INFECCIÓN POR VIRUS SINCITIAL RESPIRATORIO Y SU RELACIÓN CON VALORES DE IGG EN NIÑOS CRÍTICOS

Carolina Bonilla González

Trabajo presentado como requisito para optar al título de:

Intensivista Pediatra

Director:

Diana Alejandra Ruiz

Intensivista Pediatra

Coordinadora de la UCIP H.U.C.S.R

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO

Facultad de Medicina
Programa de Cuidado Intensivo Pediátrico
Bogotá D.C., 2016

Tabla de contenido

Resumen 5
Summary 6
1. Introducción 7
2. Planteamiento del problema 8
3. Marco teórico 10
4. Justificación 20
5. Objetivos 21
5.1 Objetivo General 21
5.2 Objetivos Específicos 21
6. Metodología 22
6.1 Tipo de estudio y diseño general 22
6.2 Población objeto 22
6.3 Criterios de Selección 22
6.3.1 Criterios de inclusión 22
6.3.2 Criterios de exclusión 22
6.4 Tamaño de la muestra y muestreo 23
6.5 Variables 23
6.6 Método de recolección de la información 27
6.7 Métodos para el procesamiento de la información 28
7. Análisis estadístico 29
8. Consideraciones éticas 30
9. Cronograma 31
10. Presupuesto 32
11. Resultados 33
12. Discusión 43
13. Conclusiones 48
14. Bibliografia 49

Índice de tablas

Tabla 1. Concentración de IgG en relación con la edad 13
Tabla 2. Variables a estudio 23
Tabla 3. Presupuesto general 32
Tabla 4. Presupuesto personal 32
Tabla 5. Características de los pacientes incluidos..... 34
Tabla 6. Patología respiratoria..... 34
Tabla 7. Compromiso sistémico 35
Tabla 8. Trastornos hematológicos y endocrinológicos 36
Tabla 9. Esquema antibiótico y vasopresor utilizado 37
Tabla 10. Características generales de los pacientes incluidos de acuerdo a valores..... 37
Tabla 11. Características clínicas de los pacientes incluidos de acuerdo a valores de IgG.. 38
Tabla 12. Trastorno hematológico, endocrino y electrolítico de acuerdo a los nieves de IgG 39
Uso de antibiótico de primera y segunda línea, y vasopresores de acuerdo a los valores de IgG 40

Índice de figuras

Figura 1. Cronograma 31
Figura 2. Pacientes incluidos 33
Figura 3. Días de ventilación mecánicas de acuerdo a la categoría de IgG 41
Figura 4. Días de ventilación mecánicas de acuerdo a la categoría de IgG 41
Figura 5. Días de ventilación mecánicas de acuerdo a la categoría de IgG 42

Resumen

Antecedente:

La infección por el virus sincitial respiratorio (VSR) representa una elevada morbimortalidad, y en algunos casos necesidad de manejo en unidades de cuidado intensivo pediátrico (UCIP). La respuesta inmunológica influye de manera directa en la expresión de la severidad y pronóstico de los pacientes con infección respiratoria.

Metodología:

Estudio de una cohorte retrospectiva de pacientes con infección respiratoria grave secundaria a VSR, sin historia de inmunodeficiencia, atendidos en la UCIP del Hospital Universitario Clínica San Rafael. Se realizó análisis descriptivoglobaly de acuerdo a la categorización de las prueba de IgG.

Resultados:

De 188 pacientes que ingresaron a la UCIP, 13% presentaron infección por VSR (24), con una edad promedio de 7,3 (DE=3,6) meses. Pertenecían al sexo masculino79,83%. Se encontró que 12,5% tenían un valor de IgGbajo para su edad, 58,33% tenían valores en límite inferior y el 29,17% dentro de rangos normales para su edad. En los pacientes con IgG baja, fue mayor la presentación de choque séptico que no responde a líquidos (100 vs 92 vs 86%), la mediana de días de ventilación mecánica fue mayor (8 vs 6 vs 5 respectivamente), así como la mortalidad (67 vs 7,1 vs 0%).

Conclusión:

Nuestra serie encontró que aquellos pacientes con niveles bajos o valores en el límite inferior de IgG sérica tuvieron mayor compromiso sistémico, mayor duración de ventilación mecánica y mayor mortalidad. Se necesitan estudios prospectivos que relaciones niveles bajos de IgG con severidad y pronostico en estos pacientes con infección grave por VSR.

Palabras claves:

Virus sincitial respiratorio, inmunoglobulinas, inmunodeficiencia, hipogamaglobulineamia, unidad de cuidado intensivo pediátrico.

Summary

Background:

Respiratory Syncytial Virus(RSV) infection represents a high morbidity and mortality, and in some cases management in pediatric intensive care units (PICU). The immune response directly influences the severity and prognosis of patients with respiratory infection.

Methodology:

A retrospective study of a cohort of patients with severe RSV respiratory infection and no history of immunodeficiency was conducted in the PICU of San Rafael University Hospital Clinic. Global descriptive analysiswas performed and according to the categorization of IgG tests analysis.

Results:

Of 188 patients admitted to the PICU, 13% had RSV infection (24), with an average age of 7.3 (SD = 3.6) months; 79.83% were male. Twelve point five percent had a low value of IgG, 58.33% had a lower limit value and 29.17% within the normal range for their age. In patients with low IgG was higher septic shock unresponsive to liquids (100 vs 92 vs 86%), median days of mechanical ventilation (8 vs 6 vs 5, respectively) and mortality (67 vs 7.1 vs 0%).

Conclusion:

Our series found that patients with low levels or lower limit values of IgG had more systemic involvement, longer duration of mechanical ventilation and increased mortality. Prospective studies are needed that low levels of IgG relationships with severity and prognosis for these patients with severe RSV infection.

Keywords:

Respiratory Syncytial Virus, immunoglobulins, immunodeficiency, hipogamaglobulineamia, pediatric intensive care unit.

1. Introducción

En Colombia, la enfermedad respiratoria aguda (ERA) viral constituye un importante problema de salud pública. Siendo una de las causas más frecuentes de morbimortalidad en niños menores de 5 años. Estas infecciones respiratorias pueden ser causadas por una gran variedad de diferentes microorganismos, principialmente el Virus Sincitial Respiratorio (VSR). La infección por el VSR se presenta en todos los grupos de edad, pero predomina en los niños menores de dos años. Además de tener un alta morbimortalidad, en Bogotá, la tasa de mortalidad por VSR está alrededor del 1 a 2 %, y en niños de alto riesgo la tasa puede subir a 5%.(1)

Historicamente se ha descrito la respuesta inmunologica errática del paciente crítico frente a una noxa como un factor magnificador y de peor pronóstico. En infecciones respiratorias severas es importante identificar la respuesta inmunomoduladora que presentan los niños frente a esta, ya que la respuesta inmunológica, màsespecificamente mediada por IgG, IgM e IgA influye de manera directa en la expresión de la severidad y en el pronóstico de los pacientes con infección respiratoria. Se ha identificado durante el curso de la infección respiratoria por VSR, niveles adecuados o incluso más altos de inmunoglobulinas, como respuesta contra el germen.(2)

Este estudio será de gran importancia para el conocimiento de la epidemiología en pacientes pediátricos con infección respiratoria grave por VSR, hospitalizados en UCIP. Se espera con los resultados determinar en nuestro país las características clínicas y paraclínicas de la infección respiratoria grave causada por VSR, y su relación con niveles de Inmunoglobulina G en niños que requirieron hospitalización en la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico.

2. Planteamiento del problema

El virus Sincitial Respiratorio (VSR) es uno de los principales agentes etiológicos de la infección respiratoria aguda, y representa una de las causas más importantes de morbimortalidad infantil en el mundo, especialmente durante epidemias anuales en temporadas frías, con un rango de presentación clínica que va desde formas asintomáticas hasta la muerte. En Bogotá la tasa de mortalidad por VSR están alrededor del 1 a 2%; y en niños de alto riesgo la tasa puede subir a 5%.(1)

En el Hospital Universitario Clínica San Rafael, en el primer semestre del año 2010 y 2011, la infección por VSR tuvo una prevalencia del 52%, y fue responsable del 27% de las hospitalizaciones pediátricas del 2011. Se encontró que el tiempo de estancia hospitalaria en la unidad de cuidados intensivos fue menor a 15 días y el tiempo de ventilación mecánica fue menor a 7 días en la mayoría de los pacientes. Solo dos pacientes de todos los casos estudiados no fueron ventilados. El 57% progreso a sepsis y un 54% a shock séptico, no se reportó datos de falla multiórganica y el 11,7 % desarrolló SDRA y la mortalidad reportada fue del 2%.(2)

El paciente con VSR positivo responde a la infección a través de la generación de anticuerpos específicos de tipo IgG, IgM e IgA, que se pueden aislar a nivel plasmático o en secreciones respiratorias. Además se activa una respuesta inmune celular, mediada por células T, CD4 y T helper, a través de la producción de interferón gamma, e interleuquinas.Por lo general en los pacientes con infección por VSR, se espera que en el curso de su infección respiratoria, tengan niveles adecuados o incluso más altos de inmunoglobulinas, para responder contra el germen.(3)Inclusive se cree que la inmunidad humoral puede ser más importante en la mejora de la gravedad de la infección por VSR que en la prevención de la enfermedad en su totalidad, hay estudios que evidencian que adultos mayores que cursan con VSRcon menores títulos de inmunoglobulina G (IgG) son significativamente más propensos a desarrollar la infección por VRS de mayor severidad.(4) Lo que llevó a que en el año 2013 se iniciara la solicitud de IgGserica a los pacientes que ingresaran a la UCIP del HUCSR con estado clínico de mayor severidad.

En niños no se ha evaluado la relación existente entre los niveles de IgG sérica en pacientes con infección por VSR y los desenlaces clínicos y paraclínicos, razón por la que se presenta este estudio, para conocer los desenlaces de acuerdo a los niveles de IgG.

3. Marco teórico

Generalidades del virus Sincitial Respiratorio

El Virus Sincitial Respiratorio pertenece a la familia *Paramyxoviridae,* subfamilia *Pneumovirinae,* y dentro de ella al género *Pneumovirus.*

El VRS es un virus envuelto, de cadena ARN simple, de sentido negativo, no segmentado, a partir del cual se transcriben 10 ARNm que codifican cada uno una proteína.(5)

En su superficie tiene tres glicoproteínas, la F o proteína de fusión, la G y la SH (smallhydrophobic). El resto son 5 proteínas estructurales (dos proteínas de la matriz, M1 y M2; tres proteínas asociadas con la nucleocápside, N, P y L) y dos proteínas no estructurales (NS1 y NS2). La proteína F es responsable de la penetración del virus en la célula y de su diseminación célula a célula por fusión de las membranas celulares. La G es la proteína más grande de la envoltura viral y responsable de la adherencia viral a la célula.

