

ORIGINALES

Etiología vírica de la bronquiolitis en diferentes áreas del Servicio de Pediatría de Badajoz

M. Fajardo Olivares

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Maternal e Infantil de Badajoz

RESUMEN

Introducción: Las infecciones virales representan el 90% de la patología infecciosa del niño, siendo las más frecuentes las de origen respiratorio. La bronquiolitis es una afección del tracto respiratorio inferior causada por numerosos virus, principalmente durante el periodo invernal.

Objetivo: Conocer la etiología vírica de las bronquiolitis, producidas durante el periodo de octubre de 2005 hasta marzo de 2006, en niños que requirieron atención médica en el Hospital Maternal e Infantil de Badajoz.

Materiales y métodos: Detectar mediante inmunocromatografía, en muestras nasofaríngeas de niños con clínica de bronquiolitis, la presencia de antígenos de los virus respiratorio sincitial, influenza A y B, y adenovirus, en las distintas áreas del Servicio de Pediatría.

Resultados: El 59% de los pacientes estudiados fueron positivos para algún tipo de virus. El virus respiratorio sincitial resultó ser el microorganismo más frecuentemente identificado, seguido de influenza A. Por áreas, Lactantes y Urgencias fueron las secciones que más pacientes aportaron, y donde mayor frecuencia de positivos se detectaron. Adenovirus e influenza B son una causa poco frecuente de bronquiolitis en nuestro medio.

Palabras clave: bronquiolitis, etiología, virus.

SUMMARY

Viral etiology of the bronchiolitis in a different areas of the Pediatrics Service in Badajoz

Introduction: Viral infections represent 90% of the acute infection pathology in childhood, and the most important cause of respiratory illness. Bronchiolitis is an infection disease of the lower respiratory tract caused by numerous virus, commonly observed during wintertime.

Objective: To know the viral etiology of the bronchiolitis, during the period from October 2005 to March 2006, in children that required medical attention in the Maternal and Infantil Hospital of Badajoz.

Materials and methods: To detect by immunochromatography, in nasopharyngeal samples of children with bronchiolitis illness, the presence of antigens to respiratory sincitial virus, influenza A and B, and adenovirus, in different areas of the Pediatrics Service.

Results: 59% of the studied patients were positive for some types of virus. The respiratory sincitial virus turned out to be the most important isolated microorganism, followed by influenza A. Lactantes and Urgencias were the places with more numerous of subjects and where more positive samples were detected. Adenovirus and influenza B weren't a frequent cause of bronchiolitis in our population.

Key words: bronchiolitis, etiology, virus.

INTRODUCCIÓN

Los virus son los microorganismos más frecuentemente implicados en las infecciones del aparato respiratorio, tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad. El orden de frecuencia difiere en función de la edad y los pacientes, si bien cualquier tipo de virus puede afectar a toda la población, tanto a nivel del tracto respiratorio superior como inferior. Actualmente, existen una serie de pruebas microbiológicas rápidas, con alta sensibilidad y especificidad, que permiten diagnosticar los principales agentes causantes de viriasis respiratorias a partir de secreciones nasofaríngeas.

El objetivo de este trabajo es conocer la etiología de las viriasis productoras de bronquiolitis en dife-

rentes áreas del Servicio de Pediatría del Hospital Maternal e Infantil de Badajoz.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron 195 muestras de aspirados nasofaríngeos de niños de diferentes áreas de Pediatría, por presentar clínica de origen respiratorio compatible con bronquiolitis, durante el periodo comprendido entre el 1 de octubre de 2005 y el 31 de marzo de 2006. Solamente se incluyó en el estudio una muestra por niño, de tal forma que cuando el mismo paciente presentaba varias muestras, se eligió la que era positiva. Se realizaron pruebas de inmunocromatografía de membrana para detectar antígenos del vi-

Tabla I. Número de muestras positivas y porcentaje de los distintos virus aislados

Tipo de virus	N.º muestras +	Porcentaje
VRS	89	78%
Influenza A	19	17%
Influenza B	3	2%
Adenovirus	4	3%

rus respiratorio sincitial (VRS), adenovirus respiratorio, serotipos 2, 3, 5 y 7, y virus de la gripe (influenza A y B). La sensibilidad de las pruebas oscila entre el 93 y el 95%, mientras que la especificidad varía entre el 95 y el 99%.

