Rev. Chil. Pediatr. 59 (5): 312-317, 1988

Adenovirus en niños con infecciones respiratorias agudas bajas

Dra. Carmen Larrañaga L.¹; QF Manuela Vicente S.²; Dra. Elba Wu H.¹;
Dra. Leticia Carrasco S.M.²; Dra. Anamaria Peña D.¹; Dra. Cecilia Oñate G.²;
TM Gregorio Aguilera O.² y TM Lillan Vera D.²

Adenovirus in lower respiratory tract infections

Seventy eight children were admitted to hospital because of acute lower respiratory tract disease and evidence of infection by adenovirus, in a four year period (1983 through 1986). The presence of adenovirus was detected either by viral isolation, antigen detection in nasopharyngeal aspirates or serum complement fixation reactions or both. Viral isolations were positive in 66/75 cases. Sixty-nine percent of patients were under one year of age. Mixed viral infections occurred in 43.6% of all patients and in a significantly higher proportion of those younger than twelve months (51.9%) as compared with older children (25%). Most common symptoms were cough (93.5%) fever (70.5%) and labored respiration (70.5%). More relevant physical signs were tachypnea (88.4%), coarse wet rales (80.7%) wheezing and crepitant rales (30%) and cyanosis (20%). Mean white blood cell counts were 12,900 (range 2,100-71,000) cells/mm³ and 1st hour ESR 29 (range 2-78) mm. At Xray examination images suggesting interstitial pneumonia were seen in 84% of the cases, alveolar densities in 72.4% and over aeration in 63.7%. Pleural densities and atelectasis were detected in only 10.1 and 7.24% of these children.

(Key words: adenovirus, acute respiratory disease, pneumonia.)

Independientemente de la edad, las infecciones respiratorias agudas obedecen, en su mayoría, a agentes virales. De estos, los Adenovirus (Ad.) participan en su etiología en menos de 5%^{1, 2}.

La frecuencia de infección respiratoria por Ad. en niños hospitalizados varía en las distintas series entre 4 y 28%; en pacientes pediátricos ambulatorios desciende a 2%^{1, 3}.

La incidencia más alta de enfermedad del aparato respiratorio por este virus se observa en menores de 3 años, especialmente entre los 4 y 12 meses (64-75%), en quienes los cuadros son más graves^{1, 4, 5}.

La infección por Ad. produce, a menudo, enfermedad leve del tracto respiratorio alto, pero también puede dar origen a enfermedad broncopulmonar severa, a veces con daño residual o

resultado fatal: la letalidad varía entre 12 y 15%^{1, 4-11}.

De los 41 serotipos de Ad., los tipos 2, 3, 4, 5, 7 y 21 con mayor frecuencia se han asociado a infección respiratoria baja y aparecen, además, como productores de complicaciones alejadas. Los hallazgos más comunes después de una neumonía severa son bronquiectasias, colapso lobar persistente, fibrosis pulmonar y pulmón hiperlúcido^{1, 7-9, 11-13}.

Entre los factores de riesgo de evolución severa destacan: edad, malnutrición, enfermedades subyacentes, asociación a infección por otros virus y antecedentes de asma previa o de enfermedades respiratorias, especialmente si requirieron de hospitalización^{4-6, 11, 12, 14-16}.

Las infecciones respiratorias por Ad. pueden ser de comienzo agudo o, generalmente, insidioso^{4, 11, 17}. Los síntomas y signos iniciales son inespecíficos, destacando la fiebre, generalmente más alta y de más larga duración que en otras afecciones virales del aparato respiratorio.

En una o más semanas cobran importancia las manifestaciones respiratorias, que cuando comprometen el tracto respiratorio inferior se presentan frecuentemente como signos bron-

1. Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Facultad de Medicina, División Ciencias Médicas Occidente, Universidad de Chile.

Servicio de Pediatría y Cirugía Infantil, Hospital San Juan de Dios, Área Metropolitana Occidente, Ministerio de Salud.

2. Instituto de Salud Pública de Chile, Sección Virología.

quiales húmedos y obstructivos y, si son severos, semejan crisis asmáticas; aparecen además signos radiológicos de neumonitis, e incluso de condensación, no concordando, muchas veces, los signos clínicos con los hallazgos radiológicos. En ocasiones puede aparecer tos irritativa, persistente y molesta, ocasionando un síndrome coqueluchoideo^{4, 9, 11, 18, 19}.

