

Rev. Chil. Pediatr. 65 (1); 11-16, 1994

Infección extra e intrahospitalaria por virus sincicial respiratorio en lactantes

María Angélica Palomino M.¹; Carmen Larrañaga L.²; Gustavo Montaldo L.²;
Mónica Suárez G.²; Armando Díaz C.¹; Luis Fidel Avandaño C.²

Respiratory syncytial virus infection in infants and children

Clinical aspects of respiratory syncytial virus (RSV) infection were studied in 131 infants under age two years who were admitted to hospital for acute lower respiratory tract infection (ALRI) during the cold seasons of year 1988 at Santiago, Chile. Two daily samples of nasopharyngeal aspirates for RSV immunofluorescent assay and viral isolation in Hep-2 cell culture, blood cells count and chest X ray were performed at admission. Fifty three of these patients showed positive immunofluorescence for RSV at admission. Nasopharyngeal samples were also prospectively taken to 251 infants admitted to two hospital rooms at the cold seasons of years 1988 throughout 1989, at admission for viral isolation and immunofluorescent assay and in alternate days for this late assay, along their hospital stays. Nasopharyngeal samples obtained after admission allowed detection of 42 cases of RSV nosocomial infections. No differences were found in clinical, hematological and radiological features among patients with and without RSV infections. Nosocomial RSV infection rate was 16,7% and 76% of cases occurred in the first week after admission. That rate was not related to intensity of RSV contacts neither length of hospital stay. Since there are no known specific differential features between viral and bacterial respiratory infection, rapid methods for viral identification are highly recommended for better management of acute lower respiratory tract infections.

(Key words: respiratory syncytial viruses, virus diseases, respiratory tract infections, infant.)

Las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) son la causa más frecuente de hospitalización en lactantes, especialmente en la estaciones frías, y de muerte de niños entre un mes y cuatro años de edad¹⁻³. En Chile los virus respiratorios son la primera causa de IRAB en lactantes y, entre ellos, el virus respiratorio sincicial (VRS) ocupa un rol preponderante, detectándose con frecuencias de 42% a 70%, dependiendo de la forma de estudio⁴⁻⁹. Estos hallazgos son semejantes a los comunicados en otros países^{10, 11}.

La posibilidad de realizar un diagnóstico etiológico rápido ha aumentado al disponer de técnicas de inmunofluorescencia^{5, 7-9, 12, 13}. La detección de VRS en niños sanos es poco frecuente,

por lo que su hallazgo podría implicar un rol patogénico^{5, 14}. La mayoría de las infecciones por VRS son de carácter leve, pero algunas comprometen el tracto respiratorio inferior, produciendo bronconeumonías o bronquiolitis que requieren hospitalización; además, el VRS causa frecuentemente infecciones nosocomiales⁷. La presentación de la infección por VRS en forma epidémica todos los inviernos, unida a una semiología clínica característica, podría permitir al pediatra sospechar esta etiología sin necesidad de recurrir a exámenes virológicos, todavía poco accesibles.

Este trabajo se hizo con el propósito de describir los aspectos clínicos, radiológicos y de laboratorio general de los lactantes hospitalizados por IRAB asociada a VRS y algunos aspectos epidemiológicos de la infección nosocomial por VRS.

Material y Método

Estudio clínico. Durante el invierno de 1988 (junio-octubre) se estudiaron 131 niños menores de dos años in-

1. Servicio y Departamento de Pediatría, Hospital Roberto del Río, SS Metropolitano Norte, Facultad de Medicina Norte, Universidad de Chile.

2. Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina Norte, Universidad de Chile.

Trabajo financiado parcialmente por Proyecto Fondecyt 097/88.

grados por IRAB comprobadas radiológicamente, a dos salas de lactantes del Hospital Roberto del Río, Santiago, Chile, destinadas preferentemente a enfermedades respiratorias. A todos ellos se les tomaron dos muestras de aspirado nasofaríngeo en los primeros dos días de hospitalización para detección de VRS por inmunofluorescencia indirecta (IFI) y aislamiento en células Hep-2 y, además, hemograma, velocidad horaria de sedimentación de los eritrocitos (VHS) y radiografía de tórax al ingreso. A cada niño se le confeccionó una ficha —hecha con ese propósito—, en la que se registraron edad, estado de la nutrición, síntomas previos, hechos del examen físico de ingreso, antecedentes personales, familiares y socioeconómicos.

