

Infecciones respiratorias agudas bajas en niños: Estudio etiológico prospectivo

JAIME LOZANO C.***, LETICIA YÁNEZ P.**, MICHELANGELO LAPADULA A.**,
MÓNICA LAFOURCADE R.***, FELIPE BURGOS F.****,
ISOLDA BUDNIK O.***** y LUIS HERRADA H.*****

Lower respiratory tract infections in children: A prospective etiological study

Background: Lower respiratory tract infection (LRTI) is a serious cause of morbidity and admission among children. The aim of the present investigation was to determine the etiology of severe LRTI in hospitalized children by several laboratory methods in a systematic way. **Methods:** A 2-year prospective study. **Results:** A potential causative agent was detected in 155(68%) of the 229 patients. A viral infection was identified in 60%, 15% had bacterial infection and 4% had evidence of concomitant viral-bacterial infection. Virus, with the predominance of respiratory syncytial virus (RSV) was the most common agent in children younger than 24 month. *Mycoplasma pneumoniae* and *Streptococcus pneumoniae* were the most important bacteria. **Conclusions:** The possible causative agent on childhood LRTI could be detected in most cases. The data confirm the importance of virus especially RSV in the LRTI in hospitalized children.

Key words: Acute respiratory tract infections; hospitalized children; etiological agents.

Resumen

Resumen: Las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAb) son causa importante de morbilidad y de hospitalización en los niños. El objetivo de esta investigación fue determinar la etiología de IRAb grave de niños hospitalizados por varios métodos diagnósticos en forma protocolizada. **Método:** Estudio prospectivo en dos años consecutivos. **Resultados:** Un posible agente causal fue detectado en 155 (68%) de 229 pacientes: Infección viral fue identificada en 60%, bacteriana: 15% y mixta: 4%. Virus, principalmente virus respiratorio sincicial (VRS) fue el agente etiológico más frecuente en menores de 24 meses. *Mycoplasma pneumoniae* y *Streptococcus pneumoniae* fueron las principales bacterias aisladas. **Conclusiones:** Un posible agente causal de la IRAb en niños pudo ser identificado en la mayoría de los casos. Los datos confirman la importancia de los virus, especialmente VRS, en la IRAb en niños hospitalizados.

Palabras clave: Infecciones respiratorias agudas; niños hospitalizados, agentes etiológicos.

Introducción

Las infecciones respiratorias agudas que comprometen las vías respiratorias inferiores en niños (IRAb) son una causa frecuente de morbilidad y de hospitalización^{1,3,5-7,13,14,16}. Establecer la

etiología es importante en situaciones como: neumonía grave e insuficiencia respiratoria¹. También para la formulación de recomendaciones terapéuticas^{2-4,15}, aislamiento del paciente, evaluación de la efectividad de las vacunas en uso actualmente y para la elaboración de nuevas va-

Clínica Santa María:

* Broncopulmonar.

** Unidad de Paciente Crítico Pediátrico.

*** Microbiólogo.

**** Kinesiólogo.

*****Internos de Medicina, Universidad de Los Andes.

cunas^{1,2,11,12}. Un gran número de microorganismos pueden causar una IRAb. Determinar la etiología puede resultar difícil por varias razones^{1,4}. El estudio para bacterias en los niños tiene limitaciones especialmente debido a dificultades en la obtención de una muestra adecuada^{1,4,5}. Para virus, los exámenes disponibles permiten identificar sólo a algunos y además la sensibilidad no es buena.

Un número limitado de estudios prospectivos que emplean diversos métodos diagnósticos, logran la identificación etiológica entre el 40 y 85% de los casos¹⁻³. Mientras más exámenes diagnósticos sean realizados, el número de potenciales agentes causales aumenta^{1,4,5}. Nuevas técnicas diagnósticas han permitido identificar virus como Metapneumovirus humano (hMPV)^{4,6-9} y redefinir el rol de otros. Rhinovirus (RV)⁴ antes considerado responsable sólo de IRA altas, hoy en día se asocia con neumonía adquirida en la comunidad, bronquiolitis y exacerbación de asma bronquial.

