

**INICIATIVA ESTRATÉGICA DE SALUD PARA EL VIRUS  
RESPIRATORIO SINCITAL**

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. FORMULACIÓN DE LA INICIATIVA ESTRATÉGICA DE SALUD.....	5
2.1. OBJETIVO GENERAL.....	5
2.2. LÍNEAS ESTRATÉGICAS Y ACCIONES.....	5
3. PROCESO, ESTADO Y CRONOLOGIA DE ACCIONES PENDIENTES.....	7
4. EQUIPO DE TRABAJO.....	9
4.1. EXPERTOS.....	9
4.2. EQUIPOS DE APOYO EXTERNO.....	9
5. APOYO CIENTIFICO.....	10
6. VISIÓN GENERAL DE LA INFECCIÓN POR VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL (VRS).....	11
6.1. CARACTERÍSTICAS VIRALES.....	11
6.2. TRANSMISIÓN.....	11
6.3. INMUNIDAD.....	11
6.4. MORBILIDAD Y MORTALIDAD.....	12
6.5. CLÍNICA.....	12
6.6. DIAGNÓSTICO.....	14
6.7. COMORBILIDADES Y SECUELAS.....	14
6.8. BIBLIOGRAFÍA.....	15

## 1. INTRODUCCIÓN.

Desde el punto de vista económico las infecciones respiratorias por Virus Respiratorio Sincitial (VRS) suponen un consumo elevado de recursos sanitarios, especialmente en los grupos de pacientes de alto riesgo más propensos a necesitar hospitalización y tratamiento complementario, que continúa mucho tiempo después de la infección aguda.

Sin embargo el análisis económico de las hospitalizaciones por VRS es difícil dado que el diagnóstico virológico no es siempre solicitado lo que dificulta la identificación de los casos. Adicionalmente existe una gran variabilidad en la manera de abordar la infección por los diferentes centros y profesionales sanitarios, utilizándose con frecuencia tratamientos cuya eficacia no está demostrada. Diferentes estilos en la práctica clínica habitual pueden conducir a variaciones no solo en el consumo de recursos sanitarios, sino también en los resultados clínicos obtenidos, en la calidad asistencial y en la equidad de acceso y utilización de los servicios.

Los costes también varían dependiendo del sistema sanitario, así mientras que en Holanda se estimó un coste medio de 2.200 dólares por caso hospitalizado en un único hospital, en Estados Unidos se acerca a los 9.000 dólares. En España, concretamente en la Comunidad Valenciana, un estudio realizado durante los años 2001-2002, con una aproximación similar a la de los autores responsables de los estudios anteriores pero de base poblacional, estimó que cada caso de bronquiolitis por VRS costaría 2.253 euros, equivalentes a 2.750 dólares.

Al coste de las hospitalizaciones habría que añadir otros componentes de costes médicos directos tales como las visitas pediátricas de urgencia y las consultas en los centros de salud y los costes indirectos que suponen las infecciones respiratorias por VRS.

Desde el punto de vista social, la infección por VRS está asociada a una alta morbilidad y hospitalización en niños menores de dos años. En los grupos considerados de riesgo, la infección por VRS puede, además de provocar una bronquiolitis grave, empeorar el estado de sus enfermedades de base teniendo la infección por el VRS un efecto duradero sobre la calidad de vida de los pacientes.

Además, la infección y hospitalización por el VRS supone una carga considerable para las familias y cuidadores provocando una angustia importante en los niños, los cuidadores y las familias, por lo que a los costes económicos hay que sumarle un importante coste emocional.

Por todo lo dicho no es de extrañar que la Organización Mundial de la Salud tenga un objetivo directamente relacionado con la prevención del VRS y que en España, incluido en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud (SNS) del Ministerio de Sanidad y Política Social se haya desarrollado la Guía de Práctica Clínica sobre la Bronquiolitis Aguda en la que explícitamente se reconoce la gran demanda asistencial que ésta patología provoca.

Sin embargo a pesar de todo lo dicho la infección Respiratoria por VRS no se considera hoy por hoy un problema de Salud pública en España.

Varias pueden ser las razones; el hecho de que en los países de clima templado, la circulación en los periodos invernales y la sintomatología clínica sea una característica que comparten tanto el virus de la gripe como el VRS dificulta una estimación precisa de impacto de cada uno de ellos; además a diferencia de otras epidemias de carácter estacional, los centros hospitalarios no están obligados a reportar los casos de VRS, lo que origina que la investigación

etiológica sea baja en muchos hospitales, provocando que el impacto económico del VRS esté infraestimado. En un estudio realizado en España durante dos estaciones, se estimó que el 54.73% de las bronquiolitis no tenía una determinación etiológica a pesar de que existen guías internacionales de reconocido prestigio que recomiendan realizar el test del VRS a todos los pacientes menores de dos años que requieran ingreso

A nivel nacional como complemento a la vigilancia centinela de la gripe, el SVGE (Sistema de Vigilancia Español), recoge también información sobre aislamientos VRS obtenidos en muestras no centinelas analizadas en los 15 laboratorios (Andalucía, Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Castilla La Mancha, Castilla y León, Cataluña, Galicia, Madrid, Murcia, Navarra, La Rioja y Ceuta), sin embargo los resultados de aislamientos en las mismas son difíciles de interpretar por la ausencia de una población de referencia definida.