Casos nosocomiales. En forma prospectiva se hizo seguimiento de dos salas de hospitalización de un servicio de lactantes, dedicadas preferentemente a enfermedades respiratorias, del mismo hospital, durante las temporadas frías de 1988 y 1989. Se tomó muestra de aspirado nasofaríngeo al ingreso para IFI y aislamiento viral, y se continuó tomándolas día por medio —para IFI— durante toda la hospitalización; en los casos positivos se recolectó una muestra diaria, hasta obtener tres resultados consecutivos negativos. Los casos nosocomiales se detectaron confeccionando un registro de cada sala en seguimiento, consignando cada día el número de casos positivos. Para cuantificar la exposición al VRS a que estuvieron sometidos los lactantes hospitalizados en determinada sala, se definió como contacto simple día/niño a la presencia en la sala de un caso eliminador de virus durante un día; si existieron dos o tres casos excretando VRS simultáneamente en la sala, se consideraron como contactos dobles o triples. Los casos positivos se clasificaron en ingresos o nosocomiales, para lo cual se definió como infección intrahospitalaria a aquellos pacientes que eliminaron virus a partir del cuano día de hospitalización, teniendo las muestras de ingreso negativas. El análisis clínico se hizo registrando diariamente los signos y síntomas de cada caso nosocomial diagnosticado. La tasa de infección nosocomial durante el período estudiado se calculó considerando el número de casos que adquirieron el virus durante la hospitalización en relación a los casos ingresados sin VRS. El análisis de los factores de riesgo de contagio nosocomial se hizo considerando la magnitud del contacto con VRS y de la duración de la hospitalización.

Estudio virológico. Se consideraron positivos los casos diagnosticados por IFI o cultivo confirmado para VRS¹². La muestra de aspirado nasofaríngeo se transportó en hielo al laboratorio antes de una hora de recolectada y se hizo inoculación en Hep-2 o ensayo de IFI o ambos mediante los procedimientos habituales^{12, 13}. La IFI se efectuó con anticuerpos monoclonales anti VRS —proporcionados por el Dr. L. Anderson, CDC, Atlanta, GA— y conjugado comercial (SIGMA). Se consideraron positivos los casos que mostraban, al microscopio de luz UV, al menos tres células epiteliales con fluorescencia verdosa intensa en el citoplasma. Para aislamiento se inoculó 0,1 ml del sobrenadante de la muestra centrifugada a 1 500 rpm por 20 min y se observó la aparición de efecto citopático (ECP) día por medio durante 14 días; en caso de ECP sospechoso y al final de 14 días de observación se realizó IFI del cultivo para confirmar el diagnóstico.

Para el cálculo de la significación estadística de las frecuencias observadas se utilizaron los métodos de chi cuadrado y cálculo del error típico de la diferencia de proporciones (t) asignando diferencia significativa al nivel de 5%.

Resultados

Estudio clínico. Se incluyeron 131 lactantes ingresados por infección respiratoria aguda baja comprobada radiológicamente, 53 tenían IFI positiva para VRS al ingreso y en 78 la reacción fue negativa durante toda la hospitalización.

El promedio de días de hospitalización de los niños con VRS al ingreso fue 8,1 (márgenes 2 a 28) días y en los que no tenían VRS 9,25 (márgenes 2 a 36) días. La mayoría de los pacientes eran eutróficos (75,5%). La edad, en 64,1% de los lactantes con y 61,5% sin VRS, era menos de 6 meses, siendo el promedio de aquella 5,5 y 6 meses respectivamente. No se registraron muertes en los casos estudiados.

