

Detección de anticuerpos contra agentes virales y bacterias atípicas en el suero de pacientes con infección respiratoria, Estado Zulia- Venezuela, periodo 2005 – 2010

Detection of Antibodies against Viral Agents and Atypical Bacteria in the Serum of Patients with Respiratory Infections, State of Zulia, Venezuela, 2005-2010

Bermúdez F., John Emmanuel¹; Gotera Z., Jennifer Lucila²; Mavares M., Alibeth Rossana³; Calles U., Andrés David⁴; Paredes L., Cristina Rose⁵; Pirela I., Dariana Paoly ⁶; Duran M., Anyelo Alberto^{7, 8} y Valero C., Nereida Josefina^{8,1*}

¹Máster en Enfermedades Infecciosas, Escuela de Posgrado, Universidad de Alcalá, España. ²Cátedra de Atención Comunitaria Nivel IV, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. ³Laboratorio Regional de Referencia Viroológica. ⁴Hospital Binacional Paraguaipoa. ⁵Laboratorio Clínico Rangel. ⁶Sección de Bacteriología del Ambulatorio General III “Dr. Francisco Gómez Padrón”. ⁷Cátedra de Bioquímica, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. ⁸Sección de Virología, Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette”, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia.
*valero.nereida@gmail.com

Resumen

El propósito de este estudio fue detectar anticuerpos contra virus respiratorios y bacterias atípicas en el suero de pacientes con infección respiratoria, en el Estado Zulia–Venezuela entre enero 2005 y diciembre 2010. Se analizaron 283 muestras de pacientes con sintomatología de infección respiratoria, clasificados en grupos etarios de 1-23 meses, 2-6, 7-14, 15-19, 20-40, 41-64 y 65 años

Recibido: 02-06-14 / Aceptado: 04-07-14

de edad y más. La IgM sérica contra agentes virales (Adenovirus, Parainfluenza 1, 2, 3, Influenza A y B y Virus Sincicial Respiratorio) y bacterias atípicas (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* serogrupo 1, *Coxiella burnetii*, *Chlamydophila pneumoniae*) se determinaron por el método de inmunofluorescencia indirecta (IFI). Del total resultaron 113 pacientes seropositivos a los agentes estudiados, no se encontraron coinfecciones. El agente más frecuentemente encontrado fue el VSR (27/113) 23,89% ($p < 0,01$), seguido de *Legionella pneumophila* serogrupo 1 (19/113) 16,81%, ($p < 0,001$), Adenovirus (16/113) 14,16%, *Mycoplasma pneumoniae* (15/113) 13,27%, Parainfluenza 1,2,3 (14/113) 12,40% e Influenza A y B (13/113) 11,5%, mientras que para *Coxiella burnetii* (6/113) se obtuvo 5,31% y para *Chlamydophila pneumoniae* (3/113) 2,65%. Los más afectados fueron los adultos jóvenes y medios. En conclusión los virus respiratorios causan gran parte de las infecciones en la población analizada, no obstante, es importante destacar la alta frecuencia de bacterias atípicas en la región.

Palabras clave: Infección respiratoria, bacterias atípicas, virus respiratorios, IgM, Estado Zulia.

Abstract

The purpose of this study was to determine the presence of serum antibodies against respiratory viruses and atypical bacteria in patients with respiratory infections in the State of Zulia, Venezuela, between January 2005 and December 2010. Two-hundred eighty-three (283) serum samples from those patients were analyzed. Patients were classified according to age as: 1 to 23 months, 2 to 6 years, 7 to 14, 15 to 19, 20 to 40, 41 to 64 and 65 years old and over. Seric IgM against viral agents (Adenovirus, Parainfluenza 1, 2, 3, Influenza A and B and respiratory syncytial virus: RSV) and atypical bacteria (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* serotype 1, *Coxiella burnetii* and *Chlamydophila pneumoniae*) were determined by indirect immunofluorescence. Of the 283 samples, 113 were seropositive; no co-infections were found. The most frequently found agent was RSV (27/113; 23.89%; $p < 0.01$), followed by *Legionella pneumophila* serotype 1 (19/113; 16.81%; $p < 0.001$). Adenovirus (16/113; 14.16%), *Mycoplasma pneumoniae* (15/113; 13.27%), Parainfluenza 1, 2, 3 (14/113; 12.40%), Influenza A and B (13/113; 11.5%), *Coxiella burnetii* (6/113; 5.31%) and *Chlamydophila pneumoniae* (3/113; 2.65%) were less frequent. Young and middle-aged adults were the most affected. In conclusion, respiratory viruses cause a great part of the infections in the analyzed population; however, it is important to note the high frequency of atypical bacteria in the region.

Keywords: Respiratory infection, atypical bacteria, respiratory viruses, IgM, State of Zulia.

Introducción

Las infecciones respiratorias agudas (IRAs) constituyen las enfermedades infecciosas más frecuentes del ser humano, representan un problema de salud pública a nivel mundial, y son una de las principales causas de morbilidad, especialmente en niños, ancianos e inmunocomprometidos (1).

Es el motivo más común de ausentismo laboral y escolar, disminución de la calidad de vida y un aumento de gastos para el estado y la familia. Además, estas enfermedades se asocian a una mayor incidencia de alergias, asma y a otras patologías respiratorias en la edad adulta. Las afecciones más frecuentes son la neumonía, bronquiolitis y laringotraqueobronquitis, faringitis y faringoamigdalitis.

tis, responsables de elevadas tasas de muerte por insuficiencia respiratoria (2, 3).

Aunque el principal origen de las IRAs es viral y un porcentaje alto son autolimitadas, constituyen la primera causa de indicación de antibióticos en el mundo (4). La rápida identificación de la etiología es fundamental para el diagnóstico e iniciar el tratamiento adecuado para limitar la propagación de la infección (5), así como también, para la formulación de recomendaciones terapéuticas (6, 7), aislamiento del paciente, evaluación de la efectividad de las vacunas en uso actualmente y para la elaboración de nuevas alternativas (3, 8).

