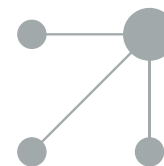




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



ORIGINAL

Infecciones virales de las vías respiratorias en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales



E. Gonzalez-Carrasco^a, C. Calvo^{a,*}, M.L. García-García^a, M. Beato^a,
C. Muñoz-Archidona^a, F. Pozo^b e I. Casas^b

^a Departamento de Neonatología y Pediatría, Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España

^b Laboratorio de Virus Respiratorios y Gripe, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Recibido el 23 de abril de 2014; aceptado el 26 de mayo de 2014

Disponible en Internet el 22 de julio de 2014

PALABRAS CLAVE

Rinovirus;
Virus respiratorio
sincitial;
Infecciones del tracto
respiratorio;
Pretérmino

Resumen

Introducción: Las infecciones virales respiratorias son causa de importante morbimortalidad en recién nacidos prematuros. Hemos realizado un estudio prospectivo en nuestra unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) para determinar la incidencia de infecciones respiratorias, su impacto, epidemiología y pronóstico en neonatos de alto riesgo.

Pacientes y métodos: Estudio prospectivo realizado entre septiembre del 2011 y mayo del 2013 entre todos los recién nacidos < 32 semanas de edad gestacional y aquellos niños cuya patología pudiera dar lugar a pensar en un ingreso superior a las 2 semanas. Se recogieron aspirados nasofaríngeos (ANF) el primer día de vida y semanalmente hasta el alta para estudio virológico mediante reacción en cadena de polimerasa. En los casos en los que los niños presentaban síntomas respiratorios, se procedió a recoger un nuevo ANF. El pediatra cumplimentó un cuestionario con los datos clínicos.

Resultados: Se estudió a 60 niños; 30 (50%) de ellos con una edad gestacional < 32 semanas y 36 (60%) con un peso < 1.500 g. Se recogió un total de 256 ANF, 24 de los cuales resultaron positivos (9,3%). Estas 24 muestras positivas correspondieron solo a 13 niños (21,6% de los pacientes). De ellos, 9 resultaron sintomáticos y presentaron 11 episodios de infección (2 pacientes experimentaron 2 episodios diferentes con control negativo entre ellos). El virus más frecuentemente identificado —el 79% de las muestras (19)— fue el rinovirus (RV). El dato clínico más frecuente fue la presencia o incremento de apneas (75%) y la necesidad de oxigenoterapia.

Conclusiones: Las infecciones por RV son frecuentes en la UCIN y los recién nacidos pretérmino tienen un alto riesgo de presentar infecciones de relevancia clínica.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ccalvory@ono.com (C. Calvo).

KEYWORDS

Rhinovirus;
Respiratory syncytial
virus;
Respiratory tract
infections;
Preterm infants

Viral respiratory tract infections in the Neonatal Intensive Care Unit**Abstract**

Introduction: Viral respiratory infections cause major morbidity and mortality in preterm infants. We have performed a prospective study in our neonatal intensive care unit (NICU) to determine the incidence of respiratory infections, their impact and the epidemiology and outcome in high risk neonates

Patients and methods: From September 2011 to May 2013 a prospective study was conducted in all preterm infants < 32 weeks gestational age and in all term newborns admitted to NICU for any pathology that are anticipated to have an income exceeding two weeks. A nasopharyngeal aspirate (NPA) was collected the first day of life and weekly until discharge for virologic study with polymerase chain reaction. When these babies presented respiratory symptoms a new NPA was collected in this moment. A clinical form was filled by the physician.

Results: A total of 60 infants were analyzed: 30 (50%) had a gestational age < 32 weeks and 36 (60%) weighing less than 1500 grams. We collected a total of 256 nasopharyngeal aspirate samples, 24 of them being positive (9.3%). These 24 positive samples corresponded to 13 infants in our cohort (21.6% of the patients). Of them, 9 were symptomatic and had 11 episodes of infection (2 patients had two different episodes with negative control between them). The most frequently identified virus was rhinovirus in (19) 79% of cases. The most frequent clinical data was the presence or increased of apneas (75%) and the needed of oxygenotherapy.

