

## ARTICULO ORIGINAL

**Características epidemiológicas y clínicas de las infecciones respiratorias agudas graves (IRAG) en niños hospitalizados en los centros centinelas****Epidemiological and clinical characteristics of severe acute respiratory infections (SARI) in children hospitalized in sentinel sites****Cabello MA<sup>1, 4</sup>, Von Horoch M<sup>1</sup>, Battaglia S<sup>1</sup>, Vázquez C<sup>2</sup>, Basualdo W<sup>3</sup>, Samudio M<sup>4</sup>, Allende I<sup>1</sup>**

1. Dirección General de Vigilancia de la Salud (DGVS)
2. Laboratorio Central de Salud Pública (LCSP).
3. Hospital General Pediátrico (HGP).
4. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS.UNA)

**RESUMEN**

Las infecciones respiratorias agudas graves (IRAG) en los niños, representan un importante problema de salud. El objetivo fue describir las características clínico-epidemiológicas de pacientes pediátricos con IRAG, notificados a la Dirección General de Vigilancia de la Salud (DGVS). El estudio fue observacional, descriptivo, en menores de 19 años con IRAG. Los datos fueron extraídos de la base de datos de la DGVS e incluía las siguientes variables: edad, sexo, fecha de inicio de síntomas, fecha de hospitalización, diagnóstico, comorbilidades y evolución clínica. Las muestras tomadas por hisopado nasofaríngeo fueron testadas por IFI y PCR. Se notificaron 5108 casos de IRAG en el 2012. De estos, 3659 eran casos pediátricos (72%) y 3064 (84%) menores de 5 años. A 2937 se le tomaron muestras (80%) y en 655 (22%) se aislaron virus respiratorios. De éstos, 65% fueron virus sincicial respiratorio (VSR). El diagnóstico de ingreso fue neumonía (43%). Solo 165/2319 (7,11%) fueron vacunados con la antigripal. La presencia de comorbilidad se observó en 609/3659 casos. La principal comorbilidad observada fue asma (30%). El 499 (14%) ingresó a UCI, de estos 360 (72 %) tenían menos de 2 años y 264 (53%) menos de 5 meses. la letalidad fue del 3,4 %(118 casos) y 18 fueron asociados a virus respiratorios. Este estudio evidencia la alta frecuencia de casos de IRAG pediátricos, predominantemente en menores de 5 años y por VSR. La presencia de alguna comorbilidad o factor de riesgo predice la mala evolución en estos pacientes.

**Palabras claves** infecciones respiratorias agudas graves (IRAG), viral, niños.

**ABSTRACT**

Severe acute respiratory infections (SARI) in children represent a major health problem. The objective was to describe the clinical and epidemiological characteristics of pediatric patients with SARI notified to the General Directorate of Health Surveillance (DGVS). The study was observational, descriptive and carried out in children with SARI and under 19 years of age. Data were extracted from the database of the DGVS and the following variables were included: age, sex, date of onset, date of hospitalization, diagnosis, comorbidities and clinical outcome. The nasopharyngeal swab samples were tested by IIF

\*Autor Correspondiente: **Dra. Agueda Cabello**. Dirección General de Vigilancia de la Salud. Pettrossi y Constitución.

Email: aguedacabello@yahoo.com. Fecha de recepción: Agosto de 2012, Fecha de aceptación: Octubre de 2012

technique and PCR. In 2012, 5,108 SARI cases were reported and of these, 3,659 were pediatric cases (72%) and 3,064 (84%) were under 5 years. Respiratory viruses were isolated in 655 (22%) of 2,937 (80%) samples collected. Of these, 65% was RSV and the admission diagnosis was pneumonia (43%). Only 165/2,319 (7.11%) were vaccinated against flu. The presence of comorbidity was observed in 609/3,659 cases. The main comorbidity observed was asthma (30%) and 499 (14%) was admitted into ICU, and of these 360 (72%) were under 2 years of age and 264 (53%) under 5 months. Lethality was 3.4% (118 cases) and 18 were associated with respiratory viruses. This study shows the high prevalence of pediatric SARI cases, predominantly in children under 5 years of age and caused by RSV. The presence of any comorbidity or risk factor predicts a poor outcome in these patients.

