

## Infecciones por Virus Respiratorio Sincicial en Pediatría.

Manuel Alberto Cano-Rangel\*  
 Gerardo Álvarez-Hernández\*\*  
 Roberto Dorame-Castillo\*\*\*  
 Jesús Contreras-Soto\*\*\*\*

### RESUMEN

Las infecciones del tracto respiratorio constituyen el principal motivo de consulta pediátrica en México, y en algunos pacientes son causa de secuelas clínicas importantes como sibilancias persistentes debido a neumonía o bronquiolitis.

La identificación oportuna del agente etiológico es esencial para diseñar estrategias eficaces de preventión terciaria, particularmente las dirigidas al uso adecuado de diversos medicamentos, incluidos los antimicrobianos. Esto es importante porque en el tratamiento de las infecciones de vías aéreas bajas, existen estrategias que aún son controversiales como el uso de  $\alpha$ -2 agonistas y esteroides. También existen otras de reciente implementación como la utilización de aire/helio, el empleo de surfactante en pacientes críticamente enfermos y la aplicación de soluciones salinas hipertónicas para modificar las propiedades reológicas del moco y facilitar con ello su depuración.

Otras intervenciones médicas como las terapias preventivas basadas en la utilización de inmunoglobulinas intravenosas específicas para virus sincicial respiratorio (VSR) o la aplicación de anticuerpos monoclonales han mostrado buenos resultados en poblaciones consideradas de alto riesgo.

En el Hospital Infantil del Estado de Sonora más del 70% de los ingresos corresponden a infecciones de vías aéreas bajas en lactantes, la mayoría de ellos desarrollando sibilancias. En algunos de esos pacientes la sibilancia se prolonga más del promedio. Por tal motivo, la presente revisión tiene como propósito identificar medidas prácticas que mejoren la atención de los pacientes.

### SUMMARY

Respiratory tract infection is the leading cause of pediatric consultation in Mexico, causing important clinical sequels in some patients, like persistent wheezing due to bronchiolitis and/or viral pneumonia.

The opportune identification of the causative agent is essential to design effective strategies of tertiary prevention, particularly those directed to the proper use of drugs, particularly antibiotics. This is relevant in the treatment of lower tract respiratory infections, because some strategies actually in use are controversial as steroids and beta-agonist. There are some recent treatments like the use of air/helium, surfactant factor in critically ill patients and vaporized hypertonic saline solutions intended to modify the rheologic properties of the mucus facilitating the removal of viscid secretions of the respiratory tract.

\* Jefe servicio de Infectología.  
 \*\* Jefe Servicio de UVEH.

\*\*\* Adscrito Servicio de Infectología.  
 \*\*\*\* Director Médico HIES.

Other medical interventions like preventive therapies using specific intravenous gammaglobulin for respiratory syncytial virus (RSV) or the application of monoclonal antibodies have shown good results in high risk population.

Above 70% of the admissions to the Hospital Infantil del Estado de Sonora are due to lower respiratory tract infections in, most of them developing inspiratory wheezing; in some of these patients this phenomenon is a long lasting one. By such reason, this revision intends to identify practical measures to improve medical care of our patients.

## INTRODUCCIÓN

En nuestro país, las infecciones del tracto respiratorio constituyen uno de los principales motivos que reclaman atención médica pediátrica. De éstas, la bronquiolitis y la neumonía son las más comunes en niños menores de 5 años de edad. La proporción más alta de las infecciones respiratorias son de origen viral, con rangos que varían desde 60 al 70%<sup>1,2</sup>; de estos, 70% están asociadas a virus sincicial respiratorio (VSR)<sup>3,4</sup>. Lo que permite inferir que en la mayoría de esos pacientes es innecesaria la utilización de antibióticos.

En este trabajo revisaremos la epidemiología, fisiopatología, así como los tratamientos convencionales basados en agonistas-β<sub>2</sub>, esteroides, antivirales, y medidas de prevención. También revisaremos algunos de los tratamientos que no son utilizados regularmente, tales como las combinaciones de aire-helio (heliox), aplicación de surfactante y soluciones salinas hipertónicas nebulizadas. Finalmente, consideraremos algunas de las secuelas generadas por la infección sobre el tracto respiratorio bajo y su pronóstico.

## CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS

El VSR es un virus RNA que pertenece al género pneumovirus y a la familia paramixoviridae. Es un virus no segmentado, con una cadena simple de RNA en sentido negativo; contiene 10 genes que codican 11 proteínas, sobresaliendo las proteínas G y F. Ambas son de importancia fisiopatológica, la proteína G se adhiere al epitelio respiratorio y la proteína F facilita la penetración del virus, la inserción del RNA dentro de la célula del huésped y la formación de sincios, además estas proteínas constituyen los mayores determinantes antigenicos virales que inducen la formación de anticuerpos neutralizantes<sup>5</sup>. Las variantes antigenicas de la proteína G y de las proteínas F, N y P, son las que determinan los dos tipos distintos de VSR: A y B<sup>6</sup>.

Por otra parte, en el año 2001 se aisló por primera vez un agente viral llamado metaneumovirus humano (MNVH), aunque existe un reporte original que data de 1958, en que fue aislado de muestras serológicas de niños<sup>7,8</sup>. Este virus comparte características muy importantes con el VSR, ya que también es un virus RNA, que pertenece al mismo género y familia. Su importan-

cia clínica reside en que la coinfección con el VSR, produce cuadros clínicos más severos<sup>9</sup>. Esto tiene trascendencia clínica y epidemiológica pues estudios serológicos revelan que la mayoría de los niños a los 5 años de edad ya se han expuesto al MNVH<sup>10,11</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La presentación en determinadas estaciones del año de las infecciones respiratorias causadas por VRS esta demarcada geográficamente por el Ecuador. Por ejemplo en las islas ecuatoriales (Singapur, Fiji; Taiwán y Hawái) ocurre durante todo el año, con incrementos durante las temporadas de lluvia. En regiones al sur de ecuador, como Sudáfrica, Argentina y Brasil, las infecciones se presentan en clima fresco y seco. Al norte del ecuador en áreas tropicales y subtropicales, predominan en clima fresco y en temporada lluviosa. En regiones templadas a ambos lados del Ecuador las epidemias se presentan durante el invierno.

Respecto a la magnitud de la infección por VSR, en Estados Unidos (EU) se estima que ocurren alrededor de 120,000 admisiones hospitalarias en lactantes cada año y se ha reconocido que la mayor severidad clínica de la enfermedad se observa en niños entre 2 y 3 meses de edad. Factores ambientales como el hacinamiento, la exposición a humo de tabaco y el sexo masculino han sido asociados a expresión mas grave de la enfermedad. Los niños con cardiopatías, especialmente aquellos con hipertensión pulmonar, y enfermedades crónicas como displasia broncopulmonar, o prematuridad incrementan el riesgo de severidad y la probabilidad de ingresar a la unidad de cuidados intensivos pediátrica (UCIP) y requerir de ventilación mecánica<sup>4</sup>. También en los EU, la mortalidad estimada entre 1993 y 1995, de infecciones por VRS fue de 100 a 180 muertes provocados por neumonía. Los porcentajes de hospitalización fueron de 29.5/1000 para niños menores de 12 meses y de 3.7/1000 para pacientes de 12 a 23 meses, aunque esto se incrementó 2 a 3 veces en niños con factores de riesgo<sup>3</sup>.

En México la mortalidad anual por infecciones respiratorias agudas (IRAs) en menores de 5 años en 1990 fue de 120/100,000, reduciéndose a 52/100,000 en 1996. No obstante, las IRAs persisten como el mayor problema de salud pública en México. La mayoría de los casos de pacientes fallecen por IRAs, son debido a neumonía

y estimándose 60 a 70% de ellos son debidos a etiología viral<sup>2</sup>. No conocemos reportes mexicanos que hayan descrito la carga de morbilidad y mortalidad asociada a VSR.

## FISIOPATOLOGÍA

En los primeros dos meses de vida las inmunoglobulinas (Ig) adquiridas pasivamente de la madre protegen al recién nacido de infecciones por VSR, estos anticuerpos disminuyen gradualmente durante los primeros 6 meses de vida. La mayor susceptibilidad a dicha infección ocurre entre los dos y cuatro meses de edad. En los niños menores de 6 meses, la respuesta humoral está constituida principalmente por IgA de las mucosas y secreciones más que por IgG. Esta respuesta se incrementa a partir de los 6 meses de vida, estimulándose con episodios subsecuentes de infección<sup>6</sup>.

En la inmunidad mediada por células, tras la exposición a VSR, los macrófagos alveolares y las células epiteliales son factores importantes en la activación de la respuesta celular, mediante liberación de quimiocinas, citocinas proinflamatorias y de mediadores como la interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa, IL-6 e IL-8, la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-1 alfa) y la citocina RANTES. Es probable que todas estas citocinas sean, al menos parcialmente, responsables de la inflamación de la vía aérea, de la exagerada respuesta bronquial y de los síntomas respiratorios de vías aéreas altas. Estos mediadores químicos reclutan células prolongando la respuesta inflamatoria de las vías aéreas, con liberación de citocinas/quimiocinas que atraen e incrementan otras células inflamatorias. La liberación de esas substancias químicas puede persistir meses después de que la infección ha desaparecido<sup>4,12,13,14</sup>.

