

Infeción respiratoria aguda viral en niños menores de 5 años. Estudio epidemiológico en dos centros de Buenos Aires, Argentina

Acute viral respiratory infection in children under 5 years.

Epidemiological study in two centers in Buenos Aires, Argentina

Dr. Santiago Manuel Vidaurreta^a, Bioq. Débora Natalia Marcone^b,

Dr. Alejandro Ellis^{a,c}, Dr. Jorge Ekstrom^a, Dr. Diego Cukier^a, Dra. Cristina Videla^b,

Dra. Guadalupe Carballal^b y Dra. Marcela Echavarría^b

RESUMEN

Introducción. Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son la mayor causa de hospitalización en edades extremas de la vida.

Objetivos. Identificar los agentes etiológicos de IRA viral en niños < 5 años hospitalizados y ambulatorios; describir estacionalidad y características clínico-epidemiológicas de la enfermedad.

Población y métodos. Estudio descriptivo, transversal y multicéntrico en dos centros privados de Buenos Aires, en niños con IRA alta y baja. Se registraron antecedentes, cuadros clínicos y estudios virológicos.

Resultados. Se estudiaron 347 pacientes: 235 hospitalizados; 112 ambulatorios. Los hospitalizados fueron menores que los ambulatorios (8 vs. 19 meses, $p < 0,001$), presentaron más frecuentemente bronquiolitis (74% hospitalizados vs. 24% ambulatorios) y neumonía (14% hospitalizados vs. 5% ambulatorios). Solo la edad se asoció significativamente a hospitalización ($p = 0,01$). Se identificó etiología viral en 81% de los hospitalizados y 57% de los ambulatorios. El virus más frecuente fue rinovirus seguido por virus respiratorio sincicial. Se observó circulación viral durante todo el año, especialmente en otoño e invierno. En pacientes hospitalizados, la mediana de hospitalización fue 3,5 días. Requirieron cuidados intensivos 25 (11%) pacientes, y 7 (3%) recibieron asistencia ventilatoria mecánica. No hubo letalidad.

Conclusiones. Las técnicas de diagnóstico virológico permitieron identificar agentes etiológicos en la mayoría de los pacientes hospitalizados y en más de la mitad de los ambulatorios con IRA. La incorporación de RT-PCR para rinovirus, permitió la identificación de este agente etiológico. La circulación viral se observó a lo largo de todo el año.

La bronquiolitis fue causa de internación en 174/201 (86,5%) niños con IRA y la neumonía en 33/39 (84,6%) niños.

Palabras clave: virus respiratorios, infección respiratoria aguda, bronquiolitis, RT-PCR, rinovirus.

SUMMARY

Introduction. Acute respiratory infections (ARI) are a major cause of hospitalization particularly at the extreme ages of life.

Objectives. To determine the viral diagnosis in children < 5 years old with ARI, seasonality, clinical

and epidemiological characteristics.

Population and methods. A cross-sectional, descriptive and multicenter study was performed. Respiratory samples from patients with ARI hospitalized or outpatients with < 5 days of respiratory symptoms from June 2008 to May 2009 were studied for respiratory viruses. Clinical and demographic data were recorded.

Results. A total of 347 patients were enrolled: 234 hospitalized and 112 outpatients. Hospitalized patients were younger compared with outpatients (8 vs. 19 months, $p < 0,001$) and presented more frequently bronchiolitis (74% hospitalized vs. 24% outpatients) and pneumonia (14% hospitalized vs. 5% outpatients). Age was statistically associated with hospitalization ($p = 0,01$). Viral diagnosis was achieved in 81% hospitalized and 57% of outpatients. Rhinovirus was the most frequent followed by respiratory syncytial virus. The rest of respiratory viruses were observed with lower frequency. Viral circulation was observed throughout the whole year. The median length of stay was 3.5 days. Intensive care was required in 11% of hospitalized patients and 3% required mechanical ventilation. No deaths were recorded.

Conclusions. The use of viral diagnostic techniques allowed the identification of an etiologic agent in most of the hospitalized patients and more than half of outpatients. The addition of RT-PCR for rhinovirus, allowed the identification of this etiologic agent.

Viral circulation was observed throughout the whole year. Hospitalized patients presented bronchiolitis and pneumonia more frequently than outpatients.

Key words: Respiratory viruses, acute respiratory infection, bronchiolitis, RT-PCR, rhinovirus.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) tanto virales como bacterianas constituyen la mayor causa de hospitalización en las edades extremas de la vida.^{1,2}

En Argentina, las IRAB constituyen la tercera causa de muerte en

- Departamento de Pediatría.
- Unidad de Virología y Laboratorio de Virología. CEMIC Hospital Universitario. CABA.
- Departamento de Pediatría, Sanatorio Mater Dei. CABA.

