

Artículo original

# INFECCIÓN POR VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO Y POR ADENOVIRUS EN UNA POBLACION DE NIÑOS COLOMBIANOS MENORES DE 3 AÑOS HOSPITALIZADOS POR INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA BAJA

<sup>1</sup>Carlos Rodríguez, <sup>2</sup>Diego Andrés Rodríguez, <sup>3</sup>Andrea Cárdenas, <sup>4</sup>Ivonne Quilaguy, <sup>5</sup>Leidy Mayorga, <sup>6</sup>Luz Falla, <sup>7</sup>Mónica Sossa

<sup>1</sup> Neumólogo pediatra – MSc. Departamento de Pediatría Universidad Nacional de Colombia

<sup>2</sup> Médico - Fundación Hospital de la Misericordia

<sup>3</sup> Terapeuta respiratoria, Fundación Hospital de la Misericordia

<sup>4</sup> Terapeuta respiratoria, Fundación Hospital de la Misericordia

<sup>5</sup> Terapeuta respiratoria, Fundación Hospital de la Misericordia

<sup>6</sup> Terapeuta respiratoria, Fundación Hospital de la Misericordia

<sup>7</sup> Médica – Infectóloga. Clínica Reina Sofía

## RESUMEN

**Introducción:** la Infección Respiratoria Aguda Baja (IRAB) es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en menores de 5 años especialmente en países de bajos y medianos ingresos. Los estudios epidemiológicos del Virus Sincital Respiratorio (VSR) y adenovirus son escasos en estos países. **Métodos:** en un estudio observacional de cohorte retrospectiva, revisamos las historias clínicas de todos los pacientes hospitalizados por IRAB, positivos para VSR y/o adenovirus, entre mayo 1 de 2009 y mayo 31 de 2011. Se evaluaron las variables predictivas para enfermedad severa y para mortalidad. **Resultados:** de 3.137 niños hospitalizados por IRAB con muestras para VSR y adenovirus, se incluyeron 1.338 (42.7%) positivos para al menos uno de los dos virus. La edad menor que 6 meses (IRR: 1.92; IC 95%: 1.59-2.32;  $p < 0.001$ ), historia de enfermedad respiratoria previa (IRR: 1.84; IC 95%: 1.33-2.54;  $p < 0.001$ ), antecedente de prematuridad (IRR: 1.48; IC 95%: 1.22-1.81;  $p < 0.001$ ), antecedente de cardiopatía congénita (IRR: 1.84; IC 95%: 1.33-2.54;  $p = 0.002$ ), haber tomado la muestra de aspirado nasofaríngeo (ANF) en algún mes diferente al período de 3 meses comprendido entre marzo y mayo (IRR: 1.21; IC 95%: 1.00-1.47;  $p = 0.043$ ), y la infección mixta por VSR y adenovirus (IRR: 1.79; IC 95%: 1.34-2.39;  $p < 0.001$ ) fueron predictores independientes de enfermedad severa. El cáncer como comorbilidad fue el único predictor independiente de mortalidad (IRR: 25.87; IC 95%: 6.05-110.59;  $p < 0.001$ ). **Conclusiones:** el VSR y el adenovirus son una causa importante de IRAB en niños menores

Correspondencia: carlos\_rodriguez2671@yahoo.com; carlos2671@gmail.com

Fecha de Recepción: 15 de junio de 2012

Fecha de Aceptación: 22 de marzo de 2013

de 36 meses en la ciudad de Bogotá, especialmente en marzo, abril y mayo. Se identificaron predictores independientes de enfermedad severa y de mortalidad.

**Palabras clave:** Virus Sincital Respiratorio, Adenovirus, Infección Respiratoria Aguda, Pediatría

## RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS AND ADENOVIRUS INFECTIONS IN A POPULATION OF COLOMBIAN CHILDREN UNDER 3 YEARS HOSPITALIZED WITH ACUTE LOW RESPIRATORY INFECTION

### ABSTRACT

**Introduction:** lower acute respiratory infection (LRTI) is one of the most important causes of morbidity and mortality in children <5 years especially in low- or middle- income countries. Epidemiological studies of respiratory syncytial virus (RSV) and adenovirus are scarce in these countries. **Methods:** in a retrospective observational cohort study, we reviewed the medical records of all patients hospitalized for LRTI, RSV-positive and / or adenovirus, between May 1, 2009 and May 31, 2011. Predictors were evaluated for severe disease and mortality. **Results:** Of 3.137 children hospitalized for LRTI with RSV and adenovirus samples, were included 1.338 (42.7%) positive for at least one of the two viruses. Age <6 months (IRR: 1.92, 95% CI: 1.59-2.32,  $p < 0.001$ ), history of previous lung disease (IRR: 1.84, 95% CI: 1.33-2.54,  $p < 0.001$ ), history of prematurity (IRR: 1.48, 95% CI: 1.22-1.81,  $p < 0.001$ ), congenital heart disease (IRR: 1.84, 95% CI: 1.33-2.54,  $p = 0.002$ ), having taken the sample of nasopharyngeal aspirate in a different month 3-month period between March and May (IRR: 1.21, 95% CI: 1.00-1.47,  $p = 0.043$ ), and mixed infection with RSV and adenovirus (IRR: 1.79, 95% CI: 1.34-2.39,  $p < 0.001$ ) were independent predictors of severe disease. Cancer as a comorbidity was the only independent predictor of mortality (IRR: 25.87, 95% CI: 6.05-110.59,  $p < 0.001$ ). **Conclusions:** RSV and adenovirus are an important cause of LRTI in children under 36 months in the city of Bogotá, especially in March, April and May. We identified independent predictors of severe disease and death.

