

CORELAȚII ETIOLOGICE ȘI CLINICO-PARACLINICE ÎN CAZUL INSUFICIENȚEI RESPIRATORII ACUTE LA COPII

Dr. Iulia Armean¹, Prof. Dr. Cristina Oana Mărginean^{1,2},
Drd. Dr. Lorena Elena Meliț^{1,2}

¹Clinica Pediatrie I, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Tg. Mureș

²Universitatea de Medicină și Farmacie, Tg. Mureș

REZUMAT

Introducere. Insuficiența respiratorie acută prezintă morbiditate și mortalitate foarte crescute în rândul pacienților pediatrici, fiind una dintre cele mai frecvente cauze de apelare la serviciile de urgență și de spitalizare.

Material și metodă. Am realizat un studiu retrospectiv, de tip transversal, pe un lot de 153 de pacienți diagnosticați cu insuficiență respiratorie acută, cu vârsta cuprinsă între 2 săptămâni și 17 ani, internați în Clinica Pediatrie I a Spitalului Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș, în perioada ianuarie 2015-decembrie 2016.

Rezultate. Raportul între sexe a fost în favoarea fetelor 1,12:1. În ceea ce privește vârsta, 4,57% au fost nou-născuți, 32,67% sugari, 27,45% copii între 1 și 3 ani, 22,87% preșcolari (4-6 ani), iar 12,41% au avut între 7 și 17 ani. Datele de laborator au evidențiat leucocitoză în 65,35% dintre cazuri, neutrofilie în 70,58%, 20,91% au prezentat limfocitoză, iar 5,22% au exprimat eozinofilie. Valoarea proteinei C-reaktive s-a corelat semnificativ statistic cu valoarea vitezei de sedimentare a hematiilor ($p = 0,002$) și cu valoarea trombocitelor ($p = 0,01$), dar nu și cu valoarea hemoglobinei ($p = 0,15$). Markerii inflamatori nu s-au corelat semnificativ statistic cu gravitatea insuficienței respiratorii. Radiografia toracică a arătat modificări patologice la 75,16% din pacienți, dintre care 13,91% cu aspect tipic de condensare pulmonară, iar 86,09% de pneumonie interstițială. Pentru stabilirea gravității patologiei, cât și a evoluției pacienților, am calculat un scor prognostic. Conform acestuia, 10,45% au avut prognostic foarte bun, 68,62% prognostic bun și restul de 20,93% prognostic rezervat.

Concluzii. Diagnosticul de insuficiență respiratorie acută la pacienții de vârstă pediatrică prezintă atât un determinism complex și multifactorial, cât și o etiologie diversă.

Cuvinte cheie: insuficiență respiratorie, copil, detresă respiratorie acută

Abrevieri

CO₂ – dioxid de carbon

DS – deviații standard

IACRS – infecția acută a tractului respirator superior

IC – interval de confidență

IR – insuficiență respiratorie

IRA – insuficiență respiratorie acută

MV – murmur vezicular

O₂ – oxigen

PaCO₂ – presiunea parțială a dioxidului de carbon

PaO₂ – presiunea parțială a oxigenului

PCR – proteina C reactivă

SaO₂ – saturația hemoglobinei în oxigen

VSH – viteza de sedimentare a hematiilor

VSR – virusul sincițial respirator

INTRODUCERE

Insuficiența respiratorie (IR) este o stare patologică care constă în incapacitatea acută sau cronică a aparatului respirator de a asigura saturarea normală cu oxigen (O₂) a sângelui și eliminarea eficientă a dioxidului de carbon (CO₂), astfel încât schimbul de gaze să fie corespunzător necesității metabolice a organismului (1-3). Insuficiența respiratorie acută

(IRA) reprezintă o anormalitate a schimbului de gaze sanguine, brusc instalată, cu o presiune parțială a oxigenului în sânge (PaO₂) < 60 mmHg, presiunea parțială a dioxidului de carbon (PaCO₂) > 55 mmHg și saturația O₂ în hemoglobină (SaO₂) < 90%. Oxigenarea inadecvată a sângelui reduce aportul de O₂ la nivel celular, în mitocondrii, proces ce poartă numele de hipoxie și care duce la alterarea metabolismului tisular. Scăderea PaO₂, denumi-

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Cristina Oana Mărginean, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, Str. Gh. Marinescu nr. 38, Târgu Mureș

E-mail: marginean.oana@gmail.com

tă hipoxemie, este obligatorie în cadrul IR, în timp ce creșterea PaCO₂, și anume hipercapnia, nu este întotdeauna prezentă (1-2). Pacienții pediatrici prezintă o susceptibilitate mult crescută în a dezvolta boli ale aparatului respirator și insuficiență respiratorie mai severă și cu o evoluție mult mai rapidă față de adulți (1,3,4).