Entre los profesionales sanitarios el hecho de que la infección respiratoria infantil por el Virus Respiratorio Sincitial implique varias especialidades pediátricas, que pueden tener distinta percepción de la magnitud del problema y distinto criterio profesional sobre las actuaciones apropiadas, dificulta el establecimiento de actuaciones consensuadas.

En los últimos años se ha asistido a un cambio de actitud hacia la infección por VRS, en el cual han influido las sucesivas publicaciones de recomendaciones, así como a la difusión y comunicación de Guías de Consenso Multidisciplinares de diferentes sociedades médicas, pese a esto no existe una uniformidad en el acceso a la prevención de las infecciones respiratorias en todas las Comunidades Autónomas.

## 2. FORMULACIÓN DE LA INICIATIVA ESTRATÉGICA DE SALUD.

Un grupo de expertos multidisciplinar con interés común en el estudio y la mejora de la atención de la bronquiolitis aguda por Virus Respiratorio Sincitial (VRS), se ha reunido y ha impulsado la puesta en marcha de una Iniciativa Estratégica de Salud centrada en la enfermedad infantil.

El comité de expertos ha validado la conveniencia de trabajar en una iniciativa como la propuesta basándose en los siguientes principios:

- La enfermedad genera una carga de morbilidad y mortalidad que la posiciona como un problema de salud pública importante.
- Existe falta de conocimiento y concienciación de la carga social, económica y emocional de la infección por VRS. Especialmente no se han considerado en toda su amplitud ni el consumo de recursos originados por la atención ni la carga creada a las familias.
- No se han diseñado o impulsado políticas activas realistas orientadas a reducir el impacto de la infección por VRS en niños.
- Desde la perspectiva de la Administración Sanitaria y desde los partícipes, públicos o privados, en las funciones de aseguramiento, compra y provisión de servicios, el manejo de la enfermedad es mejorable y redundaría en importantes beneficios.
- Solo el esfuerzo de las asociaciones de pacientes, de prematuros y/o de niños con graves afecciones que predisponen a enfermedad grave, han fomentado el interés social, y en los medios, por la infección por VRS.

### 2.1. OBJETIVO GENERAL.

El Comité de Expertos Científicos ha iniciado un proceso de desarrollo de la Iniciativa Estratégica de Salud para el Virus Respiratorio Sincitial en niños, con el siguiente

#### Objetivo general

Establecer un marco de comprensión de la magnitud del problema de la infección por Virus Respiratorio Sincitial y realizar propuestas cuya aplicación pueda ayudar a reducir el impacto de la infección por VRS en niños y mejorar su manejo como modo de reducir los costes sociales, económicos y emocionales que crea.

### 2.2. LÍNEAS ESTRATÉGICAS Y ACCIONES.

A partir de ese objetivo general se han seleccionado las líneas estratégicas del proyecto que se han considerado más trascendentes bien entendido que el comité de expertos considera que las prácticas clínicas de manejo del caso están bien establecidas y que, con carácter general, los recursos materiales y humanos del sistema sanitario son apropiados para garantizar una adecuada asistencia. Por ello, tras el análisis estratégico, se ha centrado el foco en hacer visible la magnitud del problema de la infección por virus respiratorio sincitial y en mejorar el proceso de asistencia.

### **Línea estratégica 1**

#### **Impacto social, económico y de salud del Virus Respiratorio Sincitial**

Impulsar análisis de la evidencia y fomentar estudios a partir de bases de datos que permitan establecer el impacto de la infección por VRS.

### **Línea estratégica 2**

#### **Mejora del proceso asistencial**

Establecer condiciones de respuesta de la organización del sistema de salud frente a la infección por VRS.

### **Línea estratégica 3**

#### **Proceso de concienciación de la importancia de la infección por VRS**

Concienciar a los distintos agentes involucrados en la importancia de una gestión adecuada de la atención a la infección por VRS.

### 3. PROCESO, ESTADO Y CRONOLOGIA DE ACCIONES PENDIENTES.

En el esquema de la página siguiente se representa el proceso diseñado. Dicho proceso parte de la experiencia adquirida en la preparación y desarrollo de las “1ª Jornada sobre Bronquiolitis en España” en Septiembre de 2013.<sup>1</sup>

La nueva acción clave es la celebración de las 2<sup>as</sup> jornadas sobre “Bronquiolitis en España” que bajo el epígrafe “Logros de la Iniciativa Estratégica de Salud para el Virus Respiratorio Sincitial” se celebrará en el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, el próximo 26 de Septiembre de 2014.