Conclusions: HRV infections are prevalent in the NICU, and preterm infants have a high risk of infections with clinical relevance.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las infecciones respiratorias de origen viral se transmiten de persona a persona. Muchos de estos virus se portan en la nasofaringe de forma asintomática¹, pudiendo manifestarse en días posteriores. Si bien en la mayoría de los casos se trata de enfermedades leves, los recién nacidos, y especialmente los pretérmino o los que tienen bajo peso al nacer, presentan un riesgo alto de infección del tracto respiratorio que puede causar síntomas graves como dificultad respiratoria, apnea o inestabilidad hemodinámica. A menudo, esos síntomas son indistinguibles de los causados por otras infecciones bacterianas u otras enfermedades asociadas a la prematuridad, como la enterocolitis, la sepsis nosocomial o la apnea de la prematuridad, lo que hace que no solamos considerar los virus respiratorios como agentes causales. Sin embargo, sabemos que infecciones respiratorias virales comunes, como el virus sincitial respiratorio (VRS), son causa de gran morbimortalidad en preterminos y han dado lugar a graves brotes en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN)^{2,3}. Además de los virus clásicos, como el VRS y los virus de la gripe, los rinovirus (RV), metapneumovirus humano (hMPV), coronavirus (CoV) y bocavirus humano (hBoV) desempeñan un papel cada vez más importante en las infecciones respiratorias de los lactantes. No se conoce prácticamente nada sobre su papel en unidades neonatales^{4,5}, si bien nosotros hemos objetivado que se asocian con patología relevante en nuestra unidad^{6,7}.

Las unidades neonatales dedican gran esfuerzo a establecer medidas para prevenir la infección, como el empleo de medidas de higiene de efectividad demostrada por parte de todo el personal en contacto con el niño: aplicación

de alcohol en gel antes y después de manipular al niño; uso de guantes; lavado de manos frecuente; prevención y monitorización de sepsis por catéter y su retirada lo antes posible, y un uso juicioso de los antibióticos.

Las unidades neonatales han cambiado drásticamente en los últimos años, ofreciendo una asistencia más integral al neonato y su familia, y un enfoque más humano que se plasma en la plena participación de los padres en el cuidado del niño a cualquier hora del día; es decir, en una política de puertas abiertas en las unidades neonatales. Enseñar a los padres las reglas de higiene antes y durante su estancia en la unidad permite que formen parte del equipo que cuida al lactante. Nuestra UCIN (que pertenece a un hospital de segundo nivel, con 1.800 nacimientos al año) tiene una política de puertas abiertas que permite la implicación de los padres en la atención al bebé.

Nuestro objetivo fue evaluar la presencia de 16 virus respiratorios (sintomáticos y asintomáticos) en neonatos nacidos a término y prematuramente admitidos en la UCIN, y describir las manifestaciones clínicas asociadas.

Pacientes y métodos

Estudio sistemático prospectivo, realizado en el Hospital Severo Ochoa (Leganés, Madrid), para evaluar la incidencia, la etiología y las características clínicas de infecciones respiratorias virales en neonatos que requirieron ingreso en la UCIN durante 2 o más semanas. El periodo de reclutamiento se extendió entre el mes de noviembre del 2011 y mayo del 2013. El estudio fue financiado por la beca 09/00246 del Fondo de Investigaciones Sanitarias y aprobado por el Medical Ethics Committee del Hospital Severo Ochoa. Con

Tabla 1 Características clínicas de pacientes con o sin infección respiratoria viral (sintomática o asintomática)

	Infección viral N = 13	Sin infección N = 47	
Sexo masculino	7 (54%)	20 (46%)	s.d.s.
Peso < 1.500 g	11 (84%)	24 (51%)	p = 0,03
Peso (g)	1.151 + 347	1.551 + 603	p = 0,026
Edad gestacional < 31 semanas	8 (61,5%)	15 (32%)	p = 0,05
Edad gestacional (semanas)	29,4 + 3,5	31,4 + 2,9	p = 0,04
Displasia broncopulmonar	5 (38,5%)	3 (6,4%)	p = 0,03
Duración de ingreso (días)	51,8 + 33	40,1 + 25	p = 0,171
Datos clínicos (sintomática)			
N = 11			
Mayor número de apneas	8 (72%)		
Rinorrea	7 (63%)		
Fiebre	5 (45%)		
Tos	1 (9%)		
Soporte respiratorio			
Oxígeno ambiental	9 (81%) (FiO2 máxima 0,3)		
Cánula nasal	5 (45%)		
CPAP	1 (9%)		
VMC	0 (0%)		
Ninguno	2 (18%)		

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea, s.d.s.: sin diferencias significativas; VMC: ventilación mecánica convencional.

anterioridad a la inclusión en el estudio, los padres firmaron un formulario de consentimiento.