**Keywords:** Respiratory Syncytial Virus, Adenovirus, Acute Respiratory Infection, Pediatrics

### INTRODUCCIÓN

La Infección Respiratoria Aguda Baja (IRAB) es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en menores de 5 años en el mundo (1). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2002 hubo 3.88 millones de muertes por IRAB, 1.73 millones (44.5%) en menores de 5 años (2). La IRAB es causa común de morbilidad en países de altos ingresos, es un problema mayor en países de bajos y medianos ingresos (LMICs por su sigla en Inglés), en donde es la causa más frecuente de mortalidad (3). En las Américas, el 14% de las muertes en niños ocurren por IRAB, 11% en Europa y 22% en África (4). Según estimativos OMS, en 2002 en LMICs hubo 566.442 muertes por IRAB, de las cuales 203.710 (36%) ocurrieron en menores de 5 años (2). Se ha calculado que en LMICs muere un < 5 años cada 7 segundos por IRAB, usualmente neumonía (5,6).

Los virus son los principales causantes de IRAB en niños, especialmente en menores de 5 años (7). El VSR es la causa principal de IRAB en el mundo (8), y el principal patógeno viral en lactantes, especialmente en menores de 6 meses (9), se ha calculado que alrededor de 96% de los casos ocurren en niños de LMICs (10).

Otros virus responsables de IRAB en niños son: adenovirus, influenza, parainfluenza, rinovirus y metapneumovirus (11) El adenovirus se ha reportado como el segundo patógeno más frecuente después del VSR (12, 13). A diferencia de los brotes epidémicos en invierno del VSR, el adenovirus se ha aislado a lo largo de todo el año siguiendo un patrón no estacional (perenne) (14,15). Además en algunos casos producen enfermedad más severa que el VSR (9), tales como neumonía severa, ingresos a unidades de cuidados intensivos pediátrica (UCIP), necesidad de soporte ventilatorio e incluso la muerte (16,19).

La información disponible acerca de la epidemiología de estos virus en nuestro medio es escasa, su conocimiento muy importante para planificar o realizar intervenciones preventivas y/o terapéuticas, y acercarnos a la meta propuesta por la ONU de reducir en 2/3 la mortalidad de los menores de 5 años para el año 2015 (20). Adicionalmente, a pesar de que más de un virus puede ser aislado en un paciente con IRAB, es controversial si las infecciones virales mixtas causan enfermedad más severa que la producida por un virus único (21).

El objetivo del presente estudio es describir la epidemiología, las características clínicas y la severidad de una población de niños colombianos menores de 3 años hospitalizados por IRAB en quienes se aisló VSR, adenovirus, y los dos virus.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva, con muestreo no probabilístico secuencial por conveniencia de todos los niños menores de 3 años hospitalizados en el Hospital de la Misericordia (HOMI) de Bogotá por IRAB, a quienes se tomó ANF para búsqueda de VSR y adenovirus durante el período de dos años, entre mayo 1 de 2009 y mayo 31 de 2011. De las historias clínicas de los todos los pacientes positivos para VSR y/o adenovirus se obtuvo la siguiente información: fecha de ingreso, fecha de la toma del ANF, edad, diagnóstico principal al ingreso, comorbilidades, número de días con síntomas respiratorios antes del ingreso, requerimientos de oxígeno, ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátrica (UCIP), tiempo de estancia en UCIP, necesidad de intubación orotraqueal, tiempo de estancia hospitalaria, uso de antibióticos, mortalidad y necesidad de oxígeno domiciliario. Se registró si la infección era adquirida en la comunidad o nosocomial. Se consideró adquirida en la comunidad si el virus se pudo aislar durante las primeras 48 horas posteriores al ingreso, y nosocomial cuando el virus se aisló después de ese lapso.

La toma de la muestra de ANF se realizó por terapeutas respiratorias entrenadas con técnica estandarizada, se utilizó método rápido de inmunoensayo (Abbott Test Pack RSV Rapid Diagnostic Kit; Abbott, USA) para VSR y adenovirus.

El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética e investigación del HOMI. Las variables continuas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o mediana (rango intercuartilico - RIC), según sea apropiada.

Las variables categóricas se presentan como números (porcentajes). Las diferencias entre variables continuas se analizaron mediante la prueba t de student para muestras independientes o el test de Wilcoxon de rangos signados, según fuera apropiado. Las asociaciones entre variables categóricas se analizaron mediante la prueba chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, según fuera apropiado. Con el fin de obtener riesgos relativos (RR) de enfermedad severa y de muerte se ajustaron a los datos modelos de regresión de Poisson con varianza robusta. Como enfermedad severa se definió la necesidad de ingreso a la UCIP o al servicio de intermedios. Las variables predictoras que se incluyeron en los modelos de regresión de Poisson fueron: edad, comorbilidades, el mes del año en que se tomó la muestra de ANF, y tipo de infección viral (VSR, adenovirus o infección mixta VSR-adenovirus). La bondad del ajuste de los modelos de regresión de Poisson se evaluó utilizando la prueba chi-cuadrado. Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas y el nivel de significancia utilizado fue de 0,05. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico Stata 11.0.