Las principales formas clínicas de las infecciones respiratorias agudas bajas por Ad. son bronquitis, bronquiolitis y neumonía^{1, 4-6, 8, 11, 12, 14}. El compromiso de otros órganos es frecuente; entre las manifestaciones extrapulmonares se mencionan: encefalomeningitis, miocarditis, pericarditis, hepatitis, daño renal, gastroenteritis, hemorragias, exantemas, coagulación intravascular diseminada, faringitis y conjuntivitis^{1, 3-7, 10, 11, 15, 17, 20}.

Debido al poco conocimiento en Chile de la importancia clínica que pueden tener las infecciones por Ad., en el presente trabajo se describen las características personales y clínicas de niños hospitalizados por enfermedad respiratoria aguda baja en los que se detectó este virus y se correlacionan con los resultados virológicos obtenidos.

PACIENTES Y METODOS

Se estudiaron 78 casos clínicos de infección respiratoria aguda baja en pacientes pediátricos entre 28 días y 13 años y 11 meses de edad, hospitalizados en los años 1983, 1984, 1985 y 1986 en el Hospital San Juan de Dios de Santiago de Chile. En todos ellos se había detectado la presencia de Adenovirus: 69,2% eran menores de un año, la mitad (51,9%) tenía entre los 3 y 7 meses de edad (tabla 1) y 58% eran de sexo masculino.

En todos los niños se realizó un estudio clínico detallado, en una ficha diseñada especialmente, que incluyó hemograma, velocidad de eritrosedimentación, gases arteriales y radiografía de tórax.

El estudio virológico se realizó por métodos de aislamiento, detección de antígenos y serología^{21, 22}. Se consideró que la determinación viral era positiva cuando el virus se detectó por aislamiento y/o por presencia de antígenos y/o por serología. Esta última se consideró positiva cuando hubo seroconversión o alza del título de anticuerpos en dos o más diluciones entre el suero agudo y el convaleciente.

El aislamiento en células Hep 2 y fibroblastos de pulmón humano fetal y la presencia de antígeno viral detectado por inmunofluorescencia directa (IF) se hizo a partir de muestras de aspirado nasofaríngeo de los pacientes.

El estudio estadístico de las diferencias se hizo con pruebas de Z a un nivel de alfa igual a 5%.

RESULTADOS

En 34 de los 78 pacientes (43,6%) se identificó además otro virus y en dos se detectó seroconversión a *Mycoplasma pneumoniae*. Un caso se asoció a *Bordetella pertussis*. La frecuencia de las asociaciones virales, según edad, mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los menores de un año (51,9%) y los mayores de esa edad (25%) (tabla 1). Los otros virus detectados fueron: Virus respiratorio sincicial ($n = 20$; 58,8%), miembros de los Parainfluenzae ($n = 12$; 35,3%), especialmente tipo 3, virus influenzae ($n = 5$; 14,7%), herpes simplex y enterovirus en un caso cada uno (2,9% respectivamente) y en 7 casos se produjo asociación de Ad. con más de un virus.

El método por el cual se logró identificar el Adenovirus en los 78 casos analizados fue en 75 el aislamiento, en 49 la serología pareada y en 45 la IF directa en frotis de aspirado, ya sea como método único o combinados. De las técnicas utilizadas el aislamiento fue el de mayor rendimiento (66/75 casos positivos), seguido por la serología (16/49 positivos) y la IF (14/45 casos) (tabla 2). Trece de los 16 niños con serología positiva eran mayores de 6 meses.

En 28,2% de los pacientes existía desnutrición en el ingreso; sólo uno tenía desnutrición severa.