Las infecciones respiratorias (IRs) afectan a toda la población sin distinción de edad, género, raza, ocupación o condición social. Suelen ser sintomáticas o hacerse persistentes y/o recurrentes. Los agentes causales de las IRs incluyen un amplio rango de microorganismos, dentro de ellos se encuentran Virus Sincicial Respiratorio (VSR), Adenovirus, Influenza A y B, Parainfluenza 1, 2, 3, Rinovirus, y Coronavirus, las bacterias convencionales como: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* y *Moraxella catharralis*, reconocidos como los agentes causales más frecuentes. Sin embargo, las bacterias atípicas como *Chlamydomphila pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*, han tomando auge en este tipo de infecciones (9). Un número limitado de estudios prospectivos que emplean diversos métodos diagnósticos, logran la identificación etiológica entre el 40 y 85% de los casos (10). Mientras más exámenes diagnósticos sean realizados, el número de potenciales agentes causales aumenta. Nuevas técnicas diagnósticas han permitido identificar virus como Metapneumovirus humano (hMPV) y redefinir la implicación de otros (11, 12).

En Venezuela para el año 2014, según estadísticas del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), las IRAs, constituyen la primera causa de morbimortalidad, reportándose 66,49% (144.970 casos) para la semana epidemiológica N°18 (13), con descenso de 3,16% en relación a la semana anterior (149.706 casos), el porcentaje más elevado se registra en menores de 5 años, siendo el de mayor riesgo el grupo de 1 – 4 años (23,68%). Se ha mantenido una vigilancia especializada a los casos sospechosos de Influenza A de los cuales, según tipificación, las cepas circulantes son: H3N2 y H1N1, siendo los estados Lara, Miranda y Zulia los que registraron más casos de Influenza AH1N1 (13).

En un estudio realizado en el Estado Zulia, en el año 2009 se analizó la incidencia de agentes virales asociada a IR, principalmente en pacientes adultos, siendo el más frecuentemente aislado el VSR (2). Posterior a ello, se realizó un estudio de seroprevalencia a virus respiratorios y bacterias atípicas y se reportó 100% de positividad a virus respiratorios en la población del Estado Zulia y 26,3% a bacterias atípicas: de los cuales Adenovirus obtuvo 79,4%, seguido de VSR (76,7%), sugiriendo mayor circulación de estos con relación al resto de los virus respiratorios. Respecto a bacterias atípicas, *Chlamydomphila pneumoniae* se encontró en un 27,6%, *Mycoplasma pneumoniae* en 18,7% y *Legionella pneumophila* en 16,9% (14).

En Venezuela no se cuenta con un sistema de vigilancia oportuno y proactivo para las infecciones respiratorias y por ende se conoce poco sobre agentes patógenos circulantes en la región y el comportamiento de los mismos. Es indispensable para promover información que garantice el mejoramiento de la calidad de vida, conocer los agentes circulantes para implementar mecanismos que garanticen la calidad oportuna de los servi-

cios de salud. Por lo antes expuesto se planteó como objetivo realizar un estudio de 5 años consecutivos (desde enero de 2005 a diciembre de 2010) en pacientes con IRs provenientes del Municipio Maracaibo del Estado Zulia-Venezuela, para determinar la frecuencia de virus respiratorios y bacterias atípicas causantes de estas afecciones a través de la detección de IgM sérica específica a cada uno de los patógenos estudiados.

Materiales y métodos

Tipo y diseño de la investigación

Se realizó un estudio descriptivo y longitudinal de pacientes que presentaban sintomatología compatible con IR, según la guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias (15) que acudieron a los siguientes centros de salud del Municipio Maracaibo del Estado Zulia: Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo, Hospital Nuestra Sra. de Chiquinquirá, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Policlínica Maracaibo, Instituto Venezolano de los Seguros Sociales "Dr. Adolfo Pons", así como también los que asistieron a la Sección de Virología del Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette" de la Universidad del Zulia.

Población y muestra

Mediante técnica de muestreo aleatorio se incluyeron en el estudio, sin distinción de género y condición social, individuos de todas las edades, clasificados según Quintero R. (16) y Cuminsky M. (17) en diferentes grupos etarios, de la siguiente manera: Lactantes (1-23 meses), pre-escolares (2-6 años), escolares (7-14 años), adolescentes (15-19 años), adultos jóvenes (20-40 años), Adultos medios (41-64 años) y tercera edad (65 años y

más). Se procesaron un total de 283 muestras de pacientes con sintomatología clínica compatible con IRs, en edades comprendidas entre 1 mes a 76 años ($X \pm DS$: $31,0 \pm 22,38$).

El muestreo fue realizado durante el periodo de enero 2005 a diciembre de 2010 y las muestras fueron procesadas en la Sección de Virología del Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette" de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia. A cada uno de los pacientes, se les solicitó el consentimiento por escrito tomando en cuenta las normas del Código de Bioética y Bioseguridad del Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (FONACIT).

Se excluyeron del estudio todos los pacientes que presentaron algún tipo de enfermedad crónica, prematuridad, displasia broncopulmonar, fibrosis quística, reflujo gastroesofágico, anormalidades congénitas del tórax, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), pacientes con cultivos positivos para bacterias convencionales, pacientes con cáncer de pulmón e inmunosuprimidos.

Determinación Serológica

A cada paciente se le extrajeron 5 ml de sangre venosa en tubos sin anticoagulante, para la obtención del suero, el cual fue almacenado a -20°C hasta su procesamiento. Las determinaciones de anticuerpos IgM específicos para cada agente etiológico como: *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila serogrupo 1*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydomphila pneumoniae*, Adenovirus, Parainfluenza 1, 2, 3, Influenza A y B y VSR, se realizaron mediante el método de inmunofluorescencia indirecta (IFI), (@VIRCELL Pneumoslides, España), y se consideraron positivas tomando en cuenta los criterios de validación con controles positivos y negativos de cada ensayo.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron ordenados y analizados estadísticamente mediante el programa GraphPad InStat Versión 4 (San Diego, CA, USA). Los resultados obtenidos fueron expresados en valores absolutos y porcentajes. Se utilizó el Ji cuadrado y el test de corrección de Yates como pos-test, para el análisis de la significancia entre las variables estudiadas, así como la frecuencia de los agentes patógenos identificados. Se tomó el 95% como índice de confiabilidad estadística y se consideró significativa toda $p < 0,05$.

