



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Etiología viral en adultos con infección respiratoria aguda grave en Colombia

Yuly Andrea Remolina Bonilla

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Bogotá, Colombia

2014

Etiología viral en adultos con infección respiratoria aguda grave en Colombia

Yuly Andrea Remolina Bonilla

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Medicina Interna

Director:

Dr. Jorge Alberto Cortés Luna

Grupo de Investigación:

Enfermedades Infecciosas

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2014

A mi familia

*Quienes son el pilar fundamental de mi vida y
les debo todo:*

*A mi madre y mi padre, por sus esfuerzos
para permitir que cumpla mis sueños.*

A mi hermano por el apoyo incondicional.

Agradecimientos

Agradecimiento especial al profesor Jorge Cortes por sus útiles enseñanzas y por haberme permitido hacer parte de este proyecto de investigación.

A mi amiga María Mercedes, por ser mi compañera de este proyecto y su apoyo en la realización del mismo.

A Anita Montañez, Hernán Vargas y Liliana Díaz, por el acompañamiento y apoyo durante este proyecto.

A la Universidad Nacional de Colombia y departamento de Medicina Interna, por permitirme alcanzar un logro más en mi proyecto de vida.

A Stellita porque sin su acompañamiento y asesoría, esto no sería una realidad.

Al semillero de investigación, por la ayuda brindada durante la recolección de datos.

Resumen

Objetivo: Identificar la etiología viral en los pacientes adultos con infección respiratoria aguda grave (IRAG) admitidos en instituciones de vigilancia centinela en Bogotá durante el año 2012. *Métodos:* Estudio descriptivo de corte transversal en el que se emplearon técnicas de micromatrices moleculares para identificación viral en muestras de aspirado o hisopado nasofaríngeo de pacientes adultos con IRAG notificados al sistema de vigilancia epidemiológica y se realizó descripción de características clínicas y desenlaces clínicos relevantes como mortalidad, necesidad de UCI, ventilación mecánica y estancia hospitalaria. *Resultados:* Se analizaron 91 pacientes con IRAG y en 63 (69.2%) se logró identificación viral. La patología más frecuente encontrada fue el EPOC en el 24.2% de los pacientes. Los virus que se aislaron con más frecuencia fueron Influenza y Bocavirus en 30.8% y 28.6% de los casos, respectivamente. La mortalidad fue de 15.4%, ingreso a UCI ocurrió en 42.9%, requerimiento de ventilación mecánica en 36.3% y la estancia hospitalaria promedio fue de 9.9 días. El uso de antibiótico ocurrió en 90.1% de los pacientes. *Conclusión:* La prevalencia de la etiología viral en las infecciones respiratorias agudas graves, en este estudio fue alta, con desenlaces clínicos adversos, con requerimiento de cuidado intensivo y mortalidad elevada.

Palabras clave (DeCS): Infecciones del sistema respiratorio/epidemiología, Infecciones del sistema respiratorio/etiología, Análisis por micromatrices, Vigilancia epidemiológica, Neumonía/etiología, Neumonía/epidemiología

Abstract

Objective: To identify the viral etiology in adult patients with severe acute respiratory infection (SARI) admitted to sentinel surveillance institutions in Bogotá in 2012. *Methods:* Cross sectional study in which microarray molecular techniques for viral identification were used on nasopharyngeal samples of adult patients reported SARI surveillance system and further description of clinical features and relevant clinical outcomes such as mortality, need for critical care, use of mechanical ventilation and hospital stay was performed. *Results:* 91 patients with SARI were analyzed and 63 (69.2%) achieved viral identification. The most frequent pathology found was COPD in 24.2% patients. The viruses isolated more frequently were influenza and bocavirus in 30.8% and 28.6% of cases, respectively. Mortality was 15.4%, admission to ICU was 42.9%, the requirement for mechanical ventilation was 36.3%, and the average hospital stay was 9.9 days. Antibiotics were used in 90.1% of patients. *Conclusion:* The prevalence of viral etiology of severe acute respiratory infections in this study was high, with adverse clinical outcomes, with intensive care requirement and high mortality.