**Keywords:** Severe acute respiratory infections (SARI), viral, children

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) constituyen la causa más frecuente de consulta en la edad pediátrica, presentes a lo largo de todo el año y aumentando de manera muy importante durante los meses de invierno. Corresponden a la principal causa de ausentismo escolar y de hospitalización. Aunque no existe consenso en cuanto al sitio anatómico que separa las IRA en altas y bajas, se acepta como IRA alta toda aquella patología que afecta al aparato respiratorio de laringe a proximal (incluyendo región subglótica). Sin embargo, se debe tener presente que muchas patologías respiratorias afectan tanto el tracto superior como el inferior en forma concomitante o secuencial. Dentro del grupo de las IRA altas se pueden mencionar la otitis media aguda, sinusitis, resfrío común, faringoamigdalitis, faringitis, adenoiditis, laringitis obstructiva y epiglotitis<sup>1-5</sup>.

A pesar de encontrarse a lo largo de todo el año, las IRA de origen viral tienden a tener una estacionalidad, y se presentan principalmente en las épocas frías en forma de brotes epidémicos de duración e intensidad variable. Pueden producir infección inaparente o sintomática, de distinta extensión y gravedad dependiendo de factores del paciente como edad, sexo, contacto previo con el mismo agente infeccioso, alergias y estado nutricional. Las IRA son más frecuentes en niños pequeños, especialmente en lactantes y preescolares que comienzan a concurrir a sala cuna o jardín infantil, pudiendo elevarse el número hasta 8 episodios por niño por año calendario entre el año y los 5 años de edad<sup>1-5</sup>.

El 80 a 90% de los cuadros de IRA son de etiología viral. Los grupos más importantes corresponden a rinovirus, coronavirus, adenovirus, influenza, parainfluenza, virus sincicial respiratorio (VSR) y algunos enterovirus (ECHO y coxsackie). Dentro de cada uno de ellos existen, a su vez, numerosos serotipos por lo que el número de posibles agentes patógenos para la vía respiratoria asciende al menos a 150, pudiendo incluso producir reinfección por reexposición<sup>1-5</sup>.

A pesar que las IRA bajas concentran habitualmente la atención por su mayor complejidad, costo del tratamiento y complicaciones, son las IRA altas las que se presentan con mayor frecuencia en la consulta ambulatoria. Por este motivo, es fundamental conocer su etiología, patogenia y evolución para poder formular un diagnóstico correcto que permita, a su vez, un tratamiento concordante. Paradójicamente, a pesar de ser un motivo de consulta tan frecuente, existe una gran diversidad de tratamientos no acordes a su etiología y evolución, con uso y abuso de medicamentos, cuyos efectos no sólo son muy discutibles sino también potencialmente deletéreos. Se puede decir que las IRA altas están siempre "maduras" para ser objeto de iatrogenia y que por ello y por las características sociológicas de la población consultante

(exceso de consultas y aprehensión al respecto), ocasionan más problemas que lo que su importancia clínica justifica<sup>1-5</sup>.

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) en los niños son la principal causa de demanda asistencial, tanto en los servicios ambulatorios como en los hospitalarios. Un adecuado manejo de las IRA, la mejoría en las condiciones de vida y las intervenciones con vacunas fueron logrando en cierta medida aminorar su impacto. No obstante, anualmente se registran en la comunidad cuadros respiratorios graves que de no mediar medidas terapéuticas especiales comprometerían la vida de muchos niños<sup>2</sup>.

Las IRA engloban numerosos síndromes clínicos que obedecen a una variedad de etiologías bacterianas, virales y mixtas, que abarcan desde cuadros leves hasta los de gravedad extrema<sup>2</sup>.