Resultados

Se evaluaron 283 individuos, con diagnóstico de infección respiratoria, de los cuales se excluyeron 15 casos (5,30%) que fueron positivos para bacterias convencionales (*K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. aerogenes*, *Ps. aeruginosa* y otros bacilos Gram negativos no fermentadores de la glucosa [BGNNFG], *Rickettsias*, *S. grupo viridans*). De los 268 pacientes (100%) resultaron 113 casos positivos (42,16%) y 155 casos (57,83%) fueron catalogados como Enfermedad Respiratoria de Etiología Desconocida (ERED), en vista de que cumplieron con todos los criterios de inclusión, pero resultaron negativos para los patógenos estudiados. De éstos, 36 casos (23,22%) correspondieron a menores de 19 años y 119 (76,78%) a grupos etarios de mayores de 20 años. En el grupo de pacientes positivos a virus respiratorios, el 77,14% (70/54) tenían menos de 15 días ($X \pm DS$: $6,06 \pm 3,98$) de haber iniciado los síntomas, mientras que los que resultaron positivos a bacterias atípicas el 48,83% (21/43) tenían más de 15 días de evolución ($X \pm DS$: $49,57 \pm 27,24$). Los síntomas más frecuentes fueron: tos (76,10%), malestar (63,71%), fiebre (53,98%) y obstrucción nasal (47,78%),

no obstante no se encontraron diferencias significativas entre la frecuencia de signos, síntomas y entre los patógenos estudiados (datos no tabulados).

De los 113 casos positivos, el 55,75% (63/113) correspondieron al género femenino y 44,24% (50/113) al masculino, no encontrándose diferencias en relación a la variable género (datos no tabulados). En el 61,94% de los casos (70/113) se detectaron anticuerpos IgM específicos a los virus respiratorios evaluados ($p < 0,01$), mientras que el 38,05% (43/113) resultaron seropositivos a bacterias atípicas. Cabe destacar que no hubo positividad a más de un agente en los casos estudiados (Figura 1).

Del total de casos seropositivos distribuidos según agente causal, el VSR fue el más frecuentemente detectado con 27 casos representando el 23,89%, notablemente superior ($p < 0,01$) comparado con *Coxiella burnetii*, *Chlamydomphila pneumoniae*, Parainfluenza 1,2,3 e Influenza A y B, seguido de 19 casos de individuos que presentaron anticuerpos IgM anti-*Legionella pneumophila* serogrupo 1 con un 16,81%, ($p < 0,01$ con respecto a *Coxiella burnetii* y *Chlamydomphila pneumoniae*), siendo menos frecuentes los casos positivos a *Chlamydomphila pneumoniae* con 2,65% ($p < 0,01$ en relación a todos los patógenos evaluados excepto *Coxiella burnetii*) (Tabla 1).

En relación con los pacientes positivos para bacterias atípicas clasificados por grupos etarios, *Legionella pneumophila* registró el mayor porcentaje (44,18%) de positividad ($p < 0,001$) respecto a *Coxiella burnetii* (13,95%) y *Chlamydomphila pneumoniae* (6,97%). En el grupo de edad de 41-64 años, 47,36% de las muestras fueron positivas para *Legionella pneumophila*, lo cual resultó estadísticamente significativo ($p < 0,001$) con respecto al resto de las edades evaluadas. Los

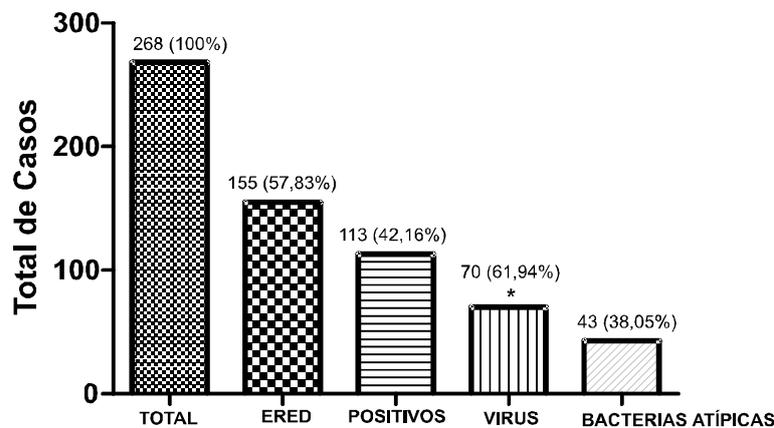


Figura 1. Clasificación de casos de IgM positivos a virus respiratorios y bacterias atípicas en pacientes con infección respiratoria en el municipio Maracaibo, Estado Zulia- Venezuela. Periodo 2005 – 2010. ERED: Enfermedad Respiratoria de Etiología Desconocida a $p < 0,05$ con respecto a bacterias atípicas.

Tabla 1. Anticuerpos IgM específicos en pacientes con infección respiratoria, según agente etiológico. Municipio Maracaibo, Estado Zulia, 2005-2010.

Agente Etiológico	Casos Positivos	
	n	%
<i>Virus Sincicial Respiratorio</i>	27	23,89 ^a
<i>Legionella pneumophila</i> serogrupo 1	19	16,81 ^b
<i>Adenovirus</i>	16	14,16
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	15	13,27
<i>Parainfluenza 1,2,3</i>	14	12,40
<i>Influenza A y B</i>	13	11,5
<i>Coxiella burnetii</i>	6	5,31
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	3	2,65 ^c
Total	113	100

^a $p < 0,01$ con respecto a *Coxiella burnetii*, *Chlamydomphila pneumoniae*, Parainfluenza 1,2,3 e Influenza A y B.

