

## EVALUACION ETIOLOGICA Y CLINICA DE INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS BAJAS EN UNA POBLACION INFANTIL

VILMA SAVY<sup>1</sup>, ELSA BAUMEISTER<sup>1</sup>, FRANCISCO BORI<sup>2</sup>, MARCELO SHIROMA<sup>2</sup>, ANA CAMPOS<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Virología, Instituto Nacional de Microbiología Dr. Carlos G. Malbrán, Buenos Aires; <sup>2</sup> Servicio de Pediatría y Neonatología, Hospital Interzonal de Agudos Presidente Perón, Avellaneda, Buenos Aires

**Resumen** Se estudió el agente etiológico viral y los principales parámetros clínicos y epidemiológicos de las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) en una población de 80 niños menores de 4 años internados con diagnóstico de neumonía, bronquiolitis, neumonitis u otros. En los 33 casos confirmados de etiología viral, que constituyeron el 41,3% del total, el diagnóstico más frecuente fue la bronquiolitis, en tanto que la neumonía lo fue en aquellos en que no se demostró presencia viral. El 63,8% de la población estudiada eran menores de 6 meses y el grupo de 2 a 5 meses presentó el más alto porcentaje de casos de etiología viral. Predominó en todo el grupo el Virus Sincicial Respiratorio (RSV) 78,8% (26 casos), seguido por Adenovirus 9,1% (3 casos), Influenza 6,1% (2 casos) y Parainfluenza 3% (1 caso). Hubo sólo 1 caso de infección por 2 virus (RSV e Influenza A). El pico máximo de incidencia fue en el mes de junio (comienzo del invierno). La mayoría de los pacientes 77,5% (62 casos) permaneció internado menos de 10 días. La mortalidad global fue del 7,5%. La utilización de la asistencia respiratoria mecánica en las bronquiolitis severas reduce la tasa de mortalidad, en tanto que las neumonías por Adenovirus presentan una evolución tórpida con complicaciones. Se estableció un tratamiento antibiótico en el 61,2% (49/80) de los pacientes. El 34,7% (17/49) de los pacientes tratados tuvo un diagnóstico virológico positivo. La disponibilidad del diagnóstico virológico rápido puede contribuir a la disminución del uso innecesario de los antibióticos.

**Palabras clave:** infecciones respiratorias agudas, virus respiratorios, diagnóstico virológico rápido

La infección respiratoria aguda (IRA) baja constituye en nuestro país la tercera causa de mortalidad en niños menores de 1 año y la segunda en niños de 1 a 4 años<sup>1</sup>. En los países en vías de desarrollo, esta infección es de mayor duración y se presenta con más complicaciones que en los desarrollados y con mayor riesgo de muerte<sup>2</sup>. Este riesgo se incrementa más aún en el caso de niños que padecen una enfermedad cardiopulmonar o una deficiencia inmunitaria<sup>3</sup> o en menores de 1 año con antecedentes de desnutrición o que desarrollen una neumonía<sup>4</sup>.

En nuestro medio, los estudios etiológicos previos realizados en menores de 5 años, señalan la mayor importancia de la etiología viral respecto de la bacteriana: los datos obtenidos muestran, a menor edad, una mayor frecuencia de etiología viral y, con el aumento de la edad, un aumento de la frecuencia de patógenos bacterianos y cuadros neumónicos<sup>5</sup>. Los agentes virales más hallados, en orden de importancia, fueron Virus Sincicial Respiratorio (VSR), Adenovirus (ADV), Parainfluenza (PI) e Influenza A.

Hasta el advenimiento de las técnicas de diagnóstico virológico rápido, no se podía contar en la práctica diaria con el diagnóstico etiológico de la IRA baja de origen viral; aun con fuerte sospecha de esta etiología, la falta de confirmación por el laboratorio hacía incurrir en el uso indiscriminado de antibióticos.

Recibido: 27-IX-1995

Aceptado: 13-III-1996

Dirección postal: Dra. Vilma Savy, Departamento de Virología, Instituto Malbrán, Av. Vélez Sarsfield 563, 1281 Buenos Aires, Argentina.

En el presente trabajo, estudiamos la prevalencia de IRA baja de etiología viral en una población de niños menores de 4 años que requirieron hospitalización y su relación con el diagnóstico clínico, la evolución, la estacionalidad y otros parámetros de interés en el seguimiento del paciente. Asimismo, se comenta la utilidad de contar con el diagnóstico virológico rápido como contribución para una mejor evaluación del caso, disminuyendo el uso inadecuado de antibióticos.

