

Rev. Chil. Pediatr. 59 (6); 353-357, 1988

Participación viral en las infecciones respiratorias agudas bajas del lactante

QF Manuela Vicente S.¹; Dra. Elba Wu H.²; Dra. Leticia Carrasco S. M.²; Dra. Cecilia Acevedo R.²
Dr. Rodrigo Ramírez F.²; Dra. Anamaría Peña D.²; Dra. Carmen Larrañaga L.²; Dra. Teresa Morales M.²

Viral participation in lower respiratory tract infections

This study viral on participation in low acute respiratory tract infections (ARI) in 344 infants under 2 year of age was carried between years 1983 through 1985, by means of antigen detection and serological tests. A global positive isolation, was confirmed in 59.6% of cases (n = 205) with respiratory syncytial virus (RSV: n = 134; 65.4%), adenovirus (Ad: n = 41; 20.0%) and parainfluenza viruses (PI: n = 25; 12.7%) as the most commonly found agents. Mixed viral infections were detected in 16.6% of cases (n = 34). RSV showed the highest prevalence in all groups, mainly in patients under six months of age. PI increased with patient's age and similar but less noticeable raise occurred in Ad infections. RSV was the only pathogen detected in infants with bronchial obstructive disease and was the prevalent organism in patients with all the other forms of disease. Ad and PI were equally found in all clinical syndrome without striking differences among each other. Influenza and citomegalovirus were also detected, but not clear evidence of pathogenic role was obtained for the later. Immunofluorescence was the best technique for RSV identification while isolation was better for Ad. The relevance of these viruses as causative agents of low ARI is confirmed and the need to further investigate other non viral etiologic agents is stressed.

(Key words: respiratory tract infections, viral, acute, lower, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, adenovirus).

Las infecciones respiratorias agudas son causa extraordinariamente frecuente de morbilidad y mortalidad en el lactante en todo el mundo¹. Esta tendencia ha sido confirmada por datos

epidemiológicos en nuestro país; en el lactante entre 28 días y 11 meses de edad constituyen la segunda causa de muerte a nivel nacional y la primera causa de muerte a nivel del Servicio de Salud Metropolitano Occidente²⁻⁵.

La mayoría de los episodios son infecciones del tracto respiratorio superior, siendo un porcentaje no mayor del 10% de localización baja. Sin embargo, la importancia de este último grupo radica en la gravedad y posible necesidad de hospitalizar a estos pacientes.

1. Instituto de Salud Pública de Chile, Sección Virología, Ministerio de Salud.

2. Departamento y Servicio de Pediatría y Cirugía Infantil, División Ciencias Médicas Occidente, Facultad de Medicina Universidad de Chile y Hospital San Juan de Dios, Area Metropolitana Occidente, Ministerio de Salud.

La primera causa de infección respiratoria aguda baja en el lactante son los virus, habiendo sido demostrado este hecho por numerosos trabajos en el extranjero^{1, 6, 7}. En nuestro país los estudios realizados hasta esta fecha han sido escasos, pero la información obtenida nos permite concluir que también, como en el resto de los países de clima templado, el virus respiratorio sincicial sería el patógeno más frecuentemente detectado seguido de los virus parainfluenza y de los adenovirus. Los trabajos chilenos se han basado exclusivamente en técnicas virales serológicas, por lo cual podrían no reflejar exactamente la incidencia de los virus en la infección respiratoria aguda y presentar un panorama epidemiológico que no coincida con la realidad⁸⁻¹⁰.

Por tal razón, en 1983 se inició el estudio de estos cuadros en forma más completa, utilizando técnicas virológicas de aislamiento, detección de antígeno y serología.

En el presente trabajo se dan a conocer los resultados del estudio efectuado durante los años 1983 a 1985, inclusive, en niños que requirieron hospitalización por infección respiratoria aguda (IRA) baja y se comparan con los datos obtenidos anteriormente por métodos serológicos.

PACIENTES Y METODOS

Se estudiaron 344 casos clínicos de IRA baja, con no más de una semana de evolución, en pacientes menores de dos años hospitalizados entre los meses de mayo a diciembre en los años 1983, 1984 y 1985 en el hospital San Juan de Dios de Santiago de Chile. Los diagnósticos fueron definidos según normas nacionales e internacionales¹¹. El problema de los pacientes fue clasificado en enfermedad bronquial obstructiva, bronconeumonía, neumonitis, formas mixtas y formas indeterminadas. Las formas mixtas correspondieron a la asociación de dos o más síndromes de IRA baja; las formas indeterminadas a IRA bajas con diagnóstico de egreso sin precisar localización.