^b $p < 0,01$ con respecto a *Coxiella burnetii* y *Chlamydomphila pneumoniae*. ^c $p < 0,01$ con respecto a todos excepto a *Coxiella burnetii*.

pacientes de los grupos de edad entre 20 – 40 años y 41-64 años que tuvieron anticuerpos IgM a *Mycoplasma pneumoniae* resultaron con mayor frecuencia en la seropositividad ($p < 0,001$) al compararlos con el resto de los grupos etarios estudiados. Se detectó 33,33% de muestras positivas para anticuerpos contra *Coxiella burnetii* en el grupo etario de 41 – 64 años, siendo este valor significativo

($p < 0,001$) con respecto al resto de las edades. *Chlamydomphila pneumoniae* resultó con el mayor número de individuos positivos en el grupo de 20-40 años (66,66%) ($p < 0,001$ vs el grupo etario de 15-19 años) (Tabla 2).

Con relación a los virus respiratorios se observó que el VSR resultó más frecuente con un 38,57% ($p < 0,01$) con respecto a *Influenza A y B* (18,57%) y Parainfluenza 1, 2, 3 (20%)

Tabla 2. Anticuerpos IgM específicos a bacterias atípicas en pacientes con infección respiratoria clasificados por grupos etarios. Municipio Maracaibo, estado Zulia. 2005-2010.

Agente	<i>Legionella pneumophila</i> serogrupo 1		<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		<i>Coxiella burnetii</i>		<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2-6	2	10,52	2	13,33	0	0	0	0	4	9,30
7-14	1	5,26	2	13,33	1	16,66	0	0	4	9,30
15-19	0	0	0	0	1	16,66	1	33,33	2	4,70
20-40	6	31,57	6	40,0 ^a	1	16,66	2	66,66 ^b	15	34,90
41-64	9	47,36 ^a	4	26,66 ^a	2	33,33 ^a	0	0	15	34,90
>65	1	5,26	1	6,66	1	16,66	0	0	3	6,90
Total	19	44,18 ^c	15	34,88	6	13,95	3	6,97	43	38,05

^ap<0,001 con respecto al resto de las edades. ^bp<0,001 con respecto a 15-19 años. ^cp<0,001 con respecto a *C. burnetii* y *C. pneumoniae*.

del total de casos seropositivos a virus. Adenovirus en el grupo de edad de 20-40 años (50%) (p<0,001) presentó el mayor número de casos positivos con respecto al resto de las edades. Sin embargo, en el grupo de 41-64 años este agente fue positivo en 18,75% de las muestras evaluadas, siendo significativo (p<0,001) con respecto a los grupos de 2-6 años, 7-14 años y 15-19 años. La presencia de anticuerpos IgM a VRS en las muestras de los pacientes con edades de 20 – 40 años y 41-64 años (33,33%) resultó significativamente más alta (p<0,001) cuando se comparó con el resto de los grupos etarios. Los pacientes de 2-6 años (18,81%) (p<0,001) también resultaron diferentes en relación con los de 1-23 meses, 7-14 años y 15-19 años. Los casos de Influenza A y B en el grupo de 1-23 meses, 20-40 años y 41-64 años resultaron diferentes (p<0,001) con respecto al resto de las edades evaluadas. El mayor número de casos positivos para Parainfluenza 1, 2, 3 se observó en los pacientes de 2-6 años y de 20-40 años (p<0,001) (Tabla 3).

Discusión

Las IRAs se encuentran entre las enfermedades más comunes en el mundo. Estudios de diagnóstico viral por técnicas de cultivo han estimado que en los países desarrollados, los infantes y niños preescolares experimentan una media de 6 a 10 veces infecciones virales anualmente, siendo el VSR, Influenza, Parainfluenza y Adenovirus los patógenos mayormente implicados, especialmente en infecciones del tracto respiratorio inferior. *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydomphila pneumoniae* son los agentes causales de neumonía atípica y se han estudiado ampliamente en los países desarrollados. Sin embargo, las características de los patógenos respiratorios en la etiología de la IRA en países en desarrollo no están bien definidas (18). Las técnicas de diagnóstico molecular son el “gold standard” por su excelente sensibilidad, especificidad y adaptabilidad a agentes emergentes (19). El cultivo viral es empleado de rutina para estudiar las características de los patógenos respi-

Tabla 3. Detección de anticuerpos IgM específicos a virus respiratorios en pacientes con infección respiratoria clasificados por grupos etarios. Municipio Maracaibo, Estado Zulia. 2005 - 2010.

Agente	Adenovirus		VSR		Influenza A y B		Parainfluenza 1,2,3		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Grupo Etario										
1-23m	2	12,50	1	3,70	3	23,07 ^a	0	0	6	8,57
2-6	1	6,25	4	14,81 ^c	2	15,38	5	35,71 ^a	12	17,14
7-14	1	6,25	1	3,70	1	7,69	0	0	3	4,28
15-19	1	6,25	1	3,70	0	0	1	7,14	3	4,28
20-40	8	50 ^a	9	33,33 ^a	3	23,07 ^a	5	35,71 ^a	25	35,71
41-64	3	18,75 ^b	9	33,33 ^a	3	23,07 ^a	1	7,14	16	22,85
> 65	0	0	2	7,40	1	7,69	2	14,28	5	7,14
Total	16	22,85	27	38,57^d	13	18,57	14	20	70	61,94

^ap<0,001 con respecto al resto de las edades. ^bp<0,001 con respecto a 2-6, 7-14 y 15-19 años. ^cp<0,001 con respecto a 1-23m, 7-14 y 15-19 años ^dp<0,05 con respecto a Influenza A y B y Parainfluenza 1, 2, 3.

ratorios en la etiología de la IR en los países desarrollados (18); sin embargo, en la actualidad se dispone de métodos moleculares de diagnóstico viral de fácil manejo y bajo costo. En este estudio se detectaron 8 patógenos respiratorios mediante serología, como medio diagnóstico, que permitió evaluar la frecuencia de estos agentes productores de IR en el Municipio Maracaibo del Estado Zulia-Venezuela en un periodo de cinco años.