## Materiales y métodos

### Población

Se incluyeron en el estudio 80 pacientes provenientes del conurbano sur bonaerense internados en el servicio de Pediatría del Hospital Interzonal de Agudos Presidente Perón, con diagnóstico de IRA baja con no más de 10 días de evolución de la enfermedad. Se estudiaron todos los niños menores de 2 años internados por esta patología desde mayo a septiembre de 1993 y algunos casos seleccionados del grupo de 2 a 5 años.

El grupo estaba constituido por un 55% de varones y un 45% de mujeres con un 15% de distróficos. El 75% de los niños tenía alguna necesidad básica insatisfecha según la definición del Programa Nacional de Estadísticas de Salud que considera niveles críticos de privación en cuanto a vivienda, educación de los padres, ingresos y otros.

### Muestras

Se tomaron aspirados nasofaríngeos (ANF) en el momento de la internación utilizando una sonda K31 adosada a una jeringa de 20 cc conteniendo 2 cc de solución fisiológica. La sonda era introducida en una fosa nasal hasta la pared posterior de la faringe aspirando las secreciones que se resuspendían en la jeringa. El contenido de ésta se trasvasaba a un tubo estéril que se conservaba en frío hasta su remisión al Servicio de Virus Respiratorios del Instituto Malbrán, dentro de las 24-48 hs de obtenida la muestra.

En algunos casos se obtuvieron muestras de sangre para hemograma y hemocultivos que fueron procesados en el laboratorio del Hospital. Se tomaron radiografías de tórax de frente a todos los pacientes.

### Diagnóstico Viroológico

El ANF fue resuspendido por pipeteo, centrifugado 10 minutos a 1500 rpm en centrifuga refrigerada y el pellet de células obtenido fue lavado con solución salina bufferada pH 7,2, para obtener finalmente una suspensión celular libre de mucus que fue depositada en portaobjetos

para inmunofluorescencia (IF). Luego del secado al aire, se fijaron con acetona a 4°C 10 minutos y se procedió a la reacción de IF, utilizando anticuerpos monoclonales procedentes del C.D.C., Atlanta, USA, para los virus VSR, ADV, FLU A, FLU B, y PI (pool 1, 2 y 3). El segundo anticuerpo utilizado fue un anti-F (ab)2 de ratón conjugado con fluoresceína marca Dako. La lectura se realizó en un microscopio Zeiss de epiiluminación con 400x de aumento y lámpara de halógeno. Las muestras que presentaban menos de 10 células epiteliales por campo fueron desestimadas y se consideró un resultado positivo cuando se observaron por lo menos 2 células con inclusiones fluorescentes características.

## Resultados

Los síntomas respiratorios más frecuentemente detectados al inicio de la enfermedad en todos los pacientes fueron: disnea 41,2% (33 casos), tos 37,5% (30 casos) y catarro de vías aéreas superiores 17,5% (14 casos), en tanto que los diagnósticos al ingreso se distribuyeron mayoritariamente entre las bronquiolitis (56,3%) y las neumonías (42,5%), según se observa en la Tabla 1.

Se observó que la bronquiolitis fue el diagnóstico más frecuente entre los casos positivos para virus: 75,8% (25/33), en comparación con los casos negativos donde las neumonías constituyeron el primer diagnóstico (Figura 1).

Si distribuimos la población estudiada en 5 grupos etáreos, observamos que el 63,8% (51/80) de la población la constituyen los menores de 6 meses, siendo el grupo de 2 a 5 meses aquel en el cual se detectó el mayor número de casos positivos para virus y el mayor porcentaje de positividad viral (Tabla 2).

En cuanto a la distribución por sexos, se estudiaron más casos de varones con IRA viral y

TABLA 1.— *Diagnósticos clínicos al ingreso de la población estudiada*

Diagnóstico clínico	Nº de casos	%
Bronquiolitis	45	56,25
Neumonía Unifocal	25	31,25
Neumonía Multifocal	9	11,25
Neumonitis	1	1,25
Total	80	100,00

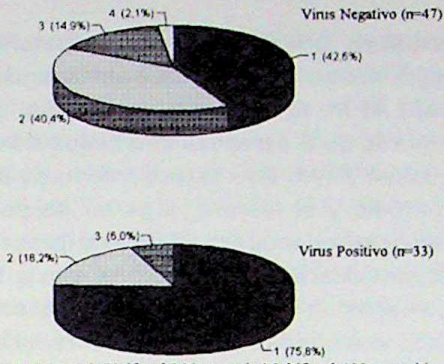


Fig. 1.— Distribución comparativa de los diagnósticos clínicos al ingreso, de los pacientes con resultados de Laboratorio negativo o positivo para los virus investigados.