Cele mai comune cauze ale IRA la copil includ infecțiile de tract respirator superior și inferior (crupul, bronșiolita, pneumonia), astmul bronșic și aspirația de corpi străini. Trebuie luate în considerare și cauzele rare, cum ar fi malformații ale căilor respiratorii superioare și inferioare, bronșita plastică, hemoragia pulmonară, sindromul de detresă respiratorie acută și dischinezia ciliară (2,3).

Cea mai frecventă cauză de instabilitate cardiacă în cazul nou-născuților și copiilor este IRA. Din acest motiv, diagnosticarea rapidă a IRA și restaurarea unei ventilații și oxigenări eficiente reprezintă prima prioritate în resuscitarea unui copil (1). În primul rând, trebuie evaluată permeabilitatea căilor aeriene, respirația modificată, cum sunt sforăitul sau stridorul. Efortul respirator crescut și apneea pot fi semne ale unei obstrucții de căi respiratorii care frecvent conduc spre IRA și ulterior stop cardio-respirator (1,3). Semne ale unui efort respirator crescut, includ bătăile aripioarelor nazale, stridorul, tirajul intercostal, suprasternal și supraclavicular. Cianoza este un semn de hipoxie severă care indică necesitatea urgentă de suplimentare cu oxigen și suport respirator (1-3).

Obiectivele managementului inițial al detresei respiratorii sau IRA sunt stabilizarea rapidă a respirației pacientului și identificarea cauzei, astfel încât efortul terapeutic ulterior să fie corect direcționat. Patologia parenchimului pulmonar include o listă heterogenă de boli care au drept caracteristică comună faptul că au același efect asupra căilor aeriene de mici dimensiuni și asupra alveolelor, incluzând inflamația și apariția exsudatului, care conduc la consolidarea țesutului pulmonar cu scăderea schimbului de gaze și creșterea efortului respirator. Managementul clinic al acestor boli include tratamentul specific, cum ar fi antibioterapia, în cazul pneumoniei bacteriene, și suportiv prin suplimentare cu oxigen, suport respirator non-invaziv sau ventilație mecanică invazivă (1,3,5,6).

Scopul acestui studiu este stabilirea unor corelații etiologice și clinico-paraclinice în cazul pacienților care prezintă IRA, elaborarea unui scor prognostic pentru acești pacienți în funcție de datele colectate și optimizarea pe cât posibil a protocolului de diagnostic și tratament al IRA.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am realizat un studiu de tip transversal, retrospectiv, pe un lot de 153 de pacienți diagnosticați cu insuficiență respiratorie acută, cu vârsta cuprinsă între 2 săptămâni și 17 ani, internați în Clinica Pediatrie I a Spitalului Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș, în perioada ianuarie 2015-decembrie 2017. Au fost incluși toți copiii care au prezentat semne clinice și paraclinice de IRA, luând în considerare și cazurile cu SaO₂ ≤ 95% din cauza severității simptomelor asociate. Criteriile de excludere au fost reprezentate de date anamnestice, clinice sau paraclinice incomplete.

Variabilele analizate au fost: vârstă, sex, mediu de proveniență, condiții de viață, durata spitalizării, greutatea la naștere, APGAR, greutatea actuală, semnele și simptomele asociate, antecedente personale și heredocolaterale, examen obiectiv, date paraclinice și tratament administrat. Aceste variabile au fost interpretate în funcție de valorile normale pentru fiecare grupă de vârstă.