RESULTADOS

En 115 (59%) de las muestras estudiadas se encontró un resultado positivo para algún tipo de virus. El VRS fue el microorganismo más frecuentemente aislado (**Tabla I**) en cualquiera de las áreas estudiadas. En 11 casos existió una coinfección entre VRS e influenza A, y en dos casos fueron entre influenza A más B. En la **Figura 1** se observa la frecuencia de aparición de las viriasis por meses. El área donde más muestras resultaron positivas fue en Lactantes, seguido de Urgencias. En la **Tabla II** se muestra desglosado el número de muestras positivas por áreas y tipo de virus.

DISCUSIÓN

Las infecciones respiratorias de etiología vírica son la patología infecciosa más frecuentemente consulta-

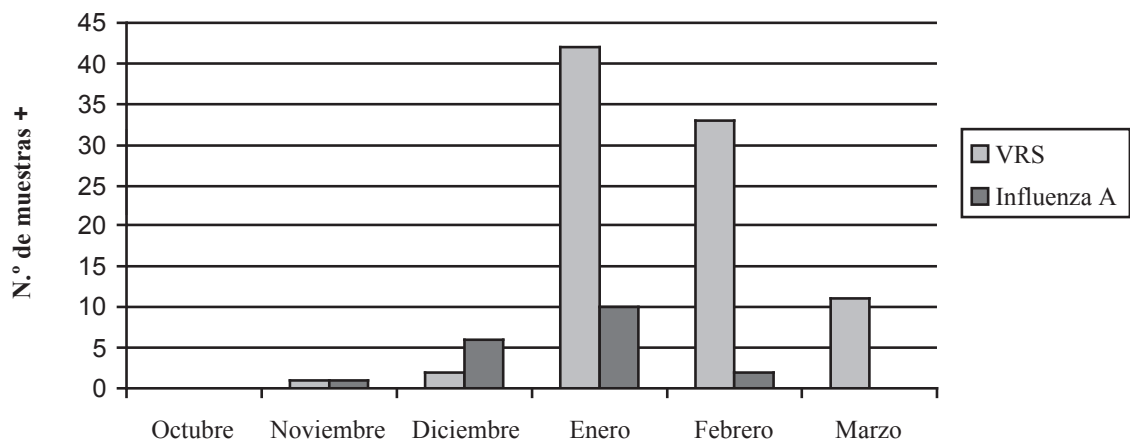


Figura 1. Detección mensual de VRS e influenza A.

Tabla II. Número de muestras positivas y negativas para VRS, adenovirus, influenza A y B en distintas áreas de pediatría

	VRS		Adenovirus		Influenza A		Influenza B	
	+	-	+	-	+	-	+	-
Lactantes	34	60	4	90	10	84	2	92
Prematuros	14	18	0	32	2	30	0	32
Urgencias	32	14	0	46	4	42	0	46
Otros*	9	14	0	23	3	20	1	22
Total	89	106	4	191	19	176	3	192

* Incluye las áreas de oncología infantil, preescolares y UCIP.

da, tanto en los centros de salud como a nivel hospitalario. Existe un gran número de virus conocidos causantes de rinitis, faringitis, epiglotitis, traqueitis, bronquiolitis y neumonías. Generalmente, todos los virus manifiestan un cuadro clínico de inicio inespecífico, aun cuando cada uno presente diferente afinidad por el tracto respiratorio superior o inferior (VRS en bronquiolos, influenza en alveolos...). Para conocer la etiología de las viriasis causantes de bronquiolitis es necesario realizar pruebas de microbiología a partir de muestras nasofaríngeas.