La diversidad antigénica del VRS viene condicionada por los cambios en las glicoproteínas F y G por lo cualexisten dos grupos antigénicos de VRS, el A y el B

La diversidad entre los dos grupos se debe, sobre todo, a la proteína G, que entre ambos puede tener una homología en su secuencia de aminoácidos de sólo el 50% y una homología antigénica tan baja como el 5% (5, 6)

El VSR como virus RNA tiene la capacidad de reorganizar sus genes y mutar, produciendo cambios de mayor o menor magnitud en sus antígenos externos, lo que genera variantes virales que se diferencian parcial o totalmente de las conocidas por el sistema inmune del huésped lo que explica como la variabilidad entre serogrupos favorece la habilidad del virus para evadir el sistema inmune y de esta forma establecer reinfecciones en un mismo hospedero.(7-9)

Epidemiologia

El VRS es la causa más común de infección de las vías respiratorias inferiores (IVRI) en niños menores de un año.(10) En Estados Unidos, hay aproximadamente de 132.000 a

172.000 hospitalizaciones pediátricas en menores de cinco años y está aumentando en frecuencia.(11, 12) A nivel mundial, se estima que causa cerca de 34 millones de episodios de infecciones respiratorias agudas bajas en niños menores de cinco años, lo que resulta en alrededor de 3,4 millones de hospitalizaciones por año.(13)

Globalmente, se estima que causa aproximadamente el 2,3 por ciento de las muertes de recién nacidos de 0 a 27 días de edad, el 6,7 por ciento de las muertes entre los niños de 28 y 364 días de edad, y un 1,6 por ciento de las muertes en niños de uno a cuatro años de edad.(14)

El VSR es altamente contagioso y se disemina rápidamente en la comunidad durante las épocas frías del año, ocasionando brotes epidémicos Es trasmitido por secreciones contaminadas de un contacto cercano, en forma directa o por medio de fómites.(15)

Es causante de brotes estacionales en todo el mundo. En el hemisferio norte, por lo general, se producen a partir de noviembre a abril, con un pico en enero o febrero.(16) En el hemisferio sur, las epidemias invernales ocurren de mayo a septiembre, con un pico en mayo, junio o julio. En los climas tropicales y subtropicales, los brotes estacionales por lo general se asocian con la época de lluvias. Los picos epidémicos no son tan claros como en los climas templados.(17)

Fisiopatogenia

Entre uno y tres días después de la replicación en la nasofaringe, el VSR infecta el epitelio bronquiolar, se extiende hacia los neumocitos alveolares tipo 1 y 2 en el pulmón, por propagación de célula a célula o por la aspiración de las secreciones.(18) Los hallazgos patológicos del VSR incluyen necrosis de las células epiteliales, la proliferación ocasional del epitelio bronquial, la infiltración de monocitos y células T en las arteriolas bronquiales y pulmonares, y de neutrófilos entre las estructuras vasculares y las pequeñas vías aéreas.lo que hace común el hallazgo de neutrofilia en el lavado broncoalveolar. Esto conduce a la obstrucción de las vías respiratorias, atrapamiento de aire, y el aumento de la resistencia de las vías respiratorias.(19, 20)

El VSR está muy limitado al epitelio respiratorio y se elimina apicalmente en el lumen de

las vías respiratorias. En casos muy raros, puede ser recuperado de los tejidos extrapulmonares, como el hígado, el líquido cefalorraquídeo (LCR), o el líquido pericárdico. El VSR nunca ha sido aislado a partir de sangre, aunque dos informes han identificado pruebas de genoma del VSR mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en la sangre.(21, 22)

La respuesta inmune al VSR, especialmente de citoquinas y liberación de quimiocinas, es importante en la patogénesis y la gravedad de la bronquiolitis. La interleucina (IL) -8, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF), y la IL-1 beta se pueden detectar en las secreciones de las vías respiratorias de los niños infectados y los niveles de IL-6 se correlacionan con la severidad de la enfermedad. Las quimiocinas identificadas en las secreciones de las vías respiratorias de los niños incluyen ligando de quimiocina (CCL) 3 (proteína inflamatoria de macrófagos-1 [MIP-1 alfa]), CCL2 (MCP-1 [MCP-1]), CCL11 (eotaxina), y CCL5 (RANTES [reguladas en la activación, células T normales expresadas y secretadas]), pero sólo las beta-quimiocinas, particularmente proteína inflamatoria de macrófagos (MIP) -1 alfa, están asociados con la severidad. No está totalmente resuelto si las citoquinas y quimioquinas asociadas con la enfermedad grave son la causa de la enfermedad o la estimulación de una respuesta inflamatoria exagerada generada por la carga antigénica del VSR.(23)

Aspectos Inmunológicos

La respuesta del organismo frente a la infección por VSR es mediada por anticuerpos específicos y a nivel celular a cargo de las células T. Los recién nacidos cercanos al término tienen anticuerpos maternos lo cual puede reducir laprobabilidad de infección durante el primer mes de vida, posteriormente la inmunoglobulina G materna disminuye sus niveles a 300-500 mg/dl entre los 3 y 5 meses de edad generando así una hipogamaglobulinemia transitoria. Los subtipos de inmunoglobulina G1 y G3 alcanzan niveles del adulto a los 8 meses de vida y los IgG3 y 4 son mas lentos y alcanzan niveles hasta los 24 meses de edad, por otro lado la IgA al año de edad alcanza solo el 20% de los valores del adulto y la laIgM alcanza valores del adulto al año de vida.(24). Dada esta inmadurez del sistema inmunológico, se ha demostrado que en lactantes de alto riesgo la administración de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) contra VRS es eficaz para reducir la incidencia y

gravedad de la infección .(25)

Es importante conocer el estado basal de la inmunidad humoral ya que esto puede influir, como se menciono previamente, en el pronóstico y prevención de la enfermedad; se ha documentado que adultos mayores con menores títulos de inmunoglobulina G (IgG) y que a su vez cursan con VSR son significativamente más propensos a desarrollar la infección por VRS sintomático y con mayor severidad.(4)

Jolliff y colaboradores usaron la nefelometría para identificar valores normales de la inmunoglobulina G según el rango de edad, como se menciona a continuación. (26)

Tabla 1. Concentración de IgG en relación con la edad

Edad	IgG, promedio (rango), mg/dl
sangre de cordón	1,121 (636–1606)
1 mes	503 (251–906)
2 meses	365 (206–601)
3 meses	334 (176–581)
4 meses	343 (196–558)
5 meses	403 (172–814)
6 meses	407 (215–704)
7-9 meses	475 (217–904)
10-12 meses	594 (294–1,069)
1 año	679 (345–1,213)
2 años	685 (424–1,051)
3 años	728 (441–1,135)
4-5 años	780 (463–1,236)
6-8 años	915 (633–1,280)
9-10 años	1,007 (608–1,572)
Adulto	994 (639–1,349)

Adaptado de Jolliff et al. Niveles de IgG obtenidos usando nefelometría(26)

Por otro lado, el papel de la inmunidad celular contra el VSR en el ser humano no está bien definido, sin embargo, los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia combinada severa (SCID), trasplante de médula ósea alogénica quienes presentan la infección por VSR generalmente es mortal, lo que sugiere la importancia de los linfocitos T CD8 para el

control de la propagación del virus.(27)

Los niños con síndrome de Down tienen un mayor riesgo de enfermedad grave por VRS(28); existen estudios que evidencian la asociación con polimorfismos en genes de citoquinas y quimioquinas relacionadas como los son la interleucina (IL) -4 y su receptor, IL-8, IL-10, IL-13, y receptor de quimioquinas (CCR) 5.(29, 30)

Los polimorfismos genéticos en los genes relacionados con las interacciones potenciales de las células de señalización tales como Toll-like receptor (TL) -4, receptor de quimiocinas 1 (CX3CR1), proteína surfactante (SP) -A, y SP-D también se han asociado con la gravedad de la enfermedad por VRS [46-50].(31-33) Estos hallazgos tienen relevancia identificar en un futuro aquellos pacientes que tiene una mayor predisposición para la severidad de la enfermedad.

Así mismo la inmunidad humoral tiene mayor impacto en la severidad de la enfermedad debido a diferentes premisas, es conocido que las personas pueden infectarse más de una vez en la misma estación del VRS; sin embargo, las infecciones posteriores suelen ser más leves ya sea que ocurran en la misma estación o en diferentes años.(34)

La inmunidad adquirida por vía transplacentaria de anticuerpos contra el VSR no protege a los bebés contra la infección, sin embargo, los niños con altos títulos de anticuerpos por lo general tienen síntomas más leves restringidos al tracto respiratorio superior.(35) Los títulos de anticuerpos de VSR de sangre de cordón umbilical son inversamente correlacionados con el número de hospitalizaciones por VSR en menores de 6 meses.(36)

Comportamiento clínico

Las manifestaciones clínicas varían dependiendo de la edad del paciente, estado de salud, y si la infección es primaria o secundaria. Los bebés y los niños pequeños con infecciones primarias por lo general presentan IVRI (bronquiolitis o neumonía), mientras que los niños mayores y los adultos suelen tener síntomas de las vías respiratorias superiores o traqueobronquitis.(37, 38)

En los lactantes, el VSR puede causar apnea significativa a través de mecanismos

desconocidos. Se ha postulado que se puede involucrar la sensibilidad de los quimiorreceptores de la laringe y reforzar reflejo de apnea, síntoma que se presenta en hasta el 20 por ciento de los niños ingresados en el hospital con el VSR y se ha especulado que se asocia con el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL).(39, 40)

El VSR puede causar una enfermedad grave del tracto respiratorio inferior como bronquiolitis, broncoespasmos, neumonía e insuficiencia respiratoria aguda en niños, que por lo general ocurre con la infección primaria y en más de un 50% de las segundas infecciones. Aunque la gravedad de la enfermedad disminuye después de la tercera infección, incluso en adultos sanos, aproximadamente un cuarto tiene signos de infección severa que compromete incluso el tracto respiratorio inferior. Cerca de un 20% de los bebés desarrollan sibilancias asociadas al VSR durante el primer año de vida y 2 a 3% requiere hospitalización. Además, las sibilancias se producen en aproximadamente el 80% de los niños hospitalizados con bronquiolitis por VRS y el 50% de los niños con bronquiolitis ambulatoria.(37)

Varios estudios han evaluado la presencia de bacteriemia u otras infecciones bacterianas en lactantes febriles previamente sanos y niños pequeños con bronquiolitis por VSR. El riesgo de bacteriemia o meningitis entre los lactantes febriles <60 a 90 días de edad con bronquiolitis por VRS es baja (menos de 1 a 2 por ciento); el riesgo de infección del tracto urinario varía de 1 a 5 por ciento (inferior a la de los lactantes febriles sin bronquiolitis, pero no despreciable).(41)

Las asociaciones entre la infección por VSR, la inmunoglobulina E (IgE), la atopia, la reactividad de las vías respiratorias, y los episodios recurrentes de sibilancias aún se encuentran en investigación. La infección por el VSR durante la infancia parece estar correlacionada con el desarrollo posterior de hiperreactividad bronquial y sibilancias recurrentes. El estudio Tucson, una cohorte de recién nacidos, con más de 1.200 niños,iniciada entre 1980 y 1984; donde más de 900 todavía estaban siendo seguidos a los 13 años de edad, mostro que la infección por VRS en vías respiratorias inferiores (IVRI) se asoció con un mayor riesgo de sibilancias hasta los seis años, pero el riesgo disminuye con la edad y no fue significativo a los 13 años; y no se encontró una asociación entre infección respiratoria aguda baja severa y la atopia.(42)

En un meta-análisis de 15 estudios observacionales (82,008 pacientes), la hospitalización por VRS antes de los tres años de edad se asoció con un mayor riesgo de sibilancias o asma en la edad adulta (odds ratio [OR] 3,8; IC del 95% 3.2 a 4.6), pero la asociación disminuyó con la edad en el seguimiento. Se estima que el 22% de los niños hospitalizados con VSR antes de los tres años de edad desarrollan asma a los cinco años de edad.(43)