En la IR el diagnóstico clínico es poco específico y puede conducir a un tratamiento innecesario con antibióticos, el diagnóstico serológico suele ser controversial por las reacciones cruzadas, las infecciones crónicas, reinfecciones en el adulto y portadores asintomáticos; lo que hace difícil diferenciar una infección aguda de una infección previa, la infección crónica de la colonización o la reactivación de una infección crónica (20). En este estudio se utiliza una técnica serológica (Pneumoslide IgM), para el diagnóstico de anticuerpos IgM específicos contra los principales agentes infecciosos de vías respirato-

rias incluyendo patógenos atípicos. Estudios previos demuestran que esta técnica es sensible, altamente específica, fácil, rápida y rentable para la detección de estos agentes (19).

La IRs producida por agentes virales y bacterianos atípicos detectados por IgM sérica, arrojó 42,16% (113/268) de frecuencia, hallazgo que revela positividad a diferentes patógenos y sugiere una tasa mayor si se incluyen otros microorganismos en el estudio, dado que se encontró 57,83% (155/268) de casos que fueron catalogados como ERED, en vista de que cumplieron con todos los criterios de inclusión, pero resultaron negativos para los patógenos estudiados.

Estudios similares en Chile mostraron diagnóstico etiológico en 41,5% (66/159) de los pacientes, con un total de 73 microorganismos y 58,5% (93/159) de etiología desconocida. En su estudio encontraron 50 pacientes con etiología bacteriana, 15 con etiología viral, (1 caso con Influenza A y VRS y 1 de etiología mixta [*Streptococcus* B-hemolítico grupo A y varicela]) (21). Otros investigado-

res, en 2008, detectaron virus respiratorios en el 65,9% de las muestras analizadas. Datos más recientes, publicados en 2014, muestran positividad de un 55,7% a 17 agentes patógenos y sugieren aumento de la tasa si hubieran incluido en su estudio rinovirus y bacterias, lo que sugiere la posibilidad que otros patógenos puedan causar las IRs (18, 22).

En esta investigación se presentaron limitaciones en la detección de agentes como Rinovirus, Metapneumovirus, Coronavirus, Bocavirus y Mimivirus, así como la utilización de técnicas de biología molecular como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que son consideradas altamente sensibles, incluso en las fases tempranas de la infección (20). Otra limitación fue no lograr realizar muestreos aleatorios en los dos centros hospitalarios pediátricos, destinando la captación solo a los servicios de pediátrías de los centros asistenciales participantes.

En cuanto al género, investigaciones previas sugieren un mayor porcentaje de infecciones respiratorias en mujeres (9,0%) en comparación con los hombres (7,1%) (23). Otros autores informaron que las mujeres podrían estar más expuestas a infecciones respiratorias debido a su papel en el cuidado de niños y más contactos con adultos mayores que viven en la familia o con otros parientes cercanos (24). Sin embargo, nuestros datos no arrojan diferencias por género: 55,75% (63/113) vs. 44,24% (50/113) para mujeres y hombres, respectivamente (datos no tabulados).

Con frecuencia las infecciones virales y bacterianas de las vías respiratorias pueden coinfectar al mismo hospedador, lo que resulta en una mayor gravedad de la enfermedad en comparación con las infecciones monomicrobianas (25), este estudio reveló una elevada frecuencia de virus (61,94%, 70/113) contrastado con un 38,05% (43/113) de casos por

bacterias atípicas; no encontrándose coinfecciones. Trabajos previos enfatizan la interacción de virus de influenza y bacterias convencionales informando coinfecciones, sin embargo, reseña que no se evalúa con precisión las interacciones epidemiológicas entre algunos patógenos ejemplo: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Bordetella pertussis*, así como influenza A o influenza B en muestras de frotis nasales (26, 27). Un estudio en Brasil destaca una baja tasa de coinfección (3,77%) en pacientes con edad promedio menor de 2 años, atribuida solo a virus (28); sin embargo, existen otros reportes de coinfecciones que detectaron virus en 22 casos (68,8%) de 32 pacientes con *S. aureus* y de 168 pacientes con infección por *S. pneumoniae* encontrándose 48 casos (28,6%) que tuvieron al menos un virus detectado en hisopado nasofaríngeo (25). En este estudio, no se incluyeron los pacientes con infecciones por bacterias convencionales.

Algunos estudios evidencian la distribución variable de agentes patógenos entre los diferentes países y regiones, debido a los factores climáticos y las condiciones propias de cada área. Entre los patógenos estudiados, VSR fue el más frecuentemente detectado en Maracaibo Estado Zulia-Venezuela, especialmente en adultos. Estudios en Colombia demuestran la frecuencia del VSR en niños y destacan su asociación con la enfermedad respiratoria severa o moderada superando entre 7 y 5 veces a los otros agentes virales (29). En los Estados Unidos de América según estimaciones del CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*, por sus siglas en inglés) este patógeno provoca 177.000 hospitalizaciones y 14.000 muertes entre los adultos mayores de 65 años (30).

El segundo agente encontrado fue *Legionella pneumophila serogrupo 1* con 16,81% (19/113) de los casos, afectando prin-

principalmente a la población de 41-64 años de edad. Este microorganismo tiene prevalencia en todo el mundo. Las infecciones se presentan en Norte y Suramérica, Asia, Australia, Nueva Zelanda, Europa y África. Se estima que es la causa del 1-2% de todos los casos de neumonía en adultos (31). En el 2014 reportaron en Chile, de un total de 104 pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad, 9 casos (8,6%) con *Legionella pneumophila serogrupo 1* (32). Así mismo, se demuestra a Adenovirus como causante de enfermedad epidémica en las comunidades que habitan en condiciones de hacinamiento. En este estudio, se detectó Adenovirus en 14,16% de los casos evaluados. Datos similares reportados en Brasil en pacientes con IRA y personal de salud demostraron 13,2% (85/643) de casos positivos (33).