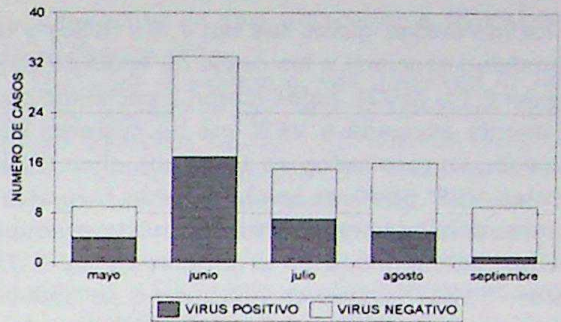


Fig. 2.— Distribución mensual de los casos de etiología viral comprobada y de los casos negativos para los virus investigados en el periodo estudiado.

no viral que de niñas. Los datos así obtenidos no son significativos como para establecer diferencias por sexos.

Se detectaron casos de IRA baja y de IRA baja viral durante todo el período estudiado, observándose el pico máximo de incidencia en el mes de junio (Figura 2). Se detectó etiología viral en el 41,3% (33/80) de los casos estudiados. El virus más frecuentemente hallado fue el VSR con el 78,8% (26/33) de los diagnósticos positivos para virus, seguido por el ADV con 9,1% (3/33). Influenza A con 6,1% (2/33), PI con 3,0% (1/33) e infección doble VSR e Influenza A 3,0% (1/33), no detectándose ningún caso de Influenza B en el período estudiado (Figura 3).

Los exámenes de laboratorio indican que sobre un total de 51 hemogramas realizados, el

49,0% (25/51) resultó dentro de los valores normales, presentando el resto alteraciones como neutrofilia en un 43,1% (22/51) y linfocitosis en un 7,8% (4/51).

Sobre un total de 61 hemocultivos, 2 fueron positivos, aislándose *Klebsiella sp.* y *Staphylococcus aureus*.

Respecto del período de internación, hemos computado que el 40,0% (32/80) de los pacientes permaneció de 2 a 5 días, el 37,5% (30/80) de 6 a 10 días y sólo un 16,3% (13/80), más de 10 días; el 6,25% (5/80) restante se ubicó por encima o por debajo de los intervalos mencionados. Los casos en los que se detectó etiología viral estuvieron internados un promedio de 5,6 días, mientras que los casos negativos para virus lo estuvieron 7,7 días.

En los 33 pacientes que tuvieron un diagnóstico virológico positivo se hallaron los siguientes datos radiológicos: 30 pacientes presentaron un aumento de la trama intersticial hiliofungal bilateral; 28 pacientes, hiperinsuflación pulmonar; 13 pacientes, atrapamiento aéreo y 7 pacientes, atelectasia: en 11 pacientes se observó un patrón radiológico mixto.

TABLA 2.— Distribución por edades del total de casos y de los positivos para virus

Grupo etáreo	Nº pac.	%	Nº pac. virus positivo	%
0 - 2 meses	13	16,25	4	30,8
2 - 5 meses	38	47,50	20	52,6
6 - 11 meses	10	12,50	3	30,0
1 - 2 años	13	16,25	4	30,8
2 - 4 años	4	5,00	1	25,0
4 - 5 años	2	2,50	1	50,0
Total	80	100,00	33	41,3

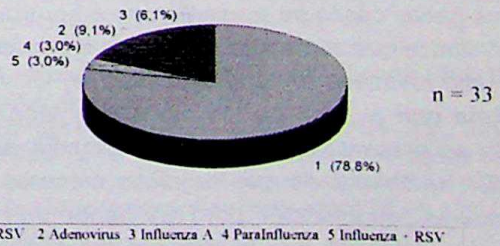


Fig. 3.— Distribución de los casos con etiología viral comprobada para los virus estudiados.

La mortalidad global fue del 7,5% (6/80) y la mortalidad asociada a los casos de etiología viral fue del 6,1% (2/33). Estos fueron 2 pacientes con neumonía asociada a VSR que no pudieron ser asistidos en respirador, en tanto que otros 3 pacientes VSR positivos evolucionaron favorablemente con asistencia respiratoria mecánica (ARM), extubándose en el término de 48 a 72 horas. Otros 7 casos en los que no se detectó etiología viral también requirieron ARM conformando un total de 15,0% los pacientes que necesitaron este tipo de atención.