El objetivo del presente trabajo es describir aspectos clínicos, etiológicos y epidemiológicos de la población infantil con IRA grave (IRAG) notificados a la Dirección General de Vigilancia de la Salud (DGVS).

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Estudio observacional, descriptivo, con componente analítico de los casos de IRAG notificados a la DGVS a través del sistema de Vigilancia Centinela de Infecciones Respiratorias Agudas Graves durante el año 2012.

La definición de caso de IRAG utilizada fue: toda persona que sea hospitalizada y que presente o haya presentado aparición súbita de fiebre (temperatura axilar superior a 37,5°C), tos o dolor de garganta y dificultad para respirar (disnea).

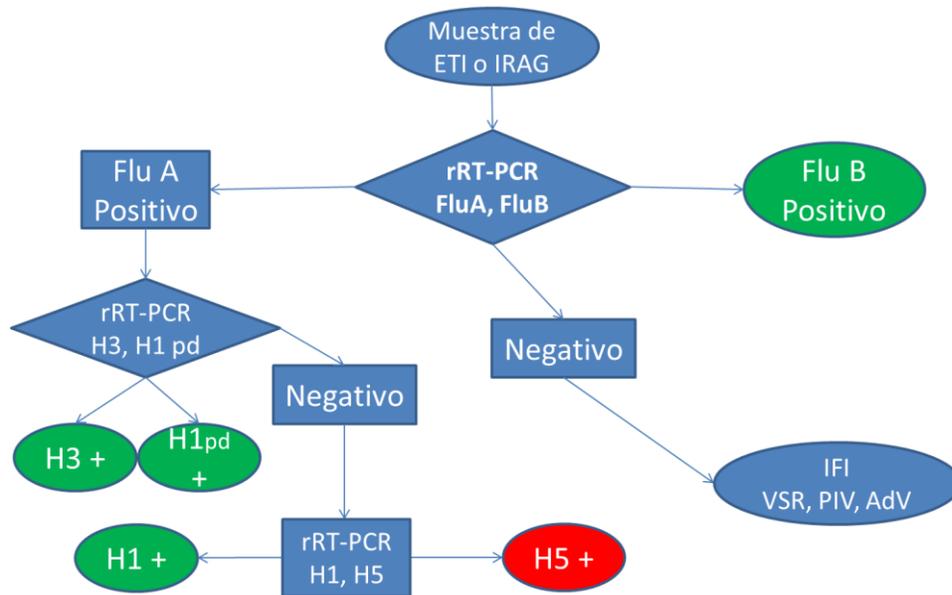
Para la recolección de los datos se contó con una ficha clínico-epidemiológica que incluyó las siguientes variables: edad, sexo, características clínicas de la infección en curso como fecha de inicio del cuadro, fecha de hospitalización, diagnóstico de ingreso y presencia de comorbilidades y/o factores de riesgo, además de días de internación, requerimiento de oxígeno, de UCI, de asistencia respiratoria mecánica y tipo de alta: vivo u óbito.

### **Métodos para detección y tipificación de influenza y otros virus respiratorios:**

**Colecta de Muestras:** muestras de hisopado nasal y faríngeo, fueron recolectados en medio de transporte viral comercial, conservados a 4°C y remitidas en forma refrigerada al Laboratorio Central de Salud Pública (LCSP) dentro de las 72 horas después de su recolección. En pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos, se recolectaron otros tipos de muestras como: aspirados nasofaríngeos, aspirados traqueales, y lavados broncoalveolares. Posteriormente, estas muestras son fraccionadas en alícuotas para la realización de inmunofluorescencia, cultivo celular y pruebas moleculares.