En todos los pacientes se realizó un estudio clínico detallado en una ficha diseñada especialmente para este trabajo y se practicaron exámenes de hemograma, velocidad de sedimentación hemática (VHS) y radiografía de tórax.

El estudio virológico se realizó mediante las técnicas de aislamiento y detección de antígenos virales en muestras de aspirado nasofaríngeo y serología en dos muestras de suero de cada paciente, obtenidas con intervalos dos a tres semanas (muestras aguda y convaleciente). Para el aislamiento se utilizaron cultivo de células Hep 2 y fibroblastos de pulmón humano; para la detección de antígenos virales la técnica de inmunofluorescencia (IF) y para la serología las pruebas de

fijación de complemento (FC) e inhibición de la hemaglutinación (IH)^{9, 12}.

En 160 casos se aplicaron las tres técnicas; en 159 una combinación de dos de ellas; en 23 se usó solamente un método de detección. Se consideraron resultados positivos el aislamiento viral y/o IF positiva y/o serología positiva. Se calificaron como serología positiva los aumentos de títulos de dos diluciones, como mínimo, entre el suero agudo y el convaleciente⁹.

Los virus respiratorios estudiados fueron los siguientes: virus respiratorio sincicial (VRS); parainfluenza tipos 1 y 3 (PI); adenovirus (Ad) e influenza (Inf). En algunos casos también se estudió *Mycoplasma pneumoniae* (My pn) por reacción serológica.

RESULTADOS

La mayoría de los niños eran menores de un año (n: 291; 84,6%) y más de la mitad (n: 202; 58,7%) menores de 6 meses; 199 eran varones (57,8%). Los cuadros predominantes fueron los mixtos, que ocurrieron en 166 casos (48,3%), y bronconeumonía en 72 niños (20,9%). Treinta y cuatro niños (9,9%) tenían neumonitis y 20 (5,8%) enfermedad bronquial obstructiva. En 52 pacientes (15,1%) el diagnóstico de egreso fue IRA baja indeterminada.

De 205 pacientes (59,6%) se obtuvieron resultados virológicos positivos, los que aumentaron en proporción desde 76/155 (49,0%) en 1983 a 54/81 (66,6%) en 1984 y 75/108 (69,4%) en 1985.

El principal virus detectado fue VRS (53,2%), seguido por infecciones mixtas, en que se encontraron dos o más agentes (16,6%), y por los Ad (11,2%). La participación total de los virus, incluyendo las infecciones mixtas, fue de 65,4% para el VRS; 20,0% para los Ad y 12,7% para los PI, siendo estos tres virus los más frecuentemente encontrados en dichas infecciones (tabla 1). En el rubro PI se consideraron tanto los tipos 1 y 3 que fueron detectados.

En la distribución viral relativa según edad se observa predominio del VRS, en todos los grupos, especialmente en los menores de un año, con proporciones desde 71,3% en menores de 6 meses a 43,8% en mayores de un año. En los virus PI existe un incremento gradual con la edad, desde 8,7% en los menores de 6 meses a 21,9% en los mayores de un año. En los Ad este incremento es menos notorio, pero predominan en los mayores de un año con 28,1%. En los virus influenza no hay claro predominio y el citomegalovirus (CMV) aumenta con la edad (figura 1).

Tabla 1
Distribución de los casos positivos según agente causal

Agente causal		Casos Nº	Positivos %
Virus respiratorio sincicial	(VRS)	109	53,2
Parainfluenza	(PI)	18	8,8
Adenovirus	(Ad)	23	11,2
Influenza	(Inf.)	5	2,4
Citomegalovirus	(CMV)	8	3,9
Enterovirus	(Ent.)	6	2,9
Infecciones mixtas*		34	16,6
Mycoplasma pneumoniae	(My pn)	2	1,0
TOTAL		205	100,0

* VRS + PI ₃	: 1 caso	Ad + PI ₃	: 2 casos
VRS + Ad	: 8 casos	Ad + Inf.	: 1 caso
VRS + Inf.	: 4 casos	Ad + PI + CMV	: 1 caso
VRS + Ad + PI + Inf.	: 1 caso	Ad + PI + HS	: 1 caso
VRS + Ad + Inf.	: 1 caso	Ad + PI + My pn	: 1 caso
VRS + Ent.	: 5 casos	Ad + Ent.	: 1 caso
VRS + CMV	: 3 casos	Ad + My pn	: 1 caso
VRS + My pn	: 2 casos	PI + My pn	: 1 caso

HS = Herpes simplex.