En relación a *M. pneumoniae*, este estudio evidenció un 13,27% (15/113) de pacientes adultos con infección por este patógeno, datos que difieren de lo descrito por otros autores quienes afirman que las infecciones por *M. pneumoniae* son frecuentes en niños y adultos jóvenes; además destacan que el diagnóstico precoz y tratamiento apropiado de la infección por *M. pneumoniae* modifican su historia natural, y reducen las manifestaciones extrapulmonares y su diseminación en la comunidad (34). Probablemente esto se debe a la limitante en la inclusión en el diagnóstico diferencial y confirmatorio de centros asistenciales pediátricos, dado que este agente está bien documentado como causa de IR en niños y adultos jóvenes, circulando en invierno, aunque, también existe reportado en verano (35, 36). Nuestro estudio es de vigilancia epidemiológica continua, probablemente los datos difieren ya que existe poca vigilancia continua. Destacando más estudios focales y menos poblacionales (35).

El virus de Parainfluenza 1, 2, 3 en el presente trabajo arrojó una frecuencia de 12,40 % (14/113), los grupos etarios afectados fueron los de 2-6 años y 20 a 40 años. Similar a lo reportado en Brasil en el cual evidenciaron 8,3% (28/336) para el virus de Parainfluenza 3. No encontrando al virus de Parainfluenza tipo 2 circulando en la región, mientras que el virus Parainfluenza tipo 1 fue detectado en dos pacientes (37). En esta investigación no se logró discriminar entre los tipos de virus Parainfluenza, realizándose la detección simultánea de los 3 serotipos por Inmunofluorescencia indirecta (IFI). Estudios en adultos y niños en la región del pacífico oeste destacan la prevalencia de 4,7% (59/1235) casos con parainfluenzavirus (38), mientras que trabajos en África central la infección por este virus se encontró en 16,8 % (108/639) casos en niños (39), destacando que la infección por este virus puede variar según la edad del paciente, y reflejando lo poco que se sabe acerca de la infección por los diferentes serotipos de Parainfluenza y la infección en general de este virus en adultos (40), no obstante no se pudieron demostrar diferencias en la sintomatología producida por este agente en relación al resto de los agentes patógenos incluidos.

Para los virus de Influenza A y B, se encontró 11,5% (13/113) de frecuencia en los grupos de menores de 2 años y en la población de 20-64 años, demostrando una amplia distribución entre los grupos etarios. El presente estudio no logra discriminar entre influenza estacional de la influenza A H1N1 que se originó en 2009 con características pandémicas. De igual manera, algunos trabajos sustentan la mezcla de los virus Influenza estacional con la cepa pandémica, y recalcan que ésta afecta a los adultos jóvenes y los niños más severamente que la gripe estacional, ocasionando más mortalidad en personas mayores (41).

Las bacterias atípicas encontradas en menor proporción como causantes de infección respiratoria son: *Coxiella burnetii* y *Chlamydothila pneumoniae* con 5,31% (6/113); 2,65 % (3/113); estudios similares reportan 6,8% (18/263) casos de *Coxiella burnetii* implicando a este agente principalmente en neumonía en adultos (42). Estudios en España atribuyen 5,8 % (35/595) casos de *Coxiella burnetii* y destacan el incremento de esta infección con la edad (43), similar a lo reportado en Israel para *Coxiella burnetii* 6,3% (8/126 casos), sin embargo, no siendo esta similar para *Chlamydothila pneumoniae* 20,6% (26/126 casos) (44). Estos datos sugieren la importancia de realizar estudios de vigilancia epidemiológica por el contraste que se encuentra entre los agentes circulantes, tanto para virus como para las bacterias, dado que probablemente la circulación de estos microorganismos obedece a factores diversos como condiciones climáticas y ubicación geográfica (18). Sin embargo, la neumonía causada por bacterias atípicas es esencialmente muy similar a nivel mundial; en el 2003, la Organización Mundial de la Salud (OMS) acuñó la palabra SARS (Síndrome Respiratorio Agudo Severo) en pacientes con síntomas respiratorios agudos y grave de un brote de neumonía atípica en Hong Kong debido a un nuevo coronavirus. En 2012, otro brote de coronavirus AP ocurrió en el Medio Oriente. Se acuñaron las definiciones de casos confusos, como MERS (Síndrome Respiratorio Oriente Medio) e IRAG (Infecciones Respiratorias Agudas Graves). A principios de 2013, una niña de 11 años de edad se presentó con SARS, SDRA (síndrome de dificultad respiratoria aguda), con neumonía derecha y derrame pleural, por tanto se insta a las organizaciones de salud que se abstengan de la tentación de acuñar una nueva terminología innecesaria para describir esencialmente las mismas con-

diciones de cada uno y cada vez que se produzcan brotes de neumonía atípica (45).

El diagnóstico clínico en la práctica diaria puede conducir a una reducción en el uso excesivo de antibióticos, en este estudio se determinó que los síntomas clínicos más frecuentes fueron: tos (76,10%), malestar (63,71%), fiebre (53,98%) y obstrucción nasal (47,78%) entre otros, sin embargo los hallazgos no difirieron entre los agentes estudiados. Investigaciones anteriores, destacan la importancia del diagnóstico clínico simple para descartar neumonía en pacientes con tos y el aumento de la temperatura corporal, en pacientes con IRs unido a la detección de niveles de PCR (proteína C Reactiva) por debajo de 50 g/ml, pero sin disnea y sensación diaria subjetiva de aumento de la temperatura corporal desde el inicio de la tos, descartando con certeza enfermedad subyacente (46).

En el grupo etario de pacientes mayores de 65 años no se observaron hallazgos de importancia; algunos estudios muestran que las personas de edad avanzada presentan características anatómicas y funcionales muy particulares en su aparato respiratorio, con menor capacidad de respuesta a infecciones y mayor prevalencia de patologías crónicas (diabetes mellitus, cardiopatías, EPOC, insuficiencia renal crónica, neoplasias, entre otras) (47).

