

## Infecciones por Virus Respiratorios en Menores de Dos Años Atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Manuel Alberto Cano-Rangel\*

Ana Espinoza\*\*

María de Los Ángeles Durazo-Arvizu\*\*\*

Roberto Dórame-Castillo\*\*\*\*

Manuel Alberto Cano-Corella\*\*\*\*\*

### RESUMEN

**Objetivo:** Investigar la epidemiología local de las infecciones virales del tracto respiratorio bajo en pacientes menores de 2 años.

**Material y Métodos:** Se diseñó un estudio prospectivo, transversal, observacional y descriptivo, que incluyó niños menores de 2 años, con infección de vías aéreas inferiores en el periodo de 15 de septiembre del 2008 a 15 julio del 2009, utilizando paquete de inmunofluorescencia directa, la presentación de resultados será mediante estadística descriptiva, presentada convenientemente en tablas y gráficos.

**Resultados:** Se enviaron al Laboratorio Estatal de Salud Pública del Estado de Sonora 164 muestras, de las cuales dos se rechazaron por no estar adecuadamente identificadas, por lo que 161 fueron incluidas, de las cuales en 71 se identificó al agente viral, correspondiendo el 87% a virus sincicial respiratorio (VSR), Influenza A (8.4%), adenovirus 2.5% y parainfluenza 2 (1.3%). De los 62 pacientes con infección por VRS, 42 (74.2%) se presentaron en menores de 6 meses, esta cifra se incremento al 95% al completar el año. La mayoría de los virus identificados fue durante los meses de invierno y primavera.

La presentación clínica más común en infecciones por VRS fue neumonía seguido de bronquiolitis y síndrome coqueluche.

**Conclusiones:** El conocer la epidemiología local nos permitirá utilizar juiciosamente los antibióticos, así como diseñar trabajos que evalúen terapéuticas novedales en pacientes con evolución grave, lo que permitirá mejorar la calidad de atención a los pacientes.

**Palabras Clave:** Virus respiratorio, bronqueolitis, neumonía, coqueluche.

### ABSTRACT

**Objective:** To know the local epidemiology of the lower respiratory tract infections by viruses in children under two.

**Material and Methods:** A prospective, transversal, observational and descriptive study was designed, which included years under

\* Jefe del Servicio de Infectología.

\*\* Residente de III año de Pediatría.

\*\*\* Adscrito al Servicio de Infectología.

\*\*\*\* Adscrito al Servicio de Infectología.

\*\*\*\*\* Estudiante de Medicina IX semestre.

Servicio de Infectología y Epidemiología del Hospital Infantil del Estado de Sonora. Autor responsable: Dr. Manuel Alberto Cano Rangel. Reforma No 355 Norte, e/ Ave. Ocho y Once. Col. Ley 57, CP.83100.

two. They had lower tract infection between September 15, 2008 and July 15, 2009 demonstrated by direct immunofluorescence. Results will be presented in a statistical descriptive manner, conveniently displayed in charts and graphs.

**Results:** 164 samples were sent to the Sonora's State Public Health Laboratory, from which two were rejected because of inappropriate identification, hence 161 samples were included. In 71 samples the viral agent was properly identified, 87% were respiratory syncytial virus (RSV); Influenza A 8.4%; adenovirus 2.5%; parainfluenza virus 1.3%.

From 62 infected patients with RSV, 42 (74.2%) were infants under 6 months, this increased up to 95% at the end of the year.

Clinical presentation of RSV infection was pneumonia, followed by bronchiolitis and pertussis like syndrome.

**Conclusions:** knowledge of local epidemiological data, will allow us to use antibiotics judiciously, and to design studies that evaluate novel therapies in patients with severe evolution, allowing us to improve patient care.