Por otra parte, las células T producen mediadores pro inflamatorios, categorizados como citocinas Th1 y Th2. Las Th 1 secretan IL-2, IL-12, IL-18, interferón gamma y linfotoxina. Las Th2 producen IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 y IL-9. Las IL-4 y 5 promueven la producción de IgE y eosinofilia. El desequilibrio entre la respuesta Th1 y Th2 podría relacionarse con la gravedad de la infección, toda vez que en pacientes hospitalizados por bronquiolitis inducida por VSR, se ha observado que el cociente IL-4/interferón gamma en células mononucleares de sangre periférica, era mayor en lactantes con forma grave de enfermedad. Posteriormente, se apreció que lactantes con formas graves de bronquiolitis se asociaban con una respuesta Th1-Th2 mas equilibrada, mientras aquellos con formas leves de bronquiolitis parecen tener un predominio Th1<sup>6</sup>.

Los datos publicados de la respuesta de citocinas en modelos humanos y animales son contradictorios, al-

gunos estudios señalan que la IL-12 dependiente de interferón gamma (Th1) producida por mononucleares, es un componente importante de la respuesta celular temprana a infección por VSR, sin embargo, otras investigaciones documentan que los niveles de citocinas Th2 se encuentran altas. En modelos animales, la infección primaria por VSR induce una respuesta mixta de citocinas Th1/Th2 y parece que la producción temprana de óxido nítrico y interferón gamma, que son importantes en el balance Th1/Th2, pueden contribuir a la patogénesis de la sibilancia inducida por virus e inflamación pulmonar<sup>4,5</sup>. Sin embargo, hay otros indicios que señalan que los individuos con deficiente inmunidad mediada por células, tienen formas severas de infección por VRS, con proliferación del virus en tracto respiratorio y neumonía progresiva, sin desarrollo de sibilancias<sup>4</sup>.

Otro argumento que sustenta la persistencia de sibilancias en infecciones por VRS es que bajo el epitelio respiratorio existe una red de fibras nerviosas sensitivas desmielinizadas del sistema no adrenérgico, no colinérgico, en equilibrio dinámico entre componentes excitatorios e inhibitorios. La respuesta excitatoria es mediada por las taquicininas denominadas neurocinina A y Sustancia P, mismas que tienen un significativo efecto broncoconstrictor. La infección por VSR incrementa el efecto proinflamatorio de la sustancia P por una regulación alta de la expresión de su receptor NK1 en la célula blanca, funcionando como una molécula proinflamatoria, atrayendo y activando monocitos y macrófagos alveolares dentro de la vía aérea, y liberando citocinas proinflamatorias como IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa<sup>5,6</sup>.

En relación a la persistencia del proceso inflamatorio pulmonar, se ha observado *in vitro* en modelos animales y humanos, la persistencia de VSR en sitios inmunológicamente privilegiados dentro del pulmón, evitando con ello, la detección inmune y su eliminación. La persistencia del virus por prolongados períodos de tiempo, puede producir estimulación sistemática del sistema inmune, lo que explicaría la inflamación persistente del pulmón y los diferentes modos de respuesta de citocinas y quimiocinas que se han observados en niños con hiperactividad de la vía aérea inducida por VSR<sup>5</sup>.

Por otro lado, la lesión bronquial en una infección por VSR se caracteriza por necrosis, recambio de células epiteliales y edema, lo que aumenta la cantidad de moco, el infiltrado mononuclear peribronquial, así como cambios en el flujo de aire de grandes y pequeñas vías, lo que genera hiperinsuflación, atelectasias y sibilancias.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Se considera que VSR es el causante del 50 a 90% de las bronquiolitis en el lactante, y del 5 al 40%

de las neumonías, así como del 10 a 30% de las bronquitis en niños. La infección se manifiesta habitualmente con síntomas nasales que se extienden a los senos paranasales y oído medio, posteriormente afecta al tracto respiratorio inferior, por lo que las manifestaciones clínicas son muy variadas e incluyen rinitis, otitis, laringitis, bronquiolitis y neumonía. En un 36% de los casos se encuentra comprometido el tracto respiratorio alto, pero cuando se presenta coinfección con metaneumovirus, esta proporción se incrementa hasta el 69%. La afección del oído medio ocurre en 26%, aumento de la frecuencia respiratoria en 60% y sibilancias en 60% de los casos<sup>11,15</sup>.

