

Seguimiento clínico y factores de riesgo en niños con enfermedades respiratorias por adenovirus

MARÍA JOSÉ PÉREZ P.¹, RICARDO KOGAN A.^{2,3}, LEONARDO MAGGI C.¹, CARMEN MENDOZA N.³

1. Pediatra, Departamento de Pediatría, Sede Sur, Universidad de Chile.
2. Unidad de Broncopulmonar, Hospital Exequiel González Cortés.
3. Comité de Infección Intrahospitalaria, Hospital Exequiel González Cortés.

ABSTRACT

Clinical evaluation and risk factors analysis in children with Adenovirus respiratory infections

Background: Adenovirus (ADV) is an important agent in acute respiratory tract infections that may produce high morbimortality. **Objective:** Describe epidemiological and clinical characteristics of ADV respiratory infections and identify possible associated factors for severity, mortality and broncho-pulmonary consequences. **Method:** Review of clinical files of patients with diagnosis of ADV respiratory infection during 2004 by immunofluorescence assay. Clinical and epidemiological data were registered. Risk factors and rate of attack were calculated. **Results:** 57 patients, 68,4% males with medium age 10 months-old (67% less than 1 year-old) were included. 89,5% were hospitalized; 26,3% presented severe outcome, 8,8% died and 47,3% presented bronchopulmonary sequelae. During this period, 2 intrahospitalary infection outbreaks were observed, with a rate of attack of 16,5%. Risk factors for severe illness were identified: age between 4 and 10 months-old and ADV acquired during an intrahospitalary outbreak infection. For mortality, the history of underlying illness and, for bronchopulmonary consequences, age between 4 and 10 months-old. **Conclusions:** Risk factors identified should notice our attention in children hospitalized with diagnosis of Adenovirus, since they can predict an unfavorable outcome. (**Key words:** Adenovirus, respiratory tract infections, intrahospitalary infections, pulmonary sequelae, children).

Rev Chil Pediatr 2007; 78 (3): 261-267

RESUMEN

Introducción: El adenovirus es un importante agente etiológico en infecciones respiratorias en niños, que en ocasiones puede producir una gran morbimortalidad. **Objetivo:** Describir las características clínicas y epidemiológicas de las infecciones respiratorias por ADV e identificar posibles factores de riesgo asociados a gravedad, mortalidad y secuelas broncopulmonares. **Pacientes y Metodos:** Se revisaron las fichas clínicas de los pacientes con diagnóstico de infección respiratoria por adenovirus mediante IFI durante 2004; se registraron datos epidemiológicos y clínicos; se evaluaron factores de riesgo y se calculó la tasa

Trabajo recibido el 28 de diciembre de 2006, devuelto para corregir el 13 de enero de 2007, segunda versión el 5 de febrero de 2007, devuelto para corregir segunda versión el 19 de febrero de 2007, tercera versión el 16 de abril de 2007, aceptado para publicación el 22 de mayo de 2007.

Correspondencia a:

Dra. M. José Pérez P.

E-mail: cperezpooley@gmail.com

de ataque. **Resultados:** Se incluyeron 57 niños, 68,4% varones, mediana de edad de 10 meses, 67% menores de 1 año. 89,5% fueron hospitalizados; 26,3% evolucionó grave, 8,8% falleció y 47,3% presentó secuelas broncopulmonares. En este período se produjeron 2 brotes intrahospitalarios, con una tasa de ataque de 16,5%. Se identificaron como factores de riesgo para enfermedad grave: edad entre 4 y 10 meses y adquirir el ADV durante un brote intrahospitalario; para mortalidad el antecedente de enfermedad subyacente, y para secuelas pulmonares la edad entre 4 y 10 meses. **Conclusiones:** Los factores de riesgo identificados deben llamar nuestra atención en niños hospitalizados con diagnóstico de adenovirus ya que pueden predecir una evolución desfavorable.

(**Palabras clave:** adenovirus, infecciones respiratorias en niños, infecciones intrahospitalarias, secuelas pulmonares).

Rev Chil Pediatr 2007; 78 (3): 261-267

Introducción

El adenovirus (ADV) es un importante agente etiológico en infecciones respiratorias en niños, correspondiendo al 2 a 8% del total de éstas y entre el 10 al 12,6% en pacientes que requieren hospitalización¹⁻⁴. En estos últimos presenta una letalidad de 7 a 15%, alto porcentaje de secuelas pulmonares (26%)^{1,5,4} y alta contagiosidad en brotes hospitalarios (tasa de ataque intrahospitalaria de 55%)⁵.