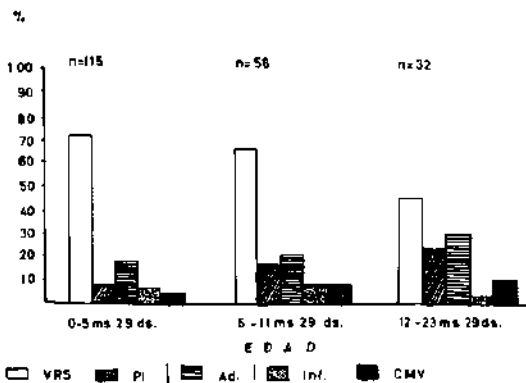


Figura 1: Se detectó un total de 244 virus en 205 casos, pues en 34 hubo asociación de dos o más virus. VRS: virus respiratorio sincicial; PI: virus parainfluenza; Ad: adenovirus; Inf.: virus influenza; CMV: citomegalovirus.

En la figura 2 se observa que el VRS es el virus más frecuente en todos los cuadros; en la enfermedad bronquial obstructiva, que no fue incluida en el gráfico, fue el único detectado, seguido de

cuadros mixtos y neumonitis (70,5% y 72,2%, respectivamente), pero también alcanzó cifras altas en bronconeumonía (56,1%). Los Ad serían los segundos en importancia, aparentemente con participación similar en los distintos síndromes, y lo mismo sucedió con los PI que fueron los terceros en frecuencia.

El VRS se detectó desde mayo a noviembre, predominando en los meses de julio y agosto en todos los años. Los Ad y los PI se encontraron en todos los meses, pero más frecuentemente en julio y agosto en 1984 los Ad, y en noviembre y diciembre de 1985 los PI.

Al analizar el rendimiento de las diferentes técnicas utilizadas para el virus más importante, VRS, se pudo observar que el aislamiento viral pesquió solamente 30%, aproximadamente, de los casos positivos; la serología aumentó la pesquisa a 50% y la IF, en aspirados faríngeos, a 85%.

Con respecto de los virus PI, la serología detectó más de 95% de los casos positivos. El aislamiento y la IF tuvieron muy bajo rendimiento. En los Ad el método de mayor rendimiento fue el aislamiento.

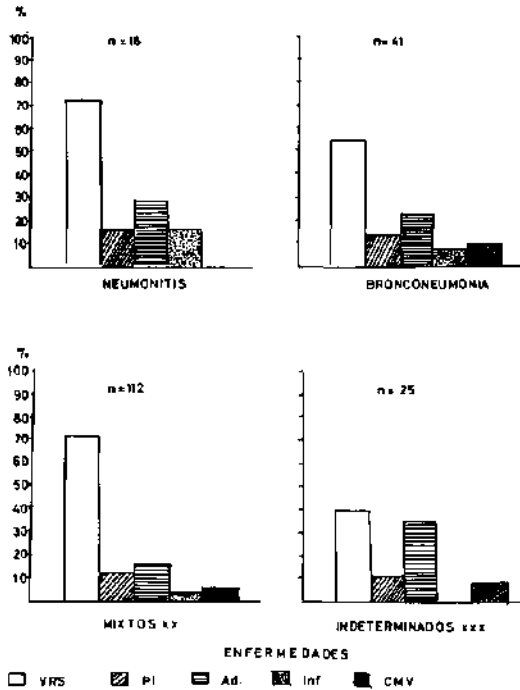


Figura 2: Distribución de los virus según enfermedad. Casos positivos (n: 205). En 9 casos de enfermedad bronquial obstructiva, con identificación positiva, sólo se detectó VRS.

xx: Asociación de dos o más síndromes de IRA baja.

xxx: IRA baja con diagnóstico de egreso sin precisar localización.

VRS: virus respiratorio sincicial; PI: virus parainfluenza; Ad: adenovirus; Inf.: virus influenza; CMV: citomegalovirus.