Se recogió un aspirado nasofaríngeo (ANF) el primer día de vida y semanalmente hasta el alta. Cuando los lactantes presentaban síntomas respiratorios, como tos, dificultad respiratoria, rinorrea, y pausas de apnea de mayor duración con o sin fiebre, se procedió a recoger otro ANF en el momento. El neonatólogo cumplimentó un formulario clínico por cada episodio.

Se enviaron muestras de ANF a la Unidad de Virus Respiratorios y Gripe (Centro Nacional de Gripe de la Organización Mundial de la Salud, ISCIII, Madrid, España). Se practicaron 3 pruebas de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) anidada para detectar un total de 16 virus respiratorios, según se ha publicado previamente⁸⁻¹⁰.

Para las variables discretas, se expresaron los valores en porcentajes, y para las continuas, se empleó la media \pm la desviación estándar (DE). Se compararon las variables correspondientes a las características clínicas y de laboratorio mediante las pruebas de la t de Student, de la U de Mann-Whitney, de la chi al cuadrado² y el test exacto de Fisher. Se estableció un nivel de significación estadística (para 2 colas) de $p < 0,05$. Se realizó el análisis estadístico con el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versión 13.0.

Resultados

Se incluyeron 66 lactantes (todos menos uno eran neonatos prematuros), de los que 6 (9%) abandonaron el estudio durante el seguimiento por decisión de los padres. Se analizaron los datos de un total de 60 lactantes: 33 eran niñas (55%), 30 (50%) tenían una edad gestacional < 32 semanas y

36 (60%) pesaban menos de 1.500 g. El 41,7% de los pacientes requirió ventilación mecánica (duración media \pm DE, 2,31 \pm 1,73 días) y el 31,7% presión continua positiva en la vía aérea (duración media 2,45 \pm 1,74 h).

Se recogieron un total de 256 muestras de aspirado nasofaríngeo y 24 resultaron positivas (9,3%); ninguna de las positivas fue del primer día de vida. El virus identificado con más frecuencia fue RV, en 19 (79%) de las muestras positivas, seguido de adenovirus (2 casos), CoV (3 casos) y hMPV (1). Un paciente tenía una coinfección por RV y CoV. No hubo ningún caso de VRS o gripe. Las muestras positivas de aspirados nasofaríngeos se obtuvieron en una media de 35 + 21 días (rango 8-68, mediana 30). Observamos que los pacientes menores de 32 semanas y con pesos inferiores a 1.500 g presentaron más muestras positivas a virus respiratorios ($p = 0,05$ y $p < 0,001$, respectivamente).

Las 24 muestras positivas correspondieron a 13 lactantes (21,6% de los pacientes), de los que 9 (69%) presentaron síntomas, correspondiendo a 11 episodios infecciosos (2 pacientes experimentaron 2 episodios distintos con una prueba negativa entre ambos). Las características clínicas de los episodios de infección respiratoria se detallan en la [tabla 1](#). Los síntomas más frecuentes fueron la presencia o el mayor número de apneas (75%) y la necesidad de oxigenoterapia. Ninguno precisó de ventilación mecánica y solo un paciente recibió ventilación no invasiva. Presentaron fiebre el 45% de los casos.

En estos 11 episodios infecciosos se practicó analítica en 7 (64%) casos; solo hubo un paciente con leucocitosis (32 000/ml). Se hicieron cultivos de sangre en 4 (36%) casos, y todos resultaron negativos. Se inició tratamiento antibiótico en un paciente por sospecha de sepsis. Se hicieron radiografías de tórax en 5 lactantes

(se encontró atelectasia en uno). Todos los pacientes se recuperaron.

Detectamos 4 niños con muestras positivas que no tuvieron síntomas de relevancia clínica (RV 3 y uno con CoV OC43). Uno de los lactantes sintomáticos tuvo diseminación prolongada de RV durante 8 semanas. No se llevó a cabo ninguna prueba al personal sanitario ni a los padres.