Un estudio que ha revisado la morbilidad respiratoria después de la infección por VSR en adultos jóvenes, las anomalías en las pruebas de función pulmonar (flujo-volumen espirometría) fueron más frecuentes en los adultos jóvenes que habían sido hospitalizados por VSR durante los dos primeros años de vida que entre el control sujetos que no tenían evidencia de infección por VSR (44 frente a 11% a la edad de 18 a 20 años), incluso después del ajuste para la atopia. Cuando se evaluó a los 28 años a 31 años, los que habían sido hospitalizados por VSR durante los dos primeros años tenían peor función pulmonar que los sujetos control, tanto antes como después de la terapia broncodilatadora. Esta falta de respuesta al tratamiento broncodilatador sugiere que la bronquiolitis por VSR grave de niños se asocia con una tendencia a cambios en las vías respiratorias obstructivas en adultos.(44)

Respecto a la severidad de la enfermedad, se ha encontrado factores de predisposición en niños menores de un año para infección respiratoria grave por VSR , algunos de los cuales se mencionan a continuación.(45)

- Recién nacidos pretérmino (≤34 semanas)
- Menores de 6 meses de edad al momento de la infección.
- Recién nacidos a término, pero menores de 45 días de nacidos.
- Displasia broncopulmonar.
- Fibrosis quística.
- Cardiopatías congénitas

Este grupo de pacientes requiere mayor estancia hospitalaria, ingresos a UCIP, ventilación mecánica convencional y no convencional por periodos más prolongados, y también presentan mayor tasa de mortalidad. Por lo cual a este grupo de pacientes se les deberían

implementar medidas preventivas y terapéuticas más tempranas para mejorar su evolución y pronóstico.(46, 47)

También se ha reportado la evolución severa de la infección respiratoria aguda baja por VRS en lactantes sin factores de riesgo clásicos. Existen publicaciones, en dónde asocian de manera significativa la severidad de la infección respiratoria aguda baja con la presencia del serogrupo B en los pacientes, como lo mostrado por el estudio chileno publicado en 2004, que evaluó la asociación entre los grupos A y B de VSR con la severidad clínica. Los grupos no mostraron diferencias significativas en días de hospitalización, pero el requerimiento de oxígeno fue significativamente mayor en el grupo con VSR B el cual presentó predominio de neumonías.(48)

Se ha descrito compromiso extrapulmonar en la infección respiratoria por VSR, uno de estos es el llamado "síndrome de sepsis" observado en una proporción significativa de los lactantes.(49)Dentro de las manifestaciones clínicas de dicho síndrome se puede vercompromiso miocárdico que va desde miocarditis intersticial, desarrollo de bloqueo cardíaco de segundo grado durante la enfermedad, arritmias como taquicardias supraventriculares, hipotensión, disfunción miocárdica e insuficiencia cardiovascular que requiere un grado de apoyo cardiovascularque puede oscilar entre la administración de bolos de líquido hasta el apoyo inotrópico.

Adicionalmente diferente tipos de crisis convulsivas se ha visto asociadas con la infección por VRS desde convulsiones tónico-clónicas generalizadas y focales hasta estatus epiléptico.(50, 51)Se ha visto que algunas de estas convulsiones han sido desencadenadas por hiponatremia.Otras manifestaciones neurológicas como polineuropatíaaxonal aguda y casos de encefalitis en las imágenes mediante resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones escaneo también se han descrito.(50, 52)

La hiponatremia se encontró en el 33% de los recién nacidos que requieren cuidados intensivos con infección por VRS.(53) Este fenómeno ha provocado investigaciones sobre las causas endocrinas subyacentes. Determinándose que los niveles de hormona antidiurética(ADH) son significativamente mayores en los pacientes con bronquiolitis por

VSR que en pacientes con infecciones de las vías respiratorias superiores con VRS. Los niveles más altos se encontraron en pacientes que reciben ventilación mecánica, sin embargo, no se ha determinado asociación entre los niveles de ADH y los niveles de sodio en suero; porlo cual la presencia de hiponatremia y convulsiones podrían explicarse por la administración de líquidos hipotónicos a estos pacientes durante su hospitalización.(54, 55)

Se han descrito otras manifestaciones extrapulmonares de la infección respiratoria aguda por VRS, como linfopenia trombocitopenia y conjuntivitis.(56)Todos estos datos apoyan una diseminación sistémica de VSR durante la enfermedad severa.

Diagnóstico

Esta basado en una adecuada anamnesis de la historia clínica y una alta sospecha en pacientes con características clínicas y epidemiológicas compatibles (por ejemplo, edad <12 meses, la enfermedad del tracto respiratorio inferior, temporada de invierno, conocida circulación de VSR). Sin embargo, otras infecciones virales respiratorias comparten el patrón clínico de la bronquiolitis en los niños pequeños y las características clínicas son insuficientes para distinguir de forma fiable la infección por VSR de estas infecciones.

El diagnóstico de laboratorio del VSR se realiza mediante el análisis de las secreciones respiratorias. En niños sanos, un lavado nasal por lo general proporciona el mejor rendimiento pero un hisopo nasofaríngeo o muestra de la garganta puede ser necesario si el lavado nasal no es posible. En los pacientes que están intubados o son sometidos a broncoscopia, se puede obtener un aspirado traqueal o lavado broncoalveolar.(57)

El estándar para el diagnóstico definitivo es el aislamiento del virus en las células epiteliales humanas tipo 2 (HEp-2). Estas pruebas tienen relativamente alta sensibilidad y especificidad, y son uno de los pilares del algoritmo de diagnóstico en la mayoría de los laboratorios clínicos, ya que la identificación por cultivo puede tomar de cuatro días a dos semanas. En una revisión sistemática y meta-análisis de 71 estudios, la sensibilidad agrupada de las pruebas de detección rápida de antígenos fue del 80%(IC:95%=76-83%) y la especificidad combinada fue del 97%(IC:95%= 96-98%). En el análisis de subgrupos, la sensibilidad fue mayor en los niños (81%; IC:95=78-84%%) que en los adultos (29%;

IC95%=11-48%), pero la sensibilidad agrupada en los adultos se basó en cuatro estudios (738 pacientes).(58)

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) basada en tecnologías de diagnóstico aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU. (FDA) para la detección del VSR, por lo general está diseñada como parte de un ensayo de PCR multiplex que puede detectar múltiples patógenos respiratorios, esto puede ser una alternativa al cultivo para confirmar la detección rápida de antígenos.(59)

Tratamiento

El tratamiento fundamental de los paciente con infección respiratoria grave por VSR se basa en soporte cardiovascular ya se por gestión de fluidos o vasoactivos , monitorizacion de electrolitos y manejo especifico tras el desarrollo de insuficiencia respiratoria, SDRA, choque, compromiso organico o multisistemicoy otras comorbilidades.(60-62)

4. Justificación

Las ERA representan la principal causa de morbilidad en el mundo y la causa más frecuente de utilización de los servicios de salud en todos los países.(63)Siendo los menores de 5 años el grupo poblacional con mayor riesgo de morir por ERA, fundamentalmente en los meses fríos o más lluviosos, razón por la cual tienen un gran impacto socioeconómico en los países como el nuestro en vía de desarrollo.(64)

El Sistema de Vigilancia de Infecciones Respiratorias de la Secretaria Distrital de Salud reporta el VSR como uno de los principales agentes etiológicos de la infección respiratoria aguda en pacientes pediátricos menores de 5 años. La evolución severa de la infección respiratoria aguda baja por VRS se observa tanto en lactantes con y sin factores de riesgo.(1) Existe una fuerte relación entre la respuesta inmunológica del paciente y la severidad de la presentación de los síntomas por VSR y sus respectivas complicaciones, con base en esto conocer esta respuestainmunológica podría de una u otra manera predecir la severidad,el comportamiento clínico de la enfermedad y ayudaría a entender los resultados finales de desenlaces en estos pacientes.

Esta investigación se convierte en un gran aporte para los servicios de pediatría puesto que el conocimiento de la epidemiología, las características clínicas de la infección respiratoria aguda grave y la respuesta inmunológica de los pacientes pediátricos continúa siendo uno de nuestros grandes retos teniendo en cuenta la gravedad de sus complicaciones ya que somos conscientes que un mejor conocimiento de la epidemiología local puede transformar de alguna manera, las pautas de atención médica, diagnóstico y tratamiento de los pacientes a los que en la práctica diaria nos enfrentamos.

5. Objetivos

5.1 Objetivo General

Describir las características clínicas y paraclínicas de los pacientes pediátricos con infección respiratoria gravepor Virus Sincitial Respiratorio y su relación con niveles de IgG atendidos en la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico del Hospital Universitario Clínica San Rafael de Bogotá entre enero de 2013 y julio de 2013.

5.2 Objetivos Específicos

- Establecer las características clínicas y paraclínicas de los pacientes pediátricos con infección grave por VSR

- Describir las complicaciones y mortalidad dentro del primer mes de infección en los pacientes con VSR.

- Establecer las características clínicas y paraclínicas, morbilidad y mortalidad y su relación con niveles de IgG.

6. Metodología

6.1 Tipo de estudio y diseño general

Estudio observacional descriptivo, de una cohorte histórica.

6.2 Población objeto

Pacientes pediátricos (0 a 5 años) en quienes se detectó infección por VSR por medio de IFI en la unidad de cuidado intensivo del Hospital Universitario Clínica San Rafael de la ciudad de Bogotáenero de 2013 y julio de 2013.

Los pacientes que ingresan a la UCIP del HUCSR son atendidos por un personal multidisciplinario compuesto por médicos pediatras, intensivistas pediatras, infectólogos pediatras y neumólogos pediatras.En el periodo estudiado se realizó la solicitud sistemática de los exámenes de IgG, en pacientes con evolución tórpida de su cuadro hemodinámico y/o respiratorio. Se tomó como rango de normalidad a las tablas presentadas por Jolliff et al.(26).

6.3 Criterios de Selección

6.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes en quienes requirieron atención en el Servicio de Cuidado Intensivo Pediatrico del Hospital Universitario Clinica San Rafael (HUCSR) durante el período enero de 2013 a julio de 2013.
- Pacientes con ERA y aislamiento de VSR por medio de IFI.

6.3.2 Criterios de exclusión

- Edad mayor a 5 años.
- Historia de inmunodeficiencia.
- Utilización previa de inmunoglobulina

- ERA por VSR negativo.
- Pacientes con diagnóstico de infección por VSR realizado en otra institución.

6.4 Tamaño de la muestra y muestreo

Debido a la característica descriptiva de este estudio no se realizó cálculo de tamaño de la muestra, sino que se incluyeron los participantes, que de acuerdo a los investigadores eran representativos del periodo de epidemia respiratoria.
Se realizó un muestreo no probabilístico secuencial. Se incluyeron todos los pacientes que presentaron infección causadas por VSR durante el periodo de captura de información (6 meses) en la entidad hospitalaria participante.

6.5 Variables

Se obtuvo la siguiente información de variables en cada paciente identificado en un formato estándar.

Se incluyeron:

- Variables demográficas (género, edad, sexo, exposición a cigarrillo)
- Variables clínicas (duración de hospitalización, tipo de terapia específica)
- Hallazgos de laboratorio (alteraciones hematológicas / Sistémicas)

Tabla 2. Variables a estudio.