Los hallazgos presentados en este estudio evidencian que incluso durante la temporada de influenza pandémica, el VSR es frecuente y debe ser considerado en el diagnóstico diferencial y confirmatorio de IRs en adultos y niños, además se debe incluir en el mismo a las bacterias atípicas; y el diagnóstico confirmatorio debería ser esencial antes de prescribir medicamentos antivirales o antibacterianos. Así mismo, es manifiesta la necesidad de implementar herramientas para la detección de otros patógenos virales no in-

cluidos en la presente investigación y los no detectados fácilmente por los métodos de ensayo tradicionales. La adecuada vigilancia de las IRs impacta positivamente en la prevención y control de estas afecciones e indudablemente garantizan la disminución de casos y el correcto abordaje terapéutico de los pacientes, especialmente en países como Venezuela, donde las IRAs son una de las primeras causas de morbimortalidad.

Referencias bibliográficas

- (1) Mulholland K. Global burden of acute respiratory infections in children: implications for interventions. *Pediatr Pulmonol.* 2003; 36:469-74.
- (2) Valero N, Larreal Y, Arocha F, Gotera J, Mavarez A, Bermúdez J, Moran M, et al. Etiología viral de las infecciones respiratorias agudas. *Invest Clin.* 2009; 50(3): 359 – 68.
- (3) Wu YQ, Xi HX, Zhang Y, Sun KX, Zhou ZJ, Hu YH. Utilization of antibacterial agents for emergency patients with acute upper respiratory infections in tertiary hospitals in Beijing. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2014; 46(3):435-9.
- (4) Razón B. Prevención de las infecciones respiratorias agudas: Presente y futuro. *Rev Cub Pediatr.* 2003; 75 (4):3-51.
- (5) Sanghavi SK, Bullotta A, Husain S, Rinaldo CR. Clinical evaluation of multiplex real-time PCR panels for rapid detection of respiratory viral infections. *J Med Virol.* 2012; 84(1): 162-9.
- (6) Michelow I, Olsen K, Lozano J, Rollins N, Duffy L, Ziegler T, et al. Epidemiology and Characteristics of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Children. *Pediatrics.* 2004; 113: 701-7.
- (7) Tsolia M, Psarras S, Bossios A, Audi H, Paldanius M, Gourgiotis K, et al. Etiology of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized School-Age Children: Evidence for High Prevalence of Viral Infections. *CID.* 2004; 39: 681-6.
- (8) Whitney C, Farley M, Hadler J, Harrison L, Bennet N, Lynfield R, et al. Decline in Invasive Pneumococcal Disease alter the introduction of Protein-Polysaccharide Conjugate Vaccine. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1737-46.
- (9) Barriga G, Arumir C, Mercado N. Actualidades en la susceptibilidad antimicrobiana de microorganismos causales de infecciones respiratorias en pacientes ambulatorios. *Rev Mex Patol Clin.* 2008; 55: (1)29-36.
- (10) Willson D, Landrigan C, Horn S, Smouut R Complications in Infants hospitalized for bronchiolitis or respiratory syncytial virus pneumonia. *J Pediatr.* 2003; 143 (5): 142-9.
- (11) El-Sahrigy S, Abdel-Rahman A, Abou Shady E, Attia, Goma Pneumoslides-M Technique for Rapid Detection of Atypical Pathogens in Critically ill Children with Lower Respiratory Tract Infections. *J Med Sci.* 2006; 6:793-9. <http://dx.doi.org/10.3923>.
- (12) Principi N, Bosis S, Esposito S. Human metapneumovirus in paediatric patient. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 301-8.
- (13) República Bolivariana de Venezuela. Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPPS). Boletín Epidemiológico Semanal N° 18. 1-29. (27 de Abril al 03 de Mayo de 2014). <http://www.mpps.gob.ve>.
- (14) Gotera J, Mavarez A, Bermúdez J, Duran A, Valero N. Seroprevalencia de virus respiratorios y bacterias atípicas en una población del estado Zulia. *Rev Soc Ven Microbiol.* 2012; 32:148-52.
- (15) McCracken G. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of

- respiratory tract infections. *Am J Care Manag.* 2001 Jun; 7 (6 Suppl): S183-91.
- (16) Quintero R. Crecimiento y desarrollo psicológico al niño venezolano. *Puericultura Atención Primaria en Salud infanto-juvenil.* Ediciones Psicopediátricas. Maracaibo. Ediluz. 2001, p 7-10.
- (17) Cuminsky M, Lejarraga H, Mercer R, Marrell M, Fescina R. *Manual de Crecimiento y Desarrollo del Niño.* Oficina Panamericana Sanitaria. 2da Ed. Senel Pal Tex 1994; 33:3-137.
- (18) Wen Liu Kuan, Qian Liu, De Hui Chen, Huan Xi Liang, Xiao Kai Chen, Mei Xin Chen, Shu Yan Qiu, Zi Yang Yeng, Rong Zhou Epidemiology of acute respiratory infections in children in guangzhou: a three-year study. *Plos One.* 2014; 5; 9(5): doi:10.1371/journal.pone. 0096674.
- (19) Pagarolas AA, Suñé TP. Microbiological diagnosis of viral respiratory infections in the adult patient. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014; Suppl 1:51-6.
- (20) Cacho J, Meseguer MA, Oliver A, Puig J. *Procedimientos en Microbiología Clínica (Clinical Microbiology Procedures). Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).* 2ª Ed. Madrid- España 2007 p.1-59.
- (21) Rioseco L, Riquelme R, Riquelme M, Inzunza C, Oyarzún P, Agüero Y, et al. Etiología viral en la neumonía del adulto adquirida en la comunidad en un hospital del sur de Chile. *Rev Med Chile.* 2012; 140(8): 984-9.
- (22) Calvo C, García-García M, Blanco C, Vázquez M, Frías M, Pérez-Breña P, Casas I. Multiple simultaneous viral infections in infants with acute respiratory tract infections in Spain. *J Clin Virol.* 2008; 42(3):268-72.
- (23) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Self-reported influenza-like illness during the 2009 H1N1 influenza pandemic—United States, September 2009 - March 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011 Jan 21; 60(2):37-41.
- (24) Van Kerkhove M, Siddhivinayak H, Koukounari A, Mounts A, and for the H1N1pdm serology working group. Estimating age-specific cumulative incidence for the 2009 influenza pandemic: a meta-analysis of A (H1N1) pdm09 serological studies from 19 countries. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013 Sep; 7(5):872-86.
- (25) Verani J, McCracken J, Arvelo W, Estevez A, Renee M, Reyes L, et. al. Surveillance for hospitalized acute respiratory infection in Guatemala. *PLoS One.* 2013; 8 (12): doi:10.1371/journal.pone.0083600
- (26) Reinton N, Manley L, Tjade T, Moghadam A. Respiratory tract infections during the 2011 Mycoplasma pneumoniae epidemic. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32 (6):835-40.
- (27) Mina M, Burke RM, Klugman KP. Estimating the prevalence of coinfection with influenza virus and the atypical bacteria *Bordetella pertussis*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Mycoplasma pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014 Sep; 33(9):1585-9. doi: 10.1007/s10096-014-2120-0.
- (28) Watanabe A, Sakurada A, Carraro E, Moreira L, Camargo C, Sinohara J, Puerari D, et al. Respiratory virus infections among hospitalized patients with suspected influenza A H1N1 2009 virus during the first pandemic wave in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2011; 15(3): 220-4.
- (29) Herrera-Rodríguez D, de la Hoz F, Mariño C, Ramírez E. Virus Respiratorios en Menores de Diez Años con Infección Respiratoria en el Hospital Militar Central de Bogotá 2000-2001. *Rev Salud Pública.* 2007; 9(4): 576-86.