**Key Words:** Respiratory virus, bronchitis, pneumonia, pertussis like syndrome.

## INTRODUCCIÓN

Durante el año 2007 las Infecciones de vías aéreas (IRAs) fueron la primera causa morbilidad en México, en el mismo año en el Estado de Sonora estas ocuparon el primer lugar con cerca de 600,000 casos, y una tercera parte de ellos corresponde al grupo etario menor de 5 años<sup>1</sup>. En México la mortalidad anual en 1990 por IRAs en menores de 5 años fue de 120/100,000, disminuyendo a 52/100,000 en 1996, y a pesar de la reducción las IRAs aun son el principal problema de salud en México<sup>2,3</sup>.

Durante los meses fríos las IRAs bajas son el principal motivo de internamiento, secundario a neumonía y bronquiolitis, el grupo etario más afectado resultan ser los menores de 2 años. Respecto a la etiología en pacientes mexicanos existe escasa información, en el 2001 Bustamante y cols<sup>2</sup>, establecen por detección molecular en tejido pulmonar que la mayoría de los pacientes que mueren, resultan ser consecuencia de infección por virus sincicial respiratorio (VSR). La estacionalidad de la infección por VSR esta demarcada por el ecuador, al norte en áreas tropicales y subtropicales, predominan en climas frescos y en temporadas lluviosas, y en regiones templadas a ambos lados del ecuador se presentan durante el invierno<sup>3</sup>. Sin embargo en áreas semidesérticas y desérticas como es la mayor parte de nuestro estado, incluyendo la capital, desconocemos cual será su comportamiento.

El conocer la epidemiología viral de las IRAs bajas, establecer la frecuencia según la estación del año en nuestra comunidad, nos permitirá en primer lugar establecer estrategias de uso juicioso de los antibióticos, ya que algunos estudios establecen que los médicos pediatras prescriben antibióticos en 20% de las infecciones del tracto respiratorio superior, 40% en bronquiolitis y 100% en neumonías<sup>4</sup>. En segundo lugar en infecciones del tracto respiratorio bajo asociadas a VSR, utilizar nuevas opciones terapéuticas como son; la utilización de soluciones hipertónicas al 3% inhaladas asociadas a broncodilatadores, donde existen referencias de disminución de la estancia hospitalaria, como lo señalan Tal y Fernández<sup>5,6</sup>.

Respecto de la mortalidad se acepta que esta es menor al 1%, sin embargo puede alcanzar hasta el 3% en niños con enfermedad pulmonar de fondo<sup>6</sup>, por lo que en una segunda parte de este trabajo se evaluará la mortalidad asociada a infecciones virales.

Por otra parte el conocimiento de la frecuencia de los virus respiratorios, nos permitirá establecer oportunidades de prevención, en pacientes que padecen enfermedades de fondo como cardiopatías congénitas, prematurez o enfermedad pulmonar como lo establece Ruiz Charles<sup>8</sup>, Una vez conocida la prevalencia de la infección por VSR, se podrán sugerir estrategias de prevención como son la administración de anticuerpos monoclonales humanos (palivizumab), y cuál es el mejor momento de aplicación<sup>9</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio prospectivo, transversal, observacional y descriptivo. En el cual se tomaron muestras a todos los pacientes menores de 2 años con infecciones de vías respiratorias inferiores hospitalizados en el servicio de urgencias, infectología, y los que acudían al servicio de consulta externa de urgencias del Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo de 15 de septiembre del 2008 a 15 de julio del 2009. Se incluyeron pacientes menores de dos años con infección de vías aéreas bajas los cuales se encuentren en los primeros 5 días de evolución, excluyéndose pacientes con neumopatía crónica y asma bronquial, eliminándose aquellos pacientes que los padres o tutores no hayan firmado el consentimiento informado.

Para recabar la información se diseño un formato que incluye variables como edad, sexo, número de expediente, fecha de inicio de los síntomas, fecha de toma de la muestra y el virus detectado. Las muestras se tomaron de nasofaringe con hisopo de dacrón, con técnica estéril depositándose inmediatamente en medio de transporte de Hank's, siendo transportadas entre 4-6°C para su proceso al Laboratorio Estatal de Salud Pública del Estado de Sonora con su respectiva solicitud.