Existen reportes en la literatura acerca del rol que juegan como factores de riesgo para infección severa por ADV la edad del paciente, concomitancia con otras enfermedades virales, desnutrición, inmunosupresión, enfermedades subyacentes, antecedentes de enfermedades respiratorias previas, la infección intrahospitalaria (IIH) por ADV y serotipo infectante^{1,5-7}.

Se han descrito 51 serotipos capaces de infectar a los humanos, de los cuales el 3, 7 y 21 se asocian más a infecciones respiratorias bajas. En Chile, los serotipos 1, 2 y 7 se han identificado con mayor frecuencia en niños hospitalizados, destacando el aumento del serotipo 7h durante los últimos 20 años (56% del total y 64% en infecciones intrahospitalarias)⁵; éste se asocia a evolución severa, con hospitalizaciones prolongadas, secuelas pulmonares y muerte^{2,5,6}.

El objetivo del presente trabajo es describir las características clínicas y epidemiológicas de las infecciones respiratorias por ADV en la cohorte de niños atendidos en el hospital Exequiel González Cortés (HEGC) durante el año 2004 con diagnóstico de infección respiratoria aguda (IRA) por adenovirus e identificar

posibles factores de riesgo asociados a severidad, mortalidad y secuelas broncopulmonares.

Conocer mejor el comportamiento del adenovirus en nuestra población permitiría aportar más datos para el diseño de mejores estrategias de manejo clínico y epidemiológico.

Pacientes y Método

Cohorte de estudio

Se revisaron las fichas clínicas de todos los pacientes con diagnóstico confirmado de IRA por adenovirus mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI), de muestras obtenidas por aspirado nasofaríngeo (ANF), según los libros de registros del Laboratorio de Microbiología del hospital Exequiel González Cortés, entre enero y diciembre de 2004. Dicho registro contiene los resultados de pacientes hospitalizados, asistentes a policlínico de broncopulmonar y que consultaron en el Servicio de Urgencia.

De 67 pacientes identificados con IFI para ADV (+), se ingresaron 57 en el estudio. Se excluyeron del análisis 6 casos cuyas fichas no se encontraban disponibles y 4 pacientes ambulatorios del Servicio de Urgencia que no asistieron a control en policlínico. Ningún paciente tuvo más de 1 episodio en el año.

Técnicas de diagnóstico

La técnica utilizada para el diagnóstico fue IFI (kit *Chemicon* distribuido por el Instituto de Salud Pública (ISP) a todos los hospitales del Sistema de Salud Pública) que cuenta con una sensibilidad de 60% y especificidad mayor al 90%. Las muestras positivas se enviaron posteriormente al ISP para aislamiento viral en

líneas celulares GEP-2 y serotipificación mediante el uso de enzimas de restricción.

Recolección de datos

En una planilla Excel se consignaron datos del paciente (sexo, edad, estado nutritivo, antecedentes mórbidos), epidemiológicos (asistencia a sala cuna, tabaquismo materno, escolaridad materna) y familiares (atopia, asma). De la hospitalización actual se consignó días de hospitalización, forma clínica (fiebre, síndrome bronquial obstructivo (SBO), neumonía, conjuntivitis, diarrea, exantema y hepatomegalia), exámenes de laboratorio (PCR, leucocitosis, desviación izquierda y VHS), características radiológicas (hiperinflación, compromiso intersticial, alveolar, mixto y presencia de atelectasias), tratamiento (requerimiento de oxígeno, corticoides sistémicos, antibióticos) y gravedad de la enfermedad (requerimientos de oxígeno sobre 50%, ingreso a UCI, ventilación mecánica (VM), requerimiento de bomba de infusión continua (BIC) de fenoterol). Se constató evolución: fallecidos, reingresos y secuelas broncopulmonares como SBO severo, daño pulmonar crónico (DPC), cor pulmonale, oxígeno dependencia, estacionalidad y serotipo del ADV.

Se analizó además la presencia de brotes intrahospitalarios, definidos como una incidencia de la enfermedad mayor al doble de lo esperado (criterios del Comité de Infecciones Intrahospitalarias HEGC, adaptados de MIN-SAL⁸), identificando cada caso de ADV (+) y sus contactos, y de estos los niños que posteriormente presentaron la enfermedad.