Pentru colectarea datelor s-a folosit pachetul Microsoft Office Excel, iar pentru analiza statistică – softul statistic SPSS. S-au utilizat variabile cantitative discrete și calitative binare. Pentru compararea de medii/mediane s-a folosit testul t student cu un prag de semnificație alfa = 0,05 și interval de confidență IC 95%, pentru compararea varianțelor – testul ANOVA, testul chi pătrat și coeficientul Spearman pentru corelațiile obținute.

REZULTATE

Acest studiu a inclus 153 de pacienți diagnosticați cu IRA pe baza examenului clinic și a datelor paraclinice. Raportul între sexe a fost în favoarea fetelor 1,12:1, însumând un număr total de 81 de pacienți de sex feminin și 72 de sex masculin, dintre care 37,25% au fost din mediul urban și 62,75% din mediul rural.

Făcând referire la vârsta pacienților, am realizat împărțirea pe grupe a copiilor, astfel: nou-născuți (prima lună de viață), sugari (1 lună-1 an), copii mici (1-3 ani), preșcolari (4-6 ani) și școlari (7-17 ani). Astfel, 4,57% au fost nou-născuți, sugarii au reprezentat 32,67% din copii, procentul copiilor mici a fost 27,45%, preșcolarii au avut un procent de 22,87% din total, iar școlarii au reprezentat 12,41% din întreg lotul.

Din cei 153 de pacienți care au fost incluși în lotul de studiu, 21 (13,73%) au fost născuți prematur, iar restul de 132 (86,37%) au fost născuți la termen.

În funcție de greutatea la naștere, nou-născuții cu greutatea între 2.500 g și 3.800 g au fost considerați eutrofici, cei cu greutatea peste 3.800 g – supraponderali, iar cei sub 2.500 g – nou-născuți cu greutate mică la naștere. Astfel, 18,95% dintre pacienții incluși în studiul nostru au avut greutate mică la naștere, 77,12% au fost eutrofici și 3,93% supraponderali (Fig. 1). Din grupul celor cu greutatea sub 2.500 g, 65,51% au fost prematuri, iar 34,49% s-au născut la termen. În studiul nostru, IRA s-a corelat semnificativ statistic atât cu prematuritatea ($p = 0,03$), cât și cu greutatea mică la naștere ($p = 0,004$).

Am analizat, ca factori de risc pentru copiii care s-au prezentat cu IRA, fumatul pasiv și încălzirea locuinței cu biomasă. Astfel, din întreg lotul, 39 de copii au fost fumători pasivi și 20 dintre pacienți au provenit dintr-un mediu încălzit cu foc de lemne.

Un alt factor de risc în dezvoltarea unei infecții respiratorii, care ar putea duce la IRA, este reprezentat de antecedentele heredocolaterale și personale patologice din sfera respiratorie. Am constatat că, din totalul de 153 de pacienți incluși în studiul nostru, 53 de copii au fost cunoscuți cu antecedente de boli respiratorii și doar 5 au prezentat antecedente heredocolaterale relevante pentru patologia respiratorie. Din întreg lotul de studiu, 15,68% dintre pacienți au prezentat antecedente patologice de wheezing recurent, 11,11% au avut în cursul vieții pneumonii, 22,87% au prezentat episoade repetate de infecții acute ale tractului respirator superior (IACRS) și (cel mai mic procentaj) 3,70% au fost diagnosticați în antecedente cu astm bronșic.

În ceea ce privește etiologia IRA, în cadrul lotului inclus în studiul nostru, am identificat pneumo-

nia, astmul bronșic, wheezingul recurent, bronșiolita, dar și IACRS. Referitor la distribuția acestora pe grupe de vârstă, am constatat faptul că, în cazul nou-născuților, din totalul de 7 pacienți, 85,71% au prezentat pneumonie, iar 14,29% bronșiolită. Din grupul sugarilor, majoritari ca număr, 50,88% au prezentat pneumonie, 10% bronșiolită iar 2% IACRS. Din totalul de 42 de copii mici, 52,38% au avut ca patologie de bază pneumonia, 26,19% wheezingul recurent, 9,52% bronșiolita, 7,14% IACRS și 4,77% astmul bronșic. Preșcolarii, care au reprezentat un număr de 35 de pacienți, au fost diagnosticați în procent de 62,85% cu pneumonie, 22,85% cu astm bronșic, 8,58% cu wheezing recurent, 5,72% cu IACRS. În cazul școlarii, întreg grupul de 19 pacienți a prezentat pneumonia ca patologie premergătoare IRA.