En la [tabla 1](#) se comparan los datos clínicos de los pacientes con detecciones virales positivas (sintomáticas o no). De los 13 lactantes que presentaron un aislado viral positivo, 5 (38%) desarrollaron displasia broncopulmonar. Uno de ellos presentó una infección asintomática por CoV OC43 y los otros 4, infecciones sintomáticas por RV y adenovirus. De los niños que no presentaron ningún aislado viral positivo, 3 (6,4%) fueron diagnosticados de displasia broncopulmonar ($p = 0,009$).

Discusión

Las infecciones nosocomiales son una de las causas más importantes de morbilidad, ingreso hospitalario prolongado y mortalidad en los neonatos, particularmente en los prematuros. La mayoría de los artículos científicos se centran en infecciones bacterianas o micóticas sin que se reconozcan los agentes virales respiratorios, exceptuando el VRS¹¹. Presentamos un estudio prospectivo de control sistemático de 16 infecciones respiratorias virales en una UCIN de un hospital de segundo nivel. Las infecciones respiratorias virales, especialmente las de RV, son relativamente frecuentes en la unidad neonatal y están asociadas a apneas y a la necesidad de soporte respiratorio, sobre todo en los prematuros < 32 semanas de gestación o con peso inferior a 1.500 g.

A partir del desarrollo de las técnicas de PCR, se ha reconocido el papel del RV en niños con infecciones del tracto respiratorio inferior y como uno de los virus más importantes en la epidemiología de las infecciones respiratorias en general. Recientemente, distintos grupos han identificado el RV como un agente causante de brotes de infección respiratoria en unidades neonatales. Reid et al.⁵ describen un brote de infección por RV tipo C en 7 lactantes en una Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos y neonatales; 5 de los cuales tuvieron episodios de apnea de relevancia clínica y requirieron oxígeno o soporte respiratorio. Van Pieggen et al.¹² describieron 7 infecciones nosocomiales graves asociadas a RV en la UCIN en un periodo de 5 años, asociadas en todos los casos a dificultad respiratoria y precisando de soporte ventilatorio. En ambos casos, las infecciones respiratorias se sospecharon y se realizó una búsqueda activa de etiología viral. Los 2 estudios tenían datos clínicos similares a los de nuestra serie.

Sin embargo, nuestros datos indican que los virus respiratorios son responsables de un número importante de episodios clínicos con empeoramiento de la situación respiratoria, que se achacan a la prematuridad cuando, de hecho, se deben a infecciones virales. Solo hemos encontrado un estudio similar centrado en detectar infecciones virales del tracto respiratorio, no reconocidas, en neonatos prematuros durante su ingreso tras el parto. En este estudio prospectivo de diseño similar al de nuestra serie, Bennett et al.¹³ observaron que el 52% de los 60 neonatos prematuros a los que hicieron pruebas registraron una detección viral positiva

durante su ingreso. Este grupo de neonatos tuvo un ingreso de mayor duración y un soporte ventilatorio prolongado, y desarrolló displasia broncopulmonar con más frecuencia. En nuestros pacientes, la proporción de displasia broncopulmonar también fue mayor en aquellos lactantes en los que se detectó un virus, pero el grupo de niños sin detecciones virales era de edad gestacional mayor, una circunstancia que podría conducir a malinterpretar los resultados. La proporción de detección de virus fue ligeramente distinta de la encontrada por nosotros, dándose una prevalencia alta de VRS, virus parainfluenza y hMPV, especialmente en invierno. El RV solo estaba presente en el 27% de los pacientes. Es posible que nuestro cuidado extremo con los estándares de prevención de infecciones nosocomiales diera como resultado que no tuviéramos más infecciones virales por VRS o gripe.

Coincidimos con Bennett en que, a pesar de la existencia de descripciones de brotes de infecciones respiratorias virales en las UCIN, este tipo de estudios confirma la importancia de una vigilancia sistemática en la detección de infecciones que de otro modo no se reconocerían. Los lactantes prematuros manifiestan pocos síntomas o una sintomatología atípica y la detección de infecciones virales puede tener consecuencias clínicas profundas. Nuestro trabajo se ve limitado por el pequeño número de pacientes incluidos, por lo que sería importante realizar más estudios de esta naturaleza para aclarar el papel real de las infecciones respiratorias virales en las unidades neonatales.