El procesamiento de las muestras respiratorias fue realizado siguiendo el siguiente Algoritmo:

## Algoritmo de Procesamiento de Muestras Respiratorias en LCSP



**Figura A.** Algoritmo de procesamiento de muestras

**Extracción de ARN viral:** el ARN viral fue extraído a partir de la suspensión de cada muestra clínica, utilizándose el kit comercial QiaAmp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN, Valencia, CA, USA) de acuerdo al protocolo del fabricante. El ARN obtenido fue almacenado a  $-80^{\circ}\text{C}$  o inmediatamente sometido a RT-PCR.

**Diagnóstico molecular de influenza:** la detección de influenza tipo A y B (IAV e IBV); y la subtipificación de las muestras positivas para IAV, fueron realizadas siguiendo el protocolo no publicado de Transcripción Reversa y Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real (qRT-PCR) de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades Atlanta/GA/USA (CDC), para los virus estacionales (A/H1, A/H3); y el protocolo publicado por CDC en abril del 2009 para el virus pandémico A/H1 2009<sup>1</sup>. Fue utilizado un termociclador StepOne de Applied Biosystems.

**Detección de virus respiratorios por inmunofluorescencia indirecta (IFI):** se realizó mediante la detección de antígenos de virus parainfluenza 1/2/3 (PIV), VSR y adenovirus (ADV) en las secreciones respiratorias por la técnica de inmunofluorescencia indirecta, utilizando anticuerpos monoclonales específicos disponibles comercialmente (Respiratory Panel, Millipore, USA). La lectura se realizó con microscopio de epifluorescencia Nikon con lámpara de halógeno, y se consideró un resultado positivo cuando se observaron por lo menos 2 células con inclusiones fluorescentes características en todo el pocillo <sup>2, 3</sup>.

**Aislamiento de virus influenza en cultivos celulares:** 200 $\mu\text{L}$  de las muestras fueron inoculadas en la línea Celular Madin-Darby Canine Kidney cells (MDCK), ATCC CCL34, con medio esencial mínimo (MEM) suplementado con albúmina al 0,2% y tripsina al 1%. Fueron luego incubadas a  $37^{\circ}\text{C}$  por 7 días en incubadora con intercambio de  $\text{CO}_2$ . El aislamiento fue confirmado por hemaglutinación con glóbulos rojos de pavo y por inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales específicos. Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS (Statistical Package of Social Science) versión 16.0.

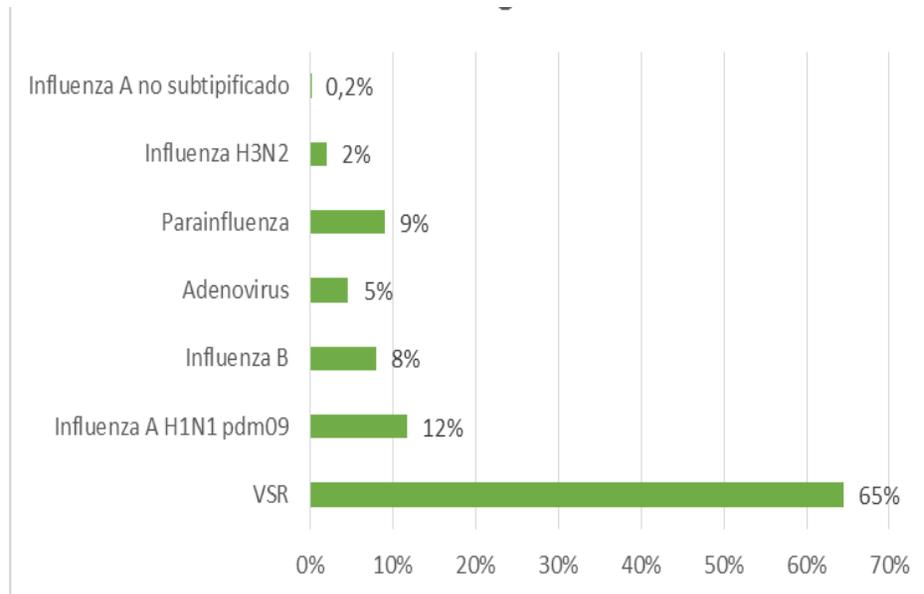
**RESULTADOS**

Se notificaron 5108 casos de IRAG en el 2012. No hubo diferencias en la distribución por sexo. De los 3659 que eran casos pediátricos (72%), 3064 (84%) eran menores de 5 años.