Correspondencia:
Dr. Santiago Vidaurreta:
svidaurreta@gmail.com

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 10-5-2011
Aceptado: 13-7-2011

niños menores de un año.³ Estudios recientes demuestran en nuestro país una demanda creciente a las salas de emergencia o urgencias.⁴ En las mismas, la indicación de tratamiento antibiótico empírico a los niños menores de 5 años que consultan por signos de IRA es una práctica habitual. Si bien se han desarrollado reglas de predicción clínica de gran valor para diferenciar la etiología viral de bacteriana en niños con síntomas compatibles con neumonía,⁵ muchas veces no es suficiente para determinar una conducta adecuada, especialmente en niños ambulatorios. El diagnóstico virológico es necesario para determinar la etiología de las IRA ya que los cuadros clínicos producidos por los distintos virus suelen ser similares. Además, el diagnóstico virológico no solo permite conocer la etiología, sino también restringir el uso de antibióticos innecesarios de rutina en niños con IRA con el consiguiente impacto en la disminución de efectos adversos, resistencia bacteriana y costos, así como también detectar la presencia de brotes. Los virus más frecuentemente asociados a IRA son: virus respiratorio sincicial (VRS), adenovirus (AdV), influenza A y B (FluA, FluB), parainfluenza (PIV), metapneumovirus (MPVh) y rinovirus (RVH).⁶ Para todos ellos, con la excepción de influenza, no existen vacunas ni antivirales de probada eficacia.

El impacto de la presencia de virus respiratorios entre la población hospitalizada y ambulatoria en la Argentina ha sido estudiado en escasas oportunidades, con técnicas de detección viral diferentes a las que contamos en la actualidad.⁷

Los objetivos del estudio fueron identificar los agentes etiológicos de IRA viral en niños menores de 5 años hospitalizados y ambulatorios; describir estacionalidad y características clínico-epidemiológicas de la enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal y multicéntrico, en el Hospital Universitario CEMIC y en el Sanatorio Mater Dei, de la Ciudad de Buenos Aires, durante el período comprendido entre el 1 de junio de 2008 y el 31 de mayo de 2009. El proyecto fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación de ambas instituciones.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron niños de ambos sexos menores de 5 años de edad que consultaron a la guardia o fueron hospitalizados con IRA baja o alta, con menos de 5 días de evolución, en los que se ob-

tuvo una muestra de secreciones respiratorias, y cuyos padres o tutores aceptaron y firmaron previamente un consentimiento informado. Se completó una ficha epidemiológica, especialmente diseñada para este proyecto. Los criterios de exclusión comprendieron: fibrosis quística, displasia broncopulmonar, cardiopatías congénitas, malformaciones pulmonares, bronquiolitis obliterante, enfermedades inmunológicas y metabólicas.

Obtención y procesamiento de muestras

De cada niño se obtuvo al ingreso una muestra de secreción respiratoria en 2 mL de medio de transporte para virus: hisopado nasofaríngeo con hisopo flexible (COPAN®) en pacientes ambulatorios y aspirado nasofaríngeo con sonda nasogástrica en hospitalizados. Las muestras se mantuvieron refrigeradas a 4° C y se enviaron el mismo día en condiciones de bioseguridad al Laboratorio de Virología-CEMIC para su procesamiento.

Se realizaron improntas para la detección de antígenos virales por inmunofluorescencia (IF) y se conservó parte de la muestra original a -70° C, para posterior estudio molecular para detección de RVH.

Métodos

La detección de antígenos virales se realizó con anticuerpos monoclonales específicos Chemicon (Millipore®), por IF indirecta para: VRS, FluA, FluB, PIV, AdV y por IF directa para MPVh.

Se realizó una retrotranscripción (RT) seguida de la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real para la detección de RVH en un Smart Cycler II (Cepheid). Se utilizaron *primers* que amplifican una porción de la región 5'-no codificante (5'NCR) de los picornavirus de 207 pb.⁸ La sonda se marcó con FAM y BHQ1. La extracción del genoma viral se realizó utilizando columnas comerciales (QIAGEN®) para la purificación de DNA/RNA.

Variables demográficas y clínicas

Se registraron en una ficha epidemiológica los antecedentes perinatales (semanas de gestación, peso al nacer, patología neonatal), personales y familiares (obstrucción bronquial recurrente en el paciente, definida como dos o más episodios diagnosticados por un médico que requirieron medicación broncodilatadora; hiperreactividad bronquial y atopía en familiares de primer orden referidos por interrogatorio, vacunación, lactancia materna, exclusiva o con complemen-

to, considerada positiva más de 6 meses o presente al momento del ingreso) y epidemiológicos (vacunación antigripal en mayores de 6 meses, tabaquismo pasivo por parte de uno o ambos progenitores, contacto del niño con familiares o convivientes cursando IRA, concurrencia a jardín maternal o de infantes, hermanos en edad escolar).

Se definió IRA a la afección respiratoria caracterizada por tos, fiebre y obstrucción nasal, e IRA baja (IRAB) cuando a los síntomas anteriores se le suma taquipnea, tiraje, rales y/o sibilancias.⁹ Los signos, síntomas y datos de evolución de la infección, definidos de acuerdo a la bibliografía,¹⁰ se registraron de manera dicotómica como presencia o ausencia de la característica. La evolución de los pacientes fue registrada en función de los días de hospitalización, oxigenoterapia, internación en terapia intensiva y requerimientos de asistencia respiratoria mecánica.

Análisis de datos clínico-epidemiológicos

Los datos de los pacientes contenidos en las fichas epidemiológicas y los resultados del diagnóstico viral se almacenaron en una base de datos, utilizando el programa MS Excel para su análisis estadístico. Los resultados se expresaron en porcentajes para variables nominales y en medianas para variables continuas. Se utilizó regresión logística multinomial para comparar las distintas variables clínico-epidemiológicas, según la condición del paciente: hospitalizado o ambulatorio. En todos los casos, se estableció nivel de significación en 5% ($\alpha=0,05$).