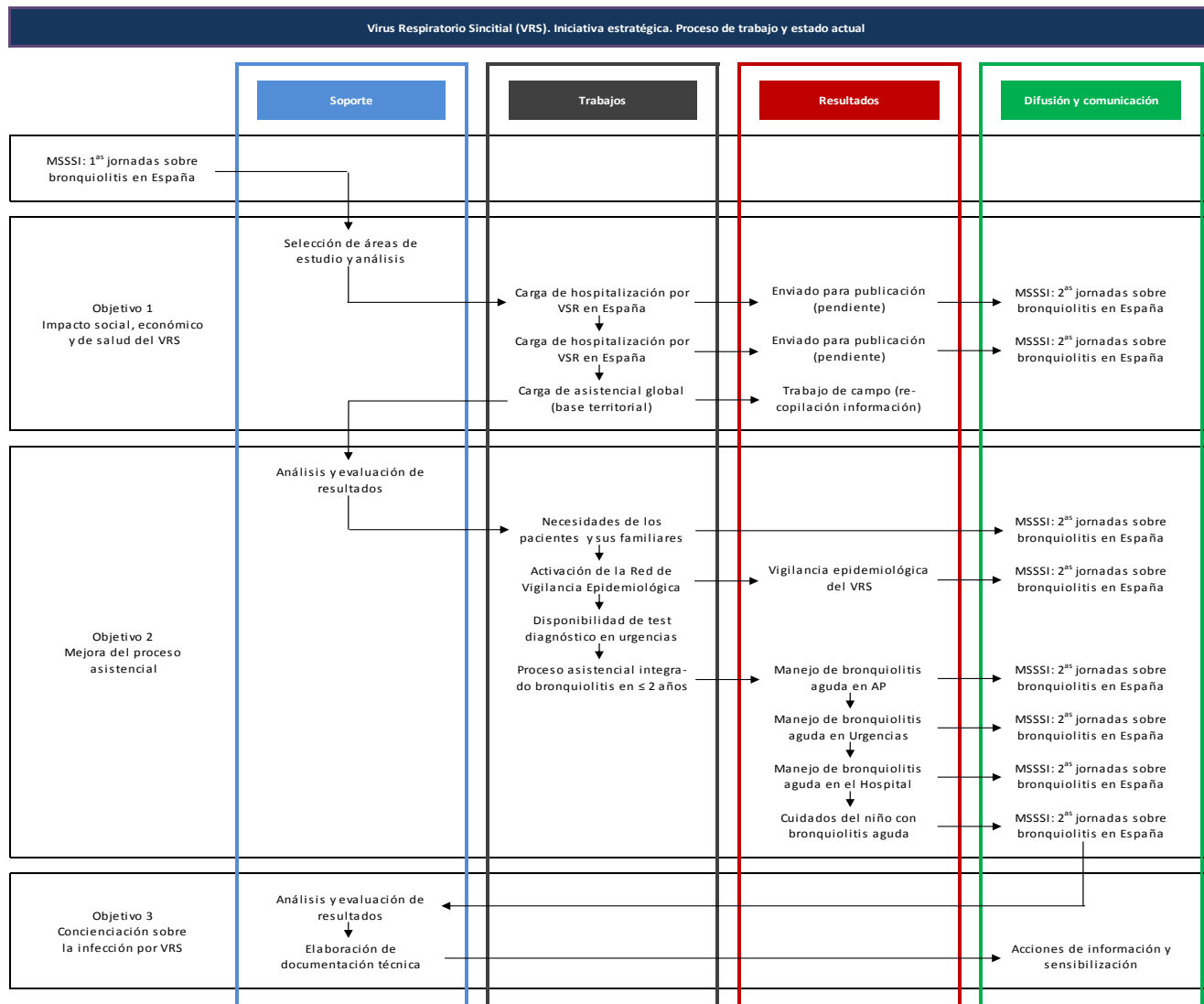
Concluidas esas jornadas, y recogidas las aportaciones de los participantes en las mismas, el Comité de Expertos analizará y evaluará la situación de la iniciativa y propondrá nuevas acciones en su curso, de preferencia orientadas a la difusión de los resultados obtenidos con el objetivo de informar y sensibilizar a los distintos agentes implicados en la prevención y manejo de la infección por VRS.

A final del año 2014 y a lo largo del año 2015 se prevé desarrollar acciones de información y sensibilización en colaboración con las administraciones sanitarias, sociedades científicas y/o profesionales, asociaciones de pacientes y también con aseguradoras y proveedores privados que así lo deseen.

Finalmente, los resultados se trasladarán a entidades e instituciones europeas e internacionales que sean partícipes de los objetivos de la presente iniciativa.

---

<sup>1</sup> 1ª Jornada sobre Bronquiolitis en España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, 25 de septiembre de 2013. Programa accesible en <https://www.msssi.gob.es/eventos/anonimoDocumento.do?CEvId=49>.