La evolución de dos de los pacientes en los que se diagnosticó neumonía por ADV, uno con antecedentes de cardiopatía congénita y desnutrición y el otro con asma y neumonía recidivante fue tórpida, con tiempo prolongado de internación y complicándose con sepsis e infección intrahospitalaria. El caso restante no presentó complicaciones.

En cuanto al uso de antibioticoterapia, se llevó a cabo en el 61,2% (49/80) de los pacientes estudiados: de los pacientes tratados, el 34,7% (17/49) tuvo un diagnóstico positivo para virus. Si nos referimos específicamente a las bronquiolitis ( $n = 45$ ) vemos que 21 fueron medicadas con antibióticos. De éstas, 13 eran virales confirmadas y se observó que su evolución clínica fue favorable y semejante a la de las bronquiolitis virales no tratadas.

## Discusión

Las infecciones respiratorias agudas constituyen un problema sanitario importante y son la causa de admisión más común en hospitales pediátricos del país. El cuadro clínico se manifiesta habitualmente con distintos grados de severidad. En nuestro estudio las bronquilitis y las neumonías fueron los más frecuentes, mientras que unos pocos casos se presentaron como una entidad clínica que semejaba un síndrome séptico. Un estudio realizado en la Universidad de California refiere que el 13% de los niños infectados con RSV se presentó con esta última característica<sup>4</sup>.

Se ha observado que los niños menores de 6 semanas con infección por RSV tienen un riesgo incrementado de que la enfermedad curse más severamente o que se prolongue el tiempo de hospitalización<sup>6</sup>, así como aquellos con problemas

cardíacos o respiratorios preexistentes tienen mayor riesgo de fallo respiratorio agudo, necesitando ARM. En nuestra experiencia, de 3 niños menores de 6 semanas infectados con RSV, uno necesitó ARM, otro estuvo internado más que el promedio y el tercero, a pesar de padecer una cardiopatía congénita (CIV), no presentó ninguna complicación, dándosele el alta a los 6 días. Los casos de bronquiolitis severa pueden ser tratados exitosamente con ARM reduciéndose la tasa de mortalidad a cero<sup>7</sup>.

Aunque los datos radiológicos en los inicios de la enfermedad pueden orientarnos hacia una IRA baja viral, en etapas más avanzadas la necrosis y la descamación pueden provocar atelectasias o sobredistensiones del sector distal. El compromiso intraalveolar produce una imagen de condensación, no permitiendo distinguir un cuadro bacteriano de uno viral como se viera en 1 de cada 3 casos.

El porcentaje de positividad obtenido para la detección de virus utilizando el método de búsqueda de antígenos virales por inmunofluorescencia, fue satisfactorio si lo comparamos con otros datos conocidos<sup>8</sup>. El uso de anticuerpos monoclonales mejora notoriamente la aplicación de esta técnica sin aumentar por ello el costo básico de la reacción que permanece en los valores calculados previamente<sup>9</sup>. Los datos de laboratorio de virología nos permitieron evaluar asimismo, que la mayoría de los casos de IRA viral se produjeron desde mediados de otoño hasta la primavera con un pico de mayor incidencia en los meses de junio y julio, coincidiendo con el pico de aumento de incidencia de RSV que fue el agente viral más frecuentemente hallado. Estos datos coinciden plenamente con los hallados en trabajos anteriores<sup>10</sup>.

Los datos obtenidos en el laboratorio de rutina no han sido en general, de utilidad, encontrándose un número importante de hemogramas normales en IRA bajas virales. El bajo porcentaje de hemocultivos positivos pudo deberse a la baja sensibilidad del método, a la probable existencia de tratamiento antibiótico previo, a la ocurrencia de procesos infecciosos sin bacteriemia y al escaso número de muestras obtenidas por paciente. En los pacientes con hemocultivo positivo no se demostró infección viral acompañante: ambos casos correspondieron a sepsis presentando evolución fatal.

El uso de antibióticos en la mayoría de los pacientes de la muestra resultó *a priori* injustificado debido al elevado número de bronquiolitis y a la alta probabilidad de que éstas sean de origen viral. En la población estudiada, las bronquiolitis tenían una probabilidad 2 veces superior de corresponder a una infección viral ( $p < 0,05$ ). Este comportamiento no es un hecho aislado y ya fue descrito en otros trabajos. Las estadísticas del hospital de Niños Dr. R. Gutiérrez de la Ciudad de Buenos Aires, refieren un 39,5% de pacientes con bronquiolitis tratados con antibióticos<sup>11</sup> en tanto que en un trabajo realizado en Singapur usaron antibioterapia en el 88% de las bronquiolitis<sup>12</sup>.