DISCUSION

Los estudios de investigación viral de las IRA en lactantes hospitalizados, iniciados en 1980 solamente por métodos serológicos, se complementaron desde 1983 con aislamiento y detección de antígenos virales de aspirado nasofaríngeo.

En el trabajo que se analiza, correspondiente a los años 1983 a 1985, tal como en el anterior¹⁰, el universo estudiado estuvo constituido por niños menores de dos años, con predominio del grupo menor de un año y especialmente de menores de seis meses, confirmando nuevamente la mayor gravedad que adquieren las IRA bajas en este grupo de edad^{1,6,9}.

La positividad viral promedio de los tres años, similar a la encontrada en nuestro primer

estudio (58,4%) en que se usó sólo la técnica serológica¹⁰, se debió a una detección baja en 1983 con un posterior aumento en 1984 y 1985 a medida que se perfeccionaron los métodos utilizados para el aislamiento y detección de antígenos virales. La aplicación de estos métodos permitió una mayor detección de VRS por IF, la técnica de elección para este virus¹³ y de Ad por aislamiento. En Chile, estos métodos resultan menos eficaces que la serología en la detección de PI.

El VRS, al igual que en el estudio anterior, fue el principal virus detectado, pero en un porcentaje superior (65,4% versus 49,4%). Los Ad ocuparon el segundo lugar, desplazando a los PI al tercero. Las infecciones mixtas, por dos o más virus, fueron nuevamente importantes y otra vez el VRS seguido de los Ad estuvieron presentes en el mayor número de ellas. El descenso relativo de los virus PI fue consecuencia de una mayor detección de VRS y Ad y no de una menor circulación de virus PI en el grupo estudiado.

La mitad de los casos con hallazgos virales positivos correspondió a cuadros clínicos mixtos, o sea, comprometieron más de un segmento del aparato respiratorio, lo que concuerda con el efecto sindromático de los virus respiratorios^{1,6,7}. El VRS predominó en todos los cuadros, pero tal como lo señala la literatura^{1,6,7,14} fue el único patógeno detectado en los nueve casos de enfermedad bronquial obstructiva. La asociación de esta enfermedad con el VRS está adquiriendo cada vez más importancia en la patogenia del asma¹⁵. El VRS predominó en todos los grupos de edad, especialmente en los menores de un año, los virus PI aumentaron con la edad y los Ad no mostraron un patrón definido.

El significado de los CMV detectados en las muestras respiratorias fue más bien el de una infección persistente sin importancia clínica, ya que su frecuencia aumentó con la edad, habiéndosele citado como causante de IRA bajas en menores de 6 meses^{6,16}.

En general, los resultados de nuestros trabajos coinciden con lo observado por otros autores en países de similares condiciones climáticas con diferentes cifras debido a las distintas técnicas utilizadas y agentes estudiados^{1,6,7}. El VRS, los Ad y PI se consideran como los principales patógenos virales en las IRA bajas del lactante, sólo a asociados entre sí o a otros agentes^{1,6}. Sin embargo, en los pocos estudios en que se han

incluido sistemas de detección de rinovirus se indica que probablemente ellos serían también responsables de un importante número de casos de IRA bajas⁶. El no estar incluidos en nuestro estudio podría ser una de las causas de obtener falsos resultados negativos.

Podemos concluir que al utilizar las tres técnicas de diagnóstico virológico citadas en este trabajo, por lo menos se pudo confirmar la participación viral en 60% de las IRA bajas en lactantes hospitalizados. Si estos estudios se pudieran completar con métodos de detección de patógenos bacterianos u otros agentes se obtendría una mayor certeza acerca del papel etiológico desempeñado por los virus detectados y permitiría un mejor manejo de los pacientes, especialmente si se utilizan técnicas de diagnóstico rápido.

Aun con la desventaja de estar constituidos solamente con el análisis virológico, los resultados de este trabajo confirman la importancia de los virus estudiados y complementan los datos existentes sobre las causas de las IRA en nuestro país.

RESUMEN

Se determinó la participación viral en 344 lactantes con IRA bajas desde 1983 a 1985 utilizando técnicas de aislamiento, detección de antígeno y serología viral. Se confirmó una positividad viral global en 59,6% de los casos (n = 205), siendo los principales virus detectados: virus respiratorio sincicial (VRS: n = 134; 65,4%), adenovirus (Ad: n = 41; 20,0%) y parainfluenza (PI: n = 25; 12,7%). En un 16,6% (n = 34) de las IRA estudiadas se confirmaron dos o más virus.

