

AISLAMIENTO E IDENTIFICACIÓN DE AGENTES VIRALES EN NIÑOS CON INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS

Marisabel Álvarez Camacho (*), María Teresa Márquez Berrios (*), Beatriz Cáceres (**)

RESUMEN:

Introducción: Las infecciones respiratorias agudas de etiología viral ocupan el primer lugar de morbilidad en la población pediátrica a nivel mundial. El propósito de este estudio fue identificar los virus respiratorios como agentes etiológicos de estas infecciones en los niños que consultaron al Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Caracas.

Métodos: Se incluyeron pacientes entre 0 y 11 años que consultaron por infecciones respiratorias agudas. Se realizó encuesta epidemiológica y clínica y se tomaron las muestras (hisopado nasofaríngeo) para identificación y aislamiento de los virus respiratorios (influenza A y B, para influenza 1, 2, y 3, adenovirus y virus sincitial respiratorio) por inmunofluorescencia y cultivo.

Resultados: Durante 7 años se evaluaron 583 niños, el estudio virológico fue positivo en 83 pacientes (14,2 %) correspondiendo 72,3% al virus para influenza 1, 15,7% virus influenza A, 6% influenza B, 4,8% adenovirus y 1,2% al virus para influenza 3.

Conclusiones: Los hallazgos coinciden con la epidemiología en el país para el período del estudio. Se demostró la circulación de los virus para influenza 1 y 3, influenza A y B y adenovirus.

Palabras clave: infección respiratoria aguda, aislamiento viral, identificación viral, virus respiratorios, "IRA" en niños.

SUMMARY:

Introduction: Respiratory viral infections are the first cause of morbidity in children worldwide. The purpose of this study was to know the viral etiology of acute respiratory infections in the Pediatric Department of the "Hospital Universitario de Caracas".

Methods: We investigated children 0-11 years with acute respiratory infections for viral etiology. The diagnosis was made by identification of respiratory viruses from nasopharyngeal swab (influenza A and B, parainfluenza 1, 2, and 3, adenovirus and respiratory syncytial virus) by immunofluorescence and culture.

Results: 583 patients were investigated. Respiratory viruses were detected in 14,2 % cases, with parainfluenza type 1 virus the most commonly detected (72, 3%), followed by influenza A 15,7%, influenza B 6%, adenovirus 4,8% and parainfluenza 3 1,2%.

Conclusions: The virology results were similar to the epidemiological reports of the Health Services during the period of the investigation. It was demonstrated the circulation of parainfluenza viruses 1- 3, influenza A and B and adenoviruses.

Key words: acute respiratory infections, viral isolation, viral identification, respiratory viruses, "ARI" in children.

INTRODUCCIÓN:

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) constituyen las enfermedades más comunes en todas las edades a nivel mundial (1, 2). Son la causa más frecuente de ausentismo escolar y comprenden entre 40-60% de las consultas pediátricas y entre 20-40% de las hospitalizaciones en menores de cinco años en la mayoría de los países en desarrollo (2-4). En países desarrollados, la neumonía causa entre 1-3% de las defunciones en menores de 5 años, mientras que este porcentaje se eleva a 10-25% en países en desarrollo (3).

En Venezuela, según estadísticas del Ministerio de Salud, las IRA constituyen la primera causa de consulta, reportándose un 56,89% para la semana 50 del año 2006 (5). En el año 2004 las neumonías ocuparon la cuarta causa de muerte

en niños menores de 1 año con 4,62% y el tercer lugar en el grupo de 1 a 4 años con 12,95% (6).

Los virus constituyen los agentes etiológicos predominantes en las IRA, tanto en niños como en adultos, en países en desarrollo o industrializados. Estos virus respiratorios (VR) incluyen el virus sincitial respiratorio (VSR), influenza (Flu) A, B y C, parainfluenza (PIV) 1,2,3 y 4, adenovirus (ADV), rinovirus, coronavirus, metapneumo virus humano (hMPV), SARS (severe acute respiratory syndrome) y coronavirus (SARS-CoV) (7).

Los rinovirus tienen distribución mundial, constituyen la principal causa del resfriado común (4,8). Los coronavirus constituyen la segunda causa de resfriado común, con síntomas similares a los rinovirus. Las infecciones asintomáticas son comunes (1,4,7).

El VSR constituye la causa principal de hospitalización en lactantes con enfermedad del tracto respiratorio. Puede manifestarse como una enfermedad leve de vías aéreas altas hasta un cuadro de bronquiolitis o neumonía grave (4,7).