Din datele anamnestice colectate, simptomul procentual majoritar a fost tusea, în 92,15% dintre cazuri, urmat de dispnee (83,66%), febră (49,67%), obstrucție nazală (35,94%) și fatigabilitate (35,29%). Analizând semnele și simptomele în funcție de categoria de vârstă, am observat că, în grupul nou-născuților, dispneea a fost prezentă la toți pacienții, fiind urmată de tuse, în procent de 71,42%, iar febra și obstrucția nazală au fost prezente la 28,57% dintre nou-născuți. Similar, în cazul sugarilor, dispneea a fost întâlnită preponderent (92% din cazuri), fiind urmată de tuse (82%), febră (50%) și obstrucție nazală (40%). Tusea a fost cel mai frecvent simptom în cazul copiilor mici (95,23%), dispneea a fost prezentă în 76,19% dintre cazuri, 59,52% au prezentat febră, 42,85% obstrucție nazală, iar 30,95% dintre cazuri au acuzat fatigabilitate. În rândul preșcolarii au predominat

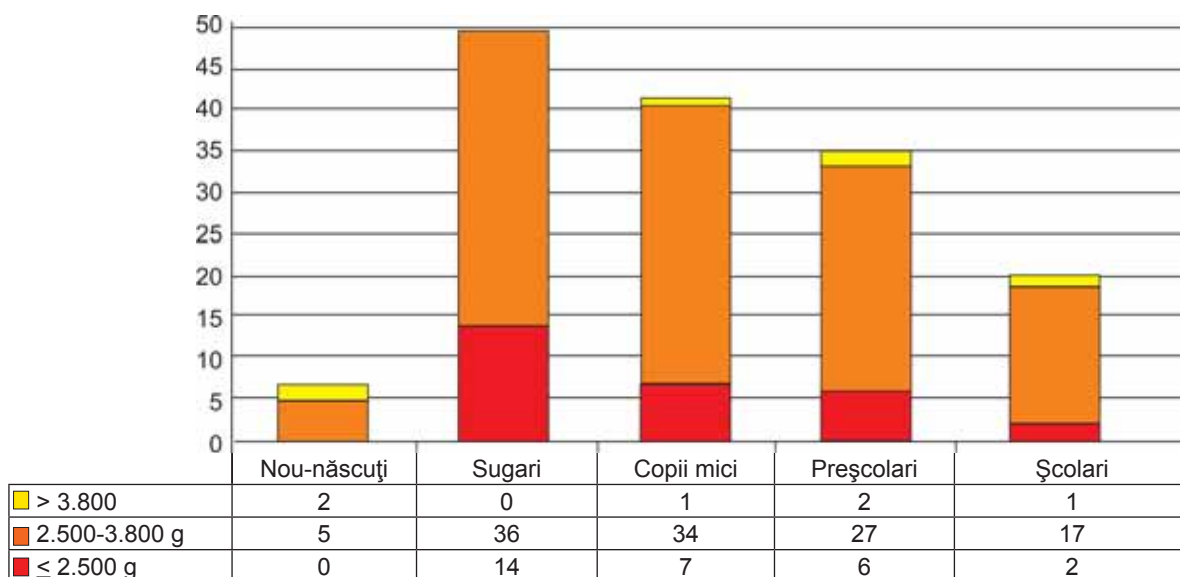


FIGURA 1. Distribuție în funcție de grupa de vârstă și greutatea la naștere

dispneea și tusea (88,57%), 57,14 au acuzat fatigabilitate, în 42,85% dintre cazuri am întâlnit febră, iar obstrucția nazală a fost prezentă la 20% dintre pacienți. În cazul școlărilor, IRA s-a manifestat preponderent prin tuse, dispnee și fatigabilitate (94,73%), febra a fost prezentă în 47,36% dintre cazuri, iar obstrucția nazală la 42,11% dintre pacienți.