RESULTADOS

Se enrolaron 347 pacientes (235 hospitalizados y 112 ambulatorios), de los cuales 254 (73%) tuvieron un resultado positivo para alguno de los virus estudiados. El número de pacientes con diagnóstico virológico positivo fue significativamente mayor en los pacientes hospitalizados vs. ambulatorios (81% vs. 57%, $p < 0,001$).

Las características demográficas de ambas poblaciones se detallan en la *Tabla 1*. Las medianas de edad fueron significativamente diferentes entre los niños hospitalizados (8 meses) y ambulatorios (19 meses) ($p < 0,001$). Un mayor porcentaje de niños hospitalizados presentaron antecedentes de obstrucción bronquial recurrente comparado con niños ambulatorios ($p < 0,001$).

El diagnóstico clínico al ingreso del estudio fue bronquiolitis en 74% vs. 24% ($p < 0,001$), neumonía en 14% vs. 5% ($p = 0,005$), de los pacientes hospitalizados y ambulatorios respectivamente (*Tabla 2*).

En cuanto a la evolución de los pacientes hospitalizados, la mediana de días de internación fue de 3,5 días, con una mediana de requerimiento de oxígeno de 2 días (1 a 48 días). El 10,6% (25 pacientes) requirieron cuidados intensivos. Ningún paciente falleció. Quedó fuera de este estudio el registro de los antibióticos utilizados previo al ingreso al mismo o durante la internación del paciente.

El 94% de la población estudiada cumplió con el calendario de vacunación nacional. No se observó asociación significativa entre la concurrencia a jardín de infantes, tabaquismo pasivo y hermanos en edad escolar entre ambos grupos.

Tabla 1. Características demográficas y epidemiológicas de niños menores de 5 años con IRA (n= 347)

Característica n (%)	Hospitalizados (n= 235)	Ambulatorios (n= 112)	OR ajustado	IC95%	p
Edad, meses (mediana)	8	19	1,06	1,04-1,09	<0,001
Sexo femenino	106 (45)	52 (46)	1,19	0,70-2,02	0,525
Peso al nacer, gramos (mediana)	3200	3200	1,00	1,00-1,00	0,950
Obstrucción bronquial recurrente	109 (46)	38 (34)	4,16	2,17-7,69	<0,001
Hiperreactividad bronquial en familiares	112 (48)	52 (46)	1,12	0,63-1,97	0,705
Atopía en paciente	32 (14)	23 (21)	1,67	0,77-3,64	0,194
Atopía en familiares	77 (33)	40 (36)	1,45	0,77-2,72	0,252
Vacunación completa	214 (91)	109 (97)	3,67	0,84-15,97	0,083
Hermanos en edad escolar	137 (58)	66 (59)	0,84	0,49-1,46	0,542
Medio viral positivo	154 (66)	66 (59)	1,11	0,62-1,98	0,726
Lactancia materna	195 (83)	91 (81)	0,88	0,49-1,59	0,156
Lactancia materna, meses (mediana)	4	6	1,02	0,96-1,08	0,596
Concurrencia a jardín maternal o de infantes	81 (34)	55 (49)	1,28	0,78-2,08	0,328
Tabaquismo pasivo	42 (18)	15 (13)	0,87	0,42-1,79	0,709

TABLA 2. Características clínicas de niños menores de 5 años con IRA (n= 347)

Signos y síntomas n (%)	Internados (n= 235)	Ambulatorios (n= 112)	OR ajustado	IC95%	p
Edad, meses (mediana)	8	19	1,06	1,04-1,09	<0,001
Fiebre	160 (68)	79 (71)	1,25	0,60-2,59	0,547
Taquipnea	179 (76)	44 (39)	3,12	1,36-7,14	0,006
Tos	218 (93)	102 (91)	2,64	0,93-7,49	0,068
Sibilancias	140 (60)	39 (35)	5,05	1,76-14,50	0,003
Tiraje	153 (65)	23 (21)	6,66	2,77-16,66	<0,001
Apnea	12 (5)	1 (1)	0,54	0,05-6,29	0,625
Cianosis	28 (12)	2 (2)	14,28	2,38-100	0,003
Vómitos	40 (17)	13 (12)	0,88	0,34-2,30	0,801
Diarrea	13 (6)	7 (6)	0,71	0,19-2,71	0,614
Rinitis	202 (86)	104 (93)	1,66	0,58-4,75	0,342
Faringitis	65 (28)	53 (47)	1,38	0,69-2,76	0,366
Laringitis	15 (6)	13 (12)	1,39	0,44-4,35	0,576
Conjuntivitis	15 (6)	23 (21)	1,74	0,60-5,06	0,311
Otitis	12 (5)	12 (11)	3,74	1,19-11,72	0,024
Bronquiolitis	174 (74)	27 (24)	5,55	2,32-14,28	<0,001
Bronquitis	6 (3)	11 (10)	1,35	0,33-5,63	0,677
Neumonía	33 (14)	6 (5)	6,25	1,72-20	0,005

El período de lactancia materna en nuestro estudio fue alto en ambos grupos (83% en hospitalizados y 81% en ambulatorios) al momento del ingreso al estudio.