El VRS es la primera causa de bronquiolitis⁽¹⁾ debido a su predilección por la mucosa del bronquiolo terminal, zona donde el diámetro del árbol respiratorio es más estrecho y la respuesta inflamatoria más intensa. Dichas características modulan tanto la patogénesis de la infección como la protección frente a ella, sin que actualmente sean bien conocidos los mecanismos fisiopatológicos de este hecho. Así, en unos trabajos se describe la presencia de IgA secretada entre uno y tres días tras el comienzo de los síntomas, cuando la presencia del virus en la nasofaringe es máxima⁽²⁾, mientras que en otros se detecta la presencia de esta inmunoglobulina una vez que el virus desaparece⁽³⁾. También se ha observado cómo además del posible papel en la erradicación de la infección de las IgG e IgM, éstas otorgan una protección incompleta frente a las reinfecciones⁽⁴⁾. Asimismo, la inmunidad celular es fundamental para el control de las infecciones víricas. El pico máximo de actividad citotóxica leucocitaria se produce aproximadamente al quinto día de la llegada del virus al alveolo, coincidiendo con el final de su replicación⁽⁵⁾. Esta viriasis pulmonar está alargada en pacientes inmunodeprimidos, en los que a su vez la clínica es más severa.

En nuestro estudio la mayoría de las infecciones se producen en el Área de Lactantes, donde el 57% de las muestras son positivas, cifra que coincide con las de otros autores^(6,7), estando la máxima frecuencia de aparición de la viriasis entre los 2 y 6 meses de edad⁽⁸⁾. Similar resultado aparece en los casos diagnosticados en Urgencias que posteriormente son ingresados en el Área de Lactantes. En conjunto, se considera que el 50% de los niños han sufrido una infección por VRS en el primer año de vida, y a los dos años cerca del 100% de ellos han estado en contacto con el virus^(9,10). Las manifestaciones clínicas predominantes son la bronquiolitis y neumonía, gene-

ralmente precedidas de un periodo prodrómico de 3 a 6 días con síntomas inespecíficos del tracto respiratorio superior. Es en este momento cuando la sensibilidad de la prueba diagnóstica es máxima, ya que la muestra de moco nasofaríngeo contiene el máximo de partículas viriásicas, y además cuando la instauración del tratamiento y las medidas preventivas contra la diseminación de la infección son más eficaces. La mortalidad en niños sanos de países desarrollados es menor del 1%, si bien puede alcanzar cifras del 37% en pacientes inmunodeprimidos o con patologías congénitas cardiacas o respiratorias⁽¹¹⁾. El mecanismo de transmisión es a través de fomites contaminados, ya que el virus puede sobrevivir más de 6 horas sobre superficies medioambientales. La contaminación es máxima cuando hay un contacto directo entre la mucosa ocular o nasal y dichos fomites. La transmisión directa entre personas es poco frecuente, salvo en instituciones cerradas donde el contacto es muy estrecho, como colegios y hospitales, debiendo aislarse a los infectados del resto de los niños⁽⁸⁾.

Tradicionalmente, el virus de la gripe está asociado a personas adultas y ancianas, no requiriendo ingreso salvo en pacientes inmunodeprimidos o con enfermedades de base importantes, debido a la alta mortalidad resultante de las complicaciones pulmonares. Además, la vacunación sistemática ha hecho disminuir tanto el número de casos como la gravedad de los síntomas. Sin embargo, la incidencia de esta viriasis en los pacientes pediátricos también es elevada. Así, un estudio de Calvo *et al.*⁽¹²⁾ muestra cómo en lactantes la incidencia puede llegar al 20% en épocas epidémicas. En este trabajo el porcentaje de positivos en lactantes fue del 13%, mientras que en el total de áreas estudiadas asciende hasta el 11% de los casos. Estas cifras, inferiores al trabajo de Calvo, están tomadas durante el periodo de tiempo otoño-invierno, y no son anuales como en aquél, puesto que no se ha incluido el periodo primaveral, también propenso a la epidemia de gripe. Sin embargo, coinciden con numerosos estudios de países europeos, donde el porcentaje de positivos varía entre el 5-15%^(13,14). Aun así, al presentar una clínica inespecífica que puede ser atribuida a otras enfermedades si no se hace un diagnóstico etiológico, se contribuye a infraestimar la importancia de la gripe en los pacientes pediátricos, dando lugar a ingresos prolongados y tratamientos antibióticos innecesarios⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. El virus de la gri-

pe se presenta como tres serotipos, los tipos A y B causan enfermedades epidémicas, mientras que el tipo C produce infecciones esporádicas con síntomas más leves⁽¹⁸⁾. El tipo A presenta a su vez una gran variedad de subtipos en función de las combinaciones entre una proteína hemaglutinante (17 variedades) y una neuraminidasa (9 variedades), lo que le confiere la capacidad de producir mutaciones, originando epidemias y pandemias. Por otro lado, el virus tipo B no presenta esta variedad de hemaglutininas y neuraminidasas, permaneciendo estable, por lo que el sistema inmunológico ofrece protección frente a las reinfecciones. Esto explica la gran diferencia de muestras positivas para el tipo A en comparación con el tipo B observado en nuestro estudio.