Los principales síntomas que pueden observarse en la bronquiolitis son fiebre mayor a 38°C (hasta en 70% de los casos), tos (90%), disnea, polipnea y dificultad respiratoria. La sibilancia constituye el síntoma más común de la bronquiolitis, y la dificultad respiratoria con hipoxemia, es la causa más frecuente de ingreso hospitalario, esto como consecuencia de inflamación bronquiolar. Se sabe que en caso de infecciones con VSR existe tres veces más riesgo de desarrollar sibilancias que el virus de la influenza.<sup>16</sup> En la bronquiolitis puede auscultarse roncus silbantes y estertores subcrepitantes, predominantemente espiratorios. Adicionalmente, hasta un tercio de los pacientes puede presentar síntomas gastrointestinales. Este cortejo sintomático se exacerba cuando existe una coinfección con metaneumovirus<sup>11</sup>.

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA DETECCIÓN VIRAL

Las pruebas más comúnmente utilizadas para identificación viral en secreciones nasofaringeas son la inmunofluorescencia directa y cultivo viral. Estos últimos requieren un mínimo de 2 a 10 días, por lo que son relativamente imprácticos para la aplicación clínica. Por tal motivo, las pruebas rápidas como el método enzimático de inmunoanálisis (MEIA), y la inmunofluorescencia directa, que pueden alcanzar resultados entre 10 y 60 minutos, pueden ser una herramienta diagnóstica más útil, particularmente la inmunofluorescencia que mostró en algunos estudios una sensibilidad para VSR de (90-98%), y una especificidad de (80 a 100%), comparables al cultivo viral<sup>17,18</sup>.

En infecciones virales del tracto respiratorio, el cultivo viral y immunofluorescencia directa constituyen el estándar de oro para el diagnóstico virológico, sin embargo, la reacción en cadena de polimerasa (PCR) ha probado ser útil para la detección de enfermedades infecciosas, ya que es una prueba con sensibilidad y especificidad adecuadas y de rápido proceso. Una de las limitantes para su utilización rutinaria era el costo, ya que la PCR monoespecífica requería amplificación separada de cada blanco, sin embargo en la actualidad con

el desarrollo de la técnica de PCR múltiple, en un mismo proceso puede realizarse la amplificación simultánea de varios virus, lo que disminuye el costo de la prueba<sup>19,20</sup>.

Es conveniente señalar que la detección de antígenos y cultivos utilizados hasta ahora para identificar VSR, y virus de la influenza y parainfluenza no son suficientemente rápidos o sensibles para el diagnóstico de muestras que contienen mínimo material celular. Además, la detección de antígenos puede no ser capaz de identificar nuevas variantes de virus emergentes que tengan alteraciones en la secuencia de aminoácidos, proteínas de la cubierta o capsida externa. Por tales razones, es recomendable que en nuestro medio se incorporen técnicas diagnósticas como la prueba de PCR para la identificación de virus respiratorios, sin que por ello se supla a los métodos más convencionales de detección viral<sup>21</sup>.

**Coinfecciones de VSR:** El clínico al disponer de mejores métodos diagnósticos, con frecuencia observa más de un germe en el mismo paciente. En este escenario, las asociaciones más comunes son virus más virus o virus más bacteria<sup>22</sup>. Por ejemplo, algunos estudios revelan que 0.7% de niños hospitalizados con infección por VSR, desarrollan también hemocultivo ó cultivo de LCR positivo. También en pacientes hospitalizados existe la posibilidad de que adquieran una infección nosocomial por VRS, asociada a bacteriemia. En estos casos, el germe asociado en la mayoría de casos es *Streptococcus pneumoniae*; sin embargo el virus comúnmente asociado a neumococo es influenza A. Esto es particularmente importante para decidir el manejo de antimicrobianos, que estaría limitado cuando se presenten las mencionadas asociaciones<sup>23,24,25,26</sup>.

## INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

### A) Terapia Broncodilatadora

Hace más de 20 años, Wohl y Chernick<sup>27</sup> sugirieron la eficacia de la adrenalina en la bronquiolitis, aunque posteriormente numerosos estudios tuvieron resultados contradictorios. Por tal motivo, se ha preferido la utilización de adrenalina racémica que se compone de isómeros dextrógiro (D) y levógiro (L) en cantidades iguales. Esta intervención se consideró más efectiva y con menos efectos colaterales que la levogira o natural. Posteriormente se demostró que el isómero L es el más activo de la mezcla racémica, además que la forma levogira o natural es 30 veces más potente<sup>28</sup>.