Los adenovirus son responsables del 5% de los casos de IRA en menores de 4 años. Pueden causar faringitis, conjuntivitis, laringotraqueobronquitis, bronquiolitis, síndrome tipo pertussis y neumonía. Está asociado con hospitalizaciones prolongadas, admisión a cuidados intensivos, infecciones

(*) Profesor Agregado. Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Caracas, "Escuela Luis Razetti", Facultad de Medicina, UCV.
 (**) Médico Microbiólogo. Sección de Aislamiento Viral. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel".
 Dirección de Correspondencia: Dra. Marisabel Álvarez y/o Dra. María Teresa Márquez, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Caracas, piso 9.
 Dra. Marisabel Álvarez, malvarezc@cantv.net
 Dra. María Teresa Márquez, malcanta@cantv.net
 Instituciones participantes: Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Caracas (Escuela Luis Razetti- Facultad de Medicina UCV). Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

nosocomiales y muerte. En contraste con otros VR, la infección por adenovirus no está limitada al tracto respiratorio y puede afectar otros órganos como tracto gastrointestinal, corazón y sistema nervioso central (4,7,9).

Los virus parainfluenza en general causan enfermedad leve. El 80% de los niños se infecta por parainfluenza 3 antes de los 4 años, la mayoría en forma asintomática. Los tipos 1, 2 y 3 ocasionan IRA altas y bajas, se reconocen como los principales agentes causales de laringotraqueítis aguda y pueden causar neumonías y bronquiolitis mientras que el tipo 4 es aislado con poca frecuencia y rara vez se ha asociado con enfermedad severa (4,7).

Los virus influenza A y B pueden causar enfermedad subclínica o síntomas leves. Los cuadros clínicos más comunes incluyen enfermedad febril, infección respiratoria alta y otitis media. Los niños menores de 2 años son más susceptibles a las complicaciones y presentar neumonía, croup, bronquiolitis y sepsis (7,10-12). La infección por influenza A se presenta en forma de epidemias. La causa fundamental es la continua aparición de cepas antigénicamente diferentes, las cuales desconocen la inmunidad de los individuos y causan enfermedad en personas de todas las edades, incluyendo pandemias a intervalos irregulares e impredecibles. Actualmente se describe el riesgo de la aparición súbita de un nuevo subtipo de virus de influenza, producto de la mutación del subtipo H5N1 del virus de influenza aviar, convirtiéndose en una forma altamente infecciosa para los humanos, diseminándose fácilmente de persona a persona y causando enfermedad severa con mortalidad muy elevada (7,10-12).

Los metapneumovirus humanos fueron identificados como causa de enfermedad respiratoria en el año 2001. Las manifestaciones clínicas son indistinguibles de aquellas provocadas por los VR clásicamente conocidos. Puede causar desde infección asintomática, catarro común, croup, bronquiolitis, hasta neumonía complicada. Su circulación en Latinoamérica fue demostrada en 2004 por Galiano et al en Argentina (7,13).

En Noviembre de 2002, los primeros reportes de una neumonía atípica fueron informados desde la provincia de Guangdong, China. En menos de 1 año más de 8000 pacientes, principalmente adultos de 26 países fueron diagnosticados con SARS. El agente etiológico del SARS es un coronavirus que circula en animales el cual no había infectado al ser humano previamente. En adultos la mortalidad alcanza 50% (7,12).

A pesar de la elevada frecuencia de las IRA, la etiología no es bien conocida, menos aún en aquellos casos en los que la evolución es benigna y auto-limitada. Los porcentajes de identificación viral varían entre 17 y 44% en menores de 5 años (4). A nivel mundial se han reportado diversos estudios sobre los agentes virales como causa de IRA, encontrándose en su mayoría al VSR como el agente etiológico más fre-

cuente. (9,14-23). Sin embargo, estudios más recientes donde se incluye el diagnóstico por técnica de PCR de rinovirus y coronavirus, reportan al rinovirus como el agente etiológico más frecuente. (8,24-26). En Venezuela se han realizado estudios aislados de VR que reportan porcentajes variables de casos positivos que van desde 21% hasta 75%, así como diversidad en los virus aislados con mayor frecuencia (27-30).

Consideramos importante la vigilancia continua de VR, pues brinda un mayor conocimiento en relación a la circulación y comportamiento epidemiológico de las IRA, permitiendo optimizar las estrategias, para el control de estas enfermedades de alto impacto en la población infantil.

Por este motivo, en este estudio hemos propuesto Identificar los VR como agentes etiológicos de las infecciones respiratorias agudas y caracterizar epidemiológica y clínicamente a los pacientes que consultaron por IRA.

MÉTODOS:

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo en el periodo comprendido entre octubre de 1.999 y agosto de 2.006 en el Departamento de Pediatría del Hospital Universitario de Caracas (HUC). Previa aprobación por el Departamento de Pediatría y el Comité de Ética del HUC se procedió a iniciar el estudio. Se incluyeron pacientes con edades comprendidas entre 0 y 11 años + 11 meses que acudieron a la Emergencia de Pediatría, con síntomas respiratorios en las primeras 72 horas de evolución. Se excluyeron los pacientes que tenían más de 72 horas de evolución, con rinorrea purulenta o con contenido hemorrágico.

