

Relación entre el subtipo del virus respiratorio sincitial y la gravedad clínica en la bronquiolitis

J.L. Neves Barreira^a, C. Fonseca^a, M.J. Cardoso^b, A. Azevedo^c y A. Bonito Vitor^a

^aDepartamento de Pediatría y ^bServicio de Microbiología y Serología. Hospital de San João.

^cServicio de Higiene y Epidemiología. Facultad de Medicina de Oporto. Portugal.

(An Esp Pediatr 2001; 54: 559-566)

Antecedentes

El virus respiratorio sincitial (VRS) es el principal agente de la bronquiolitis y presenta dos subtipos distintos (A y B). Los trabajos acerca de la relación entre el subtipo de virus y la gravedad de la enfermedad obtienen resultados discordantes.

Propósito

Analizar si el subtipo de este virus constituye una variable independiente en la gravedad clínica de la enfermedad.

Pacientes y métodos

Estudio prospectivo que incluye niños previamente sanos menores de 2 años de edad, hospitalizados por infección respiratoria por VRS durante un brote epidémico anual. Se comparan la presentación y evolución clínica, las exploraciones complementarias y la radiografía pulmonar en los pacientes infectados por los subtipos A y B de VRS. Los indicadores clínicos de gravedad incluyen el grado y duración del distrés respiratorio, la necesidad de oxígeno suplementario, la admisión en cuidados intensivos, la ventilación mecánica y la duración del ingreso hospitalario.

Resultados

De los 85 enfermos incluidos (35 mujeres, 50 varones; edad media, 4,8 \pm 4,3 meses), 59 casos pertenecían al subtipo A. Ambos grupos no se diferenciaban en cuanto a sexo, edad y antecedentes, excepto en la lactancia materna que fue menos frecuente en el subtipo B. La presentación clínica, analítica y radiológica fue semejante en los dos grupos. Los indicadores clínicos de gravedad no difirieron de forma significativa en los dos grupos. La edad por debajo de los 3 meses se asoció a mayor duración del distrés respiratorio y de la estancia hospitalaria.

Conclusión

Los resultados no apoyan la hipótesis de que la infección por el subtipo A del VRS se asocie a mayor gravedad clínica.

Palabras clave:

Bronquiolitis. Virus respiratorio sincitial (VRS). Subtipos del VRS. Indicadores de gravedad clínica.

RELATIONSHIP BETWEEN RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS SUBTYPE AND CLINICAL SEVERITY IN BRONCHIOLITIS

Background

Respiratory syncytial virus (RSV) is the most frequently implicated agent in bronchiolitis. The virus presents two antigenic subtypes (A and B). The results of studies on the relationship between viral subtype and clinical severity are conflicting.

Purpose

To evaluate whether the subtype of this virus constitutes an independent variable in the severity of clinical expression of RSV infection.

Patients and methods

We prospectively studied previously healthy children aged less than 2 years admitted for RSV infection during an epidemic season. Clinical presentation and evolution, laboratory and radiological aspects were compared in subsets of children infected with RSV subtype A or B. Clinical severity parameters included score and duration of respiratory distress, oxygen requirements, admission to the intensive care unit, mechanical ventilation and length of hospital stay.

Results

Eighty-five patients were enrolled in the study (50 boys and 35 girls; mean age 4.8 \pm 4.3 months). Fifty-nine chil-

Correspondencia: Dr. J.L. Neves Barreira.
Departamento de Pediatría. Hospital de San João.
Alameda Prof. Hernani Monteiro.
4202-451 Oporto. Portugal.
Correo electrónico: joabarreira@mail.telepac.pt

Recibido en febrero de 2001.

Aceptado para su publicación en marzo de 2001.

dren were infected with RSV subtype A. No differences were found in age, sex or antecedents but children with subtype B were less likely to have been breast-fed. Clinical presentation and laboratory and radiological findings were similar in both groups. No statistically significant differences in clinical severity parameters were found between subsets A and B. Age less than 3 months was associated with greater duration of respiratory distress and longer hospital stay.

Conclusion

The results do not support the hypothesis that subtype A infection is associated with more severe respiratory syncytial virus disease.

Key words:

Bronchiolitis. Respiratory syncytial virus. Respiratory syncytial virus subtypes. Clinical severity index.

INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis es una enfermedad infecciosa aguda de las vías respiratorias que aparece en la primera infancia y que clínicamente se caracteriza por un cuadro catarral con hiperinsuflación torácica en el contexto de una infección vírica^{1,2}. El virus respiratorio sincitial (VRS) es el agente etiológico más frecuente de esta enfermedad, responsable de entre el 50 y el 90% de los casos³. La infección primaria por el VRS se presenta en el 50% de los niños antes de los 12 meses de edad y cerca de los 2 años casi todos los niños ya han sido infectados. En más de la mitad de los casos hay progresión de la infección hacia el tracto respiratorio inferior que desencadena un cuadro de bronquiolitis o de neumonía. En la mayoría de los niños la bronquiolitis se tolera bien, tiene una duración corta e incomodidad mínima. A pesar de todo se estima que en la infección primaria por el VRS alrededor del 7% de los enfermos infectados se ven obligados a recurrir a servicios médicos y el 1% de los casos necesitan ingreso hospitalario³. Las formas más graves de la enfermedad se observan en las edades más jóvenes, y el pico de incidencia máxima de hospitalización se encuentra entre los 2 y los 5 meses de edad^{4,5}. Se sabe que los enfermos con cardiopatía congénita, enfermedad pulmonar crónica o inmunodeficiencias tienen infecciones clínicamente más graves⁶. En ausencia de factores de riesgo, la mortalidad en los enfermos ingresados es del 0,5 al 1,5%, pero cuando hay enfermedades que predisponen a infecciones graves, ésta se incrementa hasta el 3,5-5% o incluso tasas más elevadas⁷.

El VRS es un virus ribonucleico encapsulado de la familia de los *Paramyxoviridae*. Existen dos grandes grupos antigénicos que permiten su clasificación en dos subtipos distintos: A y B. Las diferencias antigénicas residen sobre todo en las glucoproteínas de superficie G, ligadas a la adhesión del virus a la membrana celular y, en menor grado, en las proteínas F, responsables por la penetración en la célula, fusión de las membranas celulares y formación de sincitios^{3,4}. En la misma epidemia es habitual en la comunidad la presencia de ambos subtipos (A y B),

aunque uno de ellos sea predominante^{8,9}. La proporción de los subtipos del VRS en los niños hospitalizados refleja la proporción encontrada en las infecciones de la comunidad y es variable de una estación a otra¹⁰. La diferencia entre los subtipos parece asociarse con las reinfecciones por el VRS que se producen a lo largo de toda la vida¹¹. Se piensa que la infección por el virus del subtipo A se asocia a una protección relativamente mayor de la infección subsiguiente por el virus del subtipo B, lo que explicaría que el subtipo A sea el predominante¹². La identificación de los dos subtipos ha llevado a la especulación de que pueda existir una relación entre la gravedad clínica de la infección y el subtipo del VRS. Este conocimiento podría tener implicaciones en el desarrollo de la vacuna anti-VRS, en la selección de tratamientos y en el pronóstico de la enfermedad. Los estudios efectuados hasta el momento son limitados y han ofrecido resultados contradictorios^{8-10,13-23}.

Este estudio ha pretendido averiguar, en los niños menores de 2 años de edad ingresados por infección respiratoria por VRS, si la evolución clínica está influida por el subtipo (A o B) de ese virus.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han seleccionado para el estudio todos los niños ingresados con edades de menos de 24 meses, diagnosticados de infección por VRS entre diciembre de 1998 y abril de 1999, período correspondiente a la mayor incidencia anual de la infección.

Se excluyeron los enfermos con enfermedades subyacentes conocidas como factores de riesgo para una evolución clínica más grave, como las enfermedades pulmonares crónicas (displasia broncopulmonar, fibrosis quística, malformaciones pulmonares), cardiopatías congénitas, inmunodeficiencias y síndromes polimalformativos. La prematuridad por sí misma no se consideró criterio de exclusión.

Se procedió a la identificación de los enfermos a través de la detección del VRS en las secreciones nasofaríngeas mediante inmunofluorescencia indirecta (Respiratory Virus Panel®, Biotrin International Ltd., Irlanda). Esta información estaba generalmente disponible en las primeras 48 horas después de la admisión y, cuando un enfermo era identificado, el investigador recogía los datos sobre las variables demográficas, antecedentes del enfermo, presentación clínica de la infección y evolución desde la admisión. En esta fase se recogieron también las informaciones sobre las exploraciones complementarias efectuadas en el ingreso, como el hemograma, la proteína C reactiva (PCR) y la radiografía de tórax. Posteriormente el enfermo era regularmente revisado por el mismo investigador hasta la fecha de alta, para completar los datos de su evolución durante el ingreso. La decisión de la necesidad de ingreso, necesidad de oxígeno suplementario o de otras actitudes terapéuticas o del momen-

to adecuado para el alta hospitalaria estaban a cargo de los médicos asistentes responsables del enfermo y, por lo tanto, no han obedecido rigurosamente a criterios uniformes. Los médicos que habían recogido los datos para el estudio no influyeron en estas decisiones.

La gravedad de la dificultad respiratoria se evaluó basándose en criterios clínicos mediante una escala elaborada para el presente estudio (tabla 1). Para sistematizar las diferentes presentaciones radiológicas todas las radiografías se clasificaron de acuerdo con la escala que se expone en la tabla 2.

Las secreciones nasofaríngeas de los enfermos se recogieron en el momento del ingreso y se analizaron posteriormente por inmunofluorescencia indirecta usando un anticuerpo monoclonal específico del subtipo A (anti-RSV-A, Argene-Biosoft, Francia) para catalogar el subtipo del VRS implicado en cada caso.