## 4. EQUIPO DE TRABAJO.

Han colaborado en el desarrollo de esta iniciativa los siguientes componentes

### 4.1. EXPERTOS.

Los trabajos han sido desarrollados por un grupo de expertos incluidos en el Grupo de Trabajo que han incluido:

- Profesionales de la Salud:
  - ✓ José Antonio Melero Fondevilla. Área de patología molecular. Biología Viral. Instituto Nacional de Salud Carlos III
  - ✓ Manuel Sánchez Luna. Jefe de Servicio de Neonatología. Hospital Materno-Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
  - ✓ Javier Díez Domingo. C. S. Investigación Salud Pública. Sección Vacunas. Generalitat Valenciana.
  - ✓ José María Eiros Bouza. Director Gerente. Hospital Clínico de Valladolid
  - ✓ Javier Benito Fernández. Jefe de Servicio de Urgencias de Pediatría. Hospital de Cruces
  - ✓ Rosa Rodríguez Fernández. Unidad de Lactantes. Hospital Materno-Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
  - ✓ Carmen Luna Paredes. Servicio de Pediatría. Hospital 12 de Octubre
  
- Asociaciones de padres:
  - ✓ Concepción Gómez Esteban. Presidenta de la ALIANZA AIRE
  - ✓ Aurora Pimentel Igea. Gerente. ALIANZA AIRE

### 4.2. EQUIPOS DE APOYO EXTERNO.

Han apoyado externamente esta iniciativa, en diversos roles, las siguientes entidades:

- Universidad Rey Juan Carlos. Área de Medicina Preventiva y Salud Pública.
- Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Microbiología y Centro Nacional de Epidemiología.
- Fundación Instituto para la Mejora de la Asistencia Sanitaria
- Consultoría del proceso y secretaría técnica: Elola Consultores
- Apoyo en investigación del Impacto del VRS: Técnicas Avanzadas de Investigación en Servicios de Salud (TAISS)
- Apoyo técnico: 54º grados

## 5. APOYO CIENTIFICO.

Las 2<sup>as</sup> jornadas sobre “Bronquiolitis en España” que bajo el epígrafe “Logros de la Iniciativa Estratégica de Salud para el Virus Respiratorio Sincitial” a celebrar en el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, el 26 de Septiembre de 2014, está avalada por:

- Sociedad Española de Neonatología.
- Asociación Española de Pediatría (AEP)
- Sociedad de Neumología Pediátrica (NEUMOPED)
- Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENP)
- Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SECPCC)
- Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP)
- Union of European Neonatal & Perinatal Societies (UENPS)
- World Association of Perinatal Medicine (WAPM)



**SECIP**

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS



**World Association of  
Perinatal Medicine  
WAPM**

## 6. VISIÓN GENERAL DE LA INFECCIÓN POR VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL (VRS).

El virus respiratorio sincitial (VRS) es causa de brotes de infección respiratoria estacional, habitualmente entre noviembre a abril [1], con un pico en enero o febrero [2] en el hemisferio norte, en pacientes de todas las edades. Provoca enfermedad de las vías respiratorias con particular importancia de la afección de las vías aéreas inferiores tanto en niños (bronquiolitis y neumonía) [1,3] como en adultos mayores [4] así como en las personas con afecciones respiratorias y cardíacas crónicas o con déficits inmunológicos. [5]

### 6.1. CARACTERÍSTICAS VIRALES.

El VRS es un virus ARN perteneciente al género de los Pneumovirus y a la familia Paramixoviridae Su genoma codifica diez proteínas, dos de ellas no estructurales y de función desconocida (NS-1 y NS-2). Existen dos glicoproteínas de cubierta que son importantes en la patogenicidad del virus y en la respuesta inmune: la proteína F (de fusión), implicada en la fusión de las membranas celular y viral (es la proteína “diana” de los anticuerpos monoclonales específicos) y la proteína G, que sirve a la unión específica del virus a los receptores de las membranas celulares. Esta última proteína determina, según diferencias en su conformación, la existencia de dos cepas principales del virus denominadas A y B. Cada una de esas cepas se divide en genotipos (al menos 5 para la cepa A con 22 subtipos y 4 para la cepa B con 6 subtipos), uno o dos de los cuales circulará de manera predominante cada año y será desplazado por otro subtipo al año siguiente. Este desplazamiento de cepas permite luchar al virus contra la inmunidad natural mediante el cambio de cepa predominante en cada estación infectiva. Existen dudas acerca de las diferencias en la virulencia entre las distintas cepas del VRS. Algunos estudios no han demostrado diferencia en la gravedad, mientras que otros atribuyen una mayor gravedad a las infecciones causadas por cepas A1. [6-9]

### 6.2. TRANSMISIÓN.

La transmisión del VRS requiere un contacto estrecho con personas infectadas o con sus secreciones. El VRS se transmite por grande gotas de aerosol (partículas de 10-100  $\mu\text{m}$ ) impulsada a distancias cortas ( $\leq 0.9$  m) al estornudar, toser e incluso al respirar tranquilo, y por las secreciones infecciosas que contaminan las superficies ambientales seguido de auto-inoculación. [10] VRS puede sobrevivir durante varias horas en las manos y fómites. [11] Probablemente los portales de la inoculación son las membranas mucosas nasofaríngeas u oculares después del contacto con secreciones o fómites. [12-13]

El período de excreción del virus es de tres a ocho días, pero puede prolongarse en niños pequeños y en niños con infección por VIH. El período de incubación suele ser de cuatro a seis días (rango de dos a ocho días). [14]

### 6.3. INMUNIDAD.

Prácticamente todos los menores de 3 años de edad han sido infectados por VRS. Sin embargo la infección no otorga protección completa frente a la reinfección incluso con títulos de anticuerpos específicos y significativos. [15] La inmunidad humoral puede ser más importante en la reducción de la gravedad de la infección por VRS que en la prevención de la enfermedad en su totalidad.