Definiciones Operacionales

Se consideró enfermedad grave el requerimiento de oxígeno sobre 50%, ingreso a UCI, ventilación mecánica y/o requerimiento de BIC de fenoterol. Si bien cada uno de estos criterios aconseja su manejo en UCI, algunos pacientes se manejaron en sala con monitorización cardiopulmonar y con oximetría de pulso, debido a la falta de cupos disponibles en UCI en ese momento.

Se consideró evolución severa la presencia de enfermedad grave, mortalidad y/o secuelas broncopulmonares. Se consideró IRA baja reciente el antecedente de SBO o neumonía den-

tro de las 2 semanas previas a la enfermedad actual por ADV; y SBO severo la presencia de síntomas obstructivos permanentes.

Se definió antecedente de neumonía previa (viral o bacteriana) o SBO previo, a estos eventos ocurridos en cualquier momento de la vida, previo al episodio actual. Enfermedad subyacente al antecedente de cualquier patología crónica.

Análisis Estadístico

Los datos descriptivos se expresan como porcentajes, mediana y la tasa de ataque intrahospitalaria como casos/Nº contactos.

Para el análisis de la relación entre evolución severa y patología de base (desnutrición, SBO, neumonía), enfermedad subyacente, o características epidemiológicas, como: edad, sexo, escolaridad materna, tabaquismo materno, antecedentes familiares de asma y/o atopia, asistencia a sala cuna, hospitalización reciente por IRA baja y enfermedad en brote intrahospitalario, se trabajó con el programa Epi Info 6,0 y se utilizó la prueba de chi cuadrado, para determinar la posible asociación entre cada una de las variables, basándose en la determinación de odds ratio (OR) y valor de p. Se trabajó con 5% de error alfa.

Resultados

Se incluyeron 57 pacientes, 68,4% correspondían al sexo masculino. La mediana de edad fue de 10 meses (rango: 1 a 40 meses). El 67% de los niños eran menores de 1 año y el 47,4% tenían entre 4 y 10 meses. Los antecedentes se describen en la tabla 1. Tenían una enfermedad subyacente 12 pacientes (21%), las que se describen en la tabla 2.

El 54,4% de los pacientes tuvo una hospitalización durante las 2 semanas previas a la enfermedad (97% de ellos por IRA baja) y 43,9% de los pacientes tenía el antecedente de haber sido contacto de adenovirus durante la hospitalización previa, actual o en forma ambulatoria.

Cincuenta y un pacientes (89,5%) fueron hospitalizados, con una mediana de 10 días (rango 1-227 días).

Tabla 1. Antecedentes personales y familiares de niños con Infecciones Respiratorias por adenovirus

	%
Sala cuna	12,3
Tabaquismo materno	28,1
Asma familiar	22,8
Atopia familiar	19,3
Desnutrición o riesgo	22,8
IRA baja previa (neumonía/SBO)	68,4 (45,6/64,9)

IRA: infección respiratoria aguda
SBO: síndrome bronquial obstructivo

La presentación clínica se describe en la tabla 3 y los hallazgos en la radiografía de tórax de 51 pacientes en la tabla 4. En el análisis de exámenes de laboratorio, los valores observados para los reactantes de fase aguda se distribuyeron entre rangos muy amplios, y no mostraron una tendencia que orientara a parámetros de infección viral o bacteriana (tabla 5).

Tabla 3. Manifestaciones clínicas de las Infecciones Respiratorias por adenovirus

	%
Fiebre	94,7
IRA baja (SBO/neumonía)	84,2
Conjuntivitis	40,4
Diarrea	36,8
Exantema	10,5
Hepatomegalia	5,3

IRA: infección respiratoria aguda
SBO: síndrome bronquial obstructivo

Tabla 4. Radiografía de tórax en Infecciones Respiratorias por adenovirus

n = 51	%
Hiperinsuflación	41,2
Compromiso intersticial	25,5
Compromiso alveolar	17,6
Compromiso intersticio-alveolar	51
Atelectasias	19,6

Tabla 2. Enfermedad subyacente en 12 niños con Infecciones Respiratorias por adenovirus

	n
SBO severo	7
Displasia broncopulmonar	4
Oxígeno dependencia	2
Cardiopatía congénita	4
Insuficiencia cardíaca	3
Daño neurológico severo	2
Epilepsia	4

SBO: síndrome bronquial obstructivo

De los pacientes hospitalizados, 39 (68,4%) requirieron oxígeno, 26 (45,6%) tratamiento antibiótico y 46 niños (80,7%) recibieron corticoides sistémicos. Quince pacientes (26,3%) presentaron una enfermedad grave: 13 (22,8%) requirieron $FiO_2 > 50\%$, 11 pacientes (19,3%) ingresaron a UCI, 10 (17,5%) requirieron ventilación mecánica y 11 (19,3%) BIC de fenoterol.