Se diagnosticó IRA cuando el niño presentaba al menos uno de los siguientes síntomas: rinorrea, tos, dolor de garganta, taquipnea o dificultad respiratoria. Un nuevo episodio era definido cuando el niño estaba libre de síntomas por 2 días (31). Se consideró fiebre la temperatura rectal $> 38^{\circ} \text{C}$. Se consideró taquipnea: según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (32): 0-1 mes: > 60 respiraciones por minuto, 2m-11 meses: > 50 respiraciones por minuto, 1-5 años: > 40 respiraciones por minuto, > 5 años: > 30 respiraciones por minuto.

A su vez, las IRA fueron divididas según la Clasificación Internacional de Enfermedades (33):

Infección Respiratoria Alta: rino-faringitis (resfriado común), sinusitis, faringitis, amigdalitis, laringitis, traqueítis, laringotraqueítis, epiglotitis.

Infección Respiratoria Baja: bronquitis, bronquiolitis, neumonía.

Se elaboró un instrumento para la recolección de datos que incluían datos personales, antecedentes epidemiológicos, historia socioeconómica, inmunizaciones, manifestaciones clínicas y exámenes de laboratorio. Se realizó entrevista y examen físico a los pacientes seleccionados, llenando la ficha correspondiente. Para la clasificación socioeconómi-

ca se utilizó el método de Graffar Modificado por Méndez Castellanos.

Previo consentimiento por parte de los padres o representantes, se procedió a tomar la muestra (hisopado nasal) y se envió en conjunto con la encuesta epidemiológica a los Departamentos de Epidemiología y Virología del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" (INH "RR"). La recolección de datos y la toma de muestras fueron realizadas por residentes del post-grado de Pediatría y Puericultura y estudiantes de Medicina de sexto año, entrenados y supervisados por las autoras.

Se tomaron muestras de secreción nasal, utilizando un hisopo, contenido en un tubo estéril de plástico con estabilizador (Virocult R Medical Wire & Equipment Co. Ltd., Corsham, Wilts, England) para estudiar la presencia de adenovirus, influenza A y B, virus sincitial respiratorio y para influenza 1, 2, 3. Los kits de recolección (Virocult R) fueron conservados en la nevera (+2°C a +8°C) hasta el momento de su utilización.

Las muestras fueron transportadas manteniendo la cadena de frío; algunas inmediatamente después de la toma de la misma y otras fueron refrigeradas en nevera a +2°C a +8°C por un tiempo máximo de 72 horas y enviadas a la sección de Aislamiento Viral del INH "RR" para su procesamiento.

La identificación y aislamiento de los virus respiratorios se realizó según el protocolo del INH "RR" (34). La detección rápida se realizó con una alícuota de cada muestra, empleando la prueba de detección de antígeno por la técnica de Inmunofluorescencia Directa, utilizando anticuerpos monoclonales de la casa Chemicon International, CA, USA para la determinación de los virus para influenza 1,2,3, influenza A y B, adenovirus y virus sincitial respiratorio. Para el aislamiento viral, otra alícuota de cada muestra preparada según protocolo estándar establecido por la OMS fue inoculada en medios de cultivos celulares: MDCK para influenza A-B y para influenza 1,2,3 y Hep-2 para el VSR y adenovirus. Luego fueron incubados por 12 a 15 días. Al detectarse el efecto citopático, la identificación del virus fue confirmada mediante inmunofluorescencia directa. Una muestra fue informada positiva cuando se detectó un virus en la inmunofluorescencia, en el cultivo o en ambos. Los antígenos de envoltura hemaglutinina y neuraminidasa (H y N) del virus influenza A fueron caracterizados por la técnica de Hemoaglutinación e Inhibición de la Hemoaglutinación (HI-HIA). Una vez realizada la caracterización de las cepas aisladas en el INH "RR" se enviaron al Laboratorio de Referencia de Influenza de la Organización Mundial de la Salud en el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en Atlanta, para evaluar su compatibilidad con las cepas de la vacuna de cada año.

Se tabularon los datos y se realizó el cómputo de los mismos utilizando el programa Microsoft Excel. El método estadístico utilizado para comparar las características epide-

miológicas del grupo estudiado fue chi cuadrado (X^2). Se consideró significativa $p < 0,05$.

RESULTADOS:

Durante el período del estudio se incluyeron 583 niños; 55,92% del sexo masculino y 44,08% del sexo femenino. En la distribución por edades se destaca que la mayoría (52,32%) eran menores de 1 año, mientras que sólo 47 niños (8,06%) pertenecían al grupo mayor o igual a 5 años ($X^2 = 464,6$ $p = 0,0000$) (Cuadro 1). El 23% de los lactantes menores de 6 meses recibía lactancia materna exclusiva y el 40,99% del total de los niños estudiados vivían con un familiar fumador. De los 583 pacientes incluidos, 385 (66,03%) se atendieron ambulatoriamente, 408 pacientes (70%) pertenecían a los grupos IV y V según la clasificación socioeconómica de Graffar, en su mayoría procedentes del Distrito Capital 491 (68,7%). La mayoría de los pacientes consultaron durante los meses de octubre a enero (46,49%), mientras que para los cuatrimestres de febrero a mayo y de junio a septiembre se reportaron 29,84% y 23,67% pacientes respectivamente ($X^2 = 48,7$ $p = 0,0000$) (Cuadro 1).