Las personas pueden infectarse más de una vez en la misma temporada del VRS; aunque las infecciones posteriores suelen ser más leves ya sea que ocurran en la misma estación o en diferentes años. De modo similar los anticuerpo transplacentarios no protegen al recién nacido pero sin parecen reducir la gravedad de las infecciones. Finalmente, pacientes con títulos anti-VRS IgG inferiores tienen significativamente más probabilidades de desarrollar una infección por VRS que pacientes similares con títulos más altos. [16]

Hasta ahora los intentos de disponer de una vacuna efectiva no han tenido resultados.

#### 6.4. MORBILIDAD Y MORTALIDAD.

El impacto del VRS como causa de enfermedad es enorme. El VRS es la causa más común de infección de las vías respiratorias inferiores (LRTI) en niños menores de un año. [1] A nivel mundial, se estima que el VRS causa cerca de 34 millones de episodios de infecciones respiratorias agudas bajas en niños menores de cinco años, lo que resulta en unos 3,4 millones de hospitalizaciones al año. [17]

Además la infección por VRS es causa frecuente de fallecimiento. A nivel mundial, se estima que el VRS causa el 2,3% de las muertes en recién nacidos (de 0 a 27 días de edad), el 6,7% de los lactantes (de 28 a 364 días de edad) y el 1,6% por ciento de las muertes entre los niños de 1 a 4 años de edad. [18]

Existen factores de riesgo relacionados con la presencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores y su gravedad incluyendo:

- Lactantes de menos de seis meses de edad [19], en particular aquellos que han nacido durante la primera mitad de la temporada de VRS y los asistentes a la guardería o con hermanos mayores. [20]
- Prematuros nacidos antes de las 35 semanas de gestación [19,21]
- Recién nacidos y niños con displasia broncopulmonar y otras formas de enfermedad crónica, incluyendo fibrosis quística, enfermedad neuromuscular y síndrome de Down. [1,19,22-25]
- Pacientes con cardiopatía congénita [19, 21, 26]
- Pacientes inmunodeprimidos (por ejemplo, la inmunodeficiencia combinada severa, leucemia o trasplante de médula ósea o trasplante de pulmón). [10, 22, 27-28]
- Bebés expuestos al humo del tabaco. [29]
- Residencia en la altitud > 2500 m. [30]

Otros factores han sido examinados en relación con la predisposición o al aumento de gravedad en relación con la infección: afecciones respiratorias crónicas, fibrosis quística, historia familiar de atopia y asma, desnutrición y bajo peso en relación con edad gestacional, parto múltiple, bajo estatus socioeconómico, bajo nivel educativo de los padres, hacinamiento y falta de lactancia materna. [10]

La lactancia materna protege de las formas más graves de enfermedad. [22]

#### 6.5. CLÍNICA.

Con carácter general, la infección es sintomática, el compromiso del tracto respiratorio inferior es frecuente, las sibilancias son prominentes, y los pacientes muy jóvenes,  $\leq 3$  meses de vida,

son los más afectados. [31-32] La infección primaria por VRS a menudo se produce durante el primer contacto con el VRS, que es por lo general en la primera infancia, y prácticamente todos los niños se infectan antes de los 2 años de edad. [33]

Las manifestaciones clínicas varían dependiendo de la edad, estado de salud previo y si la infección es primaria o secundaria. Los bebés y niños pequeños con infecciones primarias por lo general se presentan con la infección del tracto respiratorio inferior (bronquiolitis o neumonía), mientras que los niños mayores suelen tener síntomas de las vías respiratorias superiores (coriza, rinorrea y conjuntivitis) o traqueo-bronquitis. [34] Aun a pesar de ello un 50 por ciento de las infecciones secundaria tienen bronquiolitis en incluso en reinfecciones posteriores aun a pesar de que la gravedad disminuye. [33, 35] Típicamente, la infección por VRS comienza con varios días de manifestaciones del tracto respiratorio superior, de carácter leve, acompañadas de tos y fiebre (de grado bajo). Un empeoramiento de la tos suele anunciar la afectación del tracto respiratorio inferior que suele acompañarse de taquipnea, respiración dificultosa, disnea y en los casos más graves retracciones de la pared torácica. Los signos más comunes son estertores en la auscultación estertores y sibilancias, además de que puede estar presente el alteo nasal y el tiraje intercostal. La enfermedad aguda dura generalmente cerca de 5-10 días, pero la tos puede prolongarse varias semanas. La situación clínica, incluyendo, el examen físico y los hallazgos radiográficos (ver diagnóstico) tienen una mala correlación con el grado de la enfermedad, por ejemplo, los niños gravemente enfermos pueden tener poco o nada de fiebre y auscultación mínima [34]

El diagnóstico más frecuente entre los lactantes hospitalizados por VRS (con confirmación analítica) de  $\leq 12$  meses fue bronquiolitis que afecto al 85% (el 70% de los pacientes ingresados de cualquier edad tenía este mismo diagnóstico), pero fue el asma (60%) y la neumonía (51%) entre los mayores niños de 2-5 años de edad. En este mismo estudio, los niños VRS positivos vistos en el medio ambulatorio o en urgencias fueron diagnosticados con mayor frecuencia con las infecciones del tracto respiratorio superior (32%), bronquiolitis (20%), asma y la neumonía (8%). [1]