Están descritos 47 serotipos de adenovirus ampliamente distribuidos en la naturaleza, de los que aproximadamente la mitad producen infecciones en humanos, afectando a cualquier órgano o sistema. Los serotipos 1, 2, 3, 5, 7 y 41 producen el 53 % de las infecciones por este virus en la infancia⁽¹⁹⁾. A excepción de los tipos 40 y 41, involucrados únicamente en la producción de gastroenteritis, el resto de ellos pueden causar infecciones en el tracto respiratorio superior, mientras que en el inferior aparecen principalmente los tipos 3, 7 y 21. Hoy día son responsables del 5-10 % de las infecciones respiratorias⁽²⁰⁾. En este estudio únicamente se identificaron cuatro muestras positivas (3 % del total de positivos), siendo no obstante cifra superior a la publicada por Ordás *et al.*⁽²¹⁾ en Oviedo. Dos razones podrían explicar la baja frecuencia de identificación. De un lado, la técnica empleada permite identificar los serotipos 2, 3, 5 y 7, que si bien son de los más frecuentes, quedan excluidos los tipos 1, 6 y 21, también involucrados en las infecciones respiratorias inferiores, sobre todo en menores de dos años. Por otro lado, además de la implicación en infecciones respiratorias, conjuntivitis y fiebre faringoconjuntival, el adenovirus está ampliamente relacionado con la producción de tumores, circunstancia que le confiere una gran diversidad antigénica de serotipos, con lo que pequeñas mutaciones podrían hacer variar el resultado de la prueba diagnóstica.

La coexistencia de infecciones víricas está ampliamente documentada, oscilando entre un 5-38 % de los casos. La frecuencia es similar para infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, y el virus más frecuentemente implicado es el VRS. Los porcentajes

elevados se obtienen mediante determinaciones serológicas de anticuerpos, técnica poco específica que no diferencia bien una infección reciente o pasada de una actual. Las técnicas de cultivo celular y PCR ofrecen los porcentajes más bajos, pero son más representativos de infecciones agudas. El presente trabajo coincide con estos últimos, ya que el método diagnóstico se basa en técnicas de Elisa, que detectan la presencia de antígeno viral y no de anticuerpos del paciente⁽²²⁾. Se ha observado que no existen diferencias en el tiempo de hospitalización de los pacientes con una infección única o mixta, ya que la gravedad de los síntomas no es mayor durante la coinfección, pero sí son más frecuentes las sobreinfecciones bacterianas por *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* en las infecciones víricas causantes de neumonías, sobre todo producidas por influenza tipo A^(23,24).

Finalmente, un gran número de casos de bronquiolitis (41 % en nuestro hospital) quedan sin filiar etiológicamente. Metapneumovirus es un microorganismo aceptado hoy día como responsable del 2-21 % de las infecciones del tracto respiratorio inferior, principalmente bronquiolitis. Desde el punto de vista clínico y epidemiológico, se comporta de forma muy similar al VRS. Recientemente, se ha desarrollado un método cualitativo de tipo Elisa de captura para la detección de antígenos virales en muestras respiratorias. Será en los próximos años cuando se disponga de la incidencia real de este virus en muestras clínicas de nuestra comunidad. De la misma manera, se necesitará realizar técnicas diagnósticas rápidas en los laboratorios de los hospitales para el diagnóstico de otros virus conocidos como causante de bronquiolitis (astrovirus, norovirus, parainfluenza...).

CONCLUSIONES

El VRS sigue siendo mayoritariamente la primera causa de infección del tracto respiratorio inferior en niños, afectando sobre todo a los menores de 2 años, seguido del virus influenza A.

Influenza B y adenovirus son microorganismos poco aislados tanto en nuestra población como en la de otras comunidades y países.