Realizamos un estudio prospectivo durante 2 años consecutivos en niños hospitalizados por una IRAb en la Unidad de Paciente Crítico Pediátrico de la Clínica Santa María (UPCPCSM) para establecer, con los métodos disponibles un potencial agente causal.

Métodos

Población estudiada: 229 pacientes hospitalizados consecutivamente en la UPCPCSM por una IRAb, se evaluaron propectivamente en un período de 2 años, entre el 31 de mayo de 2005 y el 31 de mayo de 2007. Se incluyeron niños inmunocompetentes, entre 2 semanas y 15 años. Al ingreso, a cada paciente se le practicó una evaluación clínica, Rx de tórax y dentro de las primeras 48 h el siguiente protocolo de estudio etiológico: dos muestras de sangre para hemocultivos, hemograma, VHS, PCR y detección de IgM en suero para *Mycoplasma pneumoniae* mediante enzimo-inmunoensayo con Inmunocard R (Meridian Bioscience USA Cincinnati Ohio 45244), cultivo de líquido pleural (si procedía) y dos muestras de secreciones obtenidas por aspirado nasofaríngeo: una para la detección antigénica de virus respiratorio sincicial (VRS), Adenovirus (ADV), Influenza A y B y Parainfluenza 1, 2 y 3 por inmunofluorescencia directa (IFD) empleando anticuerpos monoclonales (Kit Respiratory Virus Panel PathoDx, Lenexa, KS, USA). La otra muestra se usó para el estudio de hMPV por reacción de polimerasa en

cadena previa transcripción reversa (RPC-TR) que fue transportadas a 4 °C al laboratorio de Infectología y Virología molecular de la Universidad Católica de Chile, donde fueron procesadas. Para el análisis de RPC-TR, la extracción de ARN se realizó con los reactivos High Pure Nucleic Acid (Roche Diagnostic Molecular Biochemicals, Mannheim, Germany) siguiendo las instrucciones de los fabricantes. El procedimiento se realizó según referencia. En el caso de no establecer la etiología se continuó con: estudio de *Bordetella pertussis* por IFD empleando anticuerpos monoclonales (Accu-MAB TM Plus Canada) y PCR de muestra obtenida por aspirado nasofaríngeo y además serología para *Chlamydias* (Kit Focus IgG/IgM Asiprod California USA).

Se solicitó a los padres al momento del ingreso del niño firmar un consentimiento informado.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Excell 2003. Se realizó prueba "t" de student para variables cuantitativas y prueba de χ^2 para variables cualitativas, se utilizó $p < 0,05$ para considerar la significancia estadística.

Resultados

Pacientes: Se reclutaron 229 pacientes con una IRAb para el estudio, 124 (54,1%) hombres y 105 (45,9%) mujeres. El promedio de edad fue 30,8 meses (rango: 23 días-166 meses, mediana: 16,6 meses). Menores de 24 meses un 62% de los pacientes (Tabla 1). Comorbilidad presente en 134 pacientes (58%); lo más frecuente fue el síndrome bronquial obstructivo recurrente (SBOR) en 69 pacientes (30%) (Tabla 2). La duración promedio de la hospitalización fue 7,7 días (rango 1-46, mediana: 6 días). Recibieron tratamiento con antibióticos 141 pacientes (62%). Presentaron insuficiencia respi-

Tabla 1. Distribución por edad de 229 niños con infección respiratoria aguda baja

Meses	n	%
0 - 12	96	42
12 - 24	45	20
25 - 60	51	22
> 60	37	16
Total	229	100

Tabla 2. Comorbilidad de los pacientes con infección respiratoria aguda baja

Comorbilidad	n	%
SBOR	69	30
RNPT	35	15
Síndrome de Down	10	4
Cardiopatías	7	3
DBP	7	3
Neurológico	5	2
DPC	1	0,4