VARIABLE	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	MEDICION	ANALISIS
EDAD	Tiempo de edad medido en años y/o meses	Cuantitativa, Continua	meses	
SEXO	Genero	Variable cualitativa nominal	0. Femenino **1.** Masculino	Análisis de Frecuencia
LARINGOTRAQUEO BRONQUIOLITIS	Paciente debuto con laringotraqueobronquiolitis	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
NEUMONIA LOBAR	Paciente presento nuemonia no multilobar	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia

NEUMONIA MULTILOBAR	Paciente presento neumoniamultilobar	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
SOSPECHA DE COINFECCIÓN BACTERIANA	Paciente tenia sospecha de coinfeccion bacteriana	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
SBO SEVERO	Pacaiente presento cuadro broncoostructivo asociado severo	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
ATELECTASIA	Paciente presneto en radiografaid e Torax Atelectasia	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
NEUMOTORAX	Paciente presento neumotorax	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
DERRAME PLEURAL	Paciente presneto Derrame pleural	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
CHOQUE SÉPTICO QUE RESPONDE A LIQUIDOS	Paceinte presento choque septico que respodne a liquidos	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
CHOQUE SÉPTICO NO RESPONDE A LIQUIDOS	Paciente presento choque septico que no responde a liquidos	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
CHOQUE OBSTRUCTIVO	Paciente presento choque obstructivo	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
CHOQUE HIPOVOLEMICO	Paciente presento choque Hipovolemico	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
CHOQUE CARDIOGENICO	Paciente presento choque cardiogenico	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
CHOQUE REFRACTARIO A CATECOLAMINAS	Paciente requirió uso de hidrocortisona	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
PARO/REANIMACION	Paciente requirió reanimacion por paro	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
HTP LEVE	Paciente presento HTP Leve	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
HTP POR CLINICA	Paciente presento por clinica	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
FALLA RENAL pRIFLE	Paciente presento falla renal RIFLE	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
S. ANEMICO TRANSFUNDIDO	Paciente presento sindromeanemico y requiriotransfusion	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
HIPOGLICEMIA	Paceintepresneto hipoglicemia	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
HIPERGLICEMIA	Paciente presneto hiperglicemia	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
PROTOCOLO DE ALUBIMINA HIPOALBUMINEMIA MODERADA	Paciente presnetohipogamaglobulinemia moderada y requirio protocolo de albumina	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
PROTOCOLO DE ALABUMINA HIPOALBUMINEMIA	Paciente presnetohipogamaglobulinemia severa y requirio	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia

SEVERA	protocolo de albumina			
TRASTORNO ELECTROLITICO	Paciente presento algun trastorno de electrolitos	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
HIPONATREMIA	Paciente presneto hiponatremia	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
HIPERNATREMIA	Paciente presnetohipernatremia	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
HIPOKALEMIA	Pacienetpresnetohipokalemia	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
HIPOCALCEMIA	Paciente presneto hipocalcemia	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
HIPOMAGNESEMIA	Paciente presento hipomagnesemia	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
SINDROME EUTIROIDEO ENFERMO	Paciente se diagnostciosidnromeeutiroideo enfermo	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
HVDA	Pacaientepresnetoalgun evento de hemorragias de viasdigetsivas altas	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
MIOCARDITIS	Paciente se le diagnostico miocarditis	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
CONJUNTIVITIS	Paciente se le diagsnotico conjuntivitis	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
CONVULSION	Paceinetpresneto episodios convulsivos	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
FUMADORES	Paciente vivia con un fumador	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
GUARDERIAS	Paciente asiste a guarderia	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
COLECHO	Paciente duerme con algun familiar	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
LEUCOCITOS	Determinación del recuento absoluto de leucocitos	Cuantitativa, Continua	Cantidad absoluta leucocitos	
NEUTROFILOS	Determinación del porcentaje de neutrófilos	Cuantitativa, Continua	Porcentaje de neutrófilos	
LINFOCITOS	Determinación del porcentaje de linfocitos	Cuantitativa, Continua	Porcentaje de neutrófilos	
MONOCITOS	Determinación del porcentaje de monocitos	Cuantitativa, Continua	Porcentaje de monocitos	
PLAQUETAS	Determinación del recuento absoluto de plaquetas	Cuantitativa, Continua	Cantidad absoluta leucocitos	
LEUCOPENIA	Cumple criterio de			

	leucopenia	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
LINFOPENIA	Cumple criterio de Linfopenia	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
TROMBOCITOSIS	Cumple criterio de trombocitosis	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
TROMBOCITOPENIA	Cumple criterio de trombocitosis	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
1ªAB AMPICILINA SULBACTAM	Paciente requirió uso de 1ª linea de AntibitoicoAmpicilianSulbactam	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
1ª AB CLARITROMICINA + AMPICILINA SULBACTAM	Paciente requirió uso de 1ª linea de AntibitoicoClaritromicina + AmpicilianSulbactam	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
1ª AB CLARITRO + AMIKA+AMPICILIAN SULBACTAM	Paciente requirió uso de 1ª linea de Antibitoicoamikacina + AmpicilianSulbactam	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
1ªAB CLINDAMICINA+ AMPICLINA SULBACTAN	Paciente requirió uso de 1ª linea de AntibitoicoAmpicilianSulbactam	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
2ªAB CEFEPIME TERCERA	Paciente requirió uso de 2ª liena de AntibioticoCefepima	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
2 AB CEFEPIME VANCOMICNA	Paciente requirió uso de 2ª liena de AntibioticoCefepima + Vancomicina	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
USO ADRENALINA	Paciente requirió uso de adrenalina	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
USO NORADRENALINA	Paciente requirió uso de noradrenalina	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
USO DOPAMINA	Paciente requirió uso de dopamina	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
USO NTG	Paciente requirió uso de nitroglicerina	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
USO MILRINONE	Paciente requirió uso de milrrinone	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
USO DOBUTAMINA	Paciente requirió uso de adrenalina	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
USO VASOPRESINA	Paciente requirió uso de vasopresina	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
INMUNOGLOBULINA G	Determinación del valor			

	IgG	Cuantitativa, Continua	Valor IgG	Chi Cuadrado
IgG NORMAL	Los niveles de IgGsericos son normales para la edad	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
IgG LIMITE INFERIOR NORMAL	Los niveles de Iggsericos son normales para la edad pero muy bajos para un pacientes en sepsis	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
IgG BAJA	Los niveles de IgGsericos son bajos para la edad	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
IgG ALTA	Los niveles de IgGsericos son bajos para la edad	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
INMUNOGLOBULINA M	Determinación del valor IgM	Cuantitativa, Continua	Valor IgG	Chi Cuadrado
IgM NORMAL	Los niveles de IgMsericos son normales para la edad	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
IgM LIMITE INFERIOR NORMAL	Los niveles de IgMsericos son normales para la edad pero muy bajos para un pacientes en sepsis	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
IgM BAJA	Los niveles de IgMsericos son bajos para la edad	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
IgM ALTA	Los niveles de IgMsericos son bajos para la edad	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
VM	Paciente requirió Ventilacion mecánica	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	Análisis de Frecuencia
DIAS DE VM	Cunatos días de VM requirió	Cuantitativa, Continua	Numero de días frVm	
FALLECE	Paciente fallece durante intervención	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si	
NUMERO DIAS EN UCIP	Numero de días de hospitalzacion en UCIP	Cuantitativa, Continua	Numero de días	
TOTAL DIAS HX	Numero de días de hospitalzaicion en UCIP	Cuantitativa, Continua	Numero de días	

6.6 Método de recolección de la información

Los participantes fueron seleccionados de la base de datos donde se ingresan todos los pacientes hospitalizados en la UCIP del HUCSR. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de infección por VSR, las historias fueron revisadas por el investigador principal y determinó si cumplían con los criterios de selección; luego se recolectó la información necesaria para llevar a cabo este estudio. Una segunda manera de captar

pacientes fue por medio de los registros de laboratorio central del HUCSR donde se solicitó la identificación de los pacientes con resultado positivo para VSR en el periodo a estudio.

Se obtuvo en una ficha diseñada en formato EXCEL v 12®, la información correspondiente a las principales características clínicas, evolución y desenlaces de todos los participantes.

Luego se evaluó los desenlaces de morbilidad, estancia hospitalaria, complicaciones y mortalidad en cada uno de los grupos.

La base de datos fue posteriormente exportada al software estadístico Stata V12.

6.7 Métodos para el procesamiento de la información

La información fue recolectada solo por la investigadora principal para evitar cualquier error en la digitación y se revisó las veces considerada pertinente, para garantizar la veracidad de la información y se evitó ingresar valores que pudieran ser considerados como datos extremos. La base de datos en Excel fue diseñada de manera que se prevengan errores en la digitación utilizando códigos para las diferentes variables, de acuerdo a lo presentado en la tabla de variables.

6.8 Control de sesgos

El sesgo de selección fue controlado utilizando los criterios de selección. También por medio de la utilización de la IFI. El sesgo de medición fue controlado utilizando instrumentos validados, y por el entrenamiento de la investigadora en el diligenciamiento de la base de datos.

7. Análisis estadístico

Se realizó una descripción de las variables demográficas y clínicas de los pacientes seleccionados para el estudio. En las variables cualitativas se utilizaron medidas de frecuencia absoluta y proporciones. En las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (promedio, mediana y moda) y medidas de dispersión (percentiles, rango o desviación estándar) de acuerdo a la distribución de los datos.

Se realizó la tabulación de las variables de acuerdo a los resultados de los valores de inmunoglobulina, presentándose análisis estratificado de la información. Se generaron tablas comparativas de la frecuencia observada de las variables de interés entre los grupos estudiados.

8. Consideraciones éticas

De acuerdo a la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, ahora Ministerio de Salud y de la Protección Social, "Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud", de acuerdo al artículo 11, este estudio es considerado como una investigación sin riesgo, ya que se trata de un estudio que "emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio".

Esta investigación se limitó a revisar las historias clínicas de los pacientes en quienes se obtuvo aislamiento de VSR atendidos en la UCIP. Se solicitó autorización de revisión de historias clínicas al Comité de Investigación del Hospital Universitario Clínica San Rafael y al Comité de Ética de la Universidad del Rosario. Los autores aseguran que no se divulgará ninguna información que logre identificar a los participantes de la investigación, y que los datos recolectados serán utilizados para cumplir con los objetivos de esta investigación.

Los autores están familiarizados y conocen los aspectos éticos para investigar en seres humanos descritos en el código de Nuremberg, reporte Belmont y declaración de Helsinski y se acogen a ellos.

9. Cronograma

Figura 1. Cronograma

Actividades	Mes										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Búsqueda de literatura											
Diseño del protocolo											
Autorización Centro de Investigación y Comité de Ética											
Recolección de datos											
Proceso de verificación y digitación de la información											
Análisis estadístico de los datos											
Generación de conclusiones e informe final											

10. Presupuesto

Tabla 3. Presupuesto general

Rubros	Fuentes		Total
	Investigador		
	Desembolsable	No desembolsable	
Personal	10.080.000		10.080.000
Software		500.000	500.000
Computador	2.800.000		2.800.000
Materiales	500.000		500.000
Otros	200.000		200.000
Material Bibliográfico		500.000	500.000
Publicación en revista indexada	1.000.000		1.000.000
Total	14.580.000	1.950.000	16.530.000

Tabla 4. Presupuesto personal

Participante	**Dedicación Horas Semana**	**Recursos**			**total**
		Propios	**Entidad**	**Meses**	
Investigador principal	6	20.000	NA	11	5.280.000
Tutor Clínico	2	100.000	NA	3	2.400.000
Tutor Metodológico	2	100.000	NA	3	2.400.000

11. Resultados

Características clínicas y demográficas

Se incluyeron188 pacientes atendidosen el periodo de enero de 2013 a julio de 2013, de los cuales 24(12,7%) tuvieron VRS positivo (figura 2).De este grupola edadpromedio fue de 7,3 (DE=3,6) meses, edad mínima de 2 y máxima de 12 meses. La mayoría de pacientes pertenecían al sexo masculino e ingresaron en el mes de mayo, otras características se presentan en la tabla 5.

Figura 2. Pacientes incluidos.