Antes del episodio de ingreso al estudio, 57 niños (73,1%) habían requerido tratamiento ambulatorio ($n = 20$), hospitalario ($n = 25$) o ambos ($n = 12$). Entre los 37 pacientes que habían sido previamente hospitalizados, 28 (75,7%) lo fueron por problemas respiratorios, entre ellos 24 niños sufrieron 50 episodios de

Tabla 1
Distribución de los casos según resultados virológicos por edad (%)

Edad	Virus		Total
	Ad. solo	Mixto*	
0 - 11 ms. 29 ds.	26 (48,1)	28 (51,9)	54 (100)
≥ 12 ms.	18 (75,0)	6 (25,0)**	24 (100)
Total	44 (56,4)	34 (43,6)	78 (100)

* Infección por Ad. con más de un agente(s) viral(es).
En 2 casos además de otro virus se asoció a *M. pneumoniae*.

** $p < 0,05$.

Tabla 2
Distribución de los casos según técnicas
viroológicas utilizadas

Técnica	n	Resultados positivos		
		A	S	IFD
A + S + IFD	28	23	9	7
A + S	19	14	7	—
A + IFD	16	15	—	6
A	12	12	—	—
S	2	2	—	—
IFD	1	—	—	1
Total	78	66	16	14

A = Aislamiento viral.

S = Serología pareada.

IFD = Inmunofluorescencia directa.

bronconeumonía y 12 tuvieron 26 episodios de obstrucción bronquial, afecciones que con frecuencia ocurrieron en forma concomitante en el mismo enfermo.

Los síntomas clínicos más frecuentes fueron: tos (93,5% de los casos), fiebre (70,5%) con temperaturas promedio de 38,7 °C y dificultad respiratoria progresiva (69,2%). Se describió "compromiso del estado general" (astenia, anorexia y adinamia) en 43,5% y cianosis en 24,3% de los niños.

En el examen físico de ingreso fueron calificados como graves 93,5%, tenían taquipnea 88,4% (frecuencias respiratorias iguales o mayores a 30 respiraciones por minuto) y cianosis 20% de los pacientes. Entre los hallazgos pulmonares destacan por su frecuencia los signos bronquiales húmedos (80,7%) y la dificultad respiratoria, caracterizada por retracción torácica (69,2%). En 30% de los pacientes se encontraron signos de obstrucción y condensación pulmonar. Las manifestaciones extrapulmonares más relevantes fueron hígado palpable, faringitis y adenopatías, de predominio cervical.

En cuatro enfermos existieron hechos poco frecuentes, pero significativos: uno tenía signos meníngeos, otro miopatía, el tercero ictericia y el último síndrome de Reye confirmado.

El hemograma de los 78 casos mostró leve tendencia a la anemia con hematocrito promedio de 33,4%. El recuento promedio de blancos fue de 12.900/mm³ (máx.: 71.000 - mín.: 2.100). No hubo diferencias significativas entre los polimorfonucleares y mononucleares.

En la mitad de los casos ocurrió desviación a izquierda leve a moderada. La velocidad de eritrosedimentación presentó aumentos discretos: promedio 29 mm, rango 2 a 78 mm en la primera hora. Los gases arteriales cursaron en general con hipoxemias leves a moderadas. En las radiografías de tórax efectuadas en 69 pacientes se registraron imágenes intersticiales sugerentes de neumonitis en 58 (84%) niños, signos de condensación en 50 (72,4%); hiperinsuflación pulmonar en 44 (63,7%); las imágenes de reacción pleural y atelectasias fueron mucho menos frecuentes, detectándose, respectivamente, en 7 (10,1%) y 5 (7,24%) de los casos.

Bronconeumonía fue el diagnóstico de egreso más frecuente, seguido de bronquitis obstructiva y neumonitis. En el 9% de los niños con infecciones por Ad. se diagnosticó síndrome coqueluchoideo, y en uno de estos casos se demostró infección por Bordetella pertussis (tabla 3).

Tabla 3
Diagnósticos respiratorios de egreso en 78 pacientes
con adenovirus

Diagnóstico*	Egreso	
	n	%
Bronconeumonía	49	62,8
Enf. bronquial obstructiva aguda	40	51,3
Neumonitis	33	42,3
Síndrome coqueluchoideo	7	9,0
Atelectasia	6	7,7
Pleuroneumonía	4	5,1
Neumopatía postexantemática	2	2,6
Neumopatía crónica	4	5,1

* 53 pacientes presentaron asociación de patología respiratoria. La asociación más frecuente fue bronconeumonía y bronquitis obstructiva.