SBOR: Síndrome bronquial obstructivo recurrente; RNPT: Recién nacido de pretérmino; DBP: Displasia broncopulmonar; DPC: Daño pulmonar crónico

Tabla 3. Diagnóstico de egreso

Diagnóstico	n	%
Laringitis	21	9
Bronquiolitis	38	17
SBO	48	21
Neumonía	122	53
Total	229	100

SBO: Síndrome bronquial obstructivo

Tabla 4. Complicaciones de las infecciones respiratorias bajas graves en niños

Complicaciones	n	%
Shock	25	11
Ruptura alveolar	12	5
SIRS	12	5
Fallecido	1	0,4
Total	50	22

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Tabla 5. Etiología de las IRAb en pacientes hospitalizados

Agente etiológico	n	%
Virus	122	53
Bacterias	33	15
Desconocidos	74	32
Mixtos	10	4
Total	229	100

Tabla 6. Etiologías de las IRAb estratificadas por edad

Edad (meses)	Total	Virus	Bacterias	Mixtos	Etiología demostrada
0 a 12	96	66 (68)*	10 (10)	4 (4)	76 (79)*
12 a 24	45	27 (60)*	5 (11)	3 (6)	32 (71)
25 a 60	51	24 (47)	6 (12)	1 (2)	30 (59)
> 60	37	5 (14)	12 (32)	1 (3)	17 (46)*
Total	229	122 (53)	33 (14)	9 (4)	155 (67)

* Existe asociación estadísticamente significativa entre infección por virus y edad menor de 24 meses. Entre paréntesis los %. * Diferencia estadísticamente significativa

ratoria grave 84 (37%) pacientes. Se trataron con ventilación mecánica invasiva (VMI) 30, no invasiva (VMNI) 39 y con ambas modalidades (VMI/VMNI) 15 pacientes. El diagnóstico de egreso más frecuente fue neumonía con o sin derrame pleural asociado en el 53% (Tabla 3). Se presentaron complicaciones en un 22% y un paciente falleció (Tabla 4).

Etiología: Uno o más potenciales agentes causales se detectaron en 155 de los 229 pacientes (68%) (Tabla 5). Evidencia de infección

viral fue demostrada en un 53% (122 pacientes), bacteriana en un 15% (33 pacientes, asociada a un virus en 9 casos). No se logró demostrar la causa de la IRAb en un 32% (74 pacientes). La infección por virus fue significativamente más frecuente en los pacientes menores de 24 meses de edad (66%) que en los pacientes mayores de 24 meses (33%) y la proporción de infecciones por bacterias aumenta en los mayores (Tabla 6). Se aisló un virus respiratorio en 137 pacientes (Tabla 7). De los

Tabla 7. Etiología IRAb en niños hospitalizados

Virus	n	%
Virus respiratorio sincicial	88	63,8
Metapneumovirus	24 *	17,4
Parainfluenza	11	10,9
Tipo 1	2	
Tipo 2	2	
Tipo 3	7	
Influenza tipo A	5	3,6
Adenovirus	9	6,5
Total	137	60
Bacterias (%)		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12	26,1
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	14	30,4
<i>Bordetella pertussis</i>	8	17,4
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1	2,2
Total	35	15

*50% aislado asociado a otro virus respiratorio

5 virus estudiados, VRS resultó ser el más frecuentemente aislado (88 pacientes). Se presentó en pacientes más pequeños y en relación a los otros virus su evolución fue más grave (Tablas 8 y 9). Se demostró hMPV en 24 pacientes, el 50% aislado sólo y el otro 50% aislado junto a otro virus respiratorio. La asociación entre hMPV y otro virus no significó una evolución más grave del paciente en términos de promedio de días de hospitalización, ventilación mecánica, uso de vasoactivos (Tabla 10). Una infección bacteriana fue demostrada en 33 pacientes (15%). Las más frecuentes fueron *Mycoplasma pneumoniae* en 14 y *Streptococcus pneumoniae* en 12 pacientes (aislamiento en hemocultivos y cultivo de líquido pleural). La proporción de niños con un agente identificado disminuye significativamente al aumentar la edad (Figura 1). El diagnóstico etiológico fue documentado en el 79% de los pacientes menores de 12 meses y sólo en el 46% de los mayores de 60 meses de edad.