Con respecto a la evolución, 5 pacientes fallecieron (8,8%), todos adquirieron el ADV en forma intrahospitalaria, 4 de ellos tuvieron una hospitalización por IRA baja durante 2 semanas previas a la enfermedad por ADV y 3 presentaban enfermedades subyacentes (2 pacientes cardiopatía congénita, 1 paciente DBP + daño neurológico severo). Diez pacientes reingresaron (17,5%), el 90% de ellos por reagudización de SBO o neumonía.

Del total de pacientes, 45 (78,9%) fueron seguidos en el policlínico de broncopulmonar, de ellos 27 presentaron secuelas broncopulmonares; 25 evolucionaron con un SBO severo

Tabla 5. Exámenes de laboratorio en Infecciones Respiratorias por adenovirus

Parámetros	Promedio \pm DE
PCR	43,3 \pm 40,4
Leucocitosis	16 816 \pm 7 998
Baciliformes	1 688 \pm 1 636
VHS	46,8 \pm 26,7

PCR: proteína C reactiva
VHS: velocidad de sedimentación

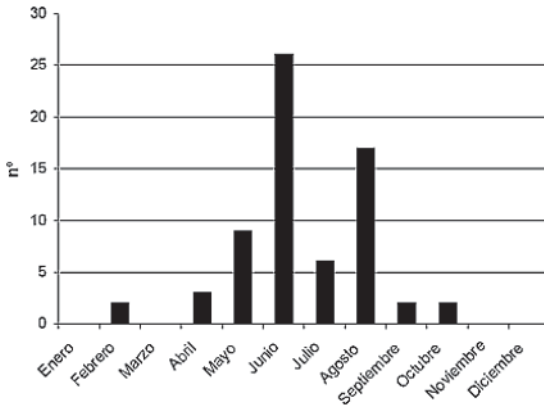


Figura 1. Distribución mensual de adenovirus en 2004.

atribuibles al episodio estudiado, 20 evolucionaron con daño pulmonar crónico, 10 con oxígeno dependencia, 4 con *cor pulmonale*. De los 7 pacientes con antecedentes de SBO severo previo, 2 no presentaron secuelas ni agravamiento de enfermedad de base atribuible al presente episodio, 3 evolucionaron con un daño pulmonar crónico y 2 fallecieron.

De los 27 pacientes con secuelas broncopulmonares, a 16 se les realizó TAC pulmonar, describiéndose bronquiectasias en 12, imágenes en mosaico en 9, bronquiolitis obliterante en 3 y atelectasias en 8.

La figura 1 muestra la estacionalidad con que se observaron los casos de ADV. Destaca una mayor incidencia en los meses de invierno. Durante el período estudiado y de acuerdo a los criterios utilizados por el Comité de Infecciones Intrahospitalarias se produjeron 2 brotes de ADV intrahospitalario, que ocurrieron entre el 23 de mayo y 28 de junio, y entre el 23 de julio y el 28 de agosto, con 19 pacientes afectados en cada brote.

La tasa de ataque intrahospitalaria -casos/nº contactos- fue de 16,5% (38/231), correspondiendo a 19,5% (19/97) el primer brote y a 14,2% (19/134) el segundo brote intrahospitalario. No hubo diferencias entre los dos brotes con respecto a mortalidad, severidad y secuelas broncopulmonares.

El serotipo del ADV ha sido identificado por el ISP sólo en 8 pacientes a la fecha, 7 pertenecientes a un brote intrahospitalario y 1 extrahospitalario. Todos ellos correspondían al serotipo 7h.