En los bebés, el virus respiratorio sincitial (VRS) puede causar apnea significativa. [36] En un metaanálisis de 5.575 pacientes, se ponía de manifiesto una gran variabilidad de incidencia de apnea en pacientes con VRS positivo (entre 1,2% y 23,8%). [37] En ese mismo estudio se pone de manifiesto que los pacientes más afectados por la apnea son los menores de 3 meses (de 60% a 100%) y prematuros. Con carácter general los pacientes con apnea tienen menor edad, menor edad gestacional y menor peso al momento de su hospitalización; siendo este último el factor que más influye. [38] Otro estudio (Arms y cols) constató que el 70% de los pacientes con VRS que presentaban apnea eran menores de 3 meses; en el 30% restante de los pacientes que presentaron apnea, existía algún tipo de comorbilidad como reflujo gastroesofágico, convulsiones, enfermedades neuromusculares y cardiopatías. [39] Se destaca el tiempo de constatación de la apnea, detectándose desde el período prodrómico, concentrándose principalmente entre el día 2 al 4 y siendo excepcional luego del 5° día; por lo tanto, se puede deducir que es de gran relevancia para el clínico preguntar el tiempo de evolución de los síntomas, asumiéndose que después del día 5, es poco usual que se presenten apneas en la evolución de un cuadro clínico respiratorio causado por VRS y considerar la edad de los pacientes, ya que antes de los 3 meses se concentra la mayor cantidad de estos eventos.

Las manifestaciones extrapulmonares son comunes en los recién nacidos ventilados con infección grave. Se han documentado shock cardiogénico, insuficiencia cardiovascular con hipotensión y requerimientos de inotrópicos asociados con daño miocárdico, arritmias cardíacas (taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y bloqueo cardíaco completo), taponamiento pericárdico, apneas, crisis focal y generalizada, alteraciones neurológicas

focales, hiponatremia (33%) asociado a un aumento de la secreción de la hormona antidiurética, y la hepatitis (46-49% de los lactantes ventilados) y Síndrome de Reye. VRS o su material genético se han aislado de fluido cerebroespinal, el miocardio, el hígado y la sangre periférica. En ese contexto se hace necesario controlar cuidadosamente el ritmo cardíaco, la presión arterial y los niveles de sodio en sangre, en los pacientes gravemente afectados ingresados en la UCIP, para detectar complicaciones potencialmente mortales. [40]

## 6.6. DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de laboratorio de VRS se hace mediante el análisis de las secreciones respiratorias. El tipo y la calidad de la muestra clínica ejercen una influencia considerable sobre los resultados de todos los ensayos de detección virales utilizados en la actualidad. [41]

El diagnóstico específico de la infección por VRS se basa en la detección de virus o antígenos virales o secuencias de ácido nucleico específico del virus en las secreciones respiratorias.

El estándar para el diagnóstico definitivo es el aislamiento del virus en cultivo celular (en células HEp-2). Sin embargo, este método, es lento y precisa de 4 a 15 días. Ese estándar se ha sustituido por la detección de ácidos nucleicos mediante PCR que es altamente sensible y específica. Las nuevas técnicas de PCR en tiempo real permiten la cuantificación de ácidos nucleicos virales en la muestra clínica. En general estas técnicas tienen un alto coste y su grado de normalización es limitado. Ya existen ensayos rápidos, cuya especificidad y sensibilidad superan el 90%, de detección antigénica, que dan respuestas en tiempos muy cortos (30'). Esos ensayos utilizan la tecnología de captura de antígeno que se pueden realizar en menos de 30 minutos. La serología diagnóstica no es útil en los lactantes debido a los anticuerpos maternos y tampoco en los pacientes que los han recibido pasivamente [41-44].

El diagnóstico rápido de laboratorio rápido de infección por VRS significativamente disminuye el uso de antibióticos, pruebas adicionales de laboratorio y se asocia con los periodos de hospitalización más cortos.

La radiología aporta poco al diagnóstico. Los hallazgos radiológicos pueden mostrar la hiperinflación, engrosamiento peribronquial e Infiltrados intersticiales dispersos, pero lo más característico son las áreas de atelectasia, sobre todo en los lóbulos medio y superior derecha. [34]

## 6.7. COMORBILIDADES Y SECUELAS.

La infección bacteriana es rara. La forma más frecuente es la infección urinaria frente a bacteriemia de otros orígenes o meningitis. [27] En un estudio de 2.396 niños con bronquiolitis por VRS el 69% de los 39 pacientes con infección bacteriana severa tenían una infección del tracto urinario. [45]

La neumonía bacteriana es rara aunque es frecuente la existencia de cambios radiológicos sugestivos de atelectasia (aproximadamente el 25% de los niños hospitalizados con bronquiolitis) a menudo interpretada como neumonía. [46-47]

La otitis media aguda (OMA) es la infección bacteriana concomitante diagnosticada con mayor frecuencia, aunque la otitis media con derrame puede ser causada por la infección viral en sí. No hay características físicas fiables que permitan al clínico distinguir entre un derrame viral y bacteriano. Por lo tanto, el tratamiento debe seguir las pautas establecidas en guías clínicas.