La disponibilidad de un diagnóstico virológico rápido podría contribuir a la disminución del uso innecesario de antibióticos, siempre y cuando el estado general del paciente y la ausencia de factores de riesgo no indiquen lo contrario. De esta manera se disminuye la selección de cepas bacterianas resistentes y se favorece una utilización racional de los recursos disponibles.

Por otra parte, el conocimiento de la situación epidemiológica en un momento determinado permite poner en alerta al sistema de salud ante eventuales brotes y establecer los mecanismos de control adecuados.

**Agradecimientos:** El presente trabajo ha sido subsidiado por la Secretaría de Ciencia y Tecnología de la Nación.

## Summary

### *Etiological and clinical evaluation of acute respiratory infections in children*

Viral laboratory diagnosis was correlated with clinical and epidemiological data from 80 hospitalized children with acute lower respiratory infection (ALRI). They all were less than 5 years-old and were studied from May to September 1993. Fifteen percent of them were malnourished and 75% had some unsatisfied basic necessity. Nasopharyngeal aspirates were obtained the first day of hospitalization, and diagnosis for respiratory viruses was performed by the immunofluorescence test with monoclonal antibodies. Routine laboratory determinations, x-ray studies, and clinical data were not conclusive to determine viral etiology. Forty-one percent of the children had a positive viral diagnosis: the most important agent was Respiratory Syncytial Virus (78.7%) followed

by Adenovirus (9.1%), Influenza A (6.1%) and Parainfluenza (3%).

The peak of incidence was observed in June and the majority of the patients remained hospitalized less than 10 days. Six children died: two of them had viral pneumonia and could not receive mechanical respiratory assistance. The percentage of children who received antibiotics was high, 61.2%, in spite of the fact that 34.7% of these patients had a laboratory confirmed viral etiology. The availability of rapid laboratory viral diagnosis may contribute to decrease the use of antibiotics and improve the management of patients.

## Bibliografía

1. Ministerio de Salud y Acción Social. Dirección Nacional de Enfermedades Agudas y Prevalentes. Datos no publicados, 1992.
2. Pan American Health Organization, Pan American Sanitary Bureau. Acute Respiratory Infections in children. Washington DC; Pan American Health Organization, 1982. Publication N° RD21/3.
3. Stretton M, Ajizian SJ, Mitchell I, Newth CJ. Intensive care course and outcome of patients infected with Respiratory Syncytial virus. *Pediatr Pulmonol* 1992; 13: 143-50.
4. La Viu WV, Grant SW, Stutman MR, Marks MI. Clinical profile of pediatric patients hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Clin Pediatr* 1993; 32: 450-4.
5. Avila MM, Carballal G, Salomón H, et al. Etiología de las infecciones agudas del tracto respiratorio inferior en niños menores de 5 años en la ciudad de Buenos Aires. *Inf Microbiol Clin* 1990; 2: 38-47.
6. Green M, Brayer AF, Schenkman KA, Wald ER. Duration of hospitalization in previously well infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatric Infect Dis J* 1989; 8: 601-5.
7. Grublanner HM, Haim M, Zach M, Zobel G. Respiratory insufficiency in acute bronchiolitis in infancy. *Pneumologie* 1989; 43: 295-8.
8. Avila MM, Salomón H, Carballal G, et al. Isolation and identification of viral agents in Argentinian children with acute lower respiratory tract infection. *Rev Inf Dis* 1990; 12 (suppl 8): 9974-81.
9. Salomon HE, Kajon A, Avila MM, et al. Aplicabilidad de técnicas rápidas de diagnóstico para la identificación de Virus Sincicial Respiratorio y Adenovirus. *Infect Microbiol Clin* 1989; 4: 99-106.
10. Savy VL, Baumeister EG. Infecciones por Virus Sincicial Respiratorio en niños. Período 1984-1988. *Arch Arg Ped* 1990; 88: 195-200.
11. Bologna V, Galizzi D, de Gentile AS, Bayley Bustamente G. Infección respiratoria aguda viral. Relación costo-beneficio entre laboratorio y tratamiento antibiótico. *Rev Hosp Niños Bs As*. 1991; 33: 100-4.
12. Foo AL, Shay OM, Hiew J, Tan SK, Lim KW, Shng HK. Severe Bronchiolitis in Children. *Sin Ped Soc* 1991; 33: 165-8.