În ceea ce privește examenul obiectiv, 64,41% dintre pacienți au prezentat ascultatoric modificări ale murmurului vezicular (MV), 18,31% au prezentat MV diminuat și la 16,99% dintre pacienți s-a decelat MV înăspriț. De asemenea, am identificat raluri sibilante la 50,98% dintre pacienți, crepitante la 32,02% din cazuri, iar 16,99% dintre pacienți nu au prezentat raluri la auscultatie. Dintre semnele și simptomele asociate, tirajul a fost prezent la 73,85% dintre cazuri, wheezingul a fost decelat în 28,11% dintre cazuri, iar tahipneea, care de cele mai multe ori însoțește tirajul, a fost prezentă la 65,35% dintre pacienții diagnosticați cu IRA.

Datele de laborator au evidențiat în 65,35% din cazuri leucocitoză, 70,58% dintre pacienți au avut neutrofilie, 20,91% din cazuri au prezentat limfocitoză, iar 5,22% au asociat eozinofilie. Din totalul de 153 de pacienți incluși în lotul de studiu, 62,09% au prezentat valori ale PCR > 0,5 mg/l, iar 37,91% au avut valori normale (PCR < 0,5 mg/l). În cazul celor care au prezentat PCR pozitiv, valorile acestui marker inflamator au fost cuprinse între 1,75 mg/l și 300 mg/l. Am corelat valorile PCR și ale hemoglobinei, dar nu am obținut corelații semnificativ statistice ($p = 0,15$). În schimb, corelând valorile

PCR și ale trombocitelor, am obținut corelații semnificativ statistice ($p = 0,01$).

Din totalul de 153 de pacienți, 75,16% au prezentat modificări patologice pe RX toracică, dar doar un procent de 13,91% au fost interpretate ca având aspect tipic de condensare pulmonară, în timp ce 86,09% au prezentat pe radiografie aspect de pneumonie interstițială (Fig. 2).

În cadrul studiului, am realizat anumite corelații între datele clinice și cele paraclinice. Modificările radiologice considerate patologice au fost: accentuarea desenului interstițial, voalarea câmpului pulmonar, prezența opacității pulmonare, prezența infiltratului alveolar sau a pleureziei, care nu se corelează semnificativ statistic cu PCR-ul ($p = 0,25$), dar se corelează semnificativ statistic cu VSH ($p = 0,02$). Am identificat, de asemenea, o corelație semnificativ statistică între markerii inflamatori analizați în cadrul studiului nostru, și anume PCR și VSH ($p = 0,002$). Din întreg grupul, 87,58% dintre cazuri au beneficiat de tratament antibiotic, 84,96% au primit corticoterapie, 95,42% au primit tratament simptomatic, iar 98,03% din pacienți au avut inclus în tratament un bronhodilatator. Menționăm că întreg grupul de copii a primit terapie adjuvantă cu O_2 .

Pentru a stabili atât gravitatea patologiei, cât și prognosticul pacienților internați cu IRA, am calculat un scor prognostic. Am inclus antecedentele personale de infecții respiratorii, nașterea la termen sau prematur, scorul APGAR, febra, dispnea, valorile PCR-ului, VSH-ului și leucocitelor, saturația hemoglobinei în O_2 și aspectul radiografiei toracice