La expresión clínica de la infección por el VRS se encuadró en categorías patrón, según los datos clínicos, laboratoriales y radiológicos, como "infección aislada del tracto respiratorio", "bronquiolitis", "neumonía" y "apnea". También se valoró la presencia y la duración de la fiebre y la coexistencia del diagnóstico de otitis media aguda. La dificultad respiratoria se valoró por la gravedad clínica máxima obtenida según la escala mencionada, y por la duración durante el ingreso. También se consideraron como indicadores de gravedad clínica la necesidad y duración (en días) de oxígeno suplementario, el ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI), la ventilación mecánica y la duración total del ingreso. La utilización de broncodilatadores, la necesidad y duración de la administración de glucocorticoides o de antibióticos por vía sistémica también se analizaron, pues es probable que estén asociados, aunque de forma menos directa, con la enfermedad más grave.

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo mediante los programas Epi 2000 para Windows (CDC) y el SPSS 10.0 para Windows (SPSS Inc.). Los datos se presentan como media (desviación estándar, DE), *n* como número de casos y la proporción de éstos en la categoría correspondiente. La comparación de proporciones entre las categorías "subtipo A" y "subtipo B" se efectuó por la prueba de la Chi cuadrado (χ^2) para las características demográficas, clínicas y de laboratorio. La comparación de las variables continuas se realizó con la prueba de la U de Mann-Whitney. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Para la comparación de la gravedad clínica entre ambos subtipos, las variables continuas o categorías se dicotomizaron: se consideró enfermedad grave en el caso del enfermo alcanzar un grado 3 o superior en la escala de gravedad; en las variables continuas se definió como punto de corte la mediana de la distribución de aquellos casos en los que esa situación no era cero (p. ej., la duración de la necesidad de oxígeno sólo se comparó entre los que necesitaron oxígeno). Se calculó el riesgo relativo para

TABLA 1. Escala de evaluación de la gravedad del distrés respiratorio

0	Ausencia de dificultad respiratoria
1	Dificultad respiratoria ligera: tiraje ligero, FR < 50/min, componente obstructivo a la auscultación; sin dificultad alimentaria; sin aleteo o cianosis
2	Dificultad respiratoria moderada: tiraje moderado, FR > 50/min y < 60/min, aleteo nasal, sin cianosis, dificultad en la alimentación con pausas
3	Dificultad respiratoria intensa: tiraje global, cuadro obstructivo marcado, aleteo nasal, FR > 60/min, cianosis; gemido, rechazo del alimento; gasometría con hipoxemia e hipocapnia
4	Dificultad respiratoria muy intensa: necesidad de ventilación asistida; gasometría con hipoxemia e hipercapnia
5	Muerte

FR: frecuencia respiratoria.

TABLA 2. Radiografía pulmonar en la admisión: sistematización del aspecto radiográfico

I	Normal o hiperinsuflación ligera
II	Hiperinsuflación moderada o intensa, sin otras alteraciones evidentes
III	Refuerzo hilar o infiltrado alveolar difuso (con mayor o menor hiperinsuflación)
IV	Imágenes de condensación o atelectasia (\pm cualquiera de las alteraciones previas) o derrame pleural asociado

medir la asociación entre parámetros de gravedad y el subtipo del VRS, admitiendo que se siguieran dos cohortes (una con el subtipo A y otra con el subtipo B) a lo largo del período del ingreso. Se usó como clase de referencia el subtipo B, ya que éste se ha asociado más veces a enfermedad menos grave.

RESULTADOS

En el período del estudio fueron ingresados 99 enfermos con edad inferior a 24 meses con el diagnóstico de infección por el VRS. De estos enfermos se excluyeron 14 casos por presentar cardiopatía congénita ($n = 9$), miocardiopatía dilatada ($n = 4$) o displasia broncopulmonar ($n = 1$). Por tanto, se incluyeron en el estudio 85 enfermos, con edad media de $4,8 \pm 4,3$ meses (mediana, 3,5 meses; variación entre 5 días y 24 meses) y predominio de varones (58,8%). En relación al subtipo envuelto, se verificó que 59 (69,4%) habían sido infectados por el subtipo A y 26 (30,6%) por el subtipo B. La tabla 3 describe las características demográficas y los antecedentes relevantes en la población del estudio y compara las proporciones entre las categorías subtipo A y subtipo B. A excepción de la lactancia materna, que fue más frecuente en los enfermos infectados por el subtipo A ($p = 0,012$), no se encontraron diferencias significativas en los dos grupos para el resto de variables analizadas.