## RESULTADOS

Del total de 3.137 niños hospitalizados por IRAB a quienes se tomó muestra de ANF para búsqueda de VSR y adenovirus, se incluyeron 1338 (42.7%) con resultados positivos para al menos uno de los dos virus. Durante los períodos 2009-2010 y 2010-2011 se detectaron 438 (32.7%) y 900 (67.3%) casos de IRAB por VSR y/o adenovirus, respectivamente. Los pacientes VSR positivos tenían edad significativamente menor que los VSR negativos (8,0 [3,0-15,0] vs. 12,0 [6,0-20,25],  $p < 0,001$ ). De forma contraria, los pacientes positivos para adenovirus tenían una edad significativamente mayor que aquellos con resultado negativo (11,0 [5,7-18,0] vs. 8,0 [3,0-15,0],  $p < 0,001$ ). La distribución por grupos de edad fue: 564 (42.2%) menores de 6 meses, 323 (24.1%) entre 7 y 12 meses, 310 (23.2%) entre 13 y 24 meses y 141 (10.5%) entre 25 y 36 meses. La mediana (RIC) del número de días con síntomas respiratorios antes del ingreso fue de 3 (2-6) días.

Al ingreso 900 (67.3%) pacientes fueron diagnosticados como bronquiolitis, 230 (17.2%) neumonía, los restantes 208 (15.5%) con diagnósticos de laringotraqueitis viral (croup), eventos que ponen en riesgo la vida de un lactante, y rinoфарингитис viral.

En cuanto a comorbilidades, 600 (44.8%) pacientes presentaban al menos una comorbilidad: 482 (36%) enfermedad respiratoria preexistente, 51 (3.8%) antecedente de prematuridad, 17 (1.3%) patología cardíaca congénita, 14 (1%) antecedente de enfermedad renal, 11 (0.8%) diagnóstico de cáncer, 3 (0.2%) desnutrición, y los restantes 22 (1.6%) otras comorbilidades.

La gran mayoría de los casos de IRAB, 1284 (96%), fueron adquiridos en la comunidad vs 53 (4%) considerados de origen nosocomial.

En el trimestre marzo, abril y mayo se presentaron 928 (69,4%) casos de IRAB, 410 (30.6%) en los 9 meses restantes. De las 1.100 infecciones por VSR, 797 (72.5%) se presentaron en marzo, abril y mayo, y 303 (27.5%) en los otros meses. De 178 infecciones únicas por adenovirus, 90 (50.6%) se presentaron en el trimestre marzo, abril y mayo, y 88 (49.4%) en los 9 meses restantes. Las infecciones mixtas (60 casos) por VSR-adenovirus, 41 (68.3%) se presentaron en el trimestre marzo, abril y mayo, y 19 (31.7%) en los otros. En la tabla 1 se describen otras variables analizadas en el

estudio, discriminando de acuerdo con la infección única por VSR, única por adenovirus, o mixta VSR-adenovirus.

En las figuras 1 y 2 se muestra el número de casos de infección por VSR y por adenovirus en cada uno de los meses del año, en cada uno de los dos períodos analizados (2009-2010 y 2010-2011).

Del total de pacientes, 1248 (93.3%) requirieron uso de oxígeno suplementario, 73 (5.5%) intubación orotraqueal, 34 (32.4%) recibieron antibióticos, y 589 (44%) oxígeno domiciliario. Presentaron enfermedad severa 336 (25.1%) pacientes que ingresaron a la UCIP o a cuidados intermedios; los pacientes con enfermedad severa tenían menor edad (1,0 [1,0-2,0] vs. 2,0 [1,0-2,0] meses,  $p < 0,001$ ), necesitaron más días de oxígeno suplementario (13,0 [9,0-18,52] vs. 7,0 [4,0-9,0],  $p < 0,001$ ), recibieron antibióticos con mayor frecuencia (191 [56,8%] vs. 243 [24,3%],  $p < 0,001$ ), mayor comorbilidades (192 [57,1%] vs. 408 [40,7%],  $p < 0,001$ ), mayor frecuencia de oxígeno domiciliario (211 [62,8%] vs. 378 [37,7%],  $p < 0,001$ ), menor probabilidad infección viral en el trimestre marzo, abril y mayo (214

TABLA 1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LAS VARIABLES ANALIZADAS EN EL ESTUDIO, ESTRATIFICANDO DE ACUERDO CON LOS PACIENTES QUE PRESENTARON INFECCIÓN POR VSR, ADENOVIRUS O INFECCIÓN MIXTA VSR-ADENOVIRUS\*