El VRS predominó en todos los grupos, especialmente en los menores de seis meses. Los PI aumentaron con la edad y los Ad mostraron un incremento menos notorio. El VRS fue el único agente en enfermedad bronquial obstructiva y predominó en todos los diagnósticos. Los Ad y PI se encontraron en todos los cuadros, sin predominio determinado. Se detectaron también virus influenza y citomegalovirus, este último sin un claro papel patógeno.

La inmunofluorescencia sería la técnica de elección para VRS, en nuestro medio, y el aislamiento para los Ad.

Se confirma la importancia de los virus estudiados como agentes causales de IRA y se destaca la necesidad de completar los estudios etiológicos con técnicas para otros patógenos no virales.

AGRADECIMIENTOS

A los tecnólogos médicos Lillan Vera D. y Gregorio Aguilera O. del Instituto de Salud Pública y al personal de enfermería del Servicio de Pediatría del Hospital San Juan de Dios, especialmente a las enfermeras Sonia Siebe T. y Alicia Alvear J. por su contribución a nuestro trabajo.

REFERENCIAS

1. *Anónimo*: Unidad de promoción de la Investigación y División Coordinadora de Recursos Humanos e Investigación. Infecciones respiratorias agudas en los niños. Publicación científica PAHO N° 493, 1985; Washington.
2. *Toro, J.*: Mortalidad por infecciones respiratorias agudas en Chile. Bol Vigil Epidemiol. Ministerio de Salud, 1985, 12 (N° 10): 5-9.
3. *Anónimo*: Anuario de actividades y Consultas del Servicio de Salud Metropolitano Occidente, años 1983-1984-1985-1986.
4. *Anónimo*: Anuario de atenciones y recursos, Ministerio de Salud, Chile, 1983.
5. *Toro J.*: Muerte por neumonías, prioridad en el control de las infecciones respiratorias agudas (IRA). Enfer Respir Cir Torac 1987, 3: 222-224.
6. *Paisley J.W., Lauer B.A., McIntosh K. y cols.*: Pathogens associated with acute lower respiratory tract infections in young children. *Pediatr Infect Dis* 1984, 3: 14-19.
7. *Monto A.S., Koopman J.S. y Bryan E.R.*: The Tecumseh study of illness. XIV Occurrence of respiratory viruses, 1976-1981. *Am J Epidemiol* 1986, 124: 359-367.
8. *Vicente M., Carrasco L., Burdach R. y Wu E.*: Diagnóstico serológico de virus respiratorios en niños. Libro de publicaciones de la Conferencia del Impacto de las Enfermedades Virales en Latinoamérica y países del Caribe, 1982, 2: 581-591, Río de Janeiro.
9. *Burdach W., Vicente M., Carrasco L. y cols.*: Etiología viral en afecciones broncopulmonares agudas y recidivantes de la infancia. *Rev Chil Infectol* 1987; 4: 104-109.
10. *Vicente M., Wu E., Carrasco L. y cols.*: Detección viral en infecciones respiratorias agudas en niños hospitalizados. Estudio serológico. *Enfer Respir Cir Torac* 1988; 4: 10-14.
11. *Anónimo*: Normas de Pediatría. Enfermedades Respiratorias y Tuberculosis. Min. Salud, Santiago, Chile, 1981.
12. *Anónimo*: Scientific Group Report. Rapid laboratory techniques for the diagnosis of viral infections. WHO Technical Report Series N° 661, 1981. Washington.
13. *Gardner P.S. y McQuillin J.*: Application of an

- immunofluorescent antibody technique in the rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infection. *Br Med J*, 1986; 3: 340-343.
14. *Glezen P.W.*: Pathogenesis of bronchiolitis. Epidemiologic considerations. *Pediatr Res*, 1977; 11: 239-293.
 15. *Korppi M., Halonen P., Kleemola M. y cols.*: Viral findings in children under the age of two years with expiratory difficulties. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 457-464
 16. *Stagno S., Brasfield D.M. y Brown M.B. y cols.*: Infant pneumonitis associated with Cytomegalovirus, Chlamidia, Pneumocystis and Ureaplasma - a prospective study. *Pediatrics* 1981; 68: 322-329.