TABLA 3. Detección viral en niños con IRA (n= 347)

	Hospitalizados (n= 235)		Ambulatorios (n= 112)		p
	n	(%)	n	(%)	
Virus detectado	190	81	64	57	0,000
RVH	102	43	29	26	0,002
VRS	84	36	13	12	0,000
AdV	8	3	1	1	0,169
FluA	5	2	5	5	0,224
FluB	3	1	8	7	0,004
PIV	3	1	9	8	0,001
MPVh	15	6	4	4	0,281
Único virus	160	68	59	53	0,006
RVH	74	32	28	25	0,214
VRS	64	27	12	11	0,001
AdV	5	2	1	1	0,410
FluA	4	2	4	4	0,278
FluB	0	0	6	5	0,001
PIV	2	1	7	6	0,003
MPVh	11	5	1	1	0,071
Coinfección dual	30	13	5	5	0,016
RVH-VRS	18	8	0		0,003
RVH-MPVh	4	1,7	0		0,165
RVH-AdV	3	1,3	0		0,230
RVH-PIV	1	0,4	1	0,9	0,591
RSV-FluB	2	0,9	1	0,9	0,969
Otras*	2	0,9	3	2,7	0,182

* En hospitalizados: RVH-FluA y RVH-FluB.

En ambulatorios: MPVh- FluA, MPVh-FluB y MPVh-PIV.

MPVh: metapneumovirus humano; AdV: adenovirus;

PIV: parainfluenza; FluB: influenza B; FluA: influenza A;

RVH: rinovirus humano; VSR: virus respiratorio sincicial.

Los virus observados con mayor frecuencia fueron el RVH detectado en 131 pacientes (38%), el VRS en 97 (28%) y el MPVh en 19 (5,5%). En menor frecuencia se detectaron PIV (3,5%), FluA (3%), FluB (3%), y AdV (2,8%). Se destaca que VRS fue significativamente más frecuente en los pacientes hospitalizados que en los ambulatorios ($p < 0,001$), al igual que RVH ($p = 0,002$). Las coinfecciones virales se detectaron en pacientes hospitalizados en un 13% vs. 5% de los ambulatorios ($p = 0,016$). La coinfección RVH-VRS fue la más frecuente y solo observada en pacientes hospitalizados (8%; $p = 0,003$) (Tabla 3).

Asimismo, cuando se estratificaron por edad, RVH y VRS también fueron los virus más frecuentes, especialmente en menores de 2 años (Figuras 1 y 2). FluB y PIV fueron significativamente más frecuentes en los pacientes ambulatorios en todos los grupos etarios ($p = 0,003$ y $p = 0,004$, respectivamente).

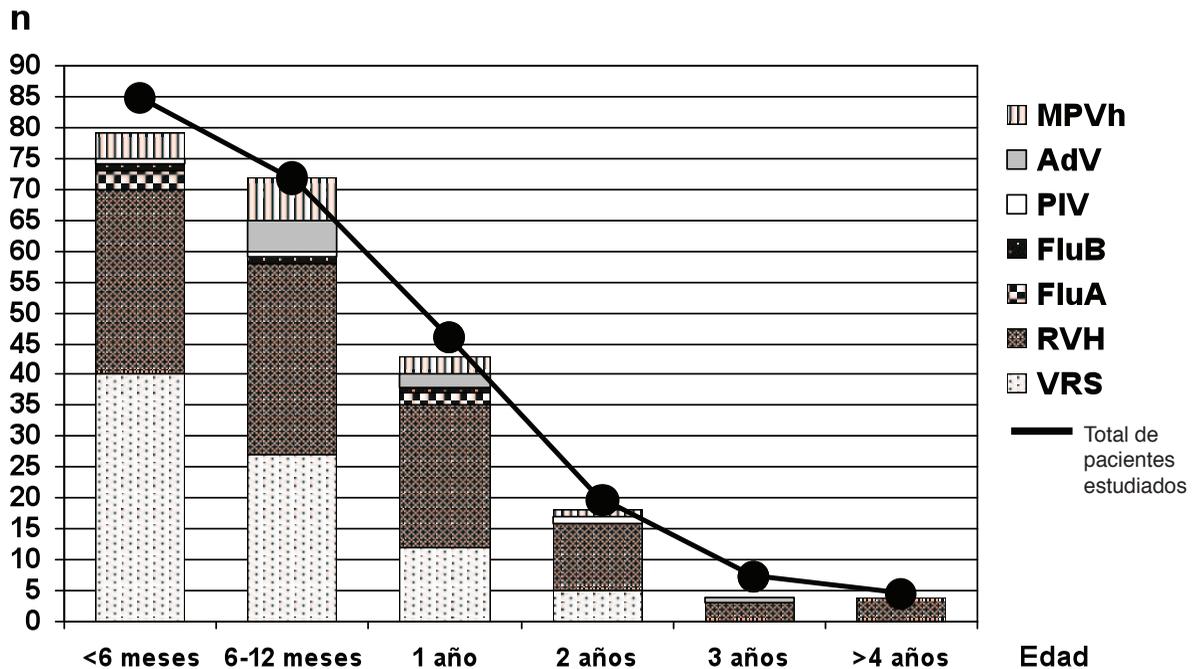
Si bien se observó circulación viral durante todo el año, la Figura 3 muestra que la mayor detección de virus ocurrió desde junio a septiembre de 2008 y en los meses de abril y mayo de 2009. El VRS se presentó principalmente en los meses invernales. El RVH fue más prevalente durante el otoño e invierno, pero sin llegar a desaparecer en los meses de primavera y verano.