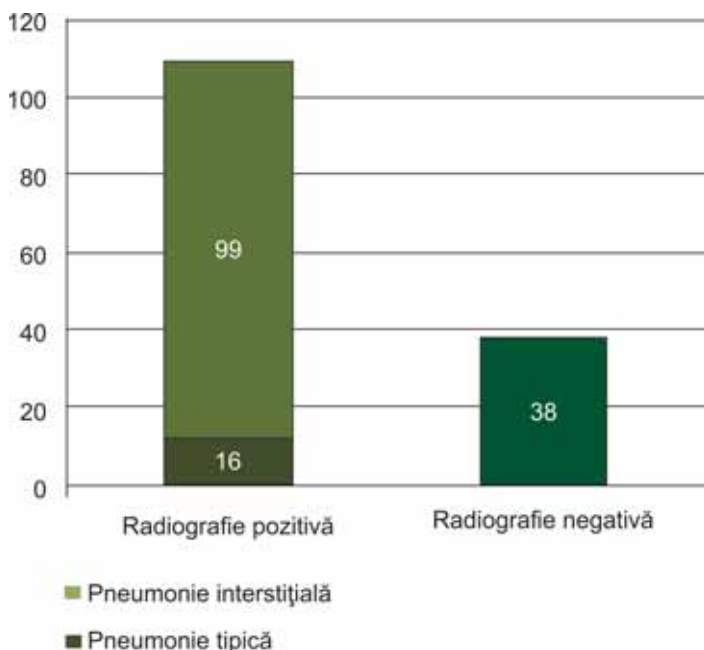


FIGURA 2. Distribuție în funcție de aspectul Rx toracic

Fiecare a adus pacientului în caz de pozitivitate un punct în plus: prezența antecedentelor personale de infecții respiratorii, prematuritatea, APGAR < 8, febra > 38,5°C, prezența dispneei, PCR pozitiv, VSH pozitiv, leucocite peste valoarea normală în funcție de grupa de vârstă, SatO₂ < 92% și prezența modificărilor patologice pe radiografia toracică. Un scor prognostic mai mic sau egal cu 3 a încadrat pacientul în grupul celor cu prognostic foarte bun, un scor între 4 și 6 inclusiv – prognostic bun, iar între 7 și 10 inclusiv – prognostic rezervat. Conform acestui scor, 16 dintre pacienții incluși în studiul nostru au avut prognostic foarte bun, 105 au fost încadrați în grupul celor cu prognostic bun și restul de 32 au prezentat prognostic rezervat. Numărul mediu de zile de spitalizare pentru întreg lotul a fost 7,26 ± 9,29 DS. Am corelat scorul prognostic cu zilele de spitalizare fără a obține semnificație statistică (p = 0,52) (coeficient de corelație Spearman r = 0,51), dar acesta s-a corelat semnificativ statistic cu severitatea insuficienței respiratorii (p = 0,0008). Menționăm, de asemenea, că în cazul lotului nostru de studiu nu a fost înregistrat nici un deces.

DISCUȚII

Una dintre problemele întâmpinate în diagnosticarea promptă și corectă a IRA este simptomatologia descrisă de aparținătorii pacienților, care, de cele mai multe ori, tind să o supraestimeze ghidând greșit medicul în multe cazuri. Cu toate că aparținătorii pacienților ar trebui să ajute triajul copiilor și managementul ulterior al acestora, în multe cazuri, aceștia împiedică stabilirea unui diagnostic precoce. În cadrul studiului nostru, am observat că simptomele majore pentru care pacienții s-au prezentat în serviciul de urgențe au fost tusea, urmată de dispnee, febră, obstrucție nazală și fatigabilitate. Într-un studiu realizat pe o cohortă de 535 de pacienți diagnosticați cu grade diferite de insuficiență respiratorie, care a analizat simptomele pentru care pacienții s-au prezentat, s-a subliniat faptul că tusea a avut sensibilitate moderată și specificitate redusă, iar dispneea, wheezingul și deshidratarea au avut specificitate crescută. Același studiu a arătat că SaO₂ < 94% și febra > 39°C au fost cele mai specifice și mai de încredere semne și simptome care ar putea ghida diagnosticul corect al insuficienței respiratorii (5). Fiecare pacient inclus în studiul nostru a beneficiat, pe durata internării, de monitorizarea tuturor semnelor vitale, printre care și frecvența respiratorie, dar, conform literaturii de specialitate, acest parametru este considerat inexact și posibil

influențat de durata monitorizării, valoarea obținută fiind mai precisă în cazul creșterii intervalului de numărare a respirațiilor. Aceste date sunt susținute de studii recente, care evidențiază faptul că frecvența respiratorie nu este un parametru predictibil și util în diagnosticarea IRA (7,8).

Ca un criteriu de diagnosticare a IRA a pacienților incluși în studiul nostru, am utilizat valoarea SaO₂. Astfel, am observat că majoritatea copiilor (81,69%) au avut saturații sub 92%.

Cu toate acestea, toți pacienții incluși în studiul nostru au fost diagnosticați cu IRA, acest lucru fiind datorat cumulării datelor clinice și paraclinice care au evidențiat gravitatea stării pacienților. Studiile recente susțin faptul că definiția IRA presupune o SaO₂ mai mică de 92% (9).