Ensayos clínicos<sup>29</sup> recientes realizados en lactantes hospitalizados por bronquiolitis aguda, a los que se administró adrenalina común o salbutamol, mostraron que la duración de la hospitalización cuando se

utilizaba en los primeros 4 días, era menor en pacientes a los que se les había administrado adrenalina común desde su ingreso hospitalario. Este efecto fue mayor en las primeras 48 hrs. de hospitalización y solo se presentaba en menores lactantes de 6 meses. En lactantes de 3 a 6 meses el efecto del salbutamol y adrenalina común es semejante, y en mayores de 6 meses no hay indicación de adrenalina común.

El manejo actual de broncodilatadores en bronquiolitis aguda en un servicio de urgencias pediátricas, es adrenalina común a dosis de 1 ml (ampula de 1 mg/ml) diluidos en 3 ml de solución salina al 0.9%, con flujo de oxígeno de 6 – 8 l/min., durante un periodo aproximado de 10 min<sup>29</sup>.

#### **B) Terapia específica antiviral**

La rivabirina, un análogo de guanosina, tiene una buena actividad in vitro contra algunos virus, incluyendo VSR. En una revisión de la literatura<sup>30</sup>, se concluyó que la mayoría de estudios efectuados carecía de un correcto diseño y rigor metodológico, por lo que no se podía sustentar el beneficio potencial de la utilización de rivabirina nebulizada. Sin embargo, otros autores<sup>30</sup> demostraron que existía una reducción significativa en la duración de la hospitalización y de los requerimientos de oxígeno, pero se utilizó agua como placebo. En otros dos estudios donde se utilizó solución salina como placebo no reprodujeron resultados favorables. La Academia Americana de Pediatría, considera a la rivabirina como el tratamiento electivo de casos severos de bronquiolitis en niños con asistencia ventilatoria, así como medicamento preventivo en individuos inmunocomprometidos (p.e. con trasplante de medula ósea) y en pacientes con enfermedades de fondo como cardiopatías y fibrosis quística, entre otras<sup>30</sup>.

#### **C) Utilización de esteroides**

Existen razones teóricas para considerar el tratamiento con esteroides en bronquiolitis por VSR. Entre esas razones, destaca el hecho de que en pacientes con asma, los esteroides son uno de los pilares básicos del tratamiento. Adicionalmente, debe evaluarse que la bronquiolitis por VSR se manifiesta esencialmente con sibilancias y con la posibilidad del desarrollo de sensibilización en una gran partes de los casos. Finalmente, debe tenerse en cuenta que existen mecanismos fisiopatológicos e inmunopatogénicos compartidos por ambas patologías<sup>30</sup>.

No obstante ese soporte teórico, los resultados de diversos estudios son al momento, contradictorios, ya que algunos han mostrado una significativa mejoría

en los síntomas clínicos y reducción de la estancia hospitalaria en bronquiolitis por VSR. Por ejemplo, Wonsel y col.<sup>30</sup>, reportaron que la administración de prednisolona en pacientes sujetos a ventilación asistida, contribuyó de manera significativa a reducir la duración de la hospitalización. Otros estudios además, muestran beneficios en la estancia o en las medidas de soporte hospitalario. No obstante esto, existen otros estudios que evidenciaron mejoría significativa en las sibilancias de pacientes infectados por rinovirus con la administración de prednisolona, pero no así en pacientes afectados por VSR<sup>31</sup>.

Con respecto a otras infecciones virales, los glucocorticoides pueden conferir algunos beneficios en niños con síndrome de diestres respiratorio agudo por hantavirus, influenza virus y varicela zoster, sin embargo debe considerarse que el uso temprano de altas dosis de glucocorticoides puede ser contraproducente, particularmente en ausencia de un agente antiviral efectivo<sup>32</sup>.

#### **D) Terapias noveles**

La gran mayoría de pacientes con infección del tracto respiratorio bajo por VSR, únicamente requieren tratamiento de sostén, aunque entre 2 y 6% de los casos pueden demandar manejo en la unidad de cuidados intensivos. Una alternativa terapéutica que parece beneficiosa en bronquiolitis aguda por VSR es el uso de helio. El sustento teórico de ello es que la obstrucción de la vía aérea en este padecimiento es secundaria a la constreñimiento del músculo liso, al edema de la mucosa bronquial y al estrechamiento de la vía aérea por moco y detritus celulares, lo que obstruye la vía aérea periférica o bronquiolos, y afecta el flujo laminar, lo que provoca el flujo turbulento que es la característica predominante de la obstrucción. La resistencia de la vía aérea es directamente proporcional a la densidad del gas inspirado, siendo precisamente ésta la base del tratamiento ventilatorio con helio (Heliox ®), en donde se sustituye al nitrógeno para tener menos densidad del aire inspirado. En este sentido, autores como Gilles C. y cols.<sup>33</sup> utilizaron helio en pacientes con broquiolitis por VSR mostrando mejoría clínica, con una reducción importante de la utilización de los músculos accesorios de la respiración y de la sibilancia espiratoria, principalmente en niños prematuros y en los menores de 3 meses.