La edad mediana para VRS en pacientes internados fue de 6 meses (rango 0 a 29 meses) y de 10 meses en pacientes ambulatorios (rango 1 a 49 meses) ($p = 0,002$). También se halló una diferencia significativa en la edad mediana para RVH entre los pacientes hospitalizados, de 9,5

meses (0 a 60 meses) contra los ambulatorios, de 16 meses (1 a 60 meses, $p= 0,02$). Asimismo, la edad mediana del total de pacientes con VRS

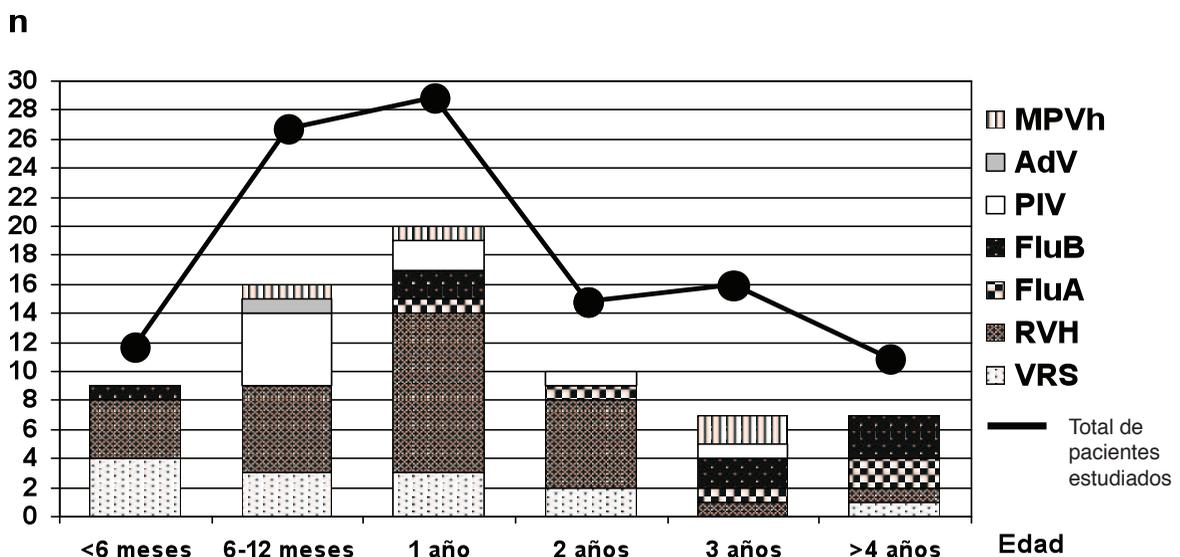
fue significativamente menor que la del total de pacientes con RVH (6 vs. 10 meses, $p < 0,001$). Los pacientes hospitalizados con VRS fueron sig-

FIGURA 1. Distribución viral en pacientes hospitalizados menores de 5 años con IRA, de acuerdo al grupo etario ($n= 235$)



MPVh: metapneumovirus humano; AdV: adenovirus; PIV: parainfluenza; FluB: influenza B; FluA: influenza A; RVH: rinovirus humano; VSR: virus respiratorio sincial.

FIGURA 2. Distribución viral en pacientes ambulatorios menores de 5 años con IRA de acuerdo al grupo etario ($n= 112$)



MPVh: metapneumovirus humano; AdV: adenovirus; PIV: parainfluenza; FluB: influenza B; FluA: influenza A; RVH: rinovirus humano; VSR: virus respiratorio sincial.

nificativamente menores que los pacientes hospitalizados con RVH (6 vs. 9,5 meses, $p < 0,001$), diferencia que no se observó en los ambulatorios (10 vs. 16 meses, NS).

Se encontró una asociación significativa en los niños menores de 2 años con infección por VRS con la hospitalización ($p = 0,01$), lo cual no se evidenció con RVH u otros virus respiratorios.

De los 25 pacientes que requirieron cuidados intensivos pediátricos, se realizó detección viral en 22 (88%). El virus más frecuentemente hallado fue el VRS (52%), seguido por RVH (48%). Se halló a ambos virus en coinfección en 3 pacientes. La mediana de edad fue de 3 meses. Sin embargo, en los pacientes con VRS la mediana de edad fue de 2 meses vs. 8 meses en los pacientes con RVH ($p = 0,02$). En 3 se detectó coinfección de VRS con RVH y en otros 3 no se obtuvo diagnóstico viral. Solo 7 niños (2%) requirieron asistencia ventilatoria mecánica y en todos se detectó la presencia de virus respiratorio. En 5 se detectó VRS y en los 2 restantes RVH.