TABLA 3. Características generales de la muestra y comparación de los subtipos A y B de acuerdo con esas características

	Total (%) (n = 85)	A (%) (n = 59)	B (%) (n = 26)	p*
Sexo masculino	50 (58,8)	35 (59,3)	15 (57,6)	0,88
Edad (meses)				
< 3	38 (44,7)	27 (45,8)	11 (42,3)	
3-5,9	21 (24,7)	18 (30,5)	3 (11,5)	
6-11,9	19 (22,3)	10 (16,9)	9 (36,7)	
12-24	7 (8,3)	4 (6,8)	3 (11,5)	0,07
Edad gestacional (semanas)				
< 37	9 (11,4)	4 (7,2)	5 (21,7)	
37-39	51 (64,5)	38 (67,8)	13 (56,6)	
40-42	19 (24,1)	14 (25,0)	5 (21,7)	0,93
Peso al nacer (g)				
< 2.730	18 (23,0)	12 (21,8)	6 (26,1)	
2.730-3.080	21 (26,9)	17 (30,9)	4 (17,4)	
3.081-3.560	19 (24,3)	13 (23,6)	6 (26,1)	
> 3.560	20 (25,6)	13 (23,6)	7 (30,4)	0,97
Lactancia materna	22 (39,2)	20 (51,3)	2 (11,7)	0,012
Exposición al humo de tabaco	42 (49,4)	29 (49,1)	13 (50,0)	0,87
Atopia en familiar de primer grado	31 (36,0)	23 (38,9)	8 (30,7)	0,10
Antecedentes de síndrome de obstrucción bronquial	18 (21,1)	10 (16,9)	8 (30,7)	0,25

*Comparación de proporciones entre las categorías subtipo A y subtipo B por la prueba de χ^2 .

TABLA 4. Parámetros clínicos globales y subtipos de virus respiratorio sincitial

	Total	A	B	p*
Patrón de presentación de la enfermedad (número [%])				
Bronquiolitis	74 (87,1)	52 (88,1)	22 (84,6)	0,73
Neumonía	6 (7,0)	4 (6,8)	2 (7,7)	0,75
Infección aislada del tracto respiratorio superior	2 (2,3)	2 (3,4)	0 (0,0)	0,47
Otitis media aguda	13 (15,2)	10 (16,9)	3 (11,5)	0,49
Apneas	3 (3,5)	1 (1,7)	2 (7,7)	0,46
Fiebre				
Número (%)	39 (45,9)	29 (49,2)	10 (38,5)	0,49
Duración de la fiebre (días)**	2,0 (1,2)	1,9 (1,0)	2,3 (1,7)	0,93
Distrés respiratorio				
Número (%)	80 (94,1)	56 (94,9)	24 (92,3)	0,63
Gravedad máxima (escala) (número [%])				
Grado 0	3 (3,5)	2 (3,4)	1 (3,8)	
Grado 1	9 (10,5)	7 (11,8)	2 (7,7)	
Grado 2	39 (45,8)	30 (50,8)	9 (34,6)	
Grado 3	30 (35,3)	17 (28,8)	13 (50)	
Grado 4	3 (3,5)	2 (3,4)	1 (3,8)	
Grado 5	1 (1,1)	1 (1,7)	0 (0,0)	0,43
Duración en el ingreso (días)**	4,88 (2,79)	4,75 (2,72)	5,16 (2,99)	0,53
Duración del ingreso (días)	6,64 (3,16)	6,85 (3,19)	6,16 (3,09)	0,26

Los datos están representados como media (desviación estándar), excepto donde indicado número (%) en que se presenta el número y proporción de casos en la categoría correspondiente.

*Comparación de variables continuas por la prueba de Mann-Whitney y de variables categoriales por la prueba de χ^2 .

**Incluyendo apenas los casos en los cuales se registró este parámetro.

La presentación clínica y los datos de laboratorio y radiológicos se describen en las tablas 4 y 5. La infección se manifestaba como un cuadro clínico de bronquiolitis en 74 casos (87,1%). En 6 enfermos (7%) la expresión clínica y radiológica cumplía criterios de neumonía, sin sibilancia asociada. Tres enfermos (3,5%) fueron ingresados por apneas, los tres con una edad inferior al mes, uno de

ellos prematuro. La otitis media aguda asociada a infección por el VRS se diagnosticó en 13 enfermos (15,2%). En 2 pacientes (2,3%) el cuadro clínico correspondía a afectación del tracto respiratorio superior, sin dificultad respiratoria o apneas.