La tabla 6 muestra la asociación entre diferentes factores analizados y enfermedad grave, mortalidad y secuelas broncopulmonares; se calculó odds ratio (OR) y valor de p. En esta se observa que la asociación con enfermedad grave fue estadísticamente significativa para: edad entre 4 y 10 meses (OR 6,4) y haber adquirido

Tabla 6. Factores de riesgo de enfermedad grave, mortalidad y secuelas broncopulmonares

Enfermedad grave (n = 15)	n	OR	rango	p
Enfermedad grave (n = 15)				
Edad 4-10 meses*	12	6,4	1,34 - 34,6	0,006
Brote intrahospitalario*	14	14	1,63 - 311,16	0,03
Antecedente neumonía previa**	10	3,25	0,81 - 13,58	0,058
Hospitalización por IRA baja 2 semanas previas a la enfermedad por ADV actual**	11	3,03	0,72 - 13,6	0,08
Mortalidad (n = 5)				
Enfermedad subyacente*	3	11,5	1,19 - 131	0,004
Antecedente neumonía + SBO previo**	4	6,94	0,64 - 176	0,058
Secuelas bronco pulmonares (n = 27)				
Edad 4-10 meses*	14	6,1	1,24 - 33,95	0,01
Hospitalización por IRA baja 2 semanas previas a la enfermedad por ADV actual**	18	2,62	0,78 - 8,92	0,08

* Diferencia estadísticamente significativa.

** Diferencia NO estadísticamente significativa, con tendencia.

la enfermedad durante un brote intrahospitalario (OR 14); también se observó una tendencia para enfermedad grave en los niños con antecedentes de neumonía previa y en los niños que estuvieron hospitalizados por IRA baja durante un período de 14 días previos a la enfermedad por ADV actual (OR 3,25 y 3,03, respectivamente). Con respecto a mortalidad, se identificó como factor de riesgo el antecedente de enfermedad subyacente (OR 11,5) y se observó una mayor tendencia en niños con antecedentes previos de SBO + neumonía (OR 6,94). Con respecto a secuelas broncopulmonares, se identificó un mayor riesgo en lactantes entre 4 y 10 meses de edad (OR 6,1) y una mayor tendencia en niños con el antecedente de hospitalización por IRA baja durante 2 semanas previas de la enfermedad por ADV actual (OR 2,62).

Discusión

En nuestra serie clínica, se observaron la mayoría de los factores de riesgo conocidos para infección severa por ADV descritos en la literatura^{1,5-7}. Como factor de riesgo para mortalidad y secuelas broncopulmonares se identificó la edad entre 4 y 10 meses, probablemente por la menor concentración de anticuerpos para ADV circulantes maternos y/o adquiridos⁹. Se destaca una tendencia para enfermedad grave y secuelas broncopulmonares en los niños que presentaron una hospitalización por IRA baja durante las 2 semanas previas a la enfermedad por ADV (la cual podría ser significativa con una serie que incluya más casos) posiblemente por un daño reciente en el árbol bronquial producido por infecciones virales y/o mixtas. También aumenta el riesgo de morir el presentar alguna enfermedad subyacente, lo que podría explicarse por una inmunidad alterada por la enfermedad de base, y se observa una mayor tendencia en niños con antecedentes de SBO y neumonía previa, posiblemente por alteraciones inmunológicas, funcionales y/o estructurales del aparato respiratorio que se observan en estos pacientes. Se describe en la literatura que las infecciones nosocomiales por ADV son más severas que las adquiridas en la comunidad⁴ y

este hecho se confirma en nuestro trabajo al identificarlo como factor de riesgo para enfermedad grave.

La mortalidad en nuestra serie es similar a lo descrito en niños hospitalizados en Chile en los últimos 20 años^{4,5,7}. Llama la atención que los avances científicos y tecnológicos no han logrado disminuir esta cifra, quizás por el aumento de niños con patologías subyacentes, por el hecho que se produjeron en un período de alta incidencia de enfermedades respiratorias y por la agresividad del serotipo encontrado.

Observamos un alto porcentaje de secuelas broncopulmonares (47,3%), mayor al encontrado por Peralta y Torres⁴ en 1993 (26%). Esto podría deberse a que ellos tuvieron un 39% de ADV intrahospitalarios vs un 67,7% (38/57) en nuestra serie, aunque no logramos identificar este hecho como factor de riesgo para secuelas broncopulmonares.

El serotipo encontrado es el descrito como más frecuente en pacientes hospitalizados en Chile^{2,5}, aunque hasta la fecha sólo se ha identificado en 7 de nuestros pacientes hospitalizados y en uno ambulatorio. Este hecho podría explicar la evolución severa de muchos de nuestros pacientes.