Otra alternativa terapéutica promisoria es la aplicación de surfactante. Estudios en modelos animales y en niños con bronquiolitis por VSR ventilados mecánicamente, han mostrado que el surfactante tiene efectos específicos inmunomodulatorios. Esto puede explicarse porque de las cuatro principales proteínas (A, B, C y D) usadas en el surfactante, la A y D tienen la capacidad de

unirse a la superficie de virus o bacterias, facilitando su eliminación por el sistema inmune del huésped, la proteína D además promueve la producción de radicales libres de oxígeno por los macrófagos y neutrófilos locales. También se ha observado que los niveles de la proteína surfactante A y de la fosfatidil-colina desaturada disminuyen marcadamente en niños con bronquiolitis severa, recuperándose a medida que se resuelve la enfermedad.

Por otra parte, en muestras de lavado bronco-alveolar y otras técnicas de aspirado traqueal se han apreciado deficiencias en las proteínas surfactantes A, B, D y al menos un elemento fosfolípido, en pacientes con ventilación mecánica y con VSR, comparados con controles sin enfermedad pulmonar y sin ventilación mecánica. En algunos estudios<sup>34</sup> se observa una disminución de la duración del soporte ventilatorio y en la estancia en la unidad de cuidados intensivos, así como mejoría en el recambio gaseoso.

No obstante que la administración de surfactante en pacientes con bronquiolitis y ventilación mecánica es segura, los datos disponibles al momento son limitados, por lo que el costo-beneficio de esta intervención debe ser evaluado en estudios futuros<sup>34</sup>.

Finalmente, es posible influir en algunos de los mecanismos fisiopatológicos de la bronquiolitis por VSR. Por ejemplo se ha observado *in vitro*, que la solución salina hipertónica modifica las propiedades reológicas del moco, fundamentalmente la elasticidad y viscosidad, acelerando con ello el transporte de moco. *In vivo* ha sido posible apreciar que la inhalación de solución salina incrementa el volumen de líquido en la superficie bronquial e incrementa los porcentajes de aclaración de moco ciliar en sujetos normales. En un estudio hecho por Guy Tal y col.<sup>35</sup>, que contrastó la inhalación de solución salina al 0.9% más 1.5 mg de epinefrina contra epinefrina 1.5 mg más 4 ml. de solución salina hipertónica al 3%, mostró una reducción significativa en los días estancia y parámetros clínicos de niños con bronquiolitis.

## E) Terapias preventivas

Actualmente existen dos opciones de inmunoprofilaxis para el VSR en pacientes pediátricos de alto riesgo. La primera es el uso de la inmunoglobulina intravenosa contra VSR (VSR-IGIV). Esta fue autorizada por la Food and Drug Administration (FDA), en enero de 1996 para la prevención de infecciones severas por VSR en niños menores de 24 meses de edad con enfermedad pulmonar crónica, o en prematuros de menos de 35 semanas de gestación. La VSR-IGIV se obtiene de plasma de donadores con títulos elevados de anticuerpos neutralizantes para VSR, y se administra mensualmente

una dosis de 750 mg/kg administrada mensualmente, particularmente durante la temporada de infecciones. Con esta medida se disminuyó significativamente la estancia hospitalaria en terapia intensiva y los episodios de hospitalización en pacientes de riesgo. La VSR-IGIV está contraindicada en niños con cardiopatía congénita cianógena o con trastornos hemodinámicos, además debe considerarse que interfiere con las vacunaciones de virus vivos y que existe el riesgo de contaminación y transmisión de infecciones por este medio<sup>36</sup>.

La segunda opción es la aplicación de un anticuerpo monoclonal específico para VSR conocido como palivizumab ®, que está dirigido particularmente a prematuros de menos de 34 semanas de gestación y pacientes con enfermedad pulmonar como displasia broncopulmonar. Su administración mensualmente por vía intramuscular en dosis de 15 mg/kg. Diversos estudios<sup>37</sup> han demostrado que la administración de anticuerpos monoclonales disminuye la estancia en terapia intensiva, los días de ventilación mecánica, la tasa de hospitalización y estancia hospitalaria<sup>37,38</sup>.