La fiebre se constató en 39 casos (45,9%) con una duración media $2,0 \pm 1,2$ días (límites, 1-6 días). La existen-

TABLA 5. Parámetros analíticos y radiológicos y subtipos de virus respiratorio sincitial

	Total	A	B	p*
Hemograma				
Leucocitos (10 ⁹ /l)*	12,4 (4,3)	12,84 (4,58)	11,38 (3,47)	0,17
Neutrófilos (10 ⁹ /l)*	5,80 (3,26)	5,87 (3,43)	5,58 (2,90)	0,57
Eosinófilos (10 ⁹ /l)*	0,13 (0,18)	0,12 (0,17)	0,14 (0,20)	0,91
Proteína C reactiva				
Positiva (> 10 mg/l) – n (%)	46 (54,1)	31 (52,1)	15 (57,6)	0,33
Valor (mg/l)**	38,3 (26,4)	41,6 (28,4)	31,5 (21,0)	0,33
Radiografía de tórax [número (%)]				
Normal o hiperinsuflación ligera	18 (22,8)	12 (21,8)	6 (25,0)	
Hiperinsuflación moderada/grave	20 (25,3)	15 (27,3)	5 (20,8)	
Refuerzo hilar o infiltración alveolar difusa	21 (26,6)	14 (25,5)	7 (29,2)	
Condensación o atelectasia	20 (25,3)	14 (25,5)	6 (25,0)	0,83

Los datos están presentados como media (desviación estándar), excepto donde indicado número (%) en que se presenta el número y proporción de casos en la categoría correspondiente.

*Comparación de variables continuas por la prueba de Mann-Whitney y de variables categoriales por la prueba de χ^2 .

**Incluyendo sólo los casos positivos.

cia de fiebre se verificó sobre todo en los enfermos con más de 3 meses de edad (riesgo relativo [RR], 2,34 [intervalo de confianza al 95%, 1,32-4,18]). La presencia de fiebre no se asoció ni con la gravedad y duración de los signos de dificultad respiratoria ni con la duración del ingreso.

Presentaron dificultad respiratoria 80 enfermos (94,1%), con una duración de $4,9 \pm 2,8$ días (límites, 1-16 días). Necesitaron oxígeno suplementario 31 pacientes (36,5%) durante $5,1 \pm 2,4$ días (límites, 1-10 días). Tres enfermos fueron ingresados en la UCI (uno por convulsiones, uno por apneas y uno por fallo respiratorio agudo con hipoxemia), y dos de ellos necesitaron ventilación mecánica (convulsiones, fallo respiratorio agudo con hipoxemia). Estos 3 casos correspondían al subtipo A. Uno de ellos desarrolló posteriormente un síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) y falleció 15 días después del ingreso.

Para el conjunto total de los casos, la duración media de ingreso fue de $6,6 \pm 3,2$ días (límites, 2-24 días).

No se encontró asociación entre el subtipo del VRS y el patrón de presentación clínica, la presencia y la duración de la fiebre o la gravedad y duración del distrés respiratorio (tabla 4).

En los exámenes de laboratorio realizados en el momento de la admisión se observó como valor medio de los leucocitos $12,38 \pm 4,28 \times 10^9/L$, con $45 \pm 17\%$ de neutrófilos. La PCR fue positiva (> 10 mg/l) en 46 enfermos (54,1%), con valor medio de $38,3 \pm 26,4$ mg/l. La presencia de fiebre se asoció no sólo a la positividad de la PCR (RR, 4,79; IC 95%, 1,43-16,46) como también a su valor absoluto ($p = 0,018$). No se registraron diferencias significativas entre los subtipos en cuanto a los parámetros de laboratorio de la admisión (tabla 5).

En las radiografías pulmonares efectuadas al ingreso, 61 enfermos (77,2%) tenían alteraciones, 21 casos (26,6%) presentaban infiltrados alveolares difusos y 20 casos (25,3%) imágenes de condensación parenqui-

matosa y/o atelectasia. No se apreciaron diferencias entre los hallazgos radiográficos y las infecciones por los subtipos del VRS (tabla 5). La presencia de imágenes de condensación/atelectasia se asoció con la positividad de la PCR ($p = 0,049$) y con la duración del ingreso ($p = 0,012$) pero no con la presencia de fiebre, la gravedad y duración del distrés respiratorio, ni con la necesidad de oxígeno.

La edad inferior a 3 meses se asoció con una duración del distrés respiratorio más prolongado (RR, 2,35; IC 95%, 1,24-4,45) y a mayor tiempo de ingreso (RR, 2,02; IC 95%, 1,08-3,76), pero no con mayor gravedad de éste (por escala) o con mayor necesidad de oxígeno. No se observó asociación de los criterios de gravedad con el sexo, la edad gestacional, el peso de nacimiento, la alimentación con leche materna, la exposición al humo del tabaco, la historia de atopia en familiares de primer grado o la historia previa de signos y síntomas compatibles con obstrucción bronquial.

En ninguno de los criterios de gravedad clínica evaluados se apreció que los enfermos infectados por uno de los subtipos presentase una expresión clínica más grave de la enfermedad (tabla 6).