În cadrul studiului nostru, am analizat, de asemenea, aspectul radiografiei toracice, aceasta evidențind, în majoritatea cazurilor, modificări sugestive pentru pneumonie interstițială, care în general prezintă etiologie virală. Un studiu recent realizat pe un lot de 733 de pacienți diagnosticați cu pneumonie a evidențiat faptul că mai mult de 50% dintre cazuri s-au datorat infecțiilor virale, în special virusului sincițial respirator (VSR) (10). Un alt studiu realizat în Brazilia pe un lot de copii cu vârsta mai mică de 5 ani diagnosticați cu pneumonie de etiologie virală a evidențiat faptul că VSR a fost răspunzător de 37,3% dintre cazuri (11). În mod similar, această ipoteză este susținută și de un alt studiu, care a demonstrat faptul că VSR predomină semnificativ față de alte virusuri (100:14) sau alte bacterii (100:15), subliniind astfel rolul important al acestuia în infecțiile severe de tract respirator inferior în cazul sugarilor și copiilor mici (12). De asemenea, este important de menționat că infecțiile respiratorii de etiologie virală sunt de departe cele mai frecvente în rândul copiilor în întreaga lume (13).

În literatură este descris faptul că, pe lângă etiologia virală, de multe ori bacteriile aceluare cauzează pneumonii atipice al căror aspect pe radiografia toracică poate fi de multe ori confundat cu aspectul unei pneumonii virale. Studiile recente demonstrează faptul că în rândul pacienților pediatrici a crescut semnificativ numărul pneumoniilor cauzate de bacterii atipice, cum ar fi *Chlamydia pneumoniae* sau *Mycoplasma pneumoniae* (14). Astfel, nu putem exclude posibilitatea ca și o parte dintre pneumoniile din studiul nostru al căror aspect radiologic a evidențiat afectare interstițială să fie cauzate de aceste tipuri de bacterii. Mai multe studii au arătat faptul că majoritatea copiilor cu pneumonii cauzate de *Mycoplasma pneumoniae* prezintă wheezing, febră și tuse (15-17), acest lucru fiind evi-

dențiat și în cadrul studiului nostru. Un studiu care a comparat semnele și simptomele prezente în pneumonia cauzată de Mycoplasma și cele cauzate de alte tipuri de bacterii cunoscute ca agenți etiologici ai acestei patologii a subliniat o frecvență mai crescută a cefaleei, tusei și a wheezingului în cazul pacienților cu pneumonie cauzată de această bacterie atipică (18). În plus, un alt studiu a afirmat faptul că aceste semne și simptome ar putea chiar orienta diagnosticul (19).

Majoritatea pacienților incluși în studiul nostru au beneficiat de o schemă terapeutică ce a constat într-o asociere între antibiotice, corticosteroizi, bronhodilatatoare și simptomatice. Asocierea tratamentului cu corticosteroizi în patologia infecțioasă respiratorie este controversată, dar studii recente susțin faptul că acesta reduce mortalitatea și durata spitalizărilor pentru infecțiile de tract respirator, care, de multe ori, în lipsa unui tratament adecvat, duc la IRA (20,21).

CONCLUZII

Diagnosticul de IRA la pacienții de vârstă pediatrică prezintă un determinism complex și multi-

factorial. Studiul nostru a evidențiat o prevalență mai crescută a IRA în rândul pacienților de sex feminin, predominant din mediul rural, afectând mai ales sugarii și copiii mici. Cu toate că greutatea mică la naștere reprezintă un factor de risc în dezvoltarea IRA, studiul nostru evidențiază faptul că această patologie se întâlnește foarte frecvent și în rândul pacienților eutrofici, cu greutate normală la naștere. Radiografia toracică sugerează în majoritatea cazurilor incluse în studiu o etiologie virală sau posibil bacteriană atipică. Deși, în urma calculării scorului prognostic, un procent semnificativ a prezentat prognostic rezervat, acesta nu influențează semnificativ statistic durata spitalizării, dar se corelează semnificativ statistic cu severitatea IRA.

Evoluția și prognosticul pacienților depind atât de factorii externi, cât și de susceptibilitatea individuală a fiecărui pacient.