Los signos clínicos y los hallazgos radiológicos al ingreso se muestran en la tabla 1. La mayoría de los pacientes cursaron con temperatura sobre 38,4° C, tanto con (75,4%) o sin VRS (74,3%). En más de la mitad la frecuencia respiratoria era más de 40 por min, no observándose diferencias entre los enfermos con y sin VRS. Se registraron signos de obstrucción bronquial en 69,8% de los lactantes VRS positivo y en 55,1% de los VRS negativo. Se detectaron crépitos en 75,4% de los pacientes con y 71,7% de los sin VRS. Estas diferencias no son estadísticamente significativas. En las radiografías de tórax no se observó un patrón característico en los casos VRS positivos. La leucocitosis ($\geq 15\ 000$ leucocitos por mm^3) y la desviación a izquierda (≥ 500 baciliformes por mm^3), no mostraron diferencias significativas. (Tabla 2). Los promedios de VHS fueron 25 y 26 mm/h para los casos con y sin VRS respectivamente, diferencias que tampoco son significativas.

Infección nosocomial. La tasa de infección nosocomial durante el período estudiado, considerando 42 casos que adquirieron el virus durante la hospitalización y 251 casos ingresados sin VRS, fue de 16,7%. En 54,2% de los casos nosocomiales la situación nutricional era de eutrofia, 31,4% eran desnutridos leves y 14,4% desnutridos avanzados. La frecuencia de casos nosocomiales por edad fue: 16/83 (19,3%) menores de 3 meses, 10/54 (18,5%) entre 4 y 6 meses y 16/114 (14%) de 7 meses y más. Hubo predominancia del sexo masculino, tanto en los lactantes ingresados sin VRS (62%) como en los casos nosocomiales (60%).

Tabla 1

Signos clínicos y radiológicos de 131 lactantes menores de dos años hospitalizados por IRA. Distribución según detección de VRS (junio a octubre de 1988)

	VRS +		VRS -		t	p
	n (53)	%	n (78)	%		
Signos clínicos						
Temperatura sobre 38,4° C	40	75,4	58	74,3	0,142	> 0,80
Frecuencia respiratoria sobre 40	31	58,4	48	61,5	0,356	> 0,70
Obstrucción bronquial *	37	69,8	43	55,1	1,750	> 0,05
Crépitos	41	75,4	56	71,7	0,470	> 0,60
Signos radiológicos						
Hiperinsuflación	35	66,0	44	56,0	1,164	> 0,20
Intersticial	44	83,0	66	85,0	0,307	> 0,70
Alveolar	32	60,0	45	58,0	0,229	> 0,80
Atelectasia	5	9,0	9	12,0	0,558	> 0,50
Otros	0	0,0	3**	4,0		

* Sibilancias, retracción, espiración prolongada

** 2 derrame pleural, 1 neumatocele

Tabla 2

Algunos índices hematológicos de ingreso de 118 lactantes menores de dos años hospitalizados por IRAB. Distribución según detección de VRS (junio a octubre de 1988)

	VRS +		VRS -		t	p
	n (47)	%	n: 71	%		
Leucocitos sobre 15 000	10	21	10	14	0,972	> 0,30
Baciliformes sobre 500	25	53	29	41	1,290	> 0,10
Promedio de VHS	25		26			

En 13 casos no se consiguió hemograma

El promedio de contactos simples (día/niño) fue mayor para el grupo que adquirió la infección nosocomial (6,45) que en los que no se infectaron con VRS (4,62), lo mismo sucedió con los contactos dobles, pero en ambos casos las diferencias no fueron significativas (tabla 3). Los casos nosocomiales tuvieron un promedio de contactos con 4,69 niños excretores de VRS hasta el momento del diagnóstico de la infección intrahospitalaria, mientras, en los que no se infectaron, éste ocurrió con 2,48 casos positivos durante toda su hospitalización, diferencia estadísticamente significativa (t: 3,70; p < 0,001). Los casos nosocomiales tuvieron un promedio de 1,03 contactos/día en los 10 días previos al inicio de la excreción viral.

El promedio de días de estada fue de 11,16 días (DE 7,35) para los casos nosocomiales y 8,93 días (DE 11,66) para los casos sin VRS de ingreso, diferencia no estadísticamente significativa (t: 1,60; p > 0,1). El promedio de estada previa a la infección nosocomial fue de 6,8 días; 76,2% de los casos nosocomiales se detectaron durante la primera semana y 23,8% después de los 7 días. La duración de la excreción viral varió entre 1 y 14 días con promedio de 2 días.