Cuadro 1.: Características epidemiológicas del grupo estudiado (n=583)

Edad ($X^2=464,6$; $P=0,0000$)	0-11 meses	305 (52,3%)
	12-23 meses	118 (20,24%)
	2-4 años	113 (19,38%)
	≥ 5 años	47 (8,06 %)
Sexo ($X^2=2,9$; $P=0,089$)	Masculino	326 (55,92 %)
	Femenino	257 (44,08 %)
Distribución mensual ($X^2= 48,7$ $P=0,0000$)	octubre-enero	271 (46,49 %)
	febrero-mayo	174 (29,84 %)
	junio-septiembre	138 (23,67 %)

Con relación al diagnóstico clínico, se reportaron 402 casos de infecciones respiratorias altas (68,9%) y 181 infecciones respiratorias bajas (31,1%).

De un total de 583 muestras tomadas, el diagnóstico etiológico fue positivo en 83 casos (14,2%), correspondiendo en su mayoría, 60 casos (72,3%) al virus parainfluenza 1. Se identificó influenza A en 13 pacientes (15,7%), influenza B en 5 casos (6%), adenovirus en 4 casos (4,8%) y parainfluenza 3 en 1 paciente (1,2%). No se reportaron infecciones por VSR, ni coinfecciones o infecciones mixtas. (Figura 1 y Cuadro 2). La incidencia anual para todos los virus respiratorios estudiados fue más alta en el año 2000 con 24 casos positivos (26,4%) (Cuadro 2).

De un total de 83 casos positivos, la mayoría eran

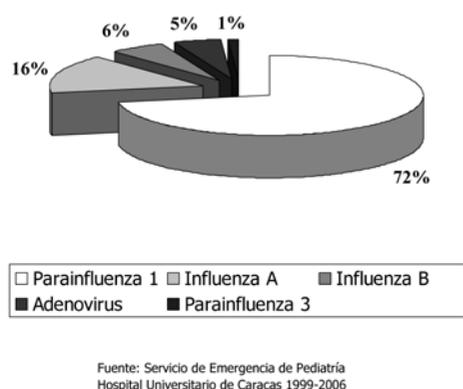


Figura 1. Detección de virus respiratorio n=38

Cuadro 2: Identificación viral en niños con infección respiratoria aguda por año (n= 83)

AÑO	n	P1* n (%)	P3† n (%)	Influenza A n (%)	Influenza B n (%)	Adenovirus n (%)	Aislamiento + n	%
1999	71	11	0	2	0	0	13	18,3
2000	91	23	0	1	0	0	24	26,4
2001	103	15	0	0	0	0	15	14,6
2002	38	7	0	0	0	0	7	18,4
2003	82	3	0	1	0	0	4	4,9
2004	40	0	0	0	1	1	2	5
2005	80	0	0	2	0	0	2	2,5
2006	78	1	1	7	4	3	16	20,5
TOTAL	583	60 (72,3)	1 (1,2)	13 (15,7)	5 (6)	4 (4,8)	83	14,2

*Virus parainfluenza 1, † Virus parainfluenza 3

Cuadro 3: Características epidemiológicas de los casos positivos (n=83)

Edad (X ² = 62,8, p= 0,0000)	0-11 m	42 (50,6 %)
	12-23m	17 (20,5 %)
	2-4 años	17 (20,5 %)
	≥ 5 años	7 (8,5%)
Sexo (X ² = 0,62,8, p= 0,44)	Masculino	47 (56,6 %)
	Femenino	36 (43,4 %)
Procedencia		X ² = 0,5
	Distrito Capital	63 (75,9 %)
	Miranda	13 (15,7 %)
	Vargas	1 (1,2 %)
	No precisado	6 (7,3 %)

menores de 1 año (50,6%), del sexo masculino (56,63%) y procedentes del Distrito Capital (Cuadro 3). El número de pacientes con diagnóstico de IRA y con virus identificado varió durante los meses del estudio; 47 % de los casos positivos (n=39) ocurrieron durante los meses de octubre a enero, 33,7% (n=28) durante febrero a mayo y 19,3 % (n=16) de junio a septiembre.

El virus parainfluenza 1 fue identificado en 60 pacientes (72,3%), en su mayoría (35 casos) durante los meses de octubre a enero. Se demostró su circulación en la mayoría de los años del estudio (Cuadro 2).

El virus influenza A fue identificado en 13 casos (15,7%), circuló en los años 1999, 2000, 2003, 2005 y 2006, en su mayoría (53,65%) en el año (Cuadro 2), y durante los meses de febrero a mayo. Todos los casos de Influenza A correspondieron al subtipo H3N2.