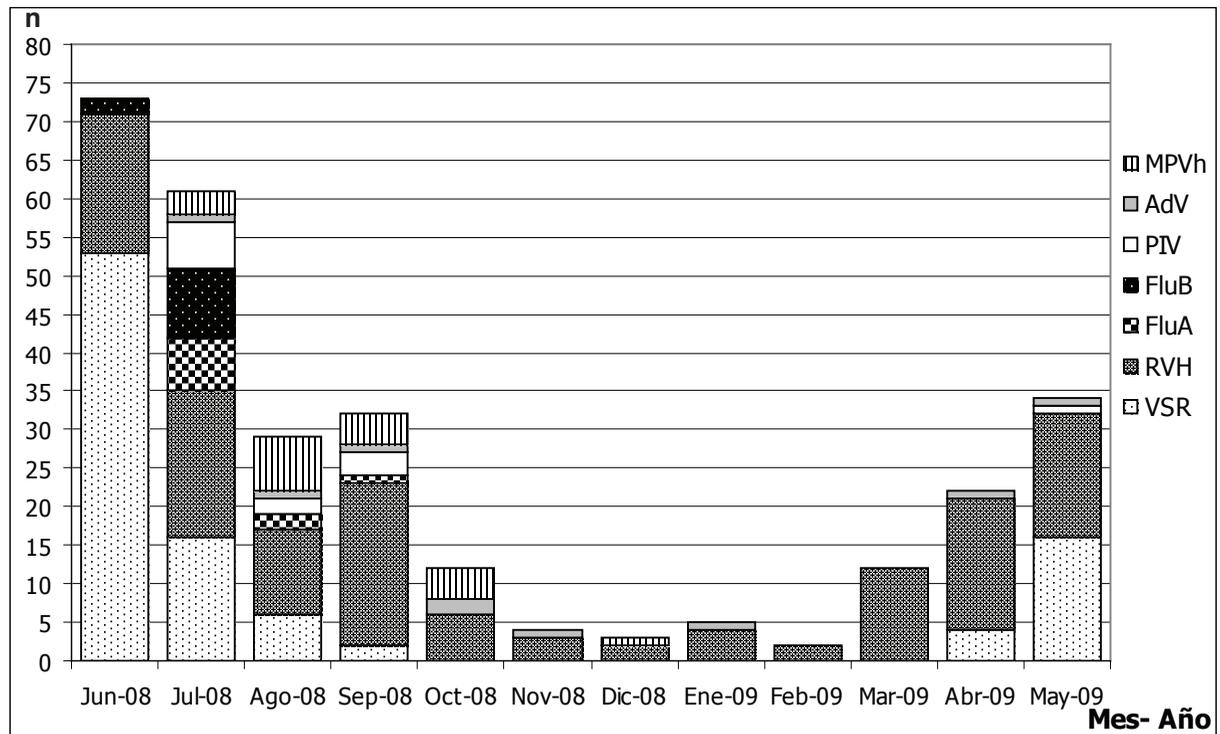
DISCUSIÓN

Este estudio, realizado en dos centros de Buenos Aires, es uno de los primeros en Argentina en describir la frecuencia de los virus clásicos y el estudio de los RVH como así también las características clínicas y epidemiológicas de niños menores de 5 años con IRA hospitalizados en comparación con ambulatorios. Estudios previos han determinado que la detección viral en hisopados nasofaríngeos es similar a la obtenida en aspirados nasofaríngeos.¹¹ Dado que aquellos son de mayor accesibilidad, se los ha utilizado en pacientes ambulatorios.

El diagnóstico virológico para los virus clásicos se realizó utilizando inmunofluorescencia. Se estudiaron todos los virus para los que se cuenta con monoclonales específicos. Por otro lado, la detección de RVH se realizó utilizando una RT-PCR en tiempo real dado que no existen anticuerpos monoclonales para los mismos.

La aplicación de métodos moleculares para el diagnóstico de RVH ha permitido ampliar el co-

FIGURA 3. Distribución anual de virus respiratorios en niños menores de 5 años con IRA, ambulatorios y hospitalizados. Período 1/6/2008-31/5/2009 (n= 254)



MPVh: metapneumovirus humano; AdV: adenovirus; PIV: parainfluenza; FluB: influenza B; FluA: influenza A; RVH: rinovirus humano; VSR: virus respiratorio sincial.

nocimiento de su epidemiología. Su prevalencia había sido ampliamente subestimada, dada la dificultad para su detección por métodos clásicos. Actualmente, se asocian los RVH no solo con IRA del tracto superior, sino también con IRA baja.¹²

Nuestros datos confirman la importancia y alta frecuencia de la infección por RVH durante los primeros años de la vida y su asociación con cuadros de IRAB. Hemos observado una alta frecuencia de RVH, similar a lo previamente reportado en otros países. Se documentó diagnóstico virológico en 35% de los pacientes (37% en hospitalizados y 31% en ambulatorios), cuando se estudiaron virus clásicos por inmunofluorescencia solamente. Este porcentaje aumentó a 73% cuando se incorporó el estudio de los RVH.

Publicaciones recientes han sugerido que los RVH, además de ser los más prevalentes, son los únicos virus que han demostrado hasta el momento una asociación significativa con exacerbaciones asmáticas en niños (OR 6,8).¹³ Asimismo, se ha hallado la presencia de RVH en pacientes con bronquiolitis,¹⁴ neumonía,¹⁵ EPOC,¹⁶ fibrosis quística¹⁷ y pacientes inmunocomprometidos, tanto en niños como en adultos. Miller y col.,¹⁸ demostraron que la historia familiar de atopía, especialmente en la madre, fue un factor de riesgo para presentar bronquiolitis grave en 630 niños pequeños hospitalizados y ambulatorios. No observamos que la atopía en el paciente o familiares de primer grado se haya asociado con mayor riesgo de hospitalización, pero el estudio no fue diseñado especialmente para ello, podría deberse a una falta de poder dado el escaso número de pacientes con estas características.