Tabla 8. Evolución de la infección respiratoria aguda según etiología

Patógenos	xEdad (meses)	x días hospitalizado	VMNI (n)	VM (n)	VMNI/VM (n)	DVA (n)
Virus						
VRS	13,4	9,4	25	19	11	12
Metapneumovirus	20,1	7,7	4	3	0	3
Parainfluenza 1-3	17,3	5,1	0	2	0	0
Influenza A	73,8	4,5	0	0	0	0
Adenovirus	33,5	14	2	2	1	2
Bacterias						
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	60,3	12,3	2	3	2	2
<i>Mycoplasma</i>	96,0	6,4	3	0	0	0
<i>Bordetella pertussis</i>	11,4	10,2	3	1	1	0

n: n° de pacientes; DVA: Drogas vasoactivas; x: Promedio; VM: ventilación mecánica; VMNI: ventilación mecánica no invasiva

Tabla 9. Evolución IRAb por VRS versus otros virus

Variables	VRS	Otros virus	p
Edad (meses)	13,4	30,4	0,01*
Días de hospitalización	9,3	7,3	0,06
Días en VMI	2,1	1,3	0,13
Días en VMNI	1,2	0,6	0,04*
Días con DVA	0,9	0,8	0,40

DVA: drogas vasoactivas; *Diferencia estadísticamente significativa; VM: ventilación mecánica; VMNI: ventilación mecánica no invasiva

Tabla 10. Evolución IRAb por hMPV

Variables	hMPV	hMPV+ otro virus	p
Edad (meses)	20,2	18,0	0,38
Días de hospitalización	7,8	7,7	0,26
Días en VMI	1,8	1,2	0,31
Días en VMNI	1,3	0,8	0,21
Días con DVA	1,0	0,1	0,07

VM: ventilación mecánica; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; DVA: drogas vasoactivas

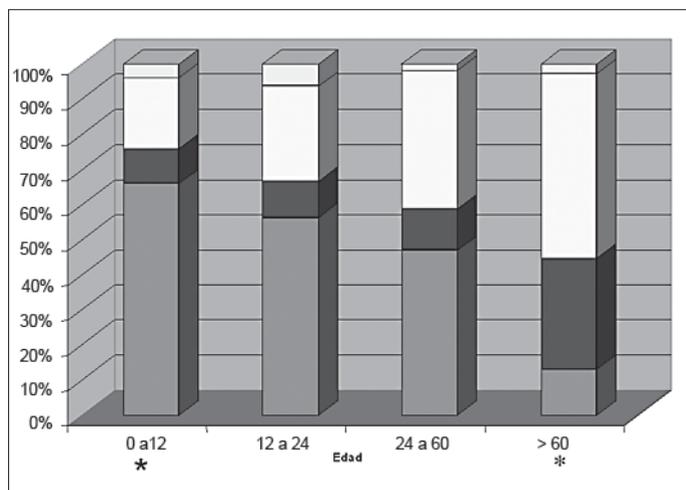


Figura 1. Etiología de las infecciones respiratorias bajas de acuerdo a la edad del paciente expresada en meses. En cada columna se representa el % de causa viral (en gris), bacteriana (en negro), desconocida (en blanco) y mixta (superior en blanco). * = $p < 0,05$ en ambos grupos etarios con etiología demostrada.

Discusión

La aplicación en forma sistemática de este protocolo de estudio etiológico que combinó test microbiológicos, serológicos, y bioquímicos a 229 niños que fueron hospitalizados por una IRAb en la UPCPCSM permitió establecer un posible agente causal en un 68% de los casos. El estudio fue realizado en un período de dos años consecutivos para evitar modificaciones en los resultados debido a la posible ocurrencia de un brote epidémico de algún agente en particular.