No investigamos la fuente de las infecciones, pero los lactantes solo tuvieron contacto con el personal sanitario y con sus padres. Y aunque se supone que ejercemos un control riguroso sobre las infecciones nosocomiales que incluye el uso de guantes, el lavado de manos antes y después de cada contacto con pacientes y el uso de máscaras en cualquier persona que tenga síntomas respiratorios, la transmisión de virus respiratorios existe y deberían valorarse nuevas estrategias preventivas.

En resumen, encontramos que el RV puede ser la causa de infecciones respiratorias en neonatos prematuros durante su ingreso en la UCIN y que los lactantes pretérmino presentan un alto riesgo de presentar dichas infecciones con relevancia clínica. Las infecciones respiratorias virales deberían descartarse en lactantes con rinorrea, apnea, requerimientos elevados de oxígeno y sospecha clínica de sepsis. Habremos de extremar las medidas de control de infecciones y, posiblemente, incluir nuevos procedimientos de higiene.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado por el Instituto Nacional de Salud de España (ISCIII, Fondo de Investigaciones Sanitarias), PI 09/00246 y PI 12/0129.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. García-García ML, Calvo C, Pozo F, Pérez-Breña P, Quevedo S, Bracamonte T, et al. Human bocavirus detection in

- nasopharyngeal aspirates of children without clinical symptoms of respiratory infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:358–60.
2. Diniz EM, Vieira RA, Ceccon ME, Ishida MA, Vaz FA. Incidence of respiratory viruses in preterm infants submitted to mechanical ventilation. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2005;47:37–44.
 3. Thwaites R, Piercy J. Nosocomial respiratory syncytial virus infection in neonatal units in the United Kingdom. *Acta Paediatr Suppl*. 2004;93:23–5.
 4. Gagneur A, Sizun J, Vallet S, Legr MC, Picard B, Talbot PJ. Coronavirus-related nosocomial viral respiratory infections in a neonatal and paediatric intensive care unit: A prospective study. *J Hosp Infect*. 2002;51:59–64.
 5. Reid AB, Anderson TL, Cooley L, Williamson J, Mcgregor AR. An outbreak of human rhinovirus species C infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:1095–6.
 6. Calvo C, García-García ML, Blanco C, Santos MJ, Pozo F, Pérez-Breña P, et al. Human bocavirus infection in a neonatal intensive care unit. *J Infect*. 2008;57:269–71.
 7. Calvo C, Gonzalez-Carrasco E, Quevedo S, García-García ML, Rando A, Ledesma J, et al. Variability of influenza AH1N1 infections in a Neonatal Unit in Spain. *Neonatology*. 2011;100:282–4.
 8. Coiras MT, Pérez-Breña P, García ML, Casas I. Simultaneous detection of influenza A B, and C viruses, respiratory syncytial virus, and adenoviruses in clinical samples by multiplex reverse transcription nested-PCR assay. *J Med Virol*. 2003;69:132–44.
 9. Coiras MT, Aguilar JC, García ML, Casas I, Pérez-Breña P. Simultaneous detection of fourteen respiratory viruses in clinical specimens by two multiplex reverse transcription nested-PCR assays. *J Med Virol*. 2004;72:484–95.
 10. Calvo C, Pozo F, García-García ML, Sánchez M, López-Valero M, Pérez-Breña P, et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: A three-year prospective study. *Acta Paediatr*. 2010;99:883–7.
 11. Civardi E, Tziella C, Baldanti F, Strocchio L, Manzoni P, Stornati M. Viral outbreaks in neonatal intensive care units: What we do not know. *Am J Infect Control*. 2013;41:854–6.
 12. Van Piggelen RO, van Loon AM, Krediet TG, Verboon-Macielek MA. Human rhinovirus causes severe infection in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:364–5.
 13. Bennett NJ, Tabarani CM, Bartholoma NM, Wang D, Huang D, Riddell SW, et al. Unrecognized viral respiratory tract infections in premature infants during their birth hospitalization: A prospective surveillance study in two neonatal intensive care units. *J Pediatr*. 2012;161:814–8.