DISCUSIÓN

Este estudio ha procurado evaluar el papel del subtipo del VRS como variable independiente en la gravedad del cuadro clínico asociado a la infección por este virus. Los trabajos acerca de la relación entre el subtipo de virus y la gravedad de la enfermedad han encontrado resultados discordantes. McConnochie et al¹⁴ concluyeron que el subtipo A se relaciona con enfermedad más grave. Utilizaron datos de 157 enfermos infectados por un subtipo conocido, usando valores de corte arbitrarios a partir de los cuales una variable se consideró grave. Encontraron diferencias en la presión parcial de anhídrido carbónico (PCO₂), la saturación arterial de oxígeno (SaO₂), la fre-

TABLA 6. Riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza al 95 % (IC 95 %) para las variables indicadoras de gravedad por subtipo

	Número (A/B)	A RR (IC 95%)	B* (RR)
Gravedad \leq 3 puntos de la escala	33 (19/14)	0,62 (0,37-1,03)	1
Duración del distrés respiratorio \leq 5 días	40 (26/14)	0,85 (0,54-1,34)	1
Necesidad de oxígeno	31 (17/13)	0,60 (0,4 -1,04)	1
Duración de administración de oxígeno \leq 5 días**	19 (13/6)	0,99 (0,42-2,31)	1
Glucocorticoides i.v.	52 (37/15)	1,09 (0,74-1,60)	1
Duración de tratamiento con glucocorticoides i.v. \leq 6 días***	20 (13/7)	0,75 (0,38-1,51)	1
Aminofilina	15 (11/4)	1,21 (0,43-3,45)	1
Antibióticos	45 (34/11)	1,36 (0,83-2,24)	1
Duración del tratamiento con antibióticos \leq 7 días****	19 (17/2)	3,75 (0,93-15,05)	1
Duración total del ingreso \leq 7 días	38 (29/9)	1,47 (0,82-2,64)	1

*Clase de referencia.

**Excluyendo los que no necesitaron O₂.

***Excluyendo los que no necesitaron glucocorticoides i.v.

****Excluyendo los que no necesitaron antibióticos.

cuencia respiratoria y la necesidad de ventilación mecánica. En otro estudio, Hall et al¹⁰ analizaron los subtipos implicados en la infección de 1.209 niños a lo largo de 15 años. El hecho de que los niños infectados con el subtipo A necesitasen con más frecuencia ingreso en la UCI y de ventilación mecánica se consideró indicativo de gravedad clínica de la infección. En el trabajo de Brouard et al¹⁸, que englobó 374 enfermos a lo largo de 8 epidemias consecutivas entre 1982 y 1990, algunos indicadores de gravedad como el grado del distrés respiratorio, la duración del ingreso y los valores de SaO₂ se correlacionaron con el subtipo A. Walsh et al²¹ en un estudio retrospectivo que incluyó 265 niños infectados por el VRS verificaron a través de análisis multivariante que la infección por el subtipo A se asociaba de forma independiente a enfermedad más grave, definida por un índice clínico y por parámetros fisiológicos (*odds ratio* [OR], 3,24). En los enfermos infectados por el subtipo B y sin enfermedad subyacente raramente fue necesario soporte ventilatorio y los índices de gravedad fueron significativamente más bajos.

Otros autores no encuentran diferencias en las características clínicas y en la gravedad de la infección por los subtipos del VRS. McIntosh et al¹⁷ realizaron un estudio prospectivo en 3 años que incluyó 444 niños y utilizaron un indicador de gravedad que clasificaba las situaciones en ligera, moderada y grave. No encontraron ninguna diferencia significativa entre las infecciones por los subtipos A o B. Wang et al¹⁹ tampoco hallaron diferencias en 353 niños infectados por uno de los dos subtipos del VRS durante el tiempo del ingreso hospitalario, en la admisión en la UCI y en la necesidad de ventilación mecánica. En otro trabajo, Kneyber et al²⁰ analizaron los datos de 232 niños ingresados por infección por VRS y no encontraron diferencias en los parámetros de gravedad (clínicos y fisiológicos) entre los dos subtipos.

En el presente trabajo se evaluó la evolución clínica de la infección por el VRS en niños internados con menos de 2 años de edad, sin factores de riesgo para enfermedad grave. Los prematuros se incluyeron, ya que no tenían enfermedad cardíaca o pulmonar que justificase su exclusión, porque aunque se conoce que muchas veces requieren ingresos hospitalarios prolongados, es discutible que tengan infecciones más graves en ausencia de otros factores de riesgo²⁴⁻²⁶. Es cierto que los prematuros tienen, como los lactantes hasta los 2 meses de edad, un riesgo aumentado de apneas, pero como estos últimos no se excluyeron tampoco había razones para excluir a los primeros²⁷.

En la estación anual abarcada por el presente estudio el subtipo A fue predominante (69,4%). Los enfermos infectados por los diferentes subtipos no se diferenciaban en cuanto a la edad, sexo y antecedentes. La lactancia materna fue el único antecedente que difirió significativamente entre los dos grupos. En un trabajo publicado recientemente también se observó que los enfermos infectados por el subtipo B eran menos veces amamantados que los enfermos infectados por el subtipo A²³. Considerando la lactancia materna como un factor protector para la mayoría de las infecciones y suponiendo que el subtipo B se asocia a infección menos grave, puede deducirse que los niños con lactancia artificial infectados por el subtipo B necesitan más veces ingreso hospitalario que los lactantes bajo alimentación materna.