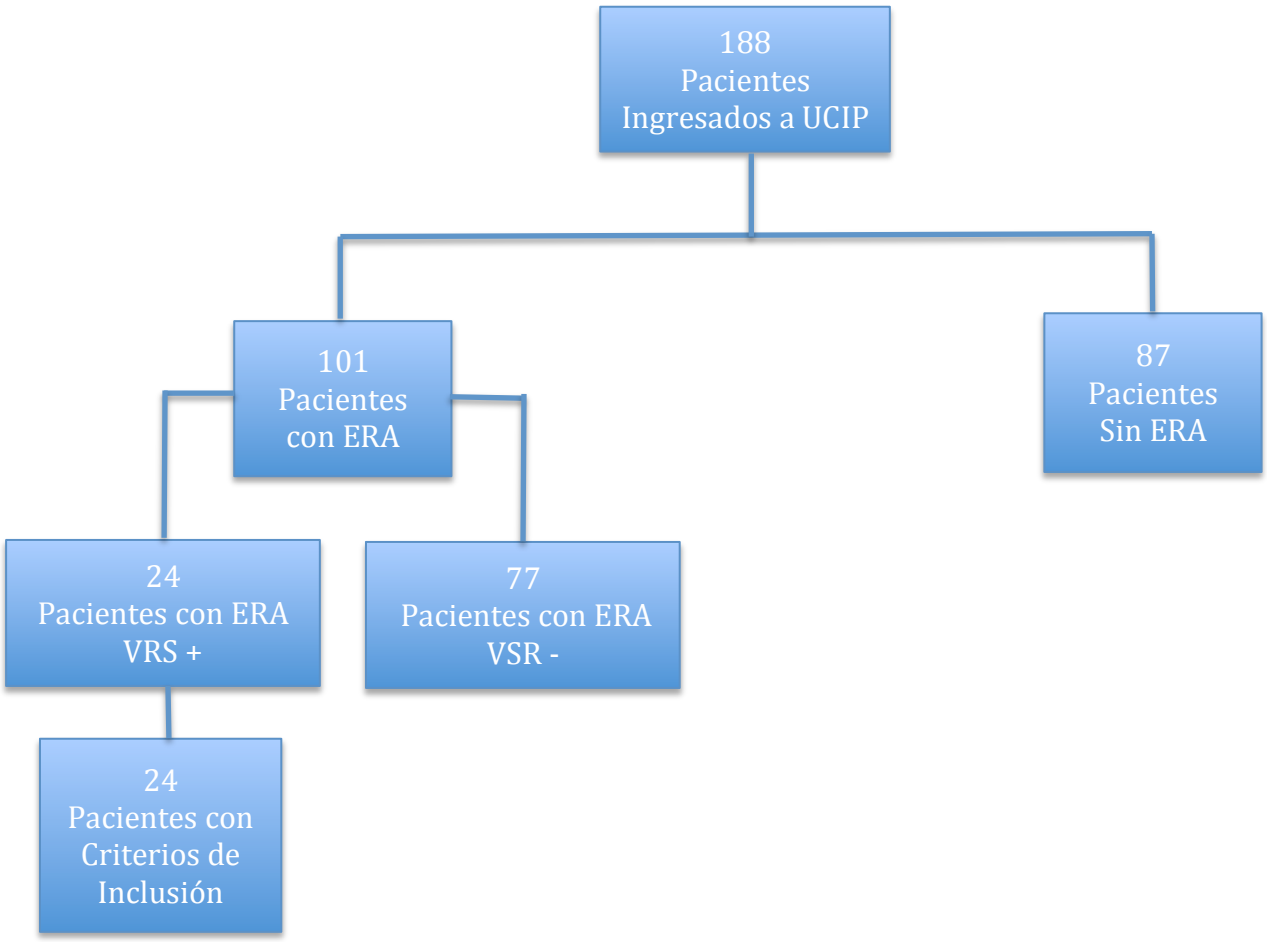


Tabla 5. Características de los pacientes incluidos

	N	%
Sexo		
Masculino	17	70,83
Femenino	7	29,17
Mes ingreso UCIP		
Febrero	3	12.50
Marzo	2	8.33
Abril	8	33.33
Mayo	11	45.83
Noxas de contagio		
Fumadores	10	41.67
Guarderías	3	12.50
Colecho	4	16.67
Antecedentes patológicos		
Bronquiolitis	7	29.17
Prematurez	5	20.83
DBP	4	16.67
Ventilación mecánica	5	20.83

Se realizó aislamiento de otros virus en 2 pacientes, Parainfluenza I y en el otro Parainfluenza III; aislamiento bacterianao estuvo presente en 4 pacientes: en un paciente se aisló en hemocultivo Klebsiella y Candidasppy en tres pacientes, en secreción orotraqueal (SOT) se aislaron Moraxellacatarrhalis, Escherichiacoli yKlebsiellaoxytoca.

En todos los pacientes se sospechó coinfección bacteriana. La patología respiratoria más frecuente fue la neumonía multilobar afectando a 62,5% (15) de los pacientes; al examen físico 5 pacientes presentaron clínica de hipertensión pulmonar, pero solo tres tuvieron resultado positivo por ecocardiograma (tabla 6). Tres pacientes presentaron de manera conjunta neumonía lobar y laringotraqueobronquiolitis, mientras que 37,5% (9) pacientes presentaron neumonía multilobar y laringotraqueobronquiolitis conjuntamente

Tabla 6. Patología respiratoria

	N	%
Neumonía multilobar	15	62.50
Laringotraqueobronquiolitis	12	50.00
Neumonia lobar	9	37.50
SDRA	8	33.33
SBO severo	5	20.83

HTP por clínica	5	20.83
HTP Leve	2	8.33
HTP Moderada	1	4.17
Traqueítis	2	8.33

Manifestaciones clínicas

Se presentaron complicaciones pulmonares como atelectasia, neumotórax y derrame pleural en 45,83%, 12,50% y 8,33% pacientes respectivamente. Todos los pacientes presentaron choque séptico, 91,67% (22)presentó choque séptico que no respondio a líquidos; y el45,8% (11) choque septico refractario a catecolaminas (tabla 7).

Tabla 7. Compromiso sistémico

	N	%
Choque séptico que no responde a líquidos	22	91.67
Choque séptico que responde a líquidos	2	8.33
Choque cardiogénico	4	16.67
Choque obstructivo	2	8.33
Choque hipovolémico	2	8.33
Choque séptico refractario a catecolaminas	11	45.83
Paro con reanimación	6	25
Falla renal (pRIFLE)	4	16.67
Conjuntivitis	3	12.5
Hemorragia de vías digestivas altas	2	8.33
Miocarditis	2	8.33
Convulsión	1	4.17

Se presentaron trastornos hidroelectrolítico en 66,6% (16) de los pacientes, siendo el principal la hipocalemia en 50% (12), seguido de hipocalcemia en 33,3% (8), hipomagnesemia en 25% (6) e hipernatremia en 8,33% (2). En orden de frecuencia los trastornos hematológicos correspondieron a síndrome anémico que requirió transfusión, linfopenia, trombocitosis y leucopenia;dentro de trastornos metabólicos, la hipoalbuminemia fue la más frecuente (tabla 8).

Tabla 8. Trastornos hematológicos y endocrinológicos.

	N	%
Trastorno hematológico		
Síndrome anémico transfundido	16	66.67
Linfopenia	9	37.50
Trombocitosis	5	20.83
Leucopenia	1	4.17
Trombocitopenia	0	0.00
CID	0	0.00
Trastorno endocrinológico		
Hipoalbuminemia	12	50
Hipoalbuminemia moderada	6	25
Hipoalbuminemia severa	6	25
Hiperglucemia	6	25
Síndromeeutiroideo enfermo	6	25
Hipoglucemia	1	4.17

CID: coagulación intravascular diseminada

Resultados inmunológicos

Los resultados de los estudios de inmunoglobulinas mostraron que en el 12,5% (3) de los pacientes, la IgGsérica se encontró por debajo del valor normal, mientras que el 58,33% (14) se encontraba en el límite inferior normal considerado como un valor bajo a lo esperado como respuesta inmunológica en una patología infecciosa severay el 29,17% (7) se encontraron dentro de rango normal. Con respecto al valor de la IgM 12,5% (3) se hallaron relativamente bajas y 8,33% (2) alta.

Tratamiento médico

El tratamiento antibiótico de primera línea más utilizado fue la combinación de claritromicina y ampicilina sulbactam, mientras que de segunda línea el más utilizado fue el cefepime en 25% (tabla 9). Con respecto a requerimiento de vasopresor, se administró adrenalina en 70,83% (17), noradrenalina en 50% (12), milrinona en 66,67% (16) y vasopresina en 16,67% (4) de los pacientes (tabla 9).

Tabla 9. Esquema antibiótico y vasopresor utilizado

	N	%
Antibiótico de primera línea		
Claritromicina+ampicilinasulbactam	16	66.67
Ampicilina sulbactam	4	16,66
Claritromicina+ampicilinasulbactam+ Amikacina	3	12.50
Clindamicina+Ampicilinasulbactam	1	4.17
Antibiótico de Segunda línea		
Cefepime	6	25.00
Cefepime+vancomicina	4	16.67
Vasopresor		
Adrenalina	17	70.83
Milrinona	16	66.67
Dopamina	14	58.33
Noradrenalina	12	50.00
Nitroglicerina	6	25.00
Vasopresina	4	16.67
Dobutamina	1	4.17

Características de acuerdo a los resultados de laIgG

Se decidió analizar las características de acuerdo a los resultados encontrados de IgG. El antecedente de guardería y colecho fue mayor en los pacientes con valores de IgG baja y IgG en el límite inferior normal (valor bajo a lo esperado como respuesta inmunológica), así como en aquellos con antecedentes patológicos como bronquiolitis, prematurez y ventilación mecánica (tabla 10).

Tabla 10. Características generales de los pacientes incluidos de acuerdo a valores de IgG

	IgG baja		**IgG Límite inferior Normal**		**IgG Normal**	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Sexo						
Femenino	1	33,33	4	28,57	2	28,57
Masculino	2	66,67	10	71,43	5	71,43
Noxas de contagio						
Fumadores	1	33,33	5	35,71	3	42,86
Guarderías	1	33,33	2	14,29	0	0

Colecho	1	33,33	3	21,43	0	0
Antecedentes patológicos						
Bronquiolitis	1	33,33	6	42,86	0	0
Prematurez	1	33,33	3	21,43	1	14,29
DBP	1	33,33	2	14,29	1	14,29
Ventilación mecánica	2	66,67	3	21,43	0	0
Patología respiratoria						
Neumonía multilobar	2	66,67	10	71,43	3	42,86
Laringotraqueobronquiolitis	1	33,3	5	35,71	2	28,57
Neumonia viral	1	33,3	4	28,57	4	57,14
SDRA	2	66,67	4	28,57	2	28,57
SBO severo	2	100	2	14,29	0	0
Traqueítis	0	0	1	7,14	1	14,29
Total	3	100	14	100	7	100

El choque séptico que no responde a líquidos se presentó en los 3 pacientes con IgG baja, en 92,86% de los pacientes con IgGlimite inferior normal y en menor proporción(85,71%) en aquellos con IgG normal; el choque refractario a catecolamina presentó un similar comportamiento (66,7% vs 50 vs 28,57%) (tabla 11).

En la tabla 12 se presenta la distribución de los diferentes trastornos hematológicos, metabolicosde los pacientes;se observa que los pacientes con IgG baja presentaron una mayor frecuencia de hipoalbuminemia moderada, transfusión debido a sindromeanemico, hipocalcemia e hipocalemia.