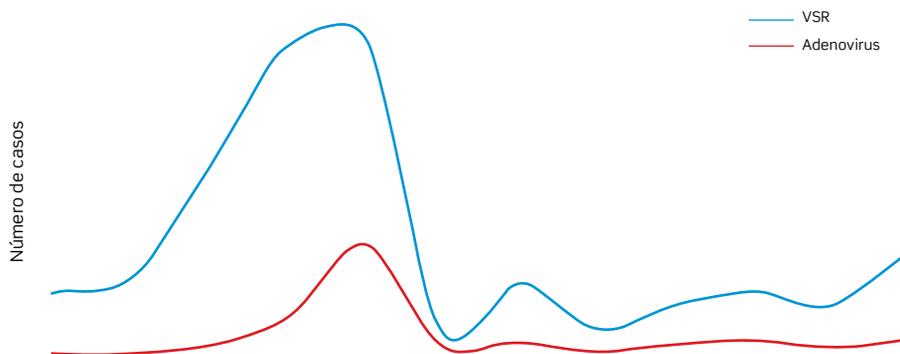
VARIABLE	INFECCIÓN POR VSR (N = 1100)	INFECCIÓN POR ADENOVIRUS (N = 178)	INFECCIÓN MIXTA VSR- ADENOVIRUS (N=60)
Edad, meses †	10.17 (3.0-15.0)	13.72 (6.0-20.25)	8.0 (4.0-14.75)
Edad menor o igual a 6 meses †	499 (45.4)	45 (25.3)	20 (33.3)
No. días con síntomas previos	3.0 (2.0-5.0)	4.0 (2.0-8.0)	4.0 (2.0-5.0)
Infección en marzo, abril o mayo	797 (72.5)	90 (50.6)	41 (68.3)
Número días hospitalización	9.0 (6.0-12.0)	8.0 (4.0-13.5)	11.0 (6.0-17.0)
Comorbilidad			
Ninguna comorbilidad	611 (55.5)	100 (56.2)	27 (45.0)
Prematuridad	44 (4.0)	5 (2.8)	2 (3.3)
Enfermedad respiratoria	391 (35.5)	65 (36.5)	26 (43.3)
Cardiopatía congénita	13 (1.2)	3 (1.7)	1 (1.7)
Desnutrición	2 (0.2)	0 (0)	1 (1.7)
Cáncer	7 (0.6)	3 (1.7)	1 (1.7)
Renal	13 (1.2)	1 (0.6)	0 (0)
Otra comorbilidad	19 (1.7)	1 (0.6)	2 (3.3)
Necesidad de oxígeno	1052 (95.6)	136 (76.4)	60 (100.0)
No. días con oxígeno	8.0 (5.0-11.0)	8.0 (4.0-15.5)	9.0 (5.0-16.7)
Necesidad de antibiótico	345 (31.4)	67 (37.6)	22 (36.7)
Oxígeno domiciliario	501 (45.5)	60 (33.7)	28 (46.7)
Infección nosocomial	37 (3.4)	12 (6.7)	4 (6.7)
Hospitalización en intermedios	237 (21.5)	36 (20.2)	25 (41.7)
No. días en intermedios	4.0 (2.0-7.0)	6.0 (3.0-9.5)	6.0 (2.5-8.5)
Hospitalización en UCIP	98 (8.9)	14 (7.9)	9 (15.0)
No. días hospitalización en UCIP	5.0 (3.0-10.0)	12.5 (7.5-27.0)	6.0 (3.5-9.5)
Intubación orotraqueal	55 (5.0)	11 (6.2)	7 (11.7)
No. días intubación orotraqueal	6.0 (3.0-12.0)	13.0 (5.0-23.0)	7.0 (3.0-9.0)
Muerte	14 (1.3)	5 (2.8)	2 (3.3)

\* VSR: Virus sincicial respiratorio.

† Las variables continuas se presentan como mediana (rango intercuartílico).

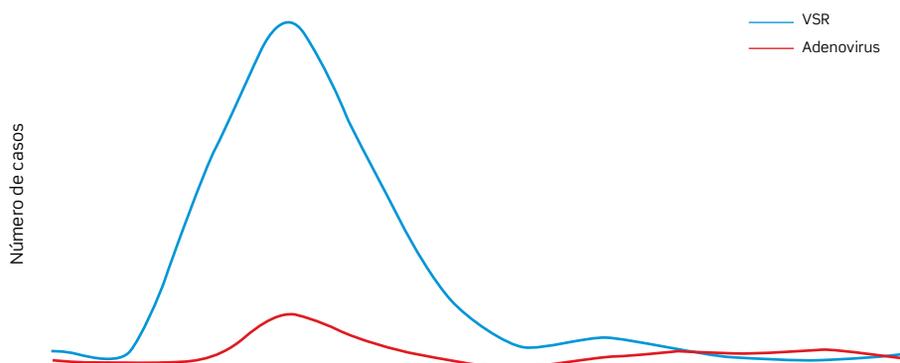
‡ Las variables categóricas se presentan como valor (porcentaje).

FIGURA 1. Número de casos de infección por virus sincitial respiratorio (VSR) y por adenovirus por mes, en el primer período de tiempo analizado\*



\* El primer período analizado (2009-2010) comprendió desde mayo 1 de 2009 a abril 30 de 2010.

FIGURA 2. Número de casos de infección por virus sincitial respiratorio (VSR) y por adenovirus por mes, en el segundo período de tiempo analizado\*



\* El segundo período analizado (2010-2011) comprendió desde mayo 1 de 2010 a mayo 31 de 2011.

[63,7%] vs. 714 [71,3%],  $p = 0,009$ ), y mayor frecuencia de infección mixta (26 [7,7%] vs. 34 [3,4%],  $p = 0,003$ ).