El virus influenza B fue identificado en un total de 5 casos (6%), sólo se identificó en los años 2004 y 2006 (Cuadro 2), con distribución similar en los cuatrimestres octubre a enero y febrero a mayo.

El adenovirus también se identificó sólo en los años 2004 y 2006, con un total de 4 casos (4,8%), 3 de los cuales ocurrieron en el período de febrero a mayo (Cuadro 2).

El diagnóstico clínico más frecuente en niños con identificación viral positiva fue rino-faringitis con 60 casos (72,3%), seguido de neumonía con 12 casos (14,5%) (Cuadro 4). La distribución de los virus

aislados, así como la ocurrencia de rino-faringitis y neumonía fue similar en todos los grupos etarios.

Al relacionar el diagnóstico clínico y el agente viral, tenemos que el virus parainfluenza 1 estuvo presente tanto en IRA altas y bajas, fue el agente causal de todas las neumonías, así como la mayoría de las bronquiolitides (7 de 8 casos). Los virus influenza B y adenovirus fueron identificados sólo en rino-faringitis, y todos los casos de influenza A correspondieron a rino-faringitis, excepto 1 caso en el que se diagnosticó bronquiolitide (Cuadro 4).

En cuanto a las manifestaciones clínicas de los casos positivos (n=83) tenemos que la más frecuente fue tos con 73 casos (87,95%), seguida de fiebre y rinorrea con 63 (75,92%) y 60 (72,28%) casos respectivamente, independientemente del virus identificado.

Cuadro 4: Diagnóstico clínico en relación con los virus identificados

		P1*	P3†	Influenza A	Influenza B	Adenovirus
Rinofaringitis	60 (72,3 %)	38	1	12	5	4
LTB	1 (1,2 %)	1	0	0	0	0
Bronquiolitis	8 (9,6 %)	7	0	1	0	0
Neumonía	12 (14,5 %)	12	0	0	0	0
Neumonía AL	2 (2,4 %)	2	0	0	0	0
Total	83 (100 %)	60	1	13	5	4

Virus parainfluenza 1, † Virus parainfluenza 3.

LTB: laringotraqueobronquitis; Neumonía AL: neumonía a febril del lactante

DISCUSIÓN:

Los VR son los agentes etiológicos más frecuentes de las IRA. Sin embargo, a pesar de su importancia, existen pocos trabajos publicados sobre la ocurrencia de los mismos en Venezuela.

Durante los 7 años del estudio, el diagnóstico virológico fue positivo en 14,2% de los pacientes, similar a lo reportado durante el mismo período en el INH "RR", donde se procesan las muestras a nivel nacional (5,35,36). En Venezuela, estudios similares realizados entre los años 1991 y 1997 reportaron mayores porcentajes de casos positivos, entre 21,37% y 75% (27-30).

En trabajos publicados a nivel mundial se describen porcentajes variables que van desde 30% hasta 64% de casos positivos de identificación de VR, utilizando la técnica de inmunofluorescencia sola o con cultivo para VSR, para influenza 1,2,3, adenovirus e influenza A y B (15-20). Estos estudios incluyeron principalmente niños con IRA bajas, lo cual difiere del presente trabajo, en el cual el mayor porcentaje de casos correspondió a IRA altas, y como está descrito, los rinovirus y los coronavirus constituyen los agentes etiológicos más frecuentes de las mismas, con porcentajes que van entre 10-40% y 20% respectivamente (37-39). Sin embargo, la técnica de aislamiento de estos virus no está disponible en el país, por lo que no se investigaron. Adicionalmente, influyen otros aspectos como el tipo de muestra utilizada; en el presente estudio fue obtenida por hisopado nasal, mientras que en los trabajos señalados anteriormente emplearon el aspirado nasofaríngeo. Si bien es cierto que la técnica de hisopado es sencilla y de fácil aceptación por parte de los padres y niños, se considera el aspirado nasofaríngeo la muestra clínica de elección para obtener los aislamientos de los VR, ya que contiene un mayor número de células infectadas (40,41)

A pesar de esto, debido a que no se han publicado estudios comparativos que demuestren la superioridad de un

método sobre otro (hisopado versus aspirado), las decisiones generalmente dependerán de la conveniencia, costo y familiaridad del operador con la técnica (42). La OMS en las guías de vigilancia epidemiológica para el virus influenza recomienda la toma de la muestra, bien sea por aspirado nasofaríngeo o por hisopado nasal (43,44).

El virus aislado con mayor frecuencia fue para influenza 1 con 72,3%, seguido por influenza A con un 15,7%. El mayor número de casos positivos fue en el año 2006, coincidiendo con la época de alerta por epidemia de influenza aviar por lo cual se incrementó la vigilancia de los VR. Estos datos son similares

a lo reportado por la División de Epidemiología del INH "RR" durante el período del estudio (5,35,36).