Se utilizó un avio de inmunofluorescencia directa

Respiratory DFA viral screening & identification kit Light diagnostics (Chemicon International) que emplea dos tipos de anticuerpos: los anticuerpos monoclonales de ratón que se unen al antígeno viral específico en el portaobjetos, el anticuerpo no unido a se lava con solución de phosphate-buffered Saline (PBS), después se agrega inmunoglobulina G (IgG) de cabra anti-ratón marcada con isotiocianato de fluoresceína (FITC) la cual se unirá al complejo antígeno anticuerpo. El anticuerpo marcado no unido se lava de la laminilla con PBS. La FITC presenta una fluorescencia verde al ser excitado por la luz ultravioleta, lográndose ver así el complejo en microscopio electrónico e identificándose los tipos de virus según el marcador. Los resultados son enviados vía laboratorio clínico del Hospital Infantil Estado de Sonora y posteriormente se vierten en una base de datos EXCEL.

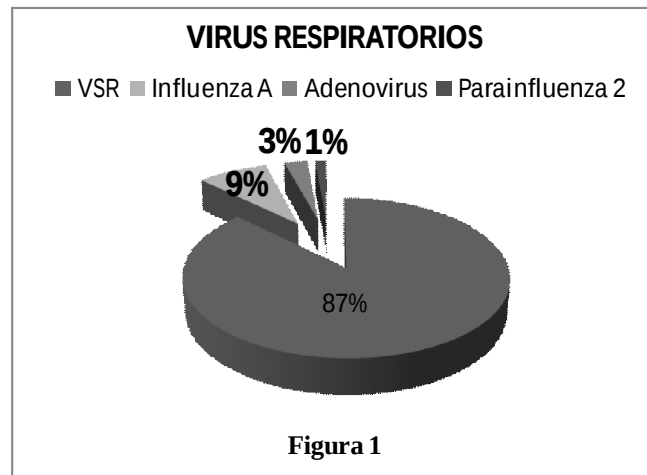
La presentación de los resultados será con estadística descriptiva, presentada convenientemente en tablas y gráficos.

## RESULTADOS

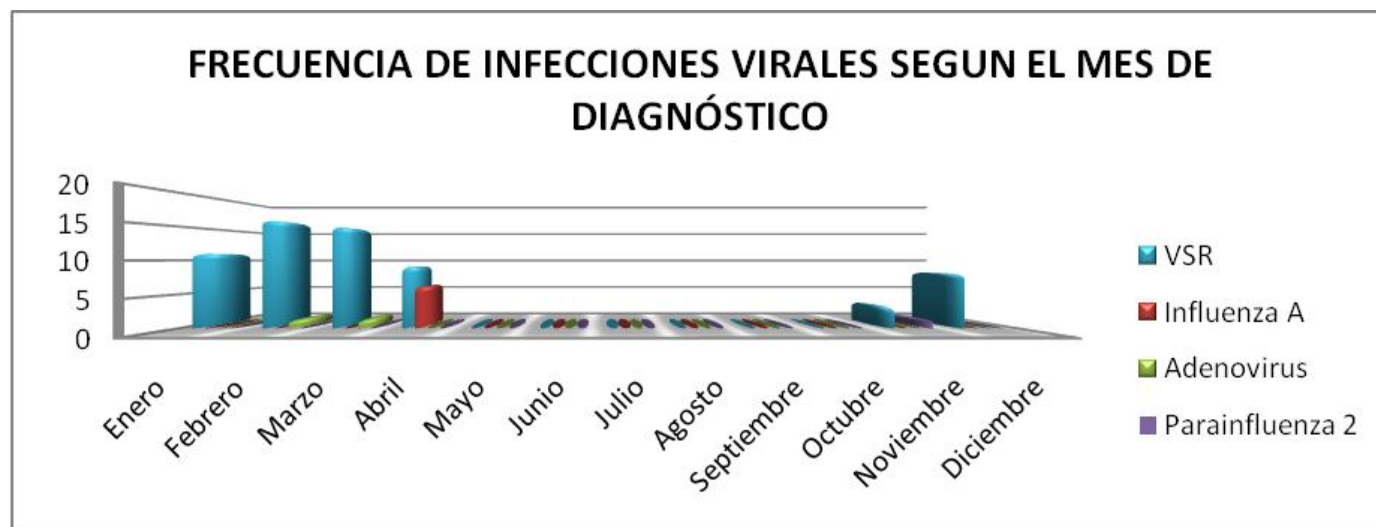
En el período comprendido del 15 de septiembre del 2008 al 15 de julio del 2009 se enviaron 164 muestras nasofaríngeas al laboratorio estatal, de estas fueron rechazaron tres por no estar adecuadamente identificadas. Por lo tanto 161 muestras fueron analizadas, de las cuales 57 (36%) se obtuvieron en el servicio de urgencias, 95 (59%) de las muestras en el servicio de infectología y 9 (6%) en el servicio de consulta externa.