La tasa de mortalidad por IRAB en el periodo de 2 años de observación fue 1.6%. La edad de los pacientes que fallecieron presentó diferencias estadísticamente significativas comparada con la de aquellos que sobrevivieron (1,0 [1,0-2,0] vs. 2,0 [1,0-2,0] meses,  $p = 0,203$ ). Una mayor proporción de pacientes con cáncer fallecieron (3 [14,3%] vs. 8 [0,6%],  $p < 0,001$ ).

En la tabla 2 se pueden observar, posterior al análisis multivariado, las variables predictivas de IRAB severa

En la tabla 3 se puede apreciar que el diagnóstico de cáncer como comorbilidad fue el único predictor independiente de mortalidad en nuestra serie.

## DISCUSIÓN

El presente estudio muestra que el VSR y el adenovirus son causa importante de IRAB en niños menores de 3 años en Bogotá, especialmente en marzo, abril y mayo. Los hallazgos

sugieren comorbilidades que se asocian con formas más graves de IRAB en niños menores de 6 meses y los niños con cáncer e IRAB tienen mayor probabilidad de muerte.

Estos hallazgos pueden tener implicaciones relacionadas con la aplicación de inmunización pasiva contra VSR, al igual que en la definición de criterios de hospitalización en lactantes con infección por VSR y por adenovirus. Como la inmunización pasiva es costosa y su costo-efectividad ha sido cuestionada (22,23), es necesario identificar los grupos de alto riesgo susceptibles de obtener mayor beneficio con su aplicación. Del mismo modo, es importante establecer cuándo iniciar y discontinuar esta intervención, especialmente en LMICs.

Muchos países han elaborado directrices sobre cuándo comenzar y terminar la inmunización pasiva contra VSR; en otros países como el nuestro, estas fechas no se han establecido con precisión, recomendándose administrarla según los patrones de “estacionalidad local”, lo que en muchas ocasiones favorece su administración en cualquier

TABLA 2. PREDICTORES DE INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA BAJA (IRAB) SEVERA EN EL ANÁLISIS MULTIVARIADO

VARIABLE	INCIDENT RATE RATIO (IRR) (IC 95%)	VALOR DE P
Edad menor de 6 meses	1.92 (1.59 - 2.32)	< 0.001
Prematurez	1.48 (1.22 - 1.81)	< 0.001
Enfermedad respiratoria	1.84 (1.33 - 2.54)	< 0.001
Cardiopatía congénita	2.48 (1.40 - 4.39)	0.002
Desnutrición	1.82 (0.56 - 5.84)	0.312
Enfermedad renal	1.31 (0.66 - 2.59)	0.433
Cáncer	1.49 (0.47 - 4.68)	0.493
Otras comorbilidades	1.46 (0.63 - 3.41)	0.372
Infección mes diferente marzo-mayo *	1.21 (1.00 - 1.47)	0.043
Infección por adenovirus	1.00 (0.75 - 1.33)	0.998
Infección mixta VSR-adenovirus	1.79 (1.34 - 2.39)	< 0.001

\* Infección viral en algún mes del año diferente al período de tiempo de 3 meses comprendido entre marzo y mayo.

TABLA 3. PREDICTORES DE MORTALIDAD POR INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA BAJA (IRAB) SEVERA EN EL ANÁLISIS MULTIVARIADO

VARIABLE	INCIDENT RATE RATIO (IRR) (IC 95%)	VALOR DE P
Edad menor de 6 meses	2.07 (0.85 - 5.02)	0.106
Prematurez	1.18 (0.43 - 3.20)	0.740
Enfermedad respiratoria	2.73 (0.62 - 12.01)	0.184
Cáncer	25.87 (6.05 - 110.58)	< 0.001
Otras comorbilidades	3.63 (0.55 - 24.02)	0.180
Infección mes diferente marzo-mayo *	2.15 (0.87 - 5.35)	0.099
Infección por adenovirus	1.89 (0.57 - 6.27)	0.295
Infección mixta VSR-adenovirus	1.51 (0.27 - 8.37)	0.635

\* Infección viral en algún mes del año diferente al período de tiempo de 3 meses comprendido entre marzo y mayo.

período del año (24). Los resultados del presente estudio permiten sugerir que la inmunización pasiva para VRS en Bogotá podría iniciarse en marzo y continuarse por 3 meses; además utilizar las variables asociadas a severidad y mortalidad como criterios a tener en cuenta para definir la hospitalización de niños con IRAB.

Nuestros datos señalan que los niños VRS positivos tenían menor edad que los VRS negativos; ello concuerda con quienes señalan que los lactantes menores tienen mayor riesgo de infección por VSR (25,28). Asimismo, acorde con reportes previos (9), la menor edad fue un predictor independiente de formas más severas de infección por VSR (29,30), aunque no con mortalidad (31). Estos hallazgos pueden explicarse por disminución de la inmunidad celular y pobre respuesta de anticuerpos durante la fase aguda de la infección por VSR en niños pequeños (32,33). La mayor edad de los pacientes con adenovirus en comparación con quienes se les aisló VSR concuerda con reportes previos (13), y puede explicarse por diferencias en la inducción de la respuesta inmune entre los dos virus (34).