La Academia Americana de Pediatría recomienda, que tanto la administración de palivizumab ® y VSR-IGIV, se consideren en la temporada de VSR, especialmente en menores de 2 años que presentan enfermedad pulmonar crónica, y que han recibido tratamientos previos en los 6 meses anteriores, así como en prematuros de menos de 32 semanas<sup>36-37</sup>.

## CONCLUSIONES

Las infecciones de vías aéreas constituyen nuestra principal causa de atención médica pediátrica y de ingresos hospitalarios además de que una proporción considerablemente alta es atribuida a procesos virales, es conveniente expandir en nuestro medio el conocimiento médico de la infección de vías bajas. Esto nos brindaría la oportunidad de tener un mejor entendimiento acerca del problema, detectar áreas de oportunidad en el tratamiento y prevención y hacer un uso más eficiente de los recursos limitados con los que contamos en la mayoría de los hospitales de nuestro país.

Por lo anterior, consideramos, que es necesario en primer término promover la investigación clínica y epidemiológica de las infecciones respiratorias agudas. Esto sería particularmente benéfico en nuestro medio. Un método que resulta útil es vincular las características de los pacientes que acuden a esta unidad y la evaluación de alternativas terapéuticas que han mostrado ser benéficas como el uso de soluciones salinas hipertónicas. Asimismo, el empleo de leucotrienos, los cuales representan una buena opción de tratamiento. Este tipo de procedimientos terapéuticos deben ser evaluados mediante

cuidadosos ensayos clínicos en hospitales de nuestro medio.

En segundo término, una estrategia que debe ser considerada en intervenciones de salud pública, es la aplicación de protección con inmunidad pasiva en la población de alto riesgo. Este tipo de intervenciones brindan la posibilidad de beneficiar a las poblaciones más vulnerables, y contribuir con ello a la disminución de la mortalidad por IRA's, que aún permanecen como la principal causa de muerte por enfermedades infecciosas en México.

Otro punto que remarcaríamos es que utilizando exámenes disponibles en la mayoría de las instituciones de México, tales como la cuenta de eosinófilos en sangre periférica de pacientes con infección activa, y las

mediciones de IgE, estaríamos en mejor posibilidad de identificar la probable sensibilización que ocurre posterior a un evento infeccioso, esto contribuiría a elaborar un mejor plan de abordaje terapéutico de mediano y largo plazo para pacientes que presentan IRA's.

Finalmente, aún cuando inicialmente se consideran costosas, tener acceso a pruebas rápidas, para identificación etiológica, reduce considerablemente el uso de antimicrobianos, ya que como bien sabemos en la mayoría de las infecciones respiratorias no están indicados. Esto conduciría a bajar los costos de tratamiento ambulatorio y hospitalario, y probablemente evitaría la aparición de cepas resistentes a antimicrobianos de uso convencional.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Virkki R, Juven T, Svedström E, Mertodola J Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002; 57: 438-41.
- 2.- Bustamante CM, Velazquez RF, Cabrera ML. et al. Molecular detection of respiratory syncytial virus in postmortem lung tissue samples from Mexican children deceased with pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 495-501.
- 3.- Simoes EA, Carbonell EX. Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: s13-20.
- 4.- Welliver RC. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S6-12.
- 5.- Mejías A, Chávez BS, Ramillo O. Respiratory syncytial virus pneumonia: mechanisms of inflammation and prolonged airway hyperresponsiveness. *Curr Opin Infec Dis* 2005; 18: 199-204.
- 6.- Mejías A, Chávez BS, Ríos AM, Fonseca AM. et al. Asma y virus respiratorio sincitial. Nuevas oportunidades de intervención terapéutica. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61(3): 252-60.
- 7.- Crowe JE. Human metapneumovirus as major cause of human respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S215-S211.
- 8.- The Human metapneumovirus and respiratory tract infection. *Arch Dis Child* 2004; 89: 696.
- 9.- Hayden FG. Respiratory viral threats. *Curr Opin Infec Dis* 2006; 19: 169-78.
- 10.- Woensel J, Aslderen W, Kimpen J. Viral Lower respiratory tract infection in infants and young children. *BMJ* 2003; 327: 36-40.
- 11.- Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D. et al. Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalized young children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:320-4.
- 12.- Hasan SJ. Treatment of respiratory syncytial virus: antiviral therapies. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S89-93.
- 13.- Gern JE MD. Viral and bacterial infections in the development and progression of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: S497-502.
- 14.- Joshi P, Shaw A, Kakakios A, Isaacs. Interferon-gamma levels in nasopharyngeal secretions of infants with respiratory syncytial virus and other respiratory viral infection. *Clin Exp Immunol* 2003; 131-47.
- 15.- Sigurs N. Respiratory syncytial virus lower respiratory tract illness in infancy and subsequent morbidity. *Acta Paediatrica* 2007; 96:156-7.
- 16.- Parkin PC, Taylor CY, Petric M, Schun S, Goldbach M. Controlled Study of Respiratory viruses and wheezing. *Arch Dis Child* 2002; 87: 221-2.
- 17.- Shetty AK, Treynor E, Hill D. et al. Comparison of conventional viral cultures with direct fluorescent antibody stains for diagnosis of community-acquired respiratory virus infections in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 789-94.
- 18.- Byington CL, Castillo H, Gerber C. et al. The effect of rapid respiratory viral diagnostic testing on antibiotic use