[48-50] Andrade et al. encontraron que el 62% de los niños ingresados con bronquiolitis tenía AOM en la entrada o la desarrollaron en un plazo de 10 días de seguimiento. Otro 24% tenía o desarrolló la otitis media con derrame en un período de observación de 3 semanas. Sólo el 14% permaneció libre de OMA. En todos los pacientes con OMA se detectó uno o más patógenos bacterianos aislados a partir de uno o ambos aspirados del oído medio. De los 33 aspirados del oído medio, *Streptococcus pneumoniae* fue aislado en 15, *Haemophilus influenzae* en 8, *Moraxella catarrhalis* en 8, y *Staphylococcus aureus* en 2. Dos aspirados del oído medio dio 2 patógenos cada uno, 2 aspirados no tuvieron ningún crecimiento. [51] Un estudio posterior obtuvo resultados de diagnóstico de OMA EN 79/150 (53%) [52] con presencia de los mismos patógenos.

La infección por VRS en general, es un proceso autolimitado que no suele tener secuelas aparentes a largo plazo. Sin embargo se ha detectado asociación entre la infección por VRS y apnea de sueño, atopia, reactividad de la vía aérea y episodios de sibilancias recurrentes, y asma. [53-66] Se estima que el 22 por ciento de los niños hospitalizados con VRS antes de los tres años de edad a desarrollar asma a la edad de cinco años.

La profilaxis con palivizumab reduce los episodios de sibilancias posteriores en los niños prematuros sanos [55] lo que apoyaría la intervención etiopatogénica del VRS. Aun pesar de la clara relación del VRS con la reactividad bronquial posterior, parece que este no es el único factor de riesgo. [60]

Las secuelas respiratorias de pacientes infectados por VRS alcanzan a la edad adulta aunque tiende a disminuir con la edad de seguimiento. [61,65-66]

## 6.8. BIBLIOGRAFÍA.

- [1] Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2009; 360:588.
- [2] McGuinness C B et al. Respiratory Syncytial Virus Surveillance in the United States, 2007–2012. Results from a National Surveillance System. *Pediatric Infect Dis J* June 214: 33(6): 589-594
- [3] Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among U.S. children, 1980--1996. *JAMA* 1999;282:1440--6.
- [4] Lee N, Lui GC, Wong KT, et al. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clin Infect Dis* 2013; 57:1069
- [5] Falsey AR, McElhaney JE, Beran J, et al. Respiratory Syncytial Virus and Other Respiratory Viral Infections in Older Adults With Moderate to Severe Influenza-like Illness. *J Infect Dis* 2014.
- [6] Mejias A, Ramilo O. Review of palivizumab in the prophylaxis of respiratory syncytial virus (VRS) in high-risk infants. *Biologics: Targets & Therapy* 2008;2(3) 433–439
- [7] Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med*. 2001;344:1917-29.
- [8] Mastrangelo P; Hegele RG. RSV Fusion: Time for a New Model. *Viruses* 2013, 5, 873-885
- [9] Corzo-López M, Valdés-Ramírez O. El virus sincitial respiratorio humano: una panorámica. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, Vol. 44, No. 2, mayo-agosto, 2013.
- [10] Hall CB1, Simões EA, Anderson LJ. Clinical and epidemiologic features of respiratory syncytial virus. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;372:39-57.
- [11] Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, 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.



- [12] Hall CB, Douglas RG Jr. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 1981; 99:100.
- [13] Hall CB, Douglas RG Jr, Schnabel KC, Geiman JM. Infectivity of respiratory syncytial virus by various routes of inoculation. *Infect Immun* 1981; 33:779
- [14] American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases, 29th, Pickering LK (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2012. p.609.
- [15] Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1991; 163:693.
- [16] Frederick E Barr, Barney S Graham, Respiratory syncytial virus infection: Clinical features and diagnosis. In: UpToDate, Torchia, MM (Ed). UpToDate 2014 [acceso febrero de 2014]
- [17] Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, 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; 375:1545.
- [18] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, 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; 380:2095
- [19] Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr, et al. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr* 2000; 137:865.
- [20] Houben ML, et al. Clinical prediction rule for RSV bronchiolitis in healthy newborns: prognostic birth cohort study *Pediatrics*. January 2011;127(1):35–41
- [21] Wang EE, Law BJ, Boucher FD, et al. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of admission and management variation in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1996; 129:390
- [22] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Bronchiolitis in children: A national clinical guideline. UK: SIGN; 2006 Nov. Report No.: 91.
- [23] Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RJ, Broers CJ, van den Ende K, et al. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis - a prospective birth-cohort study. *Pediatrics*. 2007 Oct;120(4):e1076-81.
- [24] Flight WG, Mutton KJ, Isalska B, Bright-Thomas RJ, Jones AM. A comparison of three different specimen types for the diagnosis of viral respiratory infections in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2011 Dec;66:A23-4.
- [25] Kristensen K, Hjuler T, Ravn H, Simões EA, Stensballe LG. Chronic diseases, chromosomal abnormalities, and congenital malformations as risk factors for respiratory syncytial virus hospitalization: A populationbased cohort study. *Clin Infect Dis*. 2012;54(6):810–817.
- [26] Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. J Pediatr* 1992; 121:348
- [27] American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006, 118(4):1774-1793.
- [28] Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, et al. Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med* 1986; 315:77.
- [29] Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio J, et al. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics* 2005; 115:e7.
- [30] Choudhuri JA, Ogden LG, Ruttenber AJ, et al. Effect of altitude on hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2006; 117:349
- [31] Hall CB (2012) The burgeoning burden of respiratory syncytial virus among children. *Infect Disord Drug Targets* 12:92–97
- [32] Ogra PL (2004) Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. *Paediatr Respir Rev* 5(Suppl A):S119–S126