**Tabla1.** Distribución por grupo etáreo

<b>Grupo etáreo</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
o a 5 meses	1340	37
6 a 11 meses	525	14
12 a 23 meses	570	16
2 a 4 años	629	17
5 a 9 años	339	9
10 a 14 años	149	4
15 a 19 años	107	3

A un total de 2937 casos pediátricos se le tomaron muestras (80%) y en 655 (22%) se les confirmó la etiología viral. De estos el 65% fueron por VSR, seguido de parainfluenza con el 12%. El 9% fueron por influenza A (H1N1) pd09. Figura 1.



**Figura 1.** Etiología de los casos confirmados

En lo que se refiere a la vacuna antigripal, solo 165/ 2319 (7,11%) niños fueron vacunados.

El diagnóstico de ingreso en los niños que se hospitalizaron por IRAG, fue en el 43% por neumonía, seguido de bronquiolitis. Tabla 2.

**Tabla 2.** Diagnóstico de ingreso

<b>Diagnóstico de ingreso</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Bronquiolitis</b>	847	23
<b>Neumonías</b>	1579	43
<b>Bronquitis agudas</b>	415	11
<b>Otras Infecciones Respiratorias Agudas</b>	818	22

La presencia de comorbilidad en los casos de IRAG se observó en 609/3659 casos. La principal comorbilidad observada fue asma en el 30%, seguida de enfermedad pulmonar crónica (25%) y cardiopatía crónica (23%). V Entre los fallecidos en la población pediátrica fue del 50% y en adultos del 75%, Tabla 3.

**Tabla 3.** Casos pediátricos con factores de riesgo o comorbilidades

<b>Factores de riesgo o comorbilidades</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Asma	185	30
Enf. Pulmonar crónica	151	25
Cardiopatía crónica	141	23
Inmunodeficiencia por enfermedad o tratamiento	63	10
Enf. Neurológica crónica	62	10
Sx. Down	47	8
Enf. Renal crónica	18	3
Desnutrición	17	3
Embarazo	23	4
Diabetes	9	1
Obesidad	4	1

El 499 (14%) de la población pediátrica ingresó a UCI, de estos 360 caso (72 %) tenían menos de 2 años y 264(53%) tenían menos de 5 meses. la letalidad fue del 3,4 %(118 casos) y 18 casos fueron asociados a virus respiratorios.

## **DISCUSIÓN**

En el periodo estudiado los casos de IRAG que se notificaron a la DGVS, eran predominantemente del grupo de los menores de 5 años <sup>2, 5</sup>. La mayoría de los casos pediátricos de IRAG positivos eran de etiología viral y predominantemente por VSR y no se encontró una diferencia de género en el estudio. El diagnóstico de ingreso más frecuente fue el de neumonía seguida de bronquiolitis.

El predominio de las IRA en el período invernal, puede estar vinculado a la estacionalidad de algunos agentes virales como el virus respiratorio sincicial e influenza, los que a su vez facilitan infecciones bacterianas con aumento de la severidad en algunos pacientes, hecho que estaría corroborado por el aislamiento predominante de *S. pneumoniae* en casos de neumonía <sup>3,4</sup>.

Múltiples factores contribuyen a una mayor diseminación y severidad de los agentes de infecciones respiratorias. No es posible descartar que el periodo estudiado se caracterice por una mayor virulencia y circulación de los agentes etiológicos, determinando una mayor severidad de las IRA <sup>5</sup>.