Acorde con investigaciones en regiones tropicales y subtropicales con lluvias estacionales (35), el presente estudio muestra que la infección VSR se asocia con las temporadas de lluvias. En efecto, observamos aumento importante de

casos de VSR en el trimestre marzo, abril y mayo, coincidente con la primera temporada de lluvias del año en la ciudad; aunque hubo ligero aumento de casos en el trimestre septiembre, octubre y noviembre en la segunda temporada de lluvias del año, sólo ocurrió en el primer período de tiempo (2009-2010). Estos resultados concuerdan con estudios que muestran que los picos de VSR, por debajo de la línea ecuatorial, son comunes en mayo (36) y con informes de vigilancia epidemiológica de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, que muestran que el VSR puede aislarse durante todo el año, hay aumento claro y abrupto de los casos a partir de la semana epidemiológica 10 y terminando hacia la semana epidemiológica 23 (37). Con respecto al adenovirus, durante los dos períodos analizados, se aisló de manera oscilante y constante durante todos los meses del año, presentando un incremento en los meses de abril y mayo, aunque mucho menor que el observado con el VSR. Este patrón de aislamiento del adenovirus es similar al reportado en otros países, (13,15,38) y en los reportes de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá (36).

No está claro el motivo de la asociación entre el aumento de IRAB, especialmente por VSR, y la temporada de lluvias en las regiones tropicales y subtropicales, se han postulado eventos relacionados con factores climáticos (39)

(ej.: aumento de la humedad absoluta), como también por cambios en comportamientos sociales y por la interacción con otras infecciones presentes en la misma temporada (8,40). Independiente de los mecanismos, este hallazgo permite predecir las epidemias y la planificación de medidas preventivas, especialmente para los niños de alto riesgo.

Nuestros hallazgos con respecto a predictores independientes de enfermedad grave son consistentes con los reportados por otros estudios (9,41). La epidemiología y la historia natural de la infección por VRS en niños con cáncer no están bien caracterizadas. Saleeby y colaboradores reportaron que los niños con cáncer tienen alto riesgo de IRAB por VRS y muerte; sugieren que la linfopenia es un factor de riesgo para enfermedad viral severa en pacientes inmunocomprometidos (42). Las tasas de mortalidad de IRAB por VRS asociadas a cáncer son variables y contradictorias. Informes en adultos con leucemia reportaron tasas de mortalidad del 83% (43), Simón y colaboradores en IRAB por VRS en niños hospitalizados con cáncer no encontraron aumento de la mortalidad (31). En el presente estudio la tasa de mortalidad por IRAB en pacientes con cáncer fue de 20% y el cáncer fue un predictor independiente de mortalidad; los diferentes grados de inmunosupresión, las pruebas diagnósticas utilizadas, y diferencias en intervenciones terapéuticas para la infección por VRS, podrían explicar las diferencias en las tasas de mortalidad (42). Nuestros hallazgos en requieren confirmación con estudios posteriores.

No está claro si las infecciones virales mixtas son más graves que las causadas por un virus único (21). Muchos estudios no han encontrado diferencias clínicas entre ellas (44,45,46), se ha descrito que las infecciones mixtas por VRS y adenovirus, no son más graves que las infecciones únicas por adenovirus (13). En contraste con estos hallazgos, en el presente estudio la infección mixta por VRS y adenovirus se asoció con mayor severidad de IRAB. Este hallazgo es consistente con lo descrito por C Calvo y colaboradores, quienes describen en pacientes con infecciones virales mixtas (la mayoría VRS-adenovirus), fiebre más alta y mayor estancia hospitalaria (11). Posibles explicaciones para estas discrepancias son diferencias en el medio ambiente, en los huéspedes, y en factores relacionados directamente con los virus (por ejemplo los serotipos) (47).

Las principales limitaciones del presente estudio son su diseño retrospectivo, la técnica utilizada para el diagnóstico de infección por VRS, y su realización con pacien-

tes hospitalizados en HOMI, de tercer nivel, considerado centro de referencia a nivel nacional. En primer lugar, por tratarse de un estudio retrospectivo es posible que haya sesgos en la validez de algunos de los datos recolectados. Sin embargo, estos se tomaron de historias clínicas electrónicas y la mayoría de las variables analizadas son variables duras, luego es poco probable que se haya comprometido de manera importante la validez de los datos. En segundo lugar, se ha reportado de baja sensibilidad de la técnica utilizada para diagnóstico de infección por VRS, especialmente en niños mayores y adultos (48). Dado que el estudio se realizó con menores de 3 años, la sensibilidad de la técnica en este grupo de edad es aceptable. En tercer lugar, el estudio se realizó en un hospital de referencia a nivel nacional y hace probable que los pacientes incluidos sean los de mayor severidad, lo que limitaría la generalización de los resultados. Sin embargo la comparabilidad de los resultados de la estacionalidad del VRS con reportes de vigilancia epidemiológica de la Secretaría de Salud con casos de todos los espectros de severidad, sugiere que los resultados del presente estudio podrían ser extrapolados a otros contextos. Por último, al igual que ocurre con todos los estudios observacionales, no se puede excluir la presencia de confusión residual, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela.

La principal fortaleza del estudio es la importante cantidad de muestras analizadas y de casos con infección por VRS, superando ampliamente el tamaño de muestra de reportes epidemiológicos similares, lo que disminuye el error aleatorio, y aumenta la precisión de las estimaciones. Adicionalmente, el haber analizado muestras de pacientes durante un periodo de 2 años permitió comparar la consistencia de las tendencias de estacionalidad del VRS entre los 2 periodos anuales analizados, lo que aumenta la confiabilidad de los hallazgos.