Tabla 11. Características clínicas de los pacientes incluidos de acuerdo a valores de IgG

	IgG baja		**IgG Límite inferior**		**IgG Normal**	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Atelectasia	1	33,33	6	42,86	4	57,14
Neumotorax	1	33,33	2	14,29	0	0
Derrame peural	0	0	1	7,14	1	14,29
Choque séptico que no responde a líquidos	3	100	13	92.86	6	85.71
Sospecha insuficiencia adrenal del paciente crítico	2	66.67	7	50,00	2	28.57

Paro con reanimación	2	66,67	4	28,57	0	0
Choque cardiogénico	1	33,33	3	21,43	0	0
Choque séptico que responde a líquidos	0	0	1	7.14	1	14.29
Choque obstructivo	0	0	2	14.29	0	0
Choque hipovolémico	0	0	2	14.29	0	0
Hemorragia de vías digestivas altas	0	0	2	14,29	0	0
Falla renal (pRiFLE)	2	66,67	2	14,29	0	0
Conjuntivitis	0	0	1	7,14	2	28,57
Miocarditis	0	0	3	21,43	0	0
Convulsión	0	0	1	7,14	0	0
Total	3	100	14	100	7	100

Tabla 12. Trastorno hematológico, metabolico y electrolítico de acuerdo a los niveles de IgG

	IgG baja		**IgG Límite inferior**		**IgG Normal**	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Trastorno hematológico						
Síndrome anémico transfundido	3	100	9	64,29	4	57,14
Linfopenia	1	33,33	7	50	1	14,29
Trombocitosis	1	33,33	1	7,14	3	42,86
Leucopenia	0	0	1	7,14	0	0
Trastorno metabolico						
Hipoalbuminemia	2	66,67	8	57,14	2	28,57
Hipoalbuminemia moderada	2	66,67	4	28,57	0	0
Hipoalbuminemia severa	0	0	4	28,57	2	28,57
Hiperglucemia	0	0	5	35,71	1	14,29
Síndromeeutiroideo enfermo	0	0	3	21,43	3	42,86
Hipoglucemia	1	33,3	0	0	0	0
Trastorno electrolítico						
Hipernatremia	0	0	2	14,29	0	0
Hipocalemia	2	66,67	7	50	3	42,86
Hipocalcemia	2	66,67	4	28,57	2	28,57
Hipomagnesemia	0	0	3	21,43	3	42,86
Total	3	100	14	100	7	100

Todos los pacientes conIgG baja requirieron antibióticos de segunda línea, mientras lo

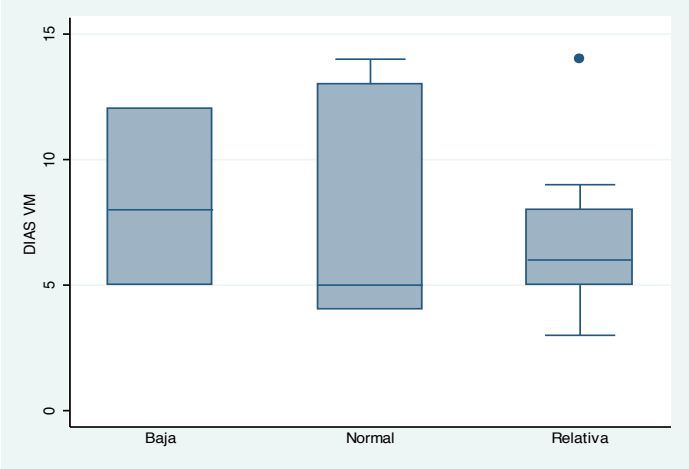
requirieron 28% de los pacientes con IgGen límite inferior normal bajo para la respuesta inmunologica esperada y 36% de los pacientes con IgG normal (tabla 13).

Tabla 13. Uso de antibiótico de primera y segundalínea, y vasopresores de acuerdo a los valores de IgG

	IgG baja		IgG Normal		IgGLímite Inferior normal	
	N	%	N	%	N	%
Antibiótico de primera línea						
Claritromicina+ampicilinasulbactam	3	100	5	71,43	8	57,14
Ampicilina sulbactam	0	0	2	28,57	3	21,43
Claritromicina+ampicilinasulbactam+ Amikacina	0	0	0	0	3	21.43
Clindamicina+Ampicilinasulbactam	0	0	1	14,29	0	0
Antibiótico de Segunda línea						
Cefepime	2	66,67	1	14,29	3	21,43
Cefepime+vancomicina	1	33,33	1	14,29	2	14,29
Vasopresor						
Adrenalina	3	100	6	85,71	8	57,14
Milrinona	3	100	3	42,86	10	71,43
Dopamina	2	66,67	5	71,43	7	50
Noradrenalina	3	100	0	0	9	64,29
Nitroglicerina	0	0	1	14,29	5	34,71
Vasopresina	1	33,33	0	0	3	21,43
Dobutamina	0	0	0	0	1	7,14
Total	3	100	14	100	7	100

Estancias

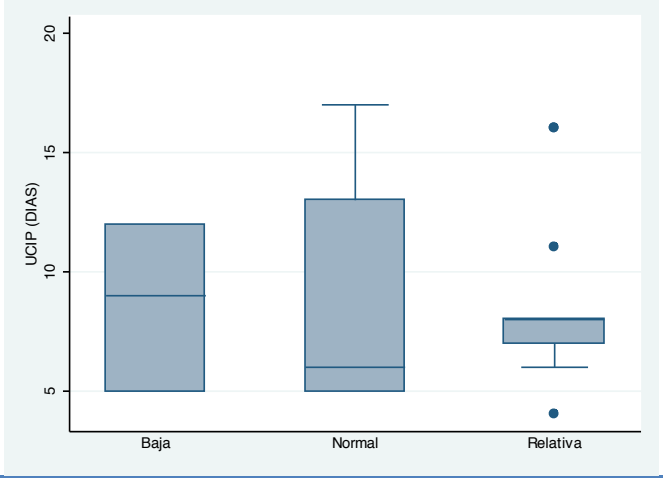
La mediana de días de ventilación mecánica fue de 6 (RIQ 5-8,5) mínimo 3 y máximo 14 días.Encontrandose que los pacientes con IgG baja mediana de 8 (RIQ=5-12), en aquellos con IgG en límite inferior normal mediana de 6 (RIQ=5-8, aquellos con resultado normal mediana de 6 (RIQ=5-8,5) (figura 3).



	N	Min	p25	p50	p75	Max
Baja	3	5	5	8	12	12
Límite Inferior Normal	14	3	5	6	8	14
Normal	7	4	4	5	13	14
Total	24	3	5	6	8,5	14

Figura 3. Días de ventilación mecánicas de acuerdo a la categoría de IgG

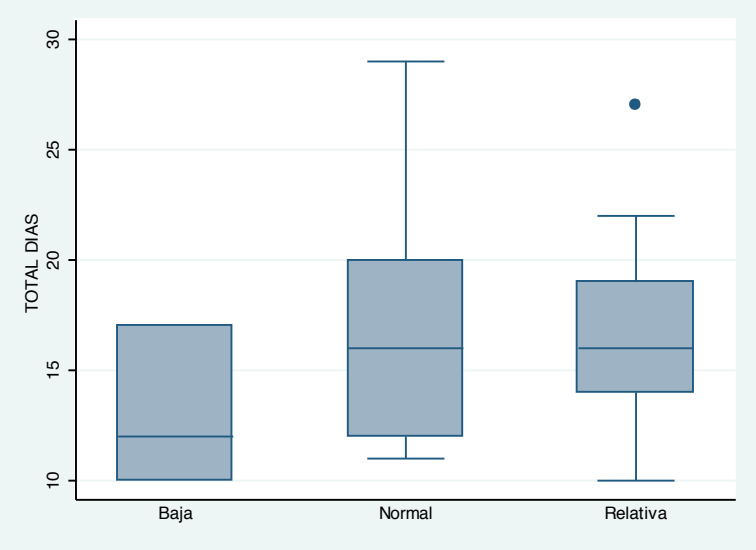
La mediana de días de estancia en UCIP estuvo en 8 (6-10) mínimo 4 y máximo 17 días; en aquellos con IgG baja, mediana de 9 (RIQ=5-12) días; en aquellos con IgG normal 6 días(6-5-13) (figura 4).



	N	Min	p25	p50	p75	Max
Baja	3	5	5	9	12	12
Límite Inferior Normal	13	4	7	8	8	16
Normal	7	5	5	6	13	17
Total	24	4	6	8	10	17

Figura 4. Días de ventilación mecánicas de acuerdo a la categoría de IgG

La mediana de días de estancia hospitalaria estuvo en 16 (RIQ=13-19) mínimo 10 y máximo 29 días, con una mediana de 12(RIQ=10-17) días de estancia para aquellos con IgG baja, la mediana de días de estancia en aquellos con IgGlímite inferior normal fue de 16 (RIQ=14-19) y normal de 16 (RIQ=12-20) (figura 5).



	N	Min	p25	p50	p75	Max
Baja	3	10	10	12	17	17
Límite Inferior Normal	13	10	14	16	19	27
Normal	7	11	12	16	20	29
Total	24	10	13	16	19	29

Figura 5. Días de ventilación mecánicas de acuerdo a la categoría de IgG

Mortalidad

La mortalidad ocurrió en 1,5% (3/188) de los pacientes hospitalizados en la UCIP en el tiempo del estudio; y se presentó en 12,5% (3/24) de los pacientes con diagnóstico de infección por VSR que requirieron hospitalización en UCIP. Dos pacientes que fallecieron, presentaron niveles de IgG baja, mientras que el otro paciente presentó IgG en límite inferior de la normalidad.

12. Discusión

A nivel mundial, la IRA baja es una de las causas principales de mortalidad en la niñez y se cree que el VSR es el patógeno viral más importante en niños pequeños; se estima que 33.8 millones de nuevos episodios de infecciones respiratorias agudas bajas asociada al VRS se produjeron en todo el mundo en los niños menores de 5 años en el 2005, y al menos 3.4 millones de estos episodios requirieron ingreso hospitalario. Aunque sabemos que la incidencia y la mortalidad pueden variar considerablemente de un año a otro en un mismo entorno, se estimó que 66.000 a 199.000 niños menores de 5 años murieron a causa de infección respiratoria aguda baja por VSR en el año 2005, y el 99% de estas muertes se presentaron en países en desarrollo.(65)

Estudios realizados en Latinoamérica por Straliotto y col y Bello y col, muestran una prevalencia de 27.8% y 54% respectivamente de infección de VSR en UCIP. En un estudio previo realizado en Hospital Militar Central de Colombia con población pediátrica en menores de 10 años, se demostró una prevalencia del 27%. En el estudio realizado durante el 2010 en esta institución, la prevalencia del VSR fue del 35% para el primer semestre del año 2010 y de 52% para el primer semestre del año 2011.(2, 66-69)

En esta nueva revisión la prevalencia fue mucho menor, del 12,7%, esto posiblemente explicado por el plan de contigencia institucional del pico epidemiológico que implementó medidas preventivas, identificación temprana de los pacientes en riesgo de complicación, e instauración rápida de tratamientos protocolizados, disminuyendo así la necesidad de ingreso a UCIP, logrando que los pacientes mantuvieran un mejor estado clínico durante la estancia en urgencias y hospitalización. Por otro lado es posible que las medidas preventivas implementadas por la Secretaria Distrital de Salud contra la infección H1N1, presentadas desde el 2010, tuvieran un impacto en la disminución de la transmisión de otros virus en la población pediátrica.

El VSR en Bogotá, a diferencia de otros países con estaciones, se presenta una mayor circulación en el mes de abril y los meses adyacentes (primer periodo de lluvias y mayor

humedad relativa) con un patrón de periodicidad estacional,(70, 71) coincidiendo con el periodo de recolección de datos de nuestro estudio.