Cinco pacientes presentaron manifestaciones de compromiso encefálico en su evolución, 2 fallecieron.

De los 78 niños, 6 fallecieron, 5 por causas relacionadas con la infección por Ad.

DISCUSION

En el presente trabajo se relacionan las características personales, clínicas y virológicas en pacientes pediátricos hospitalizados por infección respiratoria aguda en quienes se detectó Ad.

La mayoría de éstos eran menores de un año, agrupándose especialmente entre 3 y 7 meses de edad, lo que concuerda con otros estudios^{1, 4, 5}. Llama la atención el alto porcentaje de casos con infecciones virales mixtas, cuya prevalencia es estadísticamente significativa en menores de un año. Las asociaciones de Ad. con otros virus, especialmente con VRS y Parainfluenza, pero también con otros agentes no virales, ha sido señalado como posibles agravantes de la severidad de la enfermedad^{11, 12, 14, 23}; lo que en nuestro trabajo no se confirmó. Sin embargo, los dos enfermos que cursaron además con infección por *Mycoplasma pneumoniae* fueron casos graves; lo mismo ocurrió con otros dos niños que evolucionaron simultáneamente con varicela. El hecho de no contar con estudios bacteriológicos simultáneos de todos los enfermos impide aclarar si los casos de mayor gravedad pudieran relacionarse con sobreinfecciones bacterianas.

De los 78 pacientes, seis fallecieron y en cinco el deceso se relacionó directamente con la infección respiratoria. En dos, la causa aparente fue sólo la infección por Ad., ya que no se detectó ningún otro agente patógeno; en un caso se produjo infección viral mixta sin complicaciones bacterianas y los dos niños restantes se sobreinfectaron con gérmenes de origen intrahospitalario, pesquizados después de identificar el adenovirus.

Es importante destacar que los cuadros graves, en que además se detectaron agentes no virales, no respondieron a múltiples esquemas de antibióticos, aunque fueran sensibles *in vitro*. Este hecho concuerda con apreciaciones que señalan que los Ad., solos o asociados con otros virus, tienen la suficiente capacidad para producir enfermedades severas^{4, 6, 12, 14, 24}.

La desnutrición en nuestro estudio no pudo considerarse como factor de riesgo, ya que sólo en un niño fue avanzada; en el resto de los casos en que se encontró era leve y no guardó relación con la gravedad de la enfermedad.

El antecedente de afecciones respiratorias es un factor de riesgo importante en la adquisición de infección respiratoria aguda grave por Adenovirus^{11, 14}. Aunque este antecedente puede estar influido por la alta incidencia, en general, de infecciones respiratorias agudas en los niños, especialmente en los menores de un año, debemos señalar que todos los fallecidos habían tenido episodios reiterados de obstrucción bronquial.

Si bien la mayoría de los síntomas y signos observados ocurren también en otros cuadros respiratorios, su modo de presentación y evolución se atiene a los descritos en las infecciones por Ad.: comienzo insidioso, promedio 6,6 días de evolución antes del ingreso y hospitalización prolongada, promedio 18,5 días debido a la gravedad de muchos de los pacientes.

La mayor frecuencia de bronconeumonía como forma clínica predominante está de acuerdo con otras publicaciones^{1, 6, 8, 11}. La neumonitis se diagnosticó con menor frecuencia que lo esperado, probablemente por omisión, ya que el porcentaje de imágenes compatibles encontradas en el estudio radiológico fue alto.

Las variaciones importantes en el recuento de leucocitos fueron señaladas en otros trabajos^{4, 9, 11, 17}. La tendencia a leucopenia en las formas más graves, la aparición de linfocitos hiperbasófilos y las formas juveniles en cifras bajas a moderadas orientan más hacia la etiología viral. Este examen resulta más orientador cuando se le interpreta junto con las manifestaciones clínicas y radiológicas: el diagnóstico diferencial más frecuente y difícil de la neumonía por Ad. son las neumonías bacterianas.

Las imágenes radiológicas encontradas, especialmente las de condensación, confirman que ellas no son exclusivas de las infecciones bacterianas. La hiperinsuflación pulmonar, presente en más de la mitad de los enfermos, es uno de los signos que aparece en el pulmón hiperlúcido, entidad radiológica y clínica descrita como secuela de infección respiratoria de etiología viral, fundamentalmente por Ad.^{1, 5, 11}.