La infección por un virus fue demostrada en el 60%. Concordante con otras publicaciones^{1,5,14}, nuestro trabajo confirma, la importancia de los virus en la etiología de la IRAb grave en niños, principalmente en los menores de 24 meses de vida, y el impacto que la infección por VRS tiene en la frecuencia y gravedad de las IRAb. El 63% de los pacientes con una infección por VRS presentó insuficiencia respiratoria grave que requirió ventilación mecánica invasiva o no invasiva. El aislamiento de hMPV en 24 pacientes, no sólo certifica la circulación de este virus en nuestro medio si no que lo ubica en el segundo lugar en importancia. Se reconoce de hMPV^{6-9,17,18} lo siguiente: distribución mundial, estacionalidad y síndromes clínicos semejantes a los producidos por el VRS. Su rol como copatógeno no está completamente definido; si la infección mixta por VSR y hMPV se asocia o no a una evolución más grave que la observada sólo por VRS no se conoce con certeza. Algunas publicaciones⁶ demuestran para esta asociación un riesgo significativamente mayor de ingreso de

niños a UTI para ventilación mecánica. En nuestro trabajo en el 50% de los casos el hMPV fue aislado junto a otro virus principalmente VRS. La coinfección no significó una evolución más grave.

La infección bacteriana más frecuente fue por *Mycoplasma pneumoniae* en 14 pacientes. El diagnóstico se estableció con la determinación de anticuerpos de tipo IgM. En niños y adolescentes una muestra simple de IgM puede ser considerada diagnóstica en la mayoría de los casos¹⁰. Típicamente aumenta dentro de los primeros 7 días de la infección y aparece casi dos semanas antes que la IgG. En adultos por posibles infecciones previas es necesario el aumento de 4 veces en el título de anticuerpos en suero recolectado en fase aguda y convaleciente con intervalo de 2 a 4 semanas para confirmar una infección aguda. La infección por *S. pneumoniae* fue demostrada mediante el cultivo de este agente en sangre y líquido pleural. La bacteremia en neumonía por neumococo es de baja frecuencia y el uso de antibióticos antes de la hospitalización disminuye considerablemente el rendimiento del cultivo de líquido pleural^{1,5}. Esto explica el bajo porcentaje de infección por *S. pneumoniae* encontrada en nuestro trabajo. No disponemos de exámenes serológicos y la determinación de antígeno en orina en los niños es considerada poco específica. El 62% de los pacientes fue tratado con antibióticos durante la hospitalización, a pesar, que se demostró infección bacteriana sólo en el 11%. Esta decisión fue tomada considerando elementos clínicos y de laboratorio con diferente valor predictivo para etiología

bacteriana: shock, sepsis y derrame pleural son elementos más consistentes que el aumento de la PCR, consolidación en la Rx o progresión de los infiltrados radiológicos, látex en orina positivo para neumococo y cultivo de secreción tomado a través del tubo endotraqueal en los pacientes sometidos a ventilación mecánica. La estandarización de esta última técnica con cultivos cuantitativos podría guiar en forma más racional el uso de los antibióticos. Esto debería ser evaluado y validado en futuros trabajos.

Existe evidencia creciente que muchas de las IRAb de los niños pueden ser causadas por más de un agente patógeno. Se han comunicado infecciones mixtas hasta en un 35% de los casos. En nuestro trabajo, la infección mixta virus/bacteria pudo ser demostrada sólo en 9 pacientes (4%) cifra notoriamente inferior a la reportada en la literatura debido probablemente a las limitaciones en los métodos de identificación de bacterias de nuestro estudio ya descritas y también por el diseño del estudio que establecía investigar *Bordetella pertussis* y *Chlamydias* en forma secuencial, es decir, sólo si la primera parte del estudio resultaba negativa.