Existen pocos estudios realizados en nuestro país, en población pediátrica, que describan el compromiso del VSR en los pacientes críticamente enfermos, lo que dificulta un conocimiento de la caracterización de esta población. Se observa que las características de los pacientes incluidos en esta investigación se asemejan a lo reportado en otras series, como es el antecedente de bronquiolitis, prematurez, displasia broncopulmonar y ventilación mecánica previa; también se encontró una mayor presentación en el sexo masculino; complicaciones comunes también estuvieron presentes como linfopenia, trombocitosis, leucopenia e hipoalbuminemia.

Al analizar las características clínicas de nuestros pacientes, encontramos que todos con diagnóstico de VSR positivo presentaron choque séptico. El 91,67% (22) presentó choque séptico que no respondió a líquidos, y el 45.83% (11) choque séptico refractario a catecolaminas por lo que requirieron inicio de vasopresores y corticoide IV, evidenciando una gran severidad del cuadro y compromiso sistémico. Un hallazgo importante en estos pacientes, es que todos los que presentaron choque séptico y murieron presentaron además una respuesta inmunológica errática.

En todos los pacientes incluidos se sospechó coinfección bacteriana, aunque solo se encontró aislamiento en 4 pacientes, equivalente al 16,6%. Todos recibieron tratamiento antimicrobiano, esto con base en la clínica y severidad del cuadro presentado; se utilizó como tratamiento de primera línea la combinación de claritromicina yampicilina sulbactam, con la finalidad de lograr una amplia cobertura contra los probables patógenos bacterianos típicos y atípicos para el grupo etario. El escalamiento se realizó con base en la clínica y paraclínicos al no mejorar el cuadro, 10 pacientes requirieron antibiótico de segunda línea. En uno de los pacientes con aislamiento en SOT se administró cefepime y en el paciente con hemocultivo positivo se administró la combinación de cefepime y vancomicina. Es posible que se haya presentado sobreutilización de terapia antimicrobiana, debido a la pobre respuesta clínica de los pacientes en estudio y la ausencia de métodos de mayor especificidad para aislamiento microbiológico.

Los resultados de los estudios de inmunoglobulinas mostraron que 70.83% (N:17) de los pacientes presentaron valores de IgG alterados, de estos 3 mostraron valores bajos de acuerdo a las tablas de referencia y 58,33% (14) se encontraron en límites inferiores muy por debajo del valor esperado para la clínica y la severidad del cuadro infeccioso.

El antecedente de guardería y colecho fue mayor en los pacientes con valores de IgG baja y en límite inferior, así como en aquellos con antecedentes patológicos como bronquiolitis, prematurez y ventilación mecánica. El choque séptico que no responde a líquidos se presentó en todos los pacientes con IgG baja, en 92,86% de los pacientes con IgG en el límite inferior y en menor proporción (85,71%) en aquellos con IgG normal; el choque refractario a catecolaminas presentó un comportamiento similar (66,7% vs 50 vs 28,57%)

Nuestra comprensión actual de la respuesta del huésped al VRS en los seres humanos sigue siendo rudimentaria porque la mayoría de las observaciones se han realizado en modelos animales, que no reflejan adecuadamente el curso de la infección humana.(72) La respuesta del huésped a la infección inicial por VSR se basa en efectores celulares y moleculares del sistema inmune innato, el reconocimiento de patrones moleculares asociados al VSR estimula la producción de citoquinas proinflamatorias tales como factor de necrosis tumoral, y activa los componentes de la cascada del complemento. Los anticuerpos naturales, representados por las inmunoglobulinas circulantes en individuos sanos no inmunizados; promueven la eliminación de sustancias patógenas de la circulación y previenen la diseminación de VSR. La incapacidad de regular la respuesta inflamatoria iniciada tras la infección, favorece a la sepsis grave, choque séptico y disfunción de órgano.(73)

Bermejo y cols demostraron niveles bajos de inmunoglobulinas en los pacientes con sepsis grave y shock séptico, aunque no está claro si la hipogammaglobulinemia es una causa o una consecuencia de la sepsis. Los resultados de los pocos estudios clínicos que han sido reportados han apoyado la existencia de una relación directa entre los niveles de inmunoglobulinas endógenas en el plasma y la supervivencia, pero estos resultados se

basan en pequeñas cohortes de pacientes y en la población pediátrica estos estudios son todavía más escasos.(74)

Podría existir posibles explicaciones para los niveles más bajos de inmunoglobulinas que se encuentran en algunos pacientes con sepsis grave o shock séptico. En primer lugar, la producción de inmunoglobulinas puede disminuir. En segundo lugar, la hemodilución debido al recargo hídrico, o fuga capilar de líquido, lo cual puede ser explicado en parte en esta investigación ya que los mayores porcentajes de pacientes con IgG baja y en el límite inferior presentaron además hipoalbuminea. En tercer lugar, otros factores que pueden afectar a los niveles de inmunoglobulina en la sepsis incluyen el aumento de catabolismo, la redistribución/secuestro en los tejidos inflamados, inmunodeficiencia (previa o debido a la condición crítica de la enfermedad). Finalmente, los niveles de inmunoglobulina también pueden verse afectados por consumo, en el contexto de la respuesta antimicrobiana ya que gran cantidad de IgG son consumidas para inhibir las bacterias y toxinas en la infección secundaria.(74)

La mortalidad ocurrió en el 12,5 % (3/24) de los pacientes. El hallazgo más importante en que encontramos en nuestra investigación es que el 100 % de los pacientes fallecidos tenían una respuesta inmunológica alterada, dos tenían IgG disminuida (66.6%) y uno IgG en límite inferior normal (33,3 %).

Andaluz-Ojeda y col.(75) encontraron niveles más bajos de IgG al momento de la admisión en la UCI en los pacientes con sepsis grave o shock séptico que murieron. Además, Tamayo y col.(76) identificaron un papel protector de la IgG, IgM e IgA contra la mortalidad en una pequeña cohorte de pacientes posquirúrgicos con choque séptico (n = 42). En otro estudio pequeño (n = 21), Taccone y col.(77) observaron que los pacientes con shock séptico y niveles bajos de IgG tuvieron mayores requisitos de vasopresores, eran más propensos a desarrollar mayores lesiones pulmonares y síndrome de dificultad respiratoria aguda y tenían tasas de mortalidad más altas. Venet y col.(78) informaron de una reducción significativa en las concentraciones de IgG en plasma en 62 pacientes con shock séptico,

sin aparente asociación con la mortalidad, todos estos estudios realizados en población adulta.(70)

Nuestro estudio muestra la experiencia de un solo centro lo que no permitió reclutar mayor número de pacientes para ser científicamente viables lo que conlleva a error tipo II. Por su carácter retrospectivo pueden existir fuentes de sesgo. Sin embargo dado que es una población especifica los hallazgos son interesantes ya que a la fecha no existen estudios que relaciones niveles de Inmunoglobulinas con pronóstico y severidad en infección severa por VSR

13. Conclusiones

En esta investigación encontramos que los pacientes menores de 5 años con infección por VSR que requieren atención en UCIP tienen tendencia a desarrollar choque séptico, estancias prolongadas y larga duración de ventilación mecánica.

Los pacientes con niveles de IgG bajos o límite inferior de la normalidad tuvieron mayor compromiso sistémico, mayor duración de ventilación mecánica y mayor mortalidad que aquellos con niveles de normalidad.

No es posible atribuir los bajos niveles de inmunoglobulinas a la infección por VSR, es probable que los niveles bajos se debieran a dilución por aumento en la administración de líquidos, o a la depleción debido al cuadro de severidad.

Es necesario conocer y plantear valores de punto de corte que reflejen de una manera real los valores de inmunoglobulinas en condiciones de stress como es el caso de la infecciones respiratoria grave por VSR y con ello implementar estrategias orientadas a disminuir la morbimortalidad de los pacientes hospitalizados en las UCIP con infección severa por VSR.

Se necesitan estudios con otras metodologías, para determinar si la solicitud de inmunoglobulina G sérica y el seguimiento más estricto en pacientes con hipogamaglobulinemia se traducen en mejores desenlaces y menor mortalidad, así como en los costos atribuidos al tratamiento.

14. Bibliografia

1. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá. Boletin II trimestre de 2014. Boletin enfermedad respiratoria aguda ERA [Internet]. 2014. [CItado 5 de julio de 2016]. Disponible en:http://www.saludcapital.gov.co/DSP/ERA/Bolet%C3%ADn%20ERA%20II%20Trimestre%202014.pdf

2. Casto J RD. Caracterizaciòn del Virus Sincitial Respiratorio en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediàtricos del Hospital Universitario Clìnica San Rafael de Bogotà en el Periodo de enero 1 a junio 30 de los años 2010 y 2011: Universidad Militar Nueva Granada 2012.

3. K. M. Developments in respiratory syncytial virus (RSV) I: pathogenesis. Medwave. 2008;8(9):1713.

4. Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection in elderly persons. J Infect Dis. 2004;189(2):233-8.

5. Fields BN, Knipe DM, Howley PM. Paramyxoviridae: Respiratory Syncytial Virus and Metapneumovirus. Fields' Virology. II: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 3177.

6. Johnson PR, Spriggs MK, Olmsted RA, Collins PL. The G glycoprotein of human respiratory syncytial viruses of subgroups A and B: extensive sequence divergence between antigenically related proteins. Proc Natl Acad Sci U S A. 1987;84(16):5625-9.

7. Murphy BR. WR. Orthomyxoviruses. In: Knippe DM HP, editor. Fields BN. 3 ed. Nueva York: Lippincot-Raven 1996. p. 1397.

8. Eiros JM, Ortiz de Lejarazu R, Tenorio A, Casas I, Pozo F, Ruiz G, et al. [Microbiological diagnosis of viral respiratory infections]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009;27(3):168-77.

9. Yamaguchi M, Sano Y, Dapat IC, Saito R, Suzuki Y, Kumaki A, et al. High frequency of repeated infections due to emerging genotypes of human respiratory syncytial viruses among children during eight successive epidemic seasons in Japan. J Clin Microbiol. 2011;49(3):1034-40.

10. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. N Engl J Med. 2009;360(6):588-98.

11. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. JAMA. 1999;282(15):1440-6.

12. Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, Fischer-Langley G. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997-2006. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(1):5-9.

13. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2010;375(9725):1545-55.

14. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2095-128.

15. Moylett EH. PP. Respiratory syncytial virus infection: diagnosis, treatment and prevention. Hosp Med. 1999;35:10-7.

16. Centers for Disease C, Prevention. Respiratory syncytial virus activity--United States, 1999-2000 season. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2000;49(48):1091-3.

17. Staat MA, Henrickson K, Elhefni H, Groothuis J, Makari D. Prevalence of respiratory syncytial virus-associated lower respiratory infection and apnea in infants presenting to the emergency department. Pediatr Infect Dis J. 2013;32(8):911-4.

18. Johnson JE, Gonzales RA, Olson SJ, Wright PF, Graham BS. The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection. Mod Pathol. 2007;20(1):108-19.

19. Hoffman SJ, Laham FR, Polack FP. Mechanisms of illness during respiratory syncytial virus infection: the lungs, the virus and the immune response. Microbes Infect. 2004;6(8):767-72.

20. Everard ML, Swarbrick A, Wrightham M, McIntyre J, Dunkley C, James PD, et al. Analysis of cells obtained by bronchial lavage of infants with respiratory syncytial virus infection. Arch Dis Child. 1994;71(5):428-32.

21. Fishaut M, Tubergen D, McIntosh K. Cellular response to respiratory viruses with particular reference to children with disorders of cell-mediated immunity. J Pediatr. 1980;96(2):179-86.