Comentario

Es difícil hacer un diagnóstico diferencial entre IRAB de etiología viral o bacteriana basándose en las características clínicas y de laboratorio general. Inicialmente se pensó que las IRABs eran predominantemente de causa bacteriana y que *S. pneumoniae* y *H. influenzae* ocupaban un lugar preponderante. Posteriormente, con el desarrollo de técnicas rápidas de diagnóstico viral, se pudo demostrar que la mayoría de ellas tenían etiología viral. Diversas limitaciones dificultan la demostración de la etiología bacteriana: la flora bacteriana normal en el árbol respiratorio superior que contamina las muestras, el bajo rendimiento de los hemocultivos y del inmunodiagnóstico de antígenos en sangre y orina, las limitaciones éticas del uso de métodos invasivos más específicos, como la punción pulmonar. Por el

Tabla 3

Infección intrahospitalaria por VRS en lactantes. Distribución según número y tipo de contactos (junio a noviembre 1988 y 1989)

	Nosocomiales (n: 42)		VRS negativos (n: 209)		t	p
	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE		
Contactos día/niño						
Simple (total)	6,45	6,65	4,62	4,73	1,697	> 0,05
Dobles	1,07	1,44	0,78	1,18	1,220	> 0,20
Triples	0,71	1,25	0,41	0,69	1,510	> 0,10

contrario, como no existe una flora viral normal en el aparato respiratorio, la detección de un virus implica una infección aguda que podría ser responsable del cuadro clínico; sin embargo, no podría atribuirse siempre la enfermedad al virus detectado en el aspirado nasofaríngeo, pues puede haber infecciones subclínicas¹⁴.

Diversos estudios a lo largo del país han destacado el rol del VRS como agente etiológico protagonista en las IRAB del lactante. Estos trabajos no han demostrado una asociación clara entre manifestaciones clínicas y etiología viral específica, especialmente cuando se analizan los diagnósticos de ingreso (bronconeumonía, bronconeumonía con síndrome bronquial obstructivo, síndrome bronquial obstructivo) de los grupos con o sin detección de VRS⁴⁻⁹.

En este trabajo no se observó relación entre grado de desnutrición e infección por VRS y la distribución por edad mostró una concentración bajo los 6 meses tanto en los casos VRS positivos como negativos. Al hospital ingresan normalmente niños seleccionados por factores de riesgo para muchas afecciones, entre ellos edad menor de 6 meses. Por lo tanto, no podemos concluir que el VRS afecta preponderantemente a este grupo de edades, pues dentro del espectro de severidad clínica de la infección por VRS sólo se hospitaliza una minoría, constituida por los niños más pequeños y graves, mientras que la mayoría sufre una enfermedad leve manejable en forma ambulatoria¹⁴.

El análisis de algunos indicadores clínicos confirma que, en comparación con los controles VRS negativos, no hay un patrón característico de infección respiratoria aguda baja por VRS desde un punto de vista clínico, radiológico y de

laboratorio general^{15, 7, 15}. Clásicamente se describían como signos orientadores de infección bacteriana los crépitos, la fiebre y la ausencia de sibilancias¹⁵. En nuestra serie no observamos diferencias en la frecuencia de fiebre y crépitos entre los casos con o sin VRS. La obstrucción bronquial se observó con mayor frecuencia en los pacientes VRS positivos, pero la diferencia no es significativa. La radiología de tórax tampoco mostró predominancia de hiperinsuflación ni imágenes intersticiales en los casos con VRS, como se había descrito clásicamente¹⁶. Lo mismo ocurrió con el hemograma, que no confirmó la VRS baja o ausencia de leucocitosis y de desviación a izquierda. Como forma de medir la gravedad, la duración de la hospitalización tampoco fue mayor en los casos VRS positivo.