Llama la atención que la tasa de ataque encontrada fue menor a la descrita en un estudio chileno previo por Palomino y cols⁵: 16,5% vs 55%, a pesar de que el serotipo predominante fue 7h en ambos casos y las medidas de aislamiento fueron similares.

En el HEGC, así como en otros hospitales del país, al momento de este estudio los niños con diagnóstico de IRA ingresaban a salas de 7 camas, con una separación entre ellas de 1 metro. Al ser diagnosticados con IFI (+) ADV, se aíslan en cohorte con otros niños con el mismo diagnóstico. También se aislaban los niños con clínica sugerente de infección por ADV aunque la IFI sea (-). El hecho de que la IFI no se realice oportunamente, por no disponer de laboratorio durante las 24 horas del día y su baja sensibilidad, favorece la infección intrahospitalaria por ADV de niños con patologías respiratorias agudas, en su mayoría lactantes, y pacientes con enfermedades subyacentes (factores de riesgo encontrados para una evolución grave) y también favorece la

aparición de brotes intrahospitalarios. Se ha descrito que la sensibilidad de la IFI para ADV aumenta en infecciones severas, así como el tiempo en que permanece positiva^{2,5,6}; a pesar de esto son necesarias técnicas de diagnóstico para ADV más rápidas y sensibles, y es necesario implementar el aislamiento desde el ingreso de niños con IRA hasta su diagnóstico etiológico, para disminuir la infección intrahospitalaria por ADV y la evolución severa de este. Aunque en esta oportunidad no se contó con los recursos necesarios para implementar estas medidas, el manejo de estos pacientes fue adecuado, ya que se logró una menor tasa de ataque a lo publicado previamente en Chile.

En conclusión, si bien en nuestro estudio no encontramos grandes diferencias con otras series clínicas descritas en los últimos años para infección respiratoria por ADV en Chile, debemos destacar el impacto observado sobre la evolución clínica de los casos estudiados, que tiene la presencia de algunos factores durante su hospitalización; así, la edad entre 4 a 10 meses, el antecedente de enfermedad subyacente y la adquisición del virus durante un brote intrahospitalario, mostraron ser indicadores de mal pronóstico y se observó una tendencia con el antecedente de bronconeumonía previa y hospitalización por IRA baja en los últimos 14 días. Todas estas condiciones deben llamar la atención del clínico al momento de su identificación en un niño hospitalizado por IRA baja por Adenovirus.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Francisca Ugarte por el análisis crítico del manuscrito y la Sra. Valentina Paniza Flores por su colaboración en la ejecución del trabajo.

Referencias

- 1.- *Larrañaga C, Vicente M, Wu E, et al:* Adenovirus en niños con infecciones respiratorias agudas bajas. *Rev Chil Pediatr* 1988; 59: 312-7.
- 2.- *Larrañaga C, Kajon A, Villagra E, Avendaño L:* Adenovirus surveillance on children hospitalized for acute lower respiratory infect in Chile (1988-1996). *J Med Virol* 2000; 60: 342-6.
- 3.- *Peled N, Nakar C, Hubermann H, et al:* Adenovirus Infection in Hospitalized Immunocompetent Children. *Clin Pediatr* 2004; 43: 223-9.
- 4.- *Peralta M, Torres M:* Infecciones respiratorias bajas por Adenovirus en niños Hospitalizados. *Rev Chil Pediatr* 1993; 64: 3.
- 5.- *Palomino M, Larrañaga C, Avendaño L:* Hospital-acquired adenovirus 7h infantile respiratory infection in Chile. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 527-31.
- 6.- *Palomino M, Larrañaga C, Villagra E, Camacho J, Avendaño L:* Adenovirus and respiratory syncytial virus-adenovirus mixed acute lower respiratory infections in Chilean infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 337-41.
- 7.- *Wu E, Martínez V, Alvarez A, Larrañaga C, Vela H:* Casos fatales de infección por adenovirus. *Rev Chil Pediatr* 1990; 61: 177-84.
- 8.- Ministerio de salud de Chile. Brotes intrahospitalarios. En: www.minsal.cl/ici/calidad_prestadores/brotes_2004.pdf
- 9.- *Macías M:* Adenovirus. En: Meneghello J. *Pediatría*. 5° ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1997: 932-4.