22. Rohwedder A, Keminer O, Forster J, Schneider K, Schneider E, Werchau H. Detection of respiratory syncytial virus RNA in blood of neonates by polymerase chain reaction. J Med Virol. 1998;54(4):320-7.

23. Welliver RC, Garofalo RP, Ogra PL. Beta-chemokines, but neither T helper type 1 nor T helper type 2 cytokines, correlate with severity of illness during respiratory syncytial virus infection. Pediatr Infect Dis J. 2002;21(5):457-61.

24. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Assessment and clinical interpretation of reduced IgG values. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;99(3):281-3.

25. Fisher RG, Gruber WC, Edwards KM, Reed GW, Tollefson SJ, Thompson JM, et al. Twenty years of outpatient respiratory syncytial virus infection: a framework for vaccine efficacy trials. Pediatrics. 1997;99(2):E7.

26. Jolliff CR, Cost KM, Stivrins PC, Grossman PP, Nolte CR, Franco SM, et al. Reference intervals for serum IgG, IgA, IgM, C3, and C4 as determined by rate nephelometry. Clin Chem. 1982;28(1):126-8.

27. El Saleeby CM, Suzich J, Conley ME, DeVincenzo JP. Quantitative effects of palivizumab and donor-derived T cells on chronic respiratory syncytial virus infection, lung disease, and fusion glycoprotein amino acid sequences in a patient before and after bone marrow transplantation. Clin Infect Dis. 2004;39(2):e17-20.

28. Stagliano DR, Nylund CM, Eide MB, Eberly MD. Children with Down syndrome are high-risk for severe respiratory syncytial virus disease. J Pediatr. 2015;166(3):703-9 e2.

29. Hoebee B, Rietveld E, Bont L, Oosten M, Hodemaekers HM, Nagelkerke NJ, et al. Association of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis with interleukin-4 and interleukin-4 receptor alpha polymorphisms. J Infect Dis. 2003;187(1):2-11.

30. Puthothu B, Krueger M, Forster J, Heinzmann A. Association between severe respiratory syncytial virus infection and IL13/IL4 haplotypes. J Infect Dis. 2006;193(3):438-41.

31. Lofgren J, Ramet M, Renko M, Marttila R, Hallman M. Association between surfactant protein A gene locus and severe respiratory syncytial virus infection in infants. J Infect Dis. 2002;185(3):283-9.

32. Tal G, Mandelberg A, Dalal I, Cesar K, Somekh E, Tal A, et al. Association between common Toll-like receptor 4 mutations and severe respiratory syncytial virus disease. J Infect Dis. 2004;189(11):2057-63.

33. Amanatidou V, Sourvinos G, Apostolakis S, Tsilimigaki A, Spandidos DA. T280M variation of the CX3C receptor gene is associated with increased risk for severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. Pediatr Infect Dis J. 2006;25(5):410-4.

34. Henderson FW, Collier AM, Clyde WA, Jr., Denny FW. Respiratory-syncytial-virus infections, reinfections and immunity. A prospective, longitudinal study in young children. N Engl J Med. 1979;300(10):530-4.

35. Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. J Pediatr. 1981;98(5):708-15.

36. Stensballe LG, Ravn H, Kristensen K, Meakins T, Aaby P, Simoes EA. Seasonal variation of maternally derived respiratory syncytial virus antibodies and association with infant hospitalizations for respiratory syncytial virus. J Pediatr. 2009;154(2):296-8.

37. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. Am J Dis Child. 1986;140(6):543-6.

38. Hall CB, Long CE, Schnabel KC. Respiratory syncytial virus infections in previously healthy working adults. Clin Infect Dis. 2001;33(6):792-6.

39. Lindgren C, Jing L, Graham B, Grogaard J, Sundell H. Respiratory syncytial virus infection reinforces reflex apnea in young lambs. Pediatr Res. 1992;31(4 Pt 1):381-5.

40. Uren EC, Williams AL, Jack I, Rees JW. Association of respiratory virus infections with sudden infant death syndrome. Med J Aust. 1980;1(9):417-9.

41. Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Zorc JJ, Krief W, et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. Pediatrics. 2004;113(6):1728-34.

42. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. Lancet. 1999;354(9178):541-5.

43. Regnier SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. Pediatr Infect Dis J. 2013;32(8):820-6.

44. Backman K, Piippo-Savolainen E, Ollikainen H, Koskela H, Korppi M. Adults face increased asthma risk after infant RSV bronchiolitis and reduced respiratory health-related quality of life after RSV pneumonia. Acta Paediatr. 2014;103(8):850-5.

45. Welliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. J Pediatr. 2003;143(5 Suppl):S112-7.

46. Giubergia V, Martinchuk G, Moreno N, Colombres G, Parra L, Viale D, et al. Gravedad de la infección por virus sincicial respiratorio en pacientes con factores de riesgo y sin ellos. Archivos argentinos de pediatría. 2004;102:330-4.

47. Fodha I, Vabret A, Ghedira L, Seboui H, Chouchane S, Dewar J, et al. Respiratory syncytial virus infections in hospitalized infants: association between viral load, virus subgroup, and disease severity. J Med Virol. 2007;79(12):1951-8.

48. Palomino M. LM, Moraga J., Avendaño L., Luis F. Severidad clinica de la infecciòn respiratoria aguda baja primaria por virus respiratorio sincicial grupos A y B Rev chil pediatr [Internet]. 2004 feb 2016; 75:[18-24 pp.].

49. Zhang Y, Yuan L, Zhang Y, Zhang X, Zheng M, Kyaw MH. Burden of respiratory syncytial virus infections in China: Systematic review and meta-analysis. J Glob Health. 2015;5(2):020417.

50. Kho N, Kerrigan JF, Tong T, Browne R, Knilans J. Respiratory syncytial virus infection and neurologic abnormalities: retrospective cohort study. J Child Neurol. 2004;19(11):859-64.

51. Sweetman LL, Ng YT, Butler IJ, Bodensteiner JB. Neurologic complications associated with respiratory syncytial virus. Pediatr Neurol. 2005;32(5):307-10.

52. Hirayama K, Sakazaki H, Murakami S, Yonezawa S, Fujimoto K, Seto T, et al. Sequential MRI, SPECT and PET in respiratory syncytial virus encephalitis. Pediatr Radiol. 1999;29(4):282-6.

53. Hanna S, Tibby SM, Durward A, Murdoch IA. Incidence of hyponatraemia and hyponatraemic seizures in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. Acta Paediatr. 2003;92(4):430-4.

54. van Steensel-Moll HA, Hazelzet JA, van der Voort E, Neijens HJ, Hackeng WH. Excessive secretion of antidiuretic hormone in infections with respiratory syncytial virus. Arch Dis Child. 1990;65(11):1237-9.

55. Tasker RC, Roe MF, Bloxham DM, White DK, Ross-Russell RI, O'Donnell DR. The neuroendocrine stress response and severity of acute respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy. Intensive Care Med. 2004;30(12):2257-62.

56. Fujishima H, Okamoto Y, Saito I, Tsubota K. Respiratory syncytial virus and allergic conjunctivitis. J Allergy Clin Immunol. 1995;95(3):663-7.

57. Englund JA, Piedra PA, Jewell A, Patel K, Baxter BB, Whimbey E. Rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infections in immunocompromised adults. J Clin Microbiol. 1996;34(7):1649-53.

58. Chartrand C, Tremblay N, Renaud C, Papenburg J. Diagnostic Accuracy of Rapid Antigen Detection Tests for Respiratory Syncytial Virus Infection: Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Microbiol. 2015;53(12):3738-49.

59. Puppe W, Weigl JA, Aron G, Grondahl B, Schmitt HJ, Niesters HG, et al. Evaluation of a multiplex reverse transcriptase PCR ELISA for the detection of nine respiratory tract pathogens. J Clin Virol. 2004;30(2):165-74.

60. Willson DF, Jiao JH, Hendley JO, Donowitz L. Invasive monitoring in infants with respiratory syncytial virus infection. J Pediatr. 1996;128(3):357-62.

61. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. N Engl J Med. 2001;344(25):1917-28.

62. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection--a systematic review. Crit Care. 2006;10(4):R107.

63. Reyes MA, Duque GA, Quevedo FL. Neumología Pediátrica. Infección, alergia y enfermedad respiratoria en el niño: Editorial Medica Panamericana Sa de; 2006.

64. Salud OMdl. Plan de acciòn estratègico de la OMS para la gripe pandèmica. Ginebra2006.

65. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2010;375(9725):1545-55.

66. Buckingham SC, Quasney MW, Bush AJ, DeVincenzo JP. Respiratory syncytial virus infections in the pediatric intensive care unit: clinical characteristics and risk factors for adverse outcomes. Pediatric Critical Care Medicine. 2001;2(4):318-23.

67. Straliotto SM, Siqueira MM, Machado V, Maia TMR. Respiratory viruses in the pediatric intensive care unit: prevalence and clinical aspects. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 2004;99(8):883-7.

68. Bello O, Langenhin M, Pujadas M, Mateo S, Chiparelli H. Infecciones graves por virus respiratorio sincicial en lactantes menores de tres meses: Incidencia en pacientes sin factores de riesgo clásicos. Archivos de Pediatría del Uruguay. 2001;72:S20-S5.

69. Herrera-Rodríguez DH, De la Hoz F, Mariño C, Ramírez E. Virus Respiratorios en Menores de Diez Años con Infección Respiratoria en el Hospital Militar Central de Bogotá. Revista de Salud Pública. 2007;9(4):576-86.

70. Welliver Sr RC. Temperature, humidity, and ultraviolet B radiation predict community respiratory syncytial virus activity. The Pediatric infectious disease journal. 2007;26(11):S29-S35.

71. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá. Boletín informativo distrital de impactos en la salud de los eventos climáticos extremos asociados a variabilidad climática. Bogotá, Colombia. [Internet]. 2015. [Citado 30 de junio de 2015]; 66:1-11 . Disponible en:http://biblioteca.saludcapital.gov.co/img_upload/57c59a889ca266ee6533c26f970cb14a/Boletin Abr_15.pdf.

72. Arruvito L, Raiden S, Geffner J. Host response to respiratory syncytial virus infection. Current opinion in infectious diseases. 2015;28(3):259-66.

73. Lacroix-Desmazes S, Bayry J, Kaveri SV, Hayon-Sonsino D, Thorenoor N, Charpentier J, et al. High levels of catalytic antibodies correlate with favorable outcome in sepsis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005;102(11):4109-13.

74. Bermejo-Martín JF, Rodriguez-Fernandez A, Herrán-Monge R, Andaluz-Ojeda D, Muriel-Bombín A, Merino P, et al. Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: a synergistic team influencing survival in sepsis. Journal of internal medicine. 2014;276(4):404-12.

75. Andaluz-Ojeda D, Iglesias V, Bobillo F, Almansa R, Rico L, Gandía F, et al. Early natural killer cell counts in blood predict mortality in severe sepsis. Crit Care. 2011;15(5):R243.

76. Tamayo E, Fernández A, Almansa R, Carrasco E, Goncalves L, Heredia M, et al. Beneficial role of endogenous immunoglobulin subclasses and isotypes in septic shock. Journal of critical care. 2012;27(6):616-22.

77. Taccone FS, Stordeur P, De Backer D, Creteur J, Vincent J-L. γ-globulin levels in patients with community-acquired septic shock. Shock. 2009;32(4):379-85.

78. Venet F, Gebeile R, Bancel J, Guignant C, Poitevin-Later F, Malcus C, et al. Assessment of plasmatic immunoglobulin G, A and M levels in septic shock patients. International immunopharmacology. 2011;11(12):2086-90.