- (30) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Respiratory syncytial virus activity—United States, July 2011–January 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013; Mar 1; 62(8):141-4.
- (31) Agencia de Salud Pública de Canadá. Ficha de datos de seguridad patógeno - sustancias infecciosas sección i - agente infeccioso: *Legionella pneumophila* 2010. [Http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/legionella-eng.php](http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/legionella-eng.php).
- (32) Arancibia F, Cortes CP, Valdés M, Cerda J, Hernández A, Soto L, et al. Importance of *Legionella pneumophila* in the etiology of severe community-acquired pneumonia in Santiago, Chile. *Chest.* 2014; 145(2):290-6. doi: 10.1378/chest.13-0162.
- (33) Watanabe A, Carraro E, Camargo C, Puerari D, Guatura S, Granato C, et al. Human adenovirus detection among immunocompetent and immunocompromised patients presenting acute respiratory infection. *Rev Soc Bras Med Trop* 2013; 46(2):161-5.
- (34) Bernal J, Bogado M, Bernal J, Fuenzalida L. *Mycoplasma pneumoniae*: infección vía aérea superior. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello.* 2006; 66(3): 206-12.
- (35) Zhang D, Zhenjian H, Lin X, Xun Z, Jueheng W, Weitao W, Yun Z, Yu D, et al. Epidemiology characteristics of respiratory viruses found in children and adults with respiratory tract infections in southern China. *Int J Infect Dis.* 2014, 25C:159-164. doi:10.1016/j.ijid.2014.02.019.
- (36) Balasanian N and Robbins FC. *Mycoplasma pneumoniae* infection in families. *N Engl J Med.* 1967; 277:719-25.
- (37) Thomazelli L, Vieira S, Leal A, Sousa T, Oliveira D, Golono M, et al. Vigilância de oito vírus respiratórios em amostras clínicas de pacientes pediátricos no sudeste do Brasil. *J Pediatr.* 2007; 83(5): 422-28.
- (38) Tran T, Chien B, Papadakis G, Druce J, Birch C, Chibo D, An P, et al. Respiratory virus laboratory pandemic planning and surveillance in central Viet Nam, 2008–2010. *WPSAR.* 2012; (2)3. doi: 10.5365/wpsar.2012.3.2.012.
- (39) Lekana-Douki SE, Nkoghe D, Drosten C, Ngoungou EB, Drexler JF, Leroy EM. Viral etiology and seasonality of influenza-like illness in Gabon, March 2010 to June 2011. *BMC Infect Dis.* 2014; 14(1):373.
- (40) Wen-Kuan L, Qian L, De-Hui C, Huan-Xi L, Xiao-Kai C, Wen-Bo H, Sheng Q, Zi-Feng Y, Rong Z Epidemiology and clinical presentation of the four human parainfluenza virus types *BMC Infect Dis.* 2013; 13:28.
- (41) Armstrong GL, Brammer L, Finelli L. Timely assessment of the severity of the 2009 H1N1 influenza pandemic. *Clin Infect Dis.* 2011; 52 Suppl 1:S83-9.
- (42) Huijskens EG, van Erkel AJ, Palmen FM, Buiting AG, Kluytmans JA, Rossen JW. Viral and bacterial aetiology of community-acquired pneumonia in adults. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013; 7(4):567-73. doi: 10.1111/j.1750-2659.2012.00425.x.
- (43) Pascual-Velasco F, Montes M, Marimón JM, Cilla G. High seroprevalence of *Coxiella burnetii* infection in Eastern Cantabria (Spain) *Int J Epidemiol.* 1998; 27:142-5.

- (44) Shibli F, Chazan B, Nitzan O, Flatau E, Edelstein H, Blondheim O, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in northern Israel. *Isr Med Assoc J.* 2010; 12(8):477-82.
- (45) Hon KL, Leung A, Cheung KL, Fu A, Chu WC, Chan P. Typical or atypical pneumonia and severe acute respiratory symptoms in PICU. *Clin Respir J.* 2014; Apr 11; doi: 10.1111/crj.12149.
- (46) Held U1, Steurer-Stey C, Huber F, Dallafior S, Steurer J. Diagnostic aid to rule out pneumonia in adults with cough and feeling of fever. A validation study in the primary care setting. *BMC Infect Dis.* 2012; 12:355. doi: 10.1186/1471-2334-12-355.
- (47) Valdivia G. Epidemiología de la neumonía del adulto adquirida en la comunidad. *Rev Chil Enferm Respir.* 2005; 21(2): 73-80.