## CONCLUSIONES

El presente estudio muestra que el VRS y el adenovirus son una causa importante de IRAB en niños menores de 3 años en la ciudad de Bogotá, especialmente durante los meses de marzo, abril y mayo. Se identificaron predictores independientes de enfermedad severa y de mortalidad que deben ser tenidos en cuenta al momento de planificar o realizar intervenciones preventivas o terapéuticas relacionadas con la IRAB.

## REFERENCIAS

1. Costa LF, Yokosawa J, Mantese OC, et al. Respiratory viruses in children younger than five years old with acute respiratory disease from 2001 to 2004 in Uberlandia, MG, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006;101:301-306.
2. World Health Organization. Global burden of diseases estimates. <http://www.who.int/healthinfo/bodestimates/en/> (consulta: junio 28 de 2012)
3. Savitha MR, Nandeeshwara SB, Pradeep Kumar MJ, ul-Haque F, Raju CK. Modifiable risk factors for acute lower respiratory tract infections. *Indian J Pediatr* 2007; 74:477-482.
4. Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce J, Dye C. Estimates of worldwide distributions of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:25-32.
5. Nair H, Nokes D, Gessner B, Dherani M, Madhi S, Singleton R, O'Brien K, Roca A, Wright P, Bruce N, Chandran A, Theodoratou E, Sutanto A, Sedyaningih E, Ngama M, Munywoki P, Kartasasmita C, Simoes E, Rudan I, Weber M, Campbell H: Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:1545-1555.
6. Berman S. Epidemiology of acute respiratory infections in children of developing countries. *Rev Infect Dis* 1991; 13 Suppl 6:S454-462.
7. Jennings LC, Anderson TP, Werno AM, Beynon KA, Murdoch DR. Viral etiology of acute respiratory tract infections in children presenting to hospital. Role of polymerase chain reaction and demonstration of multiple infections. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:1003-1007.
8. Weber MW, Mulholland EK, Greenwood BM. Respiratory syncytial virus infection in tropical and developing countries. *Trop Med Int Health* 1998;3:268-280.
9. Langley GF, Anderson LJ. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections among infants and young children. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:510-517.
10. Nair H, Brooks WA, Katz M, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011;378:1917-1930.
11. Calvo C, García-García ML, Blanco C, Vázquez MC, Frías ME, Pérez-Breña P, Casas I. Multiple simultaneous viral infections in infants with acute respiratory tract infections in Spain. *J Clin Virol* 2008;42:268-272.
12. Baño GA, Di Lalla SE, Taffarel P, Valeri C. Virus sincicial respiratorio y adenovirus. Un estudio clínico comparativo en pacientes internados y sin factores de riesgo. *Arch Argent Pediatr* 2006;104:492-495.
13. Palomino MA, Larrañaga C, Villagra E, Camacho J, Avendaño LF. Adenovirus and respiratory syncytial virus-adenovirus mixed acute lower respiratory infections in Chilean infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:337-41.
14. Videla, C., Carballai, G., Misirlanian, A., et al. Acute lower respiratory infections due to syncytial virus and adenovirus among hospitalized children from Argentina. *Clinical and Diagnostic Virology* 1998;10:17-23.
15. Larrañaga C, Kajon A, Villagra E, Avendaño LF. Adenovirus surveillance on children hospitalized for acute lower respiratory infections in Chile (1988-1996). *J Med Virol* 2000;60:342-346.
16. Lewis PF, Schmidt MA, Lu X, Erdman DD, Campbell M, Thomas A, Cieslak PR, Grenz LD, Tsaknaris L, Gleaves C, et al. A community-based outbreak of severe respiratory illness caused by human adenovirus serotype 14. *J Infect Dis* 2009;199:1427-1434.
17. Kim YJ, Hong JY, Lee HJ, Shin SH, Kim YK, Inada T, Hashido M, Piedra PA. Genome type analysis of adenovirus types 3 and 7 isolated during successive outbreaks of lower respiratory tract infections in children. *J Clin Microbiol* 2003;41:4594-4599.
18. Wu E, Martínez V, Álvarez A, Larrañaga C, Vela H. Casos fatales de infección por adenovirus. *Rev Chil Pediatr* 1990;61:177-184.
19. Palomino MA, Larrañaga C, Avendaño LF. Hospital acquired adenovirus 7h infantile respiratory infection in Chile. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:527-553.
20. Indicadores de los Objetivos de Desarrollo del Milenio. Portada oficial de la ONU para los indicadores de los ODM. <http://millenniumindicators.un.org/unsd/mdg/Resources/Static/Products/Progress2008/MDGReport2008Es.pdf> (consulta: junio 28 de 2012).
21. Tran A, Talmud D, Lejeune B, et al. Prevalence of rotavirus, adenovirus, norovirus, and astrovirus infections and coinfections among hospitalized children in northern France. *J Clin Microbiol* 2010;48:1943-1946.
22. Kneyber MC, Moll H a, de Groot R. Treatment and prevention of respiratory syncytial virus infection. *Eur J Pediatr* 2000;159:399-411.
23. Kamal-Bahl S, Doshi J C.J. Economic Analyses of Respiratory Syncytial Virus Immunoprophylaxis in High-Risk Infants: A Systematic Review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:1034-1041.
24. Mitchell I. Respiratory syncytial virus: different criteria for palivizumab use in different areas? *South Med J* 2007;100:661-662.
25. Hall CB, Weinberg G a, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2009;360:588-598.
26. Resch B, Gusenleitner W, Müller W. The Impact of Respiratory Syncytial Virus Infection: A Prospective Study in Hospitalized Infants Younger than 2 Years. *Infection* 2002;30:193-197.
27. Herrera-Rodríguez DH, de la Hoz F, Mariño C RE. Respiratory virus in children aged less than 10 years old suffering from respiratory infection in the Hospital Militar Central in Bogota from 2000-2001. *Rev Salud Pub* 2007;9:576-586.
28. Belino-Studzińska P PK. Respiratory syncytial virus: as an etiological agent of respiratory tract infection in children and adults. *Przegl Epidemiol* 2008;62:767-775.
29. Tsolia MN, Kafetzis D, Danelatou K, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus bronchiolitis in hospitalized infants in Greece. *Eur J Epidemiol* 2003;18:55-61.
30. Simon A, Ammann R a, Wilkesmann A, et al. Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre database. *Eur J Epidemiol* 2007;166:1273-1283.
31. Giubergia DV, Martinchuk G, Moreno N, et al. Gravedad de la infección por virus sincicial respiratorio en pacientes con factores de riesgo y sin ellos. *Arch Argent Pediatr* 2004;102:330-334.
32. Queiróz DA, Durigon EL, Botosso VF, Ejzemberg