Key words (MeSH): Respiratory tract infections/etiology, Respiratory tract infections/epidemiology, Microarray analysis, Public Health Surveillance, Pneumonia/viral, Pneumonia/etiology

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
1. Introducción	12
2. Materiales y métodos	13
2.1 Escenario de estudio	13
2.2 Diseño de estudio.....	13
2.3 Selección de la muestra	14
2.4 Procesamiento de micromatrices.....	14
2.5 Variables y definiciones	15
2.6 Análisis estadístico	16
3. Resultados	17
3.1 Virus identificados	18
3.2 Comparación entre pacientes con o sin identificación viral	19
3.3 Hallazgos microbiológicos adicionales	21
3.4 Desenlaces	21
4. Discusión	24
5. Conclusión	28
6. Figuras y tablas	29
Figura 1. Flujograma de pacientes	29
Tabla 1. Características de los pacientes	30
Tabla 2. Características clínicas comparativas de pacientes según grupo	30
Tabla 3. Virus aislados	31
Tabla 4. Desenlaces.....	32
Bibliografía	33

1. Introducción

La infección respiratoria aguda es una de las principales causas de hospitalización y muerte en el mundo, a pesar de lo cual la identificación del agente etiológico de ésta no se logra en la mayoría de los casos y es tratada de manera empírica y con alta frecuencia de forma exitosa, con terapia antimicrobiana. Sin embargo, el papel de los virus, como etiología de estas infecciones se está identificando con mayor claridad, especialmente después de la pandemia durante el año 2009 por un nuevo subtipo de influenza A H1N1 (1). También se ha identificado que la presencia de virus no necesariamente implica un curso clínico más benigno, ni la ausencia de respuesta inflamatoria sistémica o complicaciones (2).

Debido a las implicaciones para la salud pública, se han incrementado los esfuerzos en fortalecer y mejorar los procesos de vigilancia epidemiológica de la infección respiratoria. Bajo esta iniciativa, los países desarrollaron sistemas de vigilancia a través del seguimiento de casos de enfermedad similar a influenza y de aquellos con infección respiratoria aguda grave (IRAG), la cual se define clínicamente con pacientes con fiebre, tos o dolor de garganta, dificultad para respirar y necesidad de hospitalización(3). El objetivo fundamental de la vigilancia ha sido el de proveer información sobre virus circulantes, susceptibilidad de influenza a los antivirales disponibles, así como favorecer y definir las necesidades de vacunación en las diferentes poblaciones.

Se desconoce el verdadero impacto de las infecciones virales en las infecciones respiratorias que requieren hospitalización y que se encuentran bajo vigilancia epidemiológica hoy en día (4). El objetivo de este estudio es el de identificar la etiología viral en los pacientes adultos con IRAG admitidos en instituciones de Bogotá durante el año 2012, así como describir las características y el desenlace clínico de estos pacientes.

2. Materiales y métodos

2.1 Escenario de estudio

Este estudio fue realizado en Bogotá, capital de Colombia, una ciudad localizada en los Andes en América del Sur, cerca de la línea ecuatorial, a 2.600 metros sobre el nivel del mar. Las instituciones participantes fueron 7 hospitales de tercer nivel que realizaron vigilancia centinela de IRAG durante el año 2012. Dichos hospitales debían remitir a la Secretaría Distrital de Salud todas las muestras respiratorias de pacientes con infección respiratoria aguda grave, definida como aquella infección respiratoria que puede tener origen viral y/o bacteriano y que para su manejo requiere tratamiento intrahospitalario y el cuadro clínico incluye: instauración inferior a 14 días con fiebre mayor de 38°C, dificultad respiratoria, tos, hipoxia, compromiso sistémico; dependiendo de la severidad del cuadro (5). La toma de muestra se realizó a través de aspirado o hisopado nasofaríngeo. Las muestras eran remitidas junto con un formato de recolección de información epidemiológica básica obligatoria a través del Sistema de Vigilancia Epidemiológica nacional (Sivigila). Las muestras eran enviadas en medio para transporte viral al Laboratorio de Salud Pública de la Secretaría Distrital de Salud, donde fueron guardados a 4-8 grados centígrados en neveras destinadas para el efecto.

2.2 Diseño de estudio

Este es un estudio de tipo descriptivo de corte transversal, que establece la prevalencia de virus en pacientes adultos con IRAG de menos de 15 días de evolución en Bogotá durante el año 2012 a través de técnicas de microarreglos y

además describe características clínicas y desenlaces como mortalidad, requerimiento de unidad de cuidados intensivos, necesidad de ventilación mecánica y tiempo de estancia hospitalaria. Los criterios de ingreso fueron el de tener una muestra respiratoria tomada en el año 2012 en uno de los hospitales que realizaban la vigilancia