- in a children's hospital. *Arch pediatr Adolesc Med* 2002; 156:1230-4.
- 19.- Templeton KE, Scheltinga SA, Beersma M. et al. Rapid and sensitive method using multiplex real-time PCR for diagnosis of infections by influenza A and Influenza B viruses, respiratory syncytial virus, and parainfluenza viruses 1,2,3 y 4. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1564-9.
- 20.- Cuchacovich R. Clinical Applications of the polymerase chain reaction: An update. *Infect Dis Clin N Am* 2006; 20:735-58.
- 21.- Hibbitts S, Fox J. The application of molecular techniques to diagnosis of viral respiratory tract infections. *Rev Med Micro* 2002; 13: 177-85.
- 22.- Kaygusut S, Köksal I, Aydin K, Çaylan R. Investigation of atypical bacteria and virus antigens in respiratory tract infections by use of an immunofluorescence method. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57: 33-6.
- 23.- Bloomfield P, Dalton D, Karleka A, Kesson A, Isaacs D. Bacteraemia and antibiotic use in respiratory syncytial virus infections. *Arch Dis Child* 2004; 89: 363-7.
- 24.- Buttery J, Moxon R. Capsulate bacteria and the lung. *BMB* 2002; 61: 63-80.
- 25.- Beadling C, Slifka M. How do viral infections predispose patients to bacterial infections?. *Curr Opin Infect Dis* 2004 17: 181-91.
- 26.- Arrevillaga G, Gómez GB. Aspectos moleculares de las coinfecciones de virus respiratorios con bacterias. *Enf Inf Microbiol* 2006; 26: 115-22.
- 27.- Valverde MJ, Montaner AE. Tratamiento de la bronquiolitis: uso de adrenalina nebulizada. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 178-84.
- 28.- Martínez JB, Maza TA, López JC, Ortiz MV. Respuesta al tratamiento de la bronquiolitis con epinefrina natural (levogira) inhalada. *Rev Mex Pediatr* 2001; 68: 5-7.
- 29.- Sánchez DI. ¿Cuál es la terapia broncodilatadora de elección en el lactante hospitalizado por bronquiolitis aguda?. *Rev Chil Pediatr* 2001; 72: 557-9.
- 30.- Kimpel J. Management of respiratory syncytial virus infection. *Curr Opin Infec Dis* 2001; 14: 323-8.
- 31.- Jartti T, Lehitinen P, Vanto T. et al. Evaluation of the efficacy of prednisolone in early wheezing induced by rhinovirus or respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 482-8.
- 32.- Rañó A, Agusti C, Sibila O, Torres A. Associated inflammatory response in pneumonia: role of adjunctive therapy with glucocorticoids. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 179-84.
- 33.- Cambonie G, Milési C, Fournier S. et al. Clinical Effects of heliox administration for acute bronchiolitis in young infants. *Chest* 2006;129:676-82.
- 34.- Ventre k, Haroon M Davison C. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants (review). The Cochrane collaboration published by John Wiley & son, Ltd 2006.
- 35.- Tal G, Cesar K, Oron A. et al. Hypertonic saline/epinephrine treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis reduces hospitalization stay: 2 years experience. *IMAJ* 2006; 8:189-73.
- 36.- Keller M, Stiehm. Passive immunity in prevention and treatment of infectious disease. *Clin Microbiol Rev* 2000; 4: 602-14.
- 37.- Meissner C, Long S. revised indications for use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2003; 6: 1447-52.
- 38.- Martínez MLJ. Palivizumab en la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *Rev Chil Pediatr* 2002; 73: 9-14.