En los pacientes que adquirieron la infección en el hospital, la mitad no presentó cambios de los síntomas y la mayoría sólo mostró síntomas respiratorios altos, no obstante que ellos ya sufrían una enfermedad suficientemente severa como para motivar una hospitalización⁷. El período de hospitalización similar en los casos nosocomiales y los VRS negativos y la aparición de la mayoría de las infecciones hospitalarias en la primera semana, implica que la prolongación de la hospitalización no fue un factor favorecedor de infección nosocomial. Por su parte, los niños que no se contagiaron estuvieron en el hospital 8,9 días, esto es, más que los 6,8 días que tardaron los infectados en el hospital en adquirir la infección y además tuvieron contacto con casos excretores de VRS, teniendo, por lo tanto, suficientes oportunidades para contagiarse.

En base a un mapa confeccionado para cada sala se buscó una relación entre la magnitud del contacto con VRS y la frecuencia de infección secundaria, observándose una tendencia a que los niños con mayor exposición al virus adquirieran la infección, lo que fue estadísticamente significativo cuando se analizó el número de niños con VRS que estuvieron en contacto con los casos nosocomiales¹⁷. La distribución de casos hospitalarios fue similar en edades menores de 3 meses y entre 4 y 6 meses, lo que hace suponer, por un lado, que no hay protección de anticuerpos maternos y, por otro, que éstos no favorecían la aparición de síntomas de acuerdo a la tesis de la reacción inmunoalérgica entre anticuerpos maternos fijos en el pulmón y el virus¹¹. Otro factor que podría influir en el contagio intrahospitalario

es el antecedente de infección previa por VRS. Si bien la infección por VRS puede repetirse y las reinfecciones tienden a ser menos sintomáticas, no está claro qué grado de inmunidad deja. En lactantes es muy difícil determinar la existencia de infecciones anteriores por VRS, pues la serología es poco útil. En efecto, hay transmisión pasiva de anticuerpos maternos que puede interferir en el diagnóstico, la respuesta inmune de los lactantes ante la infección por VRS es inconstante y la tecnología disponible, que requiere de dos muestras de suero, es difícil de implementar¹¹.

La duración de la excreción viral de los casos nosocomiales fue de dos días, la que podría estar distorsionada, porque varios niños se dieron alta antes de negativizarse la IFI.

En conclusión, no existe un patrón clínico-radiológico patognomónico de infección respiratoria aguda baja por VRS. La infección nosocomial por VRS se adquiere precozmente; su frecuencia no aumenta en forma importante al prolongar la estadía hospitalaria y no es proporcional a la magnitud del contacto. La alta frecuencia de la infección por VRS y la benignidad de la infección nosocomial no harían recomendable el aislamiento de cada caso VRS positivo, el que podría restringirse a pacientes de alto riesgo, como prematuros, lactantes portadores de displasia broncopulmonar, inmunodeprimidos, cardiopatas severos y daño neurológico^{18, 19}. Finalmente, el uso de técnicas rápidas de diagnóstico viral en un servicio destinado a infecciones respiratorias podría permitir un enfoque racional de la IRAB viral y evitar terapias antibióticas innecesarias.

Resumen

Con el propósito de describir los aspectos clínicos de la infección por VRS se estudiaron 131 lactantes menores de dos años hospitalizados por infección respiratoria aguda baja en los inviernos de 1988 y 1989 en Santiago. Al ingreso se les hizo aspirado nasofaríngeo para inmunofluorescencia anti-VRS, hemograma, velocidad horaria de eritrosedimentación, radiografía de tórax y se consignaron los signos clínicos. Cincuenta y tres de ellos tenían infección por VRS. La recolección de muestras de aspirado nasofaríngeo día por medio en dos salas de hospitalización permitió detectar 42 casos nosocomiales entre 251 ingre-

sos no infectados originalmente. No se encontraron diferencias en los signos clínicos, hematológicos y radiológicos de ingreso entre casos con o sin VRS. La tasa de infección nosocomial fue 16,7%; en 76% de estos casos ella se adquirió durante la primera semana, su frecuencia no fue proporcional a la magnitud del contacto con lactantes excretores de VRS y los afectados no tuvieron mayor estadía hospitalaria que los restantes pacientes. La ausencia de signos diferenciales entre infecciones respiratorias bajas virales y bacterianas hace resaltar la utilidad de los métodos rápidos de diagnóstico para virus en el manejo racional de estas afecciones.