- B, Vieira SE, Mineo JR, Yamashita C, Hein N, Lopes CL, Cacharo AL SK. Immune response to respiratory syncytial virus in young Brazilian children. *Braz J Med Biol Res* 2002;35:1183-1193.
33. Welliver RC. The immune response to respiratory syncytial virus infection: friend or foe? *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2008;34:163-173.
34. Díaz PV, Calhoun WJ, Hinton KL, Avendaño LF, Gaggero A, Simon V, Arredondo SM, Pinto R, Díaz A. Differential effects of respiratory syncytial virus and adenovirus on mononuclear cell cytokine responses. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1157-1164.
35. Maffey AF, Venialgo CM, Barrero PR, et al. Nuevos virus respiratorios en niños de 2 meses a 3 años con sibilancias recurrentes. *Arch Argent Pediatr*. 2008;106:302-309.
36. Thomazelli, LM, Vieira, S, Leal A. Surveillance of eight respiratory viruses in clinical samples of pediatric patients in southeast Brazil. *Journal de Pediatria* 2007;83:422-428.
37. Secretaria de salud de Bogotá. <http://www.saludcapital.gov.co/sitios/VigilanciaSaludPublica/Boletines%20ERA/Forms/Vista%20boletines%20ERA.aspx>. (consulta: junio 11 de 2012).
38. Salvatore Barberi, Mario Barreto, Francesco La Penna, et al. Respiratory syncytial virus and adenovirus in acute lower respiratory infections in hospitalized infants and children. *Open Journal of Pediatrics* 2012; 2:31-37.
39. Lape S, Robles MB, Castañeda L, et al. Climatic factors and lower respiratory tract infection due to respiratory syncytial virus in hospitalised infants in northern Spain. *Eur J Epidemiol* 2005;20:271-276.
40. Rossi G, Medici MC, Arcangeletti MC, et al. Risk factors for severe RSV-induced lower respiratory tract infection over four consecutive epidemics. *Europ J Pediatr* 2007;166:1267-1272.
41. Simoes E a, Carbonell-Estrany X. Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(2 Suppl):S13-18.
42. El Saleeby CM, Somes GW, DeVincenzo JPGA. Risk factors for severe respiratory syncytial virus disease in children with cancer: the importance of lymphopenia and young age. *Pediatrics* 2008;121:235-243.
43. Whimbey E, Couch RBEJ. Respiratory syncytial virus pneumonia in hospitalized adult patients with leukemia. *Clin Infect Dis* 1995;21:376-379.
44. Valero N, Larreal Y, Arocha F, et al. Etiología viral de las infecciones respiratorias agudas. *Invest Clin* 2009;50:359-368.
45. Huang JJ, Huang TY, Huang MYBH, Lin KH, Jeng JE WJ. Simultaneous multiple viral infections in childhood acute lower respiratory tract infections in Southern Taiwan. *J Trop Pediatr* 1998;44:308-311.
46. Subbarao EK, Griffins JWJ. Detection of multiple viral agents in nasopharyngeal specimens yielding respiratory syncytial virus. An assessment of diagnostic strategy and clinical significance. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1989;12:327-332.
47. Therese Popow-Kraupp1,2,\* and Judith H. Aberle1. Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus Infection. *The Open Microbiology Journal*, 2011; 5 (Suppl 2-M2): 128-134.



# Beriglobina<sup>®</sup> P

Inmunoglobulina Humana Normal Subcutánea ó IM



Registro INADIMA 2005M-006120-R2

## Beriglobina<sup>®</sup> P

Mejora la calidad de vida de sus pacientes

- Terapia en hogar
- Alto perfil de seguridad
- Fácil administración
- Pacientes que presenten difícil acceso venoso
- Pacientes con reacciones adversas previas a IgIV
- Fácil aplicación para pacientes de todas las edades