Estudios en Venezuela reportan diversidad en los virus aislados. En el HUC en el año 1991 se reportó influenza A como el virus más frecuente en IRA altas (29), mientras que durante 1999-2000 fue para influenza 1, tanto en IRA altas como en las bajas (30). En el Hospital Elías Toro en 1995-96 se detectó al VSR como el más común con 21%, seguido de influenza A 7%, para influenza 1 1,4% y adenovirus 1,4% (27) mientras que en el Hospital Leopoldo Manrique Terrero, en 1996 se reportó VSR como el más común con 56%, seguido de adenovirus 15%, para influenza 12% e influenza 7% (28).

En los años 1996 y 1997, el INH "RR" reportó circulación de todos los virus respiratorios investigados; VSR, adenovirus, para influenza 1, 2 y 3, influenza A y B siendo el VSR el más frecuente con un 30,44% (45). Durante 1997 y 2004 en Colombia circuló VSR con 62% e influenza 28% (46).

Estudios publicados en otros países latinoamericanos Paraguay, Brasil, México, Chile, Uruguay y Argentina, en los cuales utilizan la técnica de IF y cultivo para influenza A y B, para influenza, VSR y adenovirus en IRA bajas, reportan al VSR como el agente etiológico más común (14-20). A pesar de la elevada frecuencia del VSR reportada en la literatura, durante los 7 años del presente estudio no se aisló el mismo. Es importante señalar que el VSR es muy lábil, por lo cual requiere una inoculación rápida en el medio de cultivo sin someter a la muestra a cambios de temperatura durante el transporte (41).

Estudios más recientes realizados en Inglaterra y Australia, donde se investigan adicionalmente los rinovirus y coronavirus utilizando técnica de PCR, concluyen que los rinovirus son los agentes etiológicos más comunes con porcentajes de casos positivos entre 46% y 48,5% respectivamente (24-25). En Nueva Zelanda, Jennings y colaboradores evaluaron la utilidad de la PCR en comparación con la IF y cultivo para la identificación de VR, encontrándose 87% de

casos positivos utilizando la técnica de PCR y sólo 21% de casos positivos utilizando detección de antígenos y cultivo. Estos hallazgos coinciden con la literatura, donde se describe que los métodos basados en PCR incrementan la sensibilidad en la detección de los VR, así como son útiles para identificar otros virus (rinovirus, enterovirus, coronavirus) que no son diagnosticados por los métodos convencionales (26).

Consideramos que la información obtenida en este trabajo es de utilidad para conocer la etiología y dinámica de las IRA en nuestra población. Se confirma la circulación de los Virus parainfluenza 1 y 3, adenovirus e influenza A y B durante el período del estudio, siendo el parainfluenza 1 el más común. La mayoría de los pacientes que consultaron eran menores de un año, y consultaron durante los meses más fríos (octubre a enero).

Las IRA altas fueron más frecuentes, siendo causadas por diversos virus, mientras que en las IRA bajas predominó el virus para influenza 1. Los virus influenza A y B y adenovirus se presentaron principalmente como agentes etiológicos de rinoфаринgitis, mientras que el virus para influenza 1 fue positivo tanto en IRA altas como bajas, lo cual coincide con lo señalado en la literatura; las manifestaciones clínicas de los VR son similares, por lo que cada virus puede causar diferentes síndromes clínicos (3,39)

Como fue mencionado previamente, se considera que el aspirado nasofaríngeo es la muestra clínica de elección para obtener los aislamientos de los VR, por lo que recomendamos utilizarla en trabajos futuros. Igualmente, de las condiciones en que se realice la toma, manipulación y transporte de la muestra dependerá también el éxito de los resultados de laboratorio. Por lo tanto, se debe optimizar la conservación y el tiempo de envío al laboratorio para su procesamiento. También sugerimos la implementación de procedimientos de análisis molecular basado en PCR que permitirían incrementar la sensibilidad para la detección de VR, así como investigar rinovirus y coronavirus.

Finalmente, recomendamos la creación de Centros Centinelas para la Vigilancia continua de VR que permita obtener información sobre los virus que circulan en el país, realizar el diagnóstico oportuno y así poder conocer el comportamiento epidemiológico de las IRA para ejecutar medidas eficaces de intervención, tales como tratamiento precoz con antivirales en casos de influenza, disminución del uso innecesario de antibióticos, reducción de hospitalizaciones y de esta manera efectuar el abordaje correcto de estas infecciones.

AGRADECIMIENTOS:

A la Sección de Aislamiento Viral del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" por su colaboración en el procesamiento de las muestras.

A los residentes e internos del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario de Caracas por su colaboración en la toma de las muestras.

Al Dr. José Avilán, profesor titular de la Cátedra de Salud Pública, Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina UCV, por su asesoramiento en el área estadística.