En conclusión, el protocolo de estudio etiológico propuesto permitió determinar el posible agente causal en el 68% de los casos de esta cohorte. Se confirma el rol de los virus en la IRAb grave de los niños. Sin embargo, la identificación de un virus no descarta la coexistencia de una bacteria por lo que es necesario disponer de mejores métodos de diagnóstico bacteriológico validados que determinen el uso oportuno y racional de antibióticos en estos niños.

Bibliografía

- 1.- MCINTOSH K. Current Concepts: Community-Acquired Pneumonia in Children. *N Engl J Med* 2002; 346: 429-37.
- 2.- MICHELOW I, OLSEN K, LOZANO J, ROLLINS N, DUFFY L, ZIEGLER T, et al. Epidemiology and Characteristics of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Children. *Pediatrics* 2004; 113: 701-7.
- 3.- JUVÉN T, MERTSOLA J, WARIS M, LEINONEN M, MEURMAN O, ROIVAINEN M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 293-8.
- 4.- TSOLIA M, PSARRAS S, BOSSIOS A, AUDI H, PALDANIUS M, GOURGIOTIS K, et al. Etiology of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized School-Age Children: Evidence for High Prevalence of Viral Infections. *CID* 2004; 39: 681-6.
- 5.- BRITISH THORACIC SOCIETY. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in childhood. *Thorax* 2002; 57 (Suppl 1).
- 6.- PRINCIPI N, BOSIS S, ESPOSITO S. Human metapneumovirus in paediatric patient. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 301-8.
- 7.- ESPER F, BOUCHER D, et al. Human Metapneumovirus in the United States: Clinical Manifestations Associated with a Newly Emerging Respiratory Infection in Children. *Pediatrics* 2003; 111: 1407-10.
- 8.- VAN BURIK J. Human Metapneumovirus: Important but Not Currently Diagnosable. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 374-5.
- 9.- MCINTOSH K, MCADAM A. Human Metapneumovirus-An Important New Respiratory Virus. *N Engl J Med* 2004; 350: 431-3.
- 10.- WALTERS K. New Concepts of *Mycoplasma pneumoniae* Infections in Children. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 267-78.
- 11.- BLACK S, SHINEFIELD H, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-95.
- 12.- WHITNEY C, FARLEY M, HADLER J, HARRISON L, BENNET N, LYNFIELD R, et al. Decline in Invasive Pneumococcal Disease after the introduction of Protein-Polysaccharide Conjugate Vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348: 1737-46.
- 13.- WILLSON D, LANDRIGAN C, HORN S, SMOUUT R. Complications in Infants hospitalized for bronchiolitis or respiratory syncytial virus pneumonia. *J Pediatr* 2003; 143 (5): S142-9.
- 14.- AVENDAÑO L F, PALOMINO M A, LARRAÑAGA C. Surveillance for respiratory syncytial virus in infants hospitalized for acute lower respiratory infection in Chile (1989 to 2000). *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4879-82.
- 15.- PALOMINO M A, LARRAÑAGA C, AVENDAÑO L F. Hospital-acquired adenovirus 7h infantile respiratory infection in Chile. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 527-31.
- 16.- PALOMINO M A, LARRAÑAGA C, VILLAGRA E, CAMACHO J, AVENDAÑO L F. Adenovirus and respiratory syncytial virus-adenovirus mixed acute lower respiratory infections in Chilean infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 337-41.
- 17.- LUCHSINGER V, ESCOBAR C, AVENDAÑO L F. Detección de Metapneumovirus humano en niños hospitalizados por infección respiratoria aguda baja en Santiago, Chile. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1059-64.
- 18.- PRADO A, PERRET C, MONTECINOS L, VELOZ L, ABARCA K, FERRÉS M, et al. Metapneumovirus humano como causa de hospitalización en niños bajo 3 años de edad, con infección respiratoria aguda, durante el año 2004. *Rev Chil Infect* 2007; 24: 19-26.

Correspondencia a:

Dr. Jaime Lozano Comparini

Servicio Broncopulmonar

Clínica Santa María

Dirección: Av. Santa María 0410, Providencia, Santiago

E-mail: jlozano@csm.cl