Del total de muestras en 71 (44%) se identificó un virus, siendo el más frecuente VSR en 62 (87%), seguido de influenza A 6 (8.4%), adenovirus dos (2.5%) y parainfluenza dos con 1 (1.3%) ver Figura 1. En el 60.5% de los reportes positivos predominó el sexo masculino. Respecto a los pacientes con infección por VSR, los resultados muestran que

en 46 (74.2%) de las infecciones se presentaron en menores de seis meses, alcanzando el 95% al completar el año de vida, misma situación que se encontró en influenza A, sin evidenciarse esta diferencia en adenovirus y parainfluenza 2.



Respecto a la frecuencia con que se detectan todos los virus según la estación del año mostro que 36 (50.7%) se presentaron en invierno, 31 (43.7%) en primavera, 4 (5.6%) en otoño y ningún paciente en verano. Cuando se individualiza los resultados mostraron lo siguiente, en infección por VSR la mayor frecuencia de casos fue de 35 (56.4%) en invierno, 24 (39%) en primavera, 3 (4.6%) otoño y ningún caso en verano, respecto a la infección por virus de la influenza todos se presentaron en el mes de abril (primavera), los dos pacientes con infección por adenovirus se presentaron un caso en febrero y marzo respectivamente, y finalmente el único caso de parainfluenza 2 se detectó en noviembre. En la Figura 2 se observa la distribución de la frecuencia según el virus y el mes



**Figura 2**

del año.

La expresión clínica varió según el virus diagnosticado de la siguiente forma; en el caso de VSR el diagnóstico de egreso que predominó fue neumonía con 33 (53.2%), seguido de bronquiolitis con 21 (33.8%) y síndrome coqueluchoide con 8 (13%), mismo comportamiento clínico del virus de la influenza A, 4 casos neumonía y 2 con bronquiolitis. En el caso de parainfluenza 2 se asoció a bronquiolitis y en adenovirus con un caso respectivamente para bronquiolitis y neumonía. Es importante señalar que de los 8 casos diagnosticados como síndrome coqueluchoide, ninguno se asocio a confección con *Bordetella pertusis*.

## DISCUSIÓN

En el 44% de las muestras, es decir en 71 paciente se identificó al virus que originó la infección del tracto respiratorio bajo, este porcentaje se encuentra dentro del promedio ya que algunos autores como Wolf y cols<sup>10</sup>, reportan resultados positivos por inmunofluorescencia directa (IFD) del 57%, en cambio Escorihuela y col<sup>11</sup>, reportan apenas el 24% del rendimiento de identificación viral, lo cual es razonable dado que esta variación puede depender de la calidad de la muestra, considerándose también si la toma se encuentra en época de brote donde se pueden encontrar falsos negativos y en la época de baja incidencia falsos positivos, sobre todo los relacionados con influenza.

El virus identificado más frecuentemente es el VSR en un 87%, lo cual es semejante a los diferentes reportes donde se señala que es causante del 50 a 90% de las bronquiolitis, del 5 a 40% de las neumonías y 10 al 30% de las bronquitis<sup>2,9</sup>. Seguido de influenza A, adenovirus y parainfluenza 2, tal como se reportan en algunos estudios<sup>12</sup>, sin embargo en estos trabajos se ha identificado además metaneumovirus, situación que no fue posible en nuestro trabajo.