REFERENCIAS:

1. Monto A. Epidemiology of viral respiratory infections Dis Mon. 2003; 49: 160-174.
2. Papić Z, Rodríguez L, Larrañaga C, Avendaño L. Virus respiratorios en lactantes con infecciones respiratorias altas y bajas Rev Chil Pediatr. 1992; 63: 256-261.
3. Benguigui Y, Valenzuela C, editores. Investigaciones operativas sobre el control de las infecciones respiratorias agudas (IRA) en niños en América Latina y el Caribe Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 1998.
4. Weissenbacher M, Avila M. Los virus como causa de Ira alta y baja en niños: Características generales y diagnóstico. En Benguigui Y, López F, Schmunis G, Yunes J, editores. Infecciones Respiratorias en niños Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 1999. p. 89-106.
5. República Bolivariana de Venezuela. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal, Semana Epidemiológica No. 50, 10-16 de Diciembre de 2006; [citado 5 Marzo 2007] Disponible en: <http://www.mpps.gob.ve/ms>.
6. República Bolivariana de Venezuela. Ministerio de Salud. Anuario de Mortalidad 2004. [monografía en Internet]. Caracas – Venezuela; 2005 [citado 9 oct 2008] Disponible en: <http://www.mpps.gob.ve/ms>
7. Meissner C. Reducing the Impact of Viral Respiratory Infections in Children Pediatr Clin North Am. 2005; 52: 695-710.
8. Anzueto A, Niederman M. Diagnosis and Treatment of Rhinovirus Respiratory Infections Chest 2003; 123 :1664-72.
9. 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: 337-341.
10. Weir E. Influenza in children CMAJ. 2003; 189:1052.
11. Cunha B. Influenza: historical aspects of epidemics and pandemics Infect Dis Clin North Am 2004; 18: 141-155.
12. Stamboulian D, Bonvehi P, Nacinovich F, Cox N. Emerging and Re-emerging diseases in Latin America. Influenza Infect Dis Clin North Am. 2000; 14 :141-166
13. López M, Kuszniarz G, Imaz M, Cociglio R, Tedeschi F, Zalazar F. Metapneumovirus humano (hMPV) asociado con exacerbación de asma aguda bronquial severa Rev Argent Microbiol. 2006; 38:140-142.
14. Cashat-Cruz M, Morales J, Mendoza M. Respiratory Tract Infections in Children in Developing Countries Semin Pediatr Infect Dis. 2005; 16: 84-92.
15. Tsuchiya L, Costa L, Raboni S, Nogueira M, Pereira L, Rotta I et al. Viral respiratory infection in Curitiba, Southern Brazil J Inf. 2005; 51:401-407.
16. Noyola D, Rodriguez G, Sanchez J, Martinez R, Ochoa J. Viral etiology of lower respiratory tract infections in hospitalized children in Mexico Pediatr Infect Dis J. 2004; 23:118-23.
17. Lagos R, Avendaño L, Levine M. Vigilancia sistemática de virus influenza, respiratorio sincicial, para influenza y adenovirus en niños ambulatorios con infecciones respiratorias agudas Rev Med Chile.1999;12 :1063-1072.
18. Viegas M, Barrero P, Maffey A, Mistchenkoa A. Respiratory viruses seasonality in children under five years of age in Buenos Aires, Argentina A five-year analysis. J Inf. 2004; 49:

- 222-228.
19. Portillo C, Cruz J. Implementación del método rápido de diagnóstico de virus por inmunofluorescencia en niños hospitalizados por infecciones respiratorias agudas Arch Argent Pediatr. 2000;98:99-102.
 20. Bellinzona G, Rubio I, Ascione A, Finkelstein R, Glaussius G, Klein M et al. Infección respiratoria aguda en niños menores de 24 meses El diagnóstico virológico integrado a la práctica clínica. Rev Medica Uruguay. 2000;16:18-23.
 21. Salas P, Alfaro W. Variación estacional de infecciones respiratorias virales en niños hospitalizados Rev Mex Pediatr. 2005;72:5-8
 22. Speranza A, Clary A, Pereira T, Sapoznicoff L, Schenone N. Estudio multicéntrico de infecciones respiratorias agudas bajas en niños hospitalizados menores de dos años Arch Argent Pediatr. 2003;101: 365-374.
 23. Sanguinetti S, Raina R, Batthyani L, Santero A, Rubio I, Chiparelli H, Varela A, Mateos S. Infección respiratoria aguda por virus sincicial respiratorio en niños hospitalizados menores de dos años Arch Pediatr Urug. 2000; 71:1-4
 24. Legg J, Warner J, Johnston S, Warner J. Frequency of Detection of Picornaviruses and Seven Other Respiratory Pathogens in Infants Pediatr Infect Dis J. 2005; 24:611-616.
 25. Kusel M, Klerk N, Holt P, Kebabze T, Johnston S, Sly P. Role of Respiratory Viruses in Acute Upper and Lower Respiratory Tract Illness in the First Year of Life Pediatr Infect Dis J. 2006;25:680-686.
 26. Jennings L, Anderson T, Werno A, Beynon K, Murdoch D. Viral Etiology of Acute Respiratory Tract Infections in Children presenting to Hospital. Role of Polymerase Chain Reaction and Demonstration of Multiple Infections Pediatr Infect Dis J. 2004;23:1003-1007.
 27. Zambrano B, Villarreal L, García A, Aymard A, Valette M, Boada M, et al. Estudio Epidemiológico de Virus Respiratorios en Niños en el Hospital Pediátrico "Dr. Elías Toro" IVSS, Caracas Arch Venez Puer Ped. 1999; 62:31-34.
 28. Delgado R, Giménez C, Rivas L, Cáceres B, Porras JL. Infecciones respiratorias virales en niños menores de 2 años: estudio prospectivo mayo 96-junio 97. Bol Hosp. Niños 1999; 35 :31-35.
 29. Bonura A, Rondón C, Salas R. Incidencia de Infecciones respiratorias altas de origen viral en niños PCM. 1992; 6:12-14.
 30. Alvarez M, Márquez M. Enfermedades Virales: Vigilancia Epidemiológica basada en Síndromes en Pediatría. Arch Venez Puer Ped. 2003; 66: 28-44.
 31. Bashour H, Webber R, Marshall T. A Community-based Study of Acute Respiratory Infections. A J Trop Pediatr. 1994; 40: 207-213.
 32. Arango M. Control de las IRA en los niños de 2 meses a 5 años de edad. En Benguigui Y, López F, Schmunis G, Yunes J, editores. Infecciones Respiratorias en niños Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 1999. p. 367-380.
 33. Wolfbane Cybernetic [homepage on the Internet]. Oxford: Wolfbane Cybernetic Ltd; 1996-2008 [actualizado 13 sep 2007; citado 9 Oct 2008]. International Classification of Diseases, Revision 10 (1990) [aprox 223 pantallas] Disponible en: <http://www.wolfbane.com/icd/icd10h.htm>
 34. Pan American Health Organization/ World Health Organization/ Centers for Disease Control and Prevention. Manual of Diagnosis of Influenza and other Respiratory Viruses Actas del Taller de Diagnóstico de Influenza y otros virus respiratorios PAHO/WHO/CDC; 1997 Abril 21-25, Santiago, Chile.
 35. República Bolivariana de Venezuela. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal, Semana Epidemiológica No. 52, 25-31 de Diciembre de 2005 [citado 13 Marzo 2007]. Disponible en: <http://www.mpps.gob.ve/ms>.
 36. República Bolivariana de Venezuela. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Boletín Epidemiológico Semanal, Semana Epidemiológica No. 2. 9-15 de Enero de 2005; [citado 14 Marzo 2007] Disponible en: <http://www.mpps.gob.ve/ms>.
 37. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Rhinovirus Infections En: AAP 2003. Report of the Committee on Infectious Diseases Red Book. 26 th edition Elk Grove Village,IL; 2003. p. 528-529.
 38. Kirkpatrick G. The Common Cold. Prim Care. 1996; 23(4): 657-675.
 39. Gwaltney J. The Common Cold. En: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editores. Principles and Practice of Infectious Diseases 6th Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 403-412.
 40. Organización Panamericana de la Salud. Manual de procedimientos para el Diagnóstico de Laboratorio de las infecciones respiratorias agudas de etiología viral [monografía en Internet] Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" La Habana 2003. [citado 8 oct 2008]. Disponible en: http://www.paho.org/Spanish/AD/THS/EV/labs_IPK.pdf
 41. Breese Hall C, McCarthy CA. Respiratory Syncytial Virus. En: Mandell, Bennett, & Dolin editores. Principles and Practice of Infectious Diseases 6th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p.1279-1290.
 42. Treanor, JJ. Influenza Virus. En: Mandell, Bennett, & Dolin editores. Principles and Practice of Infectious Disease 6th edition Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 1331-1342.
 43. World Health Organization. WHO Recommended Surveillance Standards Second edition. [monografía en internet] Ginebra: Department of Communicable Disease Surveillance and Response; 1999. [citado 9 oct 2008] Disponible en: <http://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/whocdscsr92.pdf>
 44. Centers for Disease Control and Prevention CDC [homepage on internet] Atlanta [actualizado 8 sep 2008; citado 9 oct 2008] Influenza Symptoms and Laboratory Diagnostic Procedures; [aprox 3 pantallas] Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/labprocedures.htm>
 45. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. División de Epidemiología. Virus Respiratorios: Aislamientos según tipo en el Area Metropolitana de Caracas Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" Julio-Diciembre 1996 y Enero 1997 Boletín Epidemiológico Semanal No. 3. Mar-abr 1997.
 46. República de Colombia. Ministerio de la Protección Social. Instituto Nacional de Salud. Influenza en Colombia .Taller de actualización en Epidemiología y vigilancia de influenza [monografía en Internet] Atlanta 2005 Organización Panamericana de la Salud [citado 9 oct 2008] Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/vir-flu-decatur-2005-COL.pdf>.