En nuestro estudio no pretendimos analizar la conducta frente a la utilización de antibióticos, ya sea porque algunos pacientes lo recibieron antes o después del ingreso al estudio. La conducta frente al resultado de la obtención de un virus respiratorio no fue uniforme, debido a la dispersión de médicos tratantes de dichos pacientes.

Con respecto al VRS, la mayoría de los niños menores de dos años han tenido contacto con este virus al menos una vez y las reinfecciones son frecuentes.¹⁹ El pico de incidencia y gravedad ocurre en niños entre 6 semanas y 6 meses de edad. Las manifestaciones clínicas varían según la edad y características clínicas e inmunológicas del niño.¹²⁰ Nuestros datos muestran coincidencias con la bibliografía.

Un estudio realizado en 5067 niños con IRA²¹ demostró que la prematurez y la edad temprana fueron factores de riesgo independientes para

hospitalización por VRS. En nuestro estudio, los pacientes hospitalizados fueron significativamente de menor edad que los ambulatorios, siendo la misma el único factor de riesgo significativo para mayor gravedad y hospitalización.

El virus detectado en tercer lugar fue el MPVh. Según las diferentes series publicadas, el MPVh es responsable de 1,5-10% de los casos de IRA.^{22,23} Encontramos una frecuencia de infección de 5,5% en toda la población estudiada, siendo el doble en los pacientes hospitalizados que en los ambulatorios. El 75% de los niños ambulatorios con MPVh presentó coinfección con otro virus respiratorio.

Otra de las características que diferencia nuestro estudio de otros publicados, es que ha sido realizado en una muestra de niños sanos, sin discriminar por antecedentes significativos de obstrucción bronquial recurrente o asma. La cohorte de Tucson ha demostrado que puede observarse obstrucción bronquial al menos una vez en el 49% de los niños sanos menores de 6 años.²⁴ García-García y col. describieron la etiología de las infecciones respiratorias en 539 niños hospitalizados menores de 14 años con sibilancias agudas y antecedentes de asma.²⁵ Los dividió en mayores y menores de 2 años de edad, encontrando una mayor incidencia de VRS en el grupo de niños pequeños y de RVH en los mayores. Otro estudio, realizado en Buenos Aires en 119 niños menores de 3 años hospitalizados con hipoxemia y antecedentes de sibilancias recurrentes,²⁶ encontró mayor frecuencia de VRS que RVH, y que los pacientes con RVH eran significativamente mayores que los que tuvieron VRS. Cuando evaluamos la presencia de obstrucción bronquial recurrente en nuestro estudio, observamos que la IRA se asoció con mayor riesgo para hospitalización en esta población.

No hallamos diferencias entre ambos grupos con relación al tabaquismo pasivo, pero el estudio no fue diseñado especialmente para ello, con lo cual los datos se registraron exclusivamente por interrogatorio. Es llamativa la baja frecuencia registrada en ambas poblaciones, lo que no descarta que la falta de diferencias se deba al pequeño tamaño de la muestra.

Hallamos una frecuencia de hospitalización en unidad de cuidados intensivos pediátricos ligeramente superior al 10%. En ellos, los únicos virus detectados fueron VRS y RVH. Estas características son similares a trabajos previamente reportados.²⁷

Una de las debilidades de nuestro trabajo fue no estudiar la presencia de bocavirus (BoV) ni coronavirus. Las infecciones por BoV difieren del

resto de las infecciones respiratorias al menos en un aspecto: la elevada frecuencia con la que coinfectan con otros virus respiratorios. García-García y col. detectaron que el 75% de las muestras positivas para BoV, también presentaban coinfección con otro virus respiratorio.²⁸ Coincidentemente, un estudio previo realizado en 197 pacientes menores de 5 años con IRA en el Hospital Universitario CEMIC, detectó BoV en el 17% de las muestras, y en el 59% de los casos se lo halló en coinfección, especialmente con VRS.²⁹ Sin embargo, numerosos trabajos coinciden en que es muy complejo demostrar causalidad en los pacientes con IRA positivos para BoV con la clínica de infección respiratoria.^{30,31}

CONCLUSIONES

La utilización de técnicas de diagnóstico virológico clásico y molecular permitió identificar agentes etiológicos en la gran mayoría de los pacientes con IRA hospitalizados y en más de la mitad de los ambulatorios. La incorporación de la RT-PCR para identificación de RVH contribuyó en gran medida al incremento del diagnóstico viral. El RVH y el VRS fueron los virus más frecuentemente detectados.

La bronquiolitis fue causa de internación en 174/201 (86,5%) niños y la neumonía, de 33/39 (84,6%) niños. La circulación viral se observó durante todo el año, principalmente durante los meses de otoño e invierno.

En pacientes ambulatorios se observó mayor diversidad en los virus detectados.

En los pacientes hospitalizados, la mediana de internación se encontró dentro de los rangos esperados, y un escaso porcentaje requirió cuidados intensivos.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado con el subsidio PICT 2006-650, otorgado por la Agencia Nacional de Promoción Científica (ANPCYT), cuya Investigadora Responsable es la Dra. Marcela Echavarría.