Respecto a la distribución durante el año Simoes y cols<sup>13</sup>, establece que al norte del ecuador en climas tropicales y subtropicales las infecciones predominan en estaciones frescas y lluviosas, en las áreas templadas en los meses de invierno, sin embargo ninguna de estas descripciones parece asociarse a las características climatológicas de un estado semidesértico como el nuestro, los resultados muestran que el 96% se presentan en invierno y primavera, siendo más común en invierno donde se presenta el 56% de los casos. Al momento de la revisión no encontramos ninguna publicación que establezca cual es la frecuencia de infecciones por VSR en zonas semidesérticas como la que imperan en el Estado de Sonora y más específicamente en la Cd. de Hermosillo que es el área de influenza de nuestro hospital. Respecto a los otros aislamientos principalmente el virus de la Influenza A, todos los casos se presentaron en abril (primavera), contrastando con los resultados de otras publicaciones en las cuales se establece que los casos se presentan de finales de otoño a

inicio de la primavera, pero el mayor número de casos se presenta en invierno<sup>10,14</sup>, quizás el seguimiento a las infecciones por influenza durante varias temporadas para observar su comportamiento estacional, podría explicar este comportamiento. En cambio las infecciones por adenovirus se presentaron en febrero y marzo, semejante a lo reportado por Wolf y cols<sup>10</sup>, en un estudio realizado en el hemisferio norte. En relación a parainfluenza 2 es difícil establecer un parámetro ya que solo de detecto en una ocasión.

La neumonía fue la patología más frecuente, seguida de bronquiolitis y síndrome coqueluchoide, este comportamiento es contrario a lo reportado en la literatura médica, refiriendo que el 70% de los pacientes que se exponen por primera vez a infecciones por VSR, de 10 a 30% desarrollaran neumonía y 50 a 90% bronquiolitis<sup>15</sup>. Sin embargo Bustamante y Cols<sup>2</sup>, mostraron en niños mexicanos menores de 2 años que fallecieron por neumonía viral y bacteriana, el 30% fueron secundarios a infección por VRS, por lo que deberíamos considerar la posibilidad que en países con menor ingreso per-capita, menor acceso a los servicios de salud este pueda ser el comportamiento frecuente. En cambio el comportamiento clínico de las infecciones por virus de la influenza A semejante a lo referido en la literatura médica<sup>16</sup>.

Por último una vez establecidos cuales son los meses de mayor aislamiento de VSR, se podrá sugerir en base al conocimiento de la epidemiología local, cuando será el tiempo oportuno para el inicio de prevención de anticuerpos monoclonales (Palivizumab) a pacientes de alto riesgo, ya que estos anticuerpos están dirigidos contra la glicoproteína F del VSR, por lo que evita la fusión del virus a la célula del epitelio respiratorio, con esta medida preventiva se ha demostrado una reducción de las admisiones por esta infección en un 50%<sup>9,17</sup>.

## CONCLUSIONES

Los resultados en el presente estudio nos muestran un panorama de la epidemiología local de las infecciones del tracto respiratorio bajo, sentando las bases para el desarrollo de futuros trabajos sobre el comportamiento clínicos y la morbilidad generada por la infecciones virales respiratorias. Los estudios actuales nos muestran aspectos antes no reconocidos de la respuesta inflamatoria generada por estas infecciones y la posibilidad de perpetuar la hiperactividad bronquial, ya que se ha demostrado que las infecciones por VSR parecen más probables a desarrollar sibilancias y asma del adulto<sup>18,19</sup>.

Por otra parte aunque el estudio no fue diseñado con ese propósito, los resultados nos permitirán establecer estrategias educativas que limiten la prescripción de antibióticos. Se ha publicado en algunos trabajos que los pediatras prescriben antibióticos en un 20% de los casos con infección del tracto respiratorio alto, y se incrementa a 40% en bronquiolitis y 100% en neumonías aunque estas sean de

origen viral<sup>4</sup> por lo que una vez que el personal médico conozca cual es la frecuencia de infecciones virales, se conciente de utilizar juiciosamente los antimicrobianos.