Los casos analizados se detectaron en los años 1983 a 1986. Los Ad. estuvieron presentes en todos los meses estudiados, pero su predominio en el mes de agosto correspondió a un mayor número de casos en dicho mes durante 1984 y 1986, años en que hubo en Santiago brotes epidémicos de infecciones por estos virus, y mayor frecuencia de cuadros respiratorios graves que requirieron de hospitalización.

La técnica de mayor rendimiento en la detección de Ad. fue el aislamiento viral a partir de aspirados nasofaríngeos, que es la muestra ideal para el aislamiento y la detección de antígenos virales^{23, 24}. A pesar de que otros investigadores consideran las deposiciones más útiles, a nuestro juicio esto es errado, pues se ha demostrado que varios tipos de Ad. pueden excretarse durante

mucho tiempo por esta vía y no indicar necesariamente infección reciente^{1, 24}.

La serología no tuvo buen rendimiento; especialmente se observaron bajos índices de seroconversión en los menores de un año, como ha ocurrido en otras investigaciones^{23, 24}.

Aunque no obtuvimos gran positividad con IF, esta es una técnica muy específica para detección de antígenos directamente en células del aparato respiratorio, y de rápida ejecución, siendo la más conveniente para aplicar en el manejo clínico de pacientes. Es muy importante que la obtención de las muestras para IF y aislamiento se haga temprano en la evolución de la enfermedad^{21, 24}.

Los Ad. son especialmente aptos para producir infecciones nosocomiales; de allí la importancia de su identificación rápida en los casos hospitalizados, para minimizar el riesgo de expansión.

Por la edad en que se detectó la mayoría de los Ad., las características clínicas y radiológicas de los cuadros respiratorios producidos, creemos que los Ad. identificados representan, en un gran porcentaje, primoinfecciones con posible importancia etiológica y no reactivaciones de Ad. latentes. Como no se realizó un estudio acabado de la etiología, no podemos descartar la participación bacteriana o de otros agentes simultáneamente en alguna proporción de nuestros pacientes.

Los Ad. detectados en este estudio no fueron tipificados, lo que consideramos de gran importancia para estudios futuros, pues ello nos ofrecería un panorama más exacto de la presencia de estos virus y también de los tipos genómicos involucrados en las patologías más seras¹.

RESUMEN

Se estudiaron 78 casos clínicos hospitalizados por infección respiratoria aguda baja durante los años 1983 a 1986. En todos se confirmó Adenovirus (Ad.) por aislamiento viral, detección de antígeno en aspirado nasofaríngeo o serología pareada.

De las técnicas para diagnóstico virológico empleadas, el aislamiento viral fue la de mayor positividad (66/78 casos).

Se analizaron las características personales de los pacientes, factores de riesgo de adquirir in-

fección grave por Ad., manifestaciones clínicas y resultados virológicos obtenidos.

De los 78 casos estudiados, el 69,2% eran menores de un año. En el 43,6% de los enfermos ocurrió infección viral mixta, la que prevaleció significativamente también en menores de un año.

Uno de los factores de riesgo presente con mayor frecuencia fue el antecedente de patología respiratoria, ya sea ambulatoria, hospitalaria o ambas.

La evolución clínica fue generalmente larga y con las características ya conocidas para las infecciones por Ad.

Entre los exámenes de laboratorio destacan: lo poco característico del hemograma, la tendencia a la hipoxemia y las alteraciones radiológicas con una alta frecuencia de imágenes de neumonitis, condensación e hiperinsuflación pulmonar.

La letalidad de los casos estudiados fue de 7,7% (6 casos).