Se agradece a los médicos de planta, médicos residentes, kinesiólogos y enfermeros, por su colaboración en el reclutamiento de pacientes y la toma de muestras respiratorias; a la Sra. Carmen Ricarte y Lic. Beatriz Ebekian, técnicas de CONICET, por la asistencia técnica, a la Sra. Mónica Monteavaro por recepción de muestras, al Dr. Jorge López Camelo y su equipo por el asesoramiento estadístico. Se agradece asimismo al Dr. Juan Sciarrota, Jefe de Pediatría del Sanatorio Mater Dei, por la tarea facilitadora ante el Comité de

Ética del Sanatorio, y todo lo relacionado con los aspectos operativos del estudio. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, et al. Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005;352:1749-59.
2. Avila MM, Carballal G, Salomon H, et al. Etiología de las infecciones agudas del tracto respiratorio inferior en niños menores de 5 años en la Ciudad de Buenos Aires. *Infect Microbiol Clin* 1990;2(2):6-17.
3. Bossio JC, Arias SJ. Mortalidad infantil en la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 1999;99:481-576.
4. Vinelli NF, Mannucci C, Laba NI, del Vecchio L, et al. Consultas no urgentes al Departamento de Urgencias de un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(1):8-13.
5. Moreno L, Krishnan JA, Duran P, Ferrero F. Development and validation of a clinical prediction rule to distinguish bacterial from viral pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol* 2006;41(4):331-7.
6. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Comité Nacional de Neumonología, Subcomisión de Epidemiología, Comité Nacional de Infectología, Comité Nacional de Medicina Interna. *Arch Argent Pediatr* 2006;104(2):159-76.
7. Weissenbacher M, Carballal G, Avila M, Salomón H, et al. Etiologic and clinical evaluation of acute lower respiratory tract infections in young Argentinian children: an overview. *Rev Infect Dis* 1990;12 (8):S889-98.
8. Marcone D, Veyer D, Videla C, Ricarte C, et al. Different Reverse Transcription-PCR assays for Rhinovirus detection in respiratory samples from children in Buenos Aires, Argentina. *J Virol Meth* 2011. En prensa.
9. WHO. Technical bases for the WHO recommendations on management of pneumonia in children at first level health facilities. Geneva; 1991.
10. Brand P, Baraldi E, Bisgaard H, Boner A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32:1096-1110.
11. Abu-Diab A, Azzeh M, Ghneim R, Ghneim R, et al. Comparison between pernasal flocked swabs and nasopharyngeal aspirates for detection of common respiratory viruses in samples from children. *J Clin Microbiol* 2008;46(7):2414-17.
12. Cheuk DK, Tang IW, Chan KH, et al. Rhinovirus infection in hospitalized children in Hong Kong: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:995-1000.
13. Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD, et al. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:314-21.
14. Miller EK, Khuri-Bulos N, Williams JV, Shehabi AA, et al. Human rhinovirus C associated with wheezing in hospitalised children in the Middle East. *J Clin Virol* 2009;46:85-9.
15. Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:293-98.
16. Hudy MH, Traves SL, Wiehler S, et al. Cigarette smoke modulates rhinovirus-induced airway epithelial cell chemokine production. *Eur Respir J* 2010;35:1256-63.
17. Wat D, Gelder C, Hibbitts S, et al. The role of respiratory viruses in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008;7:320-8.
18. Miller EK, Kathryn E, Williams JV, et al. Host and viral factors associated with severity of human rhinovirus-associated infant respiratory tract illness *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(4):883-91.

19. Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1991;163:693-8.
20. Piippo-Savolainen E, Korppi M. Wheezy babies-wheezy adults? Review on long-term outcome until adulthood after early childhood wheezing. *Acta Paediatr* 2008;97:5-11.
21. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2009;360:588-98.
22. Galiano M, Videla C, Puch SS, Martínez A, et al. Evidence of human metapneumovirus in children in Argentina. *J Med Virol* 2004;72(2):299-303.
23. Galiano M, Trento A, Ver L, Carballal G, et al. Genetic heterogeneity of G and F protein genes from Argentinean human metapneumovirus strains. *J Med Virol* 2006;78(5):631-7.
24. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
25. García-García ML, Calvo C, Falcón A, et al. Role of emerging respiratory viruses in children with severe acute wheezing. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:585-91.
26. Maffey AF, Venialgo CM, Barrero PR, Fuse VA, et al. Nuevos virus respiratorios en niños de 2 meses a 3 años con sibilancias recurrentes. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(4):302-9.
27. Frobert E, Escuret V, Javouhey E, et al. Respiratory viruses in children admitted to hospital intensive care units: evaluating the CLART(R) pneumovir DNA array. *J Med Virol* 2011;83(1):150-5.
28. García-García ML, Calvo Rey C, Pozo Sánchez F, et al. Infecciones por bocavirus humano en niños españoles: características clínicas y epidemiológicas de un virus respiratorio emergente. *An Pediatr (Barc)* 2007;67:212-9.
29. Cartamil S, Suarez A, Pascutto, Ricarte C, et al. Estudio de dos nuevos virus respiratorios en población pediátrica con infección respiratoria aguda: el metapneumovirus (MPVh) y el bocavirus (hBoV). *Rev Argent Microbiol* 2008;(40):78. (Resumen de posters).
30. Zheng LS, Yuan XH, Xie ZP, et al. Human bocavirus infection in young children with acute respiratory tract infection in Lanzhou, China. *J Med Virol* 2010;82(2):282-8.
31. Allander T. Human bocavirus. *J Med Virol* 2008;41(1):29-33.