También como consecuencia de la información mostrada, utilizar novales tratamiento, como la aplicación de surfactante en casos severos ya que el 10 a 15% de los casos que se hospitalizan requieren admisión a terapia intensiva por requerir apoyo ventilatorio promoviendo la estabilidad alveolar e incrementando la funciones inmunológicas locales<sup>20</sup>. Otra terapia promisorio es la utilización de oxígeno combinada con

helio, en pacientes con enfermedad severa, sobre todo en prematuros y niños pequeños que tolera pobremente el esfuerzo respiratorio y son particularmente susceptibles fatigarse por inmadurez de las fibras musculares<sup>21</sup>. Recientemente algunas investigaciones se refieren a la mejoría mostrada en pacientes con bronquiolitis asociada a la administración de solución salina hipertónica 3%, mejorando las propiedades reológicas del moco y disminuyendo la turbulencia generada por la inflamación y las secreciones<sup>6</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sistema único para la vigilancia epidemiológica /dirección general de epidemiología/SSA, información on line <http://www.dgepi.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html>
- 2.- Bustamante CM, Velásquez 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.- Cano MA, Álvarez HG, Dorame CR, Contreras SJ. Infecciones por virus respiratorio sincicial en pediatría. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2007; 24: 73-80.
- 4.- Byngton CL, Castillo H, Gerber K, Daly JA, Breinley LA. 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.
- 5.- Fernandez RM. Los aerosoles con suero salino hipertónico al 3% podrían disminuir la duración de la hospitalización en lactantes con bronquiolitis. *Evid Pediatr* 2007; 3: 102.
- 6.- Tal G, Cesar K, Oron A, et al. Hypertonic saline/epinefrine treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis reduces hospitalization stay: 2 years experience. *IMAJ* 2006 ;8: 189-73.
- 7.- Kimpen J, Manegement of respiratory syncytial virus infection. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 323-8.
- 8.- Ruiz CM, Castillo RR, Bermúdez FF. Factores de riesgo asociados a bronquiolitis en niños menores de dos años. *Rev Inves Clin* 2002; 54: 125-132.
- 9.- Woensel J, Aalderen W, Kimpen J. Viral lower respiratory tract infection in infants and young children. *BMJ* 2003; 327: 36-40.
- 10.- Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D, et al. Comparision of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infection in hospitalized young children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 320-4.
- 11.- Escorihuela E, Fernández JA, Millan JA. Uso de antibióticos en niños hospitalizados por infección respiratoria aguda. *An Pediatr (Barc)* 2000; 52: 148-56.
- 12.- Kaygusuz S, Koksai I, Aydin K and Caylan R. Investigation of atypical bacteria and virus antigens in respiratory tract infections by use of immunofluorescence method. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57: 33-6.
- 13.- 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.
- 14.- Kareaga NA, Montes M, Perez-Yarsa EG, Sardon o, et al. Características clínicas de los niños hospitalizados por infección de virus de la influenza. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 5-12.
- 15.- Mejías A, Chávez BS, Ramilo O. Respiratory syncytial virus pneumonia: mechanisms of inflammation and prolonged airway hyperresponsiveness. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18: 199-204.
- 16.- Escribano MA, De Juanes PJ. Infección por el virus de la influenza en la infancia. ¿Deberan ampliarse las indicaciones de la vacuna antigripal?. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 231-5.
- 17.- Hasan SJ, Treatment of respiratory Syncytial virus: Antiviral terrapies. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: s89-93.
- 18.- Welliver RC. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22: S6-12.
- 19.- Gern JE. Viral and bacterial infections in the development and progression of asma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: S497-502.
- 20.- Ventre K, Haroon M, Davison C. Surfactant therapy for bronquiolitis in critically ill Infant (review). The Cochrane collaboration published by John Wiley & son, LTD 2006.
- 21.- Cambonie G, Milesi C, Founier S et al. Clinical effects of heliox administration for acute bronquiolitis in young infants. *Chest* 2006; 129: 676-82.