Para realizar un correcto mapa epidemiológico de las infecciones víricas, se deberían estudiar en cada paciente todos los tipos de virus conocidos como productores de bronquiolitis, como astrovirus, norovirus o parainfluenza.

Si bien la duración de la hospitalización y la gravedad de los síntomas no varían en función de una infección única o mixta, se han de testar todos los tipos de virus debido a la frecuencia de coinfecciones existentes.

Es necesario realizar un diagnóstico lo más precoz posible, ya que una parte fundamental del tratamiento de estas viriasis es la prevención de su transmisión.

BIBLIOGRAFÍA

- Breese C, Hall WJ. Acute bronchitis. In: Mandell D, Bennett (eds.). *Principles and practice of infectious diseases*. 4th ed. Churchill Livingstone; 1995: 606-8.
- Kaul TN, Welliver RC, Wong T, Udawadia RA, Riddlesberger K, Ogra PL. Secretory antibody response to respiratory syncytial virus infection. *Am J Infect Child* 1981; 135: 1013-6.
- McIntosh K, Marsters I, Orr R, Chao K, Barkin RM. The immunologic response to infection with respiratory syncytial virus in infants. *J Infect Dis* 1978; 138: 24-32.
- Welliver RC. Detection, pathogenesis, and therapy of respiratory syncytial virus infections. *Clin Microbiol Rev* 1988; 1: 27-39.
- Sun CS, Wyde PR, Wilson SZ, Knight V. Cell mediated cytotoxic response in lungs of cotton rats infected with respiratory syncytial virus. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 460-4.
- Everard ML, Milner AD. The respiratory syncytial virus and its role in acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 638-51.
- Gardner PS. How etiologic, pathologic, and Clinical diagnosis can be made in a correlated fashion. *Pediatr Res* 1977; 11: 254-61.
- Debra A, Welliver T, Welliver RC. Respiratory Syncytial Virus. En: Murray PR (ed.). *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. American Society for Microbiology; 1999. p. 942-50.
- Beem M. Repeated infections with respiratory syncytial virus. *J Immunol* 1987; 98: 1115-22.
- Suto T, Yano N, Ikeda M, Miyamoto M, Takai S, Shigeta S, et al. Respiratory syncytial virus infection and its serologic epidemiology. *Am J Epidemiol* 1965; 82: 211-24.
- Navas L, Wang E, De Carvalho V, Robinson J. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high risk hospitalized population of Canadian children. *J Pediatr* 1992; 121: 348-54.
- Calvo C, García ML, Casas I, Martín F, Centeno M, Pérez P. Infecciones por virus de la gripe en menores de dos años. *An Pediatr* 2005; 63: 22-8.
- Hikkinen T, Ziegler T, Peltola V, Lehtinen P, Toida P, Lintu M. Incidence of Influenza in Finnish children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 204-6.
- Aymard M, Vallette M, Luciani J. Burden of influenza in children: Preliminary data from a pilot survey network on community diseases. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 211-4.
- Muñoz FM. Influenza virus infection in infancy and early childhood. *Pediatr Res* 2003; 4: 99-104.
- Monto AS. Occurrence of respiratory virus: Time, place and person. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S58-S64.
- Delgado Rubio A, Picazo de la Garza J. Gripe en el niño. Una enfermedad prevenible. *An Pediatr* 2005; 62: 1-4.
- Shaw HW, Arden NH, Muassab F. New aspects of Influenza virus. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5: 74-92.
- Hierholzer JC. Adenoviruses in the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5: 262-74.
- Brandt CD, Hyun WK, Vargarko AJ. Infection in 18000 infants and children in a controlled study of respiratory tract disease. *Am J Epidemiol* 1968; 90: 484.
- Ordás J, Boga JA, Álvarez-Argüelles M, Villa L, Rodríguez-Dehli C, Oña M. Role of Metapneumovirus in viral respiratory infections in young children. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2739-42.
- Waner JL. Mixed viral infection: Detection and management. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7: 143-51.
- Nichol K, Cherry JD. Bacterial-viral interrelations in respiratory infections of children. *N Eng J Med* 1967; 277: 667-72.
- McCullers JA. Insights into the interaction between Influenza virus and Pneumococcus. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 571-82.