Muchos investigadores han descrito que la presencia de factores de riesgo aumentan la posibilidad de hospitalización y la severidad de la enfermedad en niños pequeños con Infección respiratoria por virus respiratorio, especialmente por VSR<sup>6-14</sup>, en el presente trabajo se encontró que la presencia de alguna comorbilidad o factor de riesgo predice la mala evolución en estos pacientes ya que los mismos muestran un mayor ingreso a unidad de cuidados intensivos con estadía hospitalaria más prolongada.

En conclusión, en este estudio se encontró que más del 60% de los casos de Infección Respiratoria Aguda Grave en niños fue causado por el VSR, el grupo etario mayormente afectado fue el de menores de 2 años, con una estacionalidad en los meses invernales y produciendo en su mayoría cuadros clínicos de neumonías y bronquiolitis y, con una evolución más severa en aquellos portadores de factores de riesgo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sehabiague G, de Leonardis D, Ibañez S, Etchevarren V, Hortal M, Bello O: Infecciones respiratorias agudas graves del niño y su impacto en la demanda asistencial. Arch Pediatr Urug 2012; 83(1): 7-12
2. Victora CG. Factores de riesgo en las IRA bajas. En: Benguigui Y, López FJ, Schmunis G, Yunis J, editores. Infecciones respiratorias en niños. Washington, DC. OPS 1997; 45-63.
3. Zamorano A, Márquez S, Aranguiz JL, Bedregal P, Sánchez I. Relación entre bronquiolitis aguda con factores climáticos y contaminación ambiental. Rev Méd Chile 2003; 131: 1117-22.
4. Barría M, Calvo G M. Factores asociados a infecciones respiratorias dentro de los tres primeros meses de vida. Rev. chil. pediatr. 2008 Jun; 79(3): 281-289. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062008000300006&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062008000300006&lng=es). doi: 10.4067/S0370-41062008000300006.
5. Prieto Herrera María Eulalia, Russ Durán Guadalupe, Reitor Landrian Lorena. Factores de riesgo de infecciones respiratorias agudas en menores de 5 años. Rev Cubana Med Gen Integr 2000 Abr; 16(2): 160-164. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252000000200010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252000000200010&lng=es)
6. Giubergia V, Martinchuk G, Moreno N, Colombres G, Parra L, D Viale, P Murtagh. Gravedad de la infección por virus sincicial respiratorio en pacientes con factores de riesgo y sin ellos. Arch.argent.pediatr 2004; 102(5).
7. Black CP. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. Respir Care. 2003;48:208-31.
8. Martínez FD. Heterogeneity of the association between lower respiratory illness in infancy and subsequent asthma. Proc Am Thorac Soc. 2005;2:157-61.
9. Cilla G, Sarasua A, Montes M, Arostegui N, Vicente D, Pérez-Yarza EG, et al. Risk factors for hospitalization due to respiratory syncytial virus infection among infants in the Basque Country, Spain. Epidemiol Infect. 2006;134:506-13.
10. Bauer G, Dussel V, Fariña D, Rodríguez S. Infección por virus sincicial respiratorio en poblaciones vulnerables: riesgo biológico contra riesgo social. Arch.argent.pediatr 2005; 103(3).
11. Lindblom A, Bhadri V, Söderhäll S, Ohrmalm L, Wong M, Norbeck, et al . Respiratory viruses, a common microbiological finding in neutropenic children with fever. J Clin Virol 2010; 47: 234-7.
12. CDC protocol of real time RT-PCR for influenza A (H1N1). [www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/realtimeptcr/en/index.html](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/realtimeptcr/en/index.html)
13. Kendal AP, Pereira MS, Skehel J 1982. Immunofluorescence Assay. Concepts and procedures for laboratory based influenza surveillance. Centers for Disease Control and Organización Sanitaria Panamericana; B 59-63.
14. Ray CG and Minnich LL 1987. Efficiency of immunofluorescence for rapid detection of common respiratory viruses. J Clin Microbiol; 25(2): 355-7