En el presente trabajo los enfermos con menos de 3 meses de edad tuvieron dificultad respiratoria durante más tiempo e ingresos hospitalarios más prolongados. Esto sugiere que la infección tiene una expresión clínica más grave en este grupo como se conoce bien en la bibliografía⁵.

No se encontró asociación entre el subtipo del VRS y el patrón de presentación clínica, la fiebre y la duración

de ésta. La fiebre estuvo presente en un porcentaje de casos semejante al descrito por la mayoría de los autores (30-50%) pero, al contrario de lo que fue sugerido en otros trabajos, no se asoció a enfermedad más grave²⁸. En algunos estudios se encontró asociación entre la bronquiolitis y la infección por el subtipo A y entre la neumonía y la infección por el subtipo B²⁹. Se ha observado un porcentaje reducido de diagnóstico de otitis media aguda asociado a la infección por el VRS en relación a lo que está descrito en la literatura. El VRS puede ser detectado en el líquido del oído medio en casi el 75% de los enfermos infectados, pero la existencia de otitis media aguda no parece influir en la evolución clínica de la infección^{30,31}.

Los indicadores de gravedad clínica de la infección utilizados en este estudio, tales como la escala de gravedad del distrés respiratorio, la duración del mismo, la necesidad de oxigenoterapia, el ingreso en la UCI o la ventilación mecánica y la duración de la hospitalización, no presentaron diferencias significativas en los enfermos infectados por los dos subtipos (tabla 6). Lamentablemente, la saturación de oxígeno medida por pulsioximetría no fue evaluada de forma sistemática, lo que impidió que ese importante parámetro fuese utilizado como criterio de gravedad. Es importante destacar que los enfermos ingresados en la UCI y que necesitaron ventilación mecánica habían sido infectados por el subtipo A, sin apreciarse significación estadística en esta muestra. La mortalidad encontrada en el presente estudio (1,1%) se encuentra dentro de los valores descritos previamente⁷. El tratamiento con glucocorticoides por vía sistémica por períodos cortos constituyó una práctica muy frecuente en nuestro estudio (61%) siendo utilizados en todos los casos más graves, con efectos clínicos dudosos como muestran la mayoría de los estudios³². El empleo de antibióticos en más de la mitad de los enfermos (53%) no se diferencia mucho de lo descrito en otras series^{33,34} y se explica probablemente por la baja media de edad y por la relativa frecuencia de las manifestaciones radiográficas pulmonares con independencia de la hiperinsuflación.

Es cierto que no se controlan las diferencias entre los médicos que asistieron a estos niños en lo que respecta a las actitudes terapéuticas utilizadas y la decisión del alta hospitalaria, por lo que los resultados basados en estos parámetros tienen que ser observados con algunas reservas. Nótese que para esta muestra, asumiendo como clase de referencia el subtipo B, el poder estadístico para encontrar un riesgo relativo de enfermedad grave igual o superior a 1,7 es de 98,4%. Esto permite afirmar que, si existe diferencia en la gravedad clínica entre las infecciones por los dos subtipos, ésta no es demasiado acentuada y probablemente carecerá de implicaciones clínicas.

En conclusión, los resultados de este estudio no apoyan la hipótesis de que la infección por el subtipo A del VRS se asocie a una expresión clínica diferente o a mayor

gravedad y duración de la dificultad respiratoria que la infección por el subtipo B. Sin embargo, dado el tamaño de la muestra y la posibilidad de sesgo en la evaluación de la gravedad entre los observadores, estos resultados negativos tienen que ser tomados con prudencia. Diferencias clínicas más sutiles podrán ser evidentes en estudios de mayor dimensión y que incluyan parámetros clínicos y fisiológicos más objetivos. El estudio parece confirmar la idea de que la edad inferior a 3 meses constituye un factor de riesgo independiente para mayor duración de la dificultad respiratoria y mayor tiempo de hospitalización.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento a las doctoras Prof. Inês Azevedo y a M. García Fernández por su valiosa contribución en la revisión del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Welliver JR, Welliver RC. Bronchiolitis. *Pediatr Rev* 1993; 14: 134-139.
- Whol M. Bronchiolitis. En: Chernick V, Boat T, Kendig EJ, eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998; 473-484.
- Hall CB. Respiratory Syncytial Virus. En: Feigin R, Cherry J, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997: 2084-2111.
- Darville T, Yamauchi T. Respiratory syncytial virus. *Pediatr Rev* 1998; 19: 55-61.
- Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis [see comments]. *Am J Dis Child* 1991; 145: 151-155.
- Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Ray CG, Taussig LM, Lebowitz MD. Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 1135-1151.
- Welliver RC. Respiratory syncytial virus immunoglobulin and monoclonal antibodies in the prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection. *Semin Perinatol* 1998; 22: 87-95.
- Hendry RM, Talis AL, Godfrey E, Anderson LJ, Fernie BF, McIntosh K. Concurrent circulation of antigenically distinct strains of respiratory syncytial virus during community outbreaks. *J Infect Dis* 1986; 153: 291-297.
- Mufson MA, Belshe RB, Orvell C, Norrby E. Respiratory syncytial virus epidemics: variable dominance of subgroups A and B strains among children, 1981-1986. *J Infect Dis* 1988; 157: 143-148.
- Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, Long CE, McConnochie KM, Hildreth SW et al. Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. *J Infect Dis* 1990; 162: 1283-1290.
- Mufson MA, Belshe RB, Orvell C, Norrby E. Subgroup characteristics of respiratory syncytial virus strains recovered from children with two consecutive infections. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 1535-1539.
- Muelenaer PM, Henderson FW, Hemming VG, Walsh EE, Anderson LJ, Prince GA et al. Group-specific serum antibody responses in children with primary and recurrent respiratory syncytial virus infections. *J Infect Dis* 1991; 164: 15-21.