REFERENCIAS

1. Wadell G.: Adenoviruses. Principles and Practice of Clinical Virology. Edit.: Zuckerman A.J., Benatvala J.E., Pattison J.R., John Wiley & Sons Ltd., London. 1987.
2. Jackson E.E., Hultoon R.L.: Viruses causing common respiratory infection in man. IV. Reoviruses and Adenoviruses. J Infect Dis 1973; 128: 811-66.
3. Van der Veen J.: The role of Adenoviruses in respiratory disease. Am Rev Respir 1963; 88: 167-80.
4. Chin-Hsien T.: Adenovirus pneumonia epidemic among Peking infants and preschool children in 1958. Chin Med J (Engl) 1960; 80: 331-9.
5. Wenman W.M., Pagtakhan R.D., Reed M.H., Chernick V., Albritton W.: Adenovirus Bronchiolitis in Manitoba: Epidemiologic, Clinical and Radiologic Features. Chest 1982; May 81(5): 605-9.
6. Chany C., Lepine R., Vinh L.T., Salge P., Virat J.: Severe and fatal pneumonia in infants and young children associated with Adenovirus infection. Am J Hyg 1958; 67: 367-78.
7. Wright J., Conchomal G., Hodges G.R.: Adenovirus type 21 infection. Occurrence with pneumonia, rhabdomyolysis and myoglobinuria in an adult. JAMA 1979; 241: 2420-21.
8. Becroft DMO. Bronchiolitis obliterans bronchiectasis and other sequelae of Adenovirus type 21 infection in young children. J Clin Pathol 1971; 24: 72.
9. Leers W.D., Sarin M.K., Kasupski G.Y.: Lobar Pneumonia associated with Adenovirus type 7. Can Med Assoc J 1981; 125(9): 1003-4.

10. Levy Y., Nitzan H., Beharab A. et al.: Adenovirus type 3 infection with systemic manifestation in apparently normal children. *Isr J Med Sci* 1986; 22(11): 774-8.
11. Spiegelblatt L., Rosenfeld R.: Hiperlucent lung: long-term complication of Adenovirus type 7 pneumonia. *Can Med Assoc J* 1983; 128: 47-9.
12. Herbert F.A., Wilkinson D., Burchak E., Morgante O.: Adenovirus type 3 pneumonia causing lung damage in childhood. *Can Med Assoc J* 1977; 116: 274-6.
13. Levin S., Dietrich J., Guillory J.: Fatal nonbacterial pneumonia associated with Adenovirus type 4. Occurrence in an adults. *J A M A* 1967; 201: 975-7.
14. Straube R.C., Thompson M.A., Van Dyke R.B. et al.: Adenovirus type 7b in a Children's Hospital. *J Infect Dis* 1983; 147(5): 814-9.
15. Harris D.J., Wulff H., Ray C.E., Poland J.D., Chin T.D.Y., Wenner H.A.: Viruses and diseases III. An outbreak of Adenovirus type 7a in a children's home. *Am J Epidemiol* 1971; 93: 399-402.
16. Freiman I., Super M., Joosting A.C.C., Harwin R.M., Gear J.H.S.: An Epidemic of Adenovirus type 7 bronchopneumonia in Bantu children. *S Afr Med J* 1971; 45: 107-11.
17. Kim K.S., Godh R.S.: Acute Encephalopathy in Twins due to Adenovirus type 7 infection. *Arch Neurol* 1983; 40(1): 58-9.
18. Wu E., Avendaño F., Grado C.: Síndrome Coqueluchoideo y Adenovirus. I. *Rev Chil Pediatr* 1975; 46: 34-46.
19. Avendaño L.F., Wu E., Grado C.: Síndrome Coqueluchoideo y Adenovirus. II. Estudio de Laboratorio. *Rev Chil Pediatr* 1975; 46: 307.
20. Richmond S.J., Caul E.O., Dunn S.M., Ashley C.R., Clarke S.K.R., Seymour N.R.: An outbreak of gastroenteritis in young children caused by Adenoviruses. *Lancet* 1979; 1: 1178-80.
21. Gardner P.S., McQuillan J.: Application of immunofluorescent antibody technique in the rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infection. *Br Med J* 1968; 3: 340-3.
22. Siver J.L.: Application of a microtechnique to viral serological investigations. *J Immunol* 1962; 88: 320-9.
23. Paisley J.W., Lauer B.A., McIntosh K. et al.: Pathogens associated with acute lower respiratory tract infection in young children. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3(1): 14-9.
24. Ruuskanen O., Meurman O., Sarkkinen H.: Adenoviral Diseases in Children: A study of 105 Hospital cases. *Pediatrics* 1985; 76(1): 79-82.