- [33] Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA (1986) Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 140:543–546
- [34] Hall CB, Simoes EA, Anderson LJ. Clinical and epidemiologic features of respiratory syncytial virus. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013; 372:39-57.
- [35] 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; 300:530.
- [36] Zenteno D, Peña R, Cerda MA, Fuentes C. Apneas e infecciones en lactantes. *Neumol Pediatr* 2012; 7 (2):48-50.
- [37] Ralston S, Hill V (2009) Incidence of apnea in infants hospitalized with respiratory syncytial virus bronchiolitis: a systematic review. *J Pediatr* 155:728–733
- [38] Schiller O, Levy I, Pollak U, Kadmon G, Schonfeld T. Central apnoeas in infants with bronchiolitis admitted to the paediatric intensive care unit. *Acta Pædiatr* 2011; 100: 216-9
- [39] Arms JL, Ortega H, Reid Samuel. Chronological and Clinical Characteristics of Apnea Associated with Respiratory Syncytial Virus Infection: A Retrospective Case Series. *Clin Pediatr* 2008; 47: 953
- [40] Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection- a systematic review. *Crit Care* 2006; 10:R107
- [41] Popow-Kraupp T, Aberle JH. Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus Infection *The Open Microbiology Journal*, 2011, 5, (Suppl 2-M2) 128-134
- [42] McCarthy C, Hall C. Respiratory Syncytial Virus: Concerns and Control. *PIR*. 2003. Vol 24, 301-308.
- [43] Soham Gupta S, Shamsundar R, Shet A, Srinivasa H. Rapid Detection of Respiratory Syncytial Virus (RSV) in Children with Acute Lower Respiratory Tract Infections: A Pilot Evaluation of an Immuno-Chromatographic Rapid Antigen Detection Method. Letter to the editor. *Clin. Lab*. 2013;59:929-931
- [44] Vargas-Arzola, Jaime; Mora-Domínguez, Javier Paúl; Rabella-García, Nuria. 2007. Comparacion de técnicas para el diagnóstico rápido de la infección por virus respiratorio Sincitial en niños. Valor de la inmunocromatografía. *Bioquímica* 32: 113.
- [45] Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:322–324
- [46] Hall CB Respiratory syncytial virus: a continuing culprit and conundrum. *J Pediatr* 1999;135(2 pt 2):2–7
- [47] Davies HD, Matlow A, Petric M, Glazier R, Wang EE. Prospective comparative study of viral, bacterial and atypical organisms identified in pneumonia and bronchiolitis in hospitalized Canadian infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:371–375
- [48] Wagner T. Bronchiolitis *Pediatr. Rev*. 2009;30:386-395
- [49] 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: 260-4
- [50] American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2004;113:1451–1465
- [51] Andrade MA, Hoberman A, Glustein J, Paradise JL, Wald ER. Acute otitis media in children with bronchiolitis. *Pediatrics*. 1998;101:617–619
- [52] Shazberg G, Revel-Vilk S, Shoseyov D, Ben-Ami A, Klar A, Hurvitz H. The clinical course of bronchiolitis associated with otitis media. *Arch Dis Child*. 2000;83:317–319
- [53] Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Al SN, Thomas HM. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16(5):386–92
- [54] Snow A, Dayyat E, Montgomery-Downs HE, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Pediatric obstructive sleep apnea: A potential late consequence of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(12):

- [55] Escobar GJ, Masaquel AS, Li SX, et al. Persistent recurring wheezing in the fifth year of life after laboratory-confirmed, medically attended respiratory syncytial virus infection in infancy. *BMC Pediatr* 2013; 13:97.
- [56] Bont L, Ramilo O. The relationship between RSV bronchiolitis and recurrent wheeze The chicken and the egg. *Early Hum Dev.* 2011; 87(suppl 1):S51–S54
- [57] Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354:541
- [58] Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med* 2013; 368:1791.
- [59] Mohapatra SS, Boyapalle S. Epidemiologic, experimental, and clinical links between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(3):495–504.
- [60] Lemanske RF Jr. Early-life wheezing and respiratory syncytial virus prevention. *N Engl J Med* 2013; 368:1839
- [61] Régnier SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:820
- [62] Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, et al. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr* 2007; 151:34.
- [63] Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H et al. Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurring wheezing in preterm infants. *Pediatrics.* 2013;132(5):811-818.
- [64] McERlean P. et al. Viral diversity in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010 November; 30(4):481-495
- [65] Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:137.
- [66] Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe VRS bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 2010;65:1045e1052