13. Monto AS, Ohmit S. Respiratory syncytial virus in a community population: circulation of subgroups A and B since 1965. *J Infect Dis* 1990; 161: 781-783.
14. McConnochie KM, Hall CB, Walsh EE, Roghmann KJ. Variation in severity of respiratory syncytial virus infections with subtype. *J Pediatr* 1990; 117: 52-62.
15. Stark JM, Fatemi SH, Amini SB, Huang YT. Occurrence of respiratory syncytial virus subtypes in hospitalized children in Cleveland, Ohio from 1985 to 1988. *Pediatr Pulmonol* 1991; 11: 98-102.
16. Anderson LJ, Hendry RM, Pierik LT, Tsou C, McIntosh K. Multi-center study of strains of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1991; 163: 687-692.
17. McIntosh ED, De SL, Oates RK. Clinical severity of respiratory syncytial virus group A and B infection in Sydney, Australia. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 815-819.
18. Brouard J, Freymuth F, Constantini S, Petitjean J, De SG, Duhamel JF. [Prevalence and clinical aspects of A and B subgroups of respiratory syncytial virus infection. Observation of 8 consecutive epidemics between 1982 and 1990]. *Arch Fr Pediatr* 1993; 50: 639-643.
19. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1995; 126: 212-219.
20. Kneyber MC, Brandenburg AH, Rothbarth PH, De GR, Ott A, Van Steensel-Moll HA. Relationship between clinical severity of respiratory syncytial virus infection and subtype. *Arch Dis Child* 1996; 75: 137-140.
21. Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB. Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. *J Infect Dis* 1997; 175: 814-820.
22. Bergstrasser E, Zbinden R, Minder C, Gnehm HE. [Severity of respiratory syncytial virus infection influenced by clinical risk factors and subtype A and B in hospitalized children]. *Klin Padiatr* 1998; 210: 418-421.
23. Imaz MS, Sequeira MD, Videla C, Veronessi I, Cociglio R, Zerbini E et al. Clinical and epidemiologic characteristics of respiratory syncytial virus subgroups A and B infections in Santa Fe, Argentina. *J Med Virol* 2000; 61: 76-80.
24. Groothuis JR, Gutierrez KM, Lauer BA. Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1988; 82: 199-203.
25. Meert K, Heidemann S, Abella B, Sarnaik A. Does prematurity alter the course of respiratory syncytial virus infection? *Crit Care Med* 1990; 18: 1357-1359.
26. Tissing WJ, Van Steensel-Moll HA, Offringa M. Risk factors for mechanical ventilation in respiratory syncytial virus infection. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 125-127.
27. Kneyber MC, Brandenburg AH, De GR, Joosten KF, Rothbarth PH, Ott A et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 331-335.
28. El-Radhi AS, Barry W, Patel S. Association of fever and severe clinical course in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1999; 81: 231-234.
29. Carballal G, Videla C, Sequeira MD, Mistchenko A, Requeijo PV, Arbiza J. Respiratory syncytial virus: changes in prevalence of subgroups A and B among Argentinian children, 1990-1996. *J Med Virol* 2000; 61: 275-279.
30. Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med* 1999; 340: 260-264.
31. Shazberg G, Revel-Vilk S, Shoseyov D, Ben-Ami A, Klar A, Hurvitz H. The clinical course of bronchiolitis associated with acute otitis media. *Arch Dis Child* 2000; 83: 317-319.
32. Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummings P, Davis RL. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: A meta-analysis [In Process Citation]. *Pediatrics* 2000; 105: E44.
33. Le Saux N, Bjornson C, Pitters C. Antimicrobial use in febrile children diagnosed with respiratory tract illness in an emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1078-1080.
34. Brand PL, Vaessen-Verberne AA. Differences in management of bronchiolitis between hospitals in The Netherlands. Dutch Paediatric Respiratory Society. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 343-347.