(Palabras clave: virus respiratorio sincicial, infecciones respiratorias bajas, lactantes).

Referencias

1. *Avendaño LF*: Resfrío común, influenza y otras infecciones víricas. En: Meneguello J, Fanta E, Paris E, Rosselot J, eds. *Pediatría*. Santiago: Mediterráneo, 1991: 879-883.
2. *Toro J*: Mortalidad por infecciones respiratorias agudas en Chile. *Pediatría (Santiago)* 1986; 29: 65-67.
3. *Kaempfer AM, Medina E*: Hospitalización infantil en Chile: situación actual y perspectivas. *Rev Chil Pediatr* 1992; 63: 110-117.
4. *Vicente M, Wu E, Carrasco L, et al.*: Participación viral en las IRAB del lactante. *Rev Chil Pediatr* 1988; 59: 530-535.
5. *Ceruti E, Díaz A, Vicente M, et al.*: Etiología de las infecciones respiratorias bajas agudas en lactantes hospitalizados. *Rev Chil Pediatr* 1991; 62: 155-166.
6. *Soza G, Vicente M, Betancourt M, et al.*: Bronconeumonía del lactante menor. Correlación clínica, radiológica y etiología viral. *Rev Chile Infect* 1987; 4: 82-86.
7. *Avendaño LF, Larrañaga C, Palomino MA, et al.*: Community- and hospital-acquired respiratory syncytial virus infection in Chile. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 564-568.
8. *Méndez B, Goldenberg E, Vicente M, et al.*: Diagnóstico rápido de virus respiratorio sincicial por técnica de inmunofluorescencia en infecciones respiratorias agudas bajas. *Pediatría (Santiago)* 1987; 30: 235-240.
9. *Escobar AM, Martínez F, Ceruti E, et al.*: Etiología de las infecciones agudas del tracto respiratorio bajo (IRAB) en lactantes hospitalizados: estudios virológicos. *Rev Chil Pediatr* 1988; 59: 349-353.
10. *Paisley J, Lauer B, McIntosh K, et al.*: Pathogens associated with acute lower respiratory tract infections in young children. *Pediatr Infect Dis J* 1984; 3: 14-19.
11. *McIntosh K, Chanock R*: Respiratory Syncytial Virus. En: Fields BN, Knipe DN, Chanock RM, Melnick JL, Roizman B and Shope RE, eds. *Virology*. New York: Raven Press, 1990: 1045-1072.
12. *Larrañaga C, Avendaño LF, Gaggero A, et al.*: Diagnóstico de infección por adenovirus y virus sincicial

- respiratorio en lactantes: comparación entre aislamiento e inmunofluorescencia indirecta. *Rev Chil Infect* 1990; 7: 167-171.
13. *Friedman A, Shella N, Arens M, et al.*: Value rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infection and management of small infants. *Clin Pediatr* 1986; 25: 404-406.
 14. *Papic Z, Rodríguez L, Larrañaga C, Avendaño LF*: Detección de virus respiratorios en pacientes ambulatorios y hospitalizados. *Rev Chil Pediatr* 1992; 63: 256-261.
 15. *Boyer K and Cherry J*: Non bacterial pneumonia. En: Feigin K. and Cherry J. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1981; 186-196.
 16. *Simpson W, Hocking PM, Court SDM, et al.*: The radiological findings in respiratory syncytial virus infection in children. The correlation of radiological categories with clinical and virological findings. *Pediatr Radiol* 1974; 2: 155-160.
 17. *Hall C, Douglas R*: Modes of transmission of RSV. *J Pediatr* 1981; 99: 100-103.
 18. *Ericksson M, Forsgren M, Sjoberg S, et al.*: Respiratory syncytial viral infection in infant with congenital heart disease. *Acta Pediatr Scand* 1983; 72: 47-51.
 19. *Mintz L, Ballard R, Sniderman S, et al.*: Nosocomial respiratory syncytial virus infections in an intensive care nursery: rapid diagnosis by direct immunofluorescence. *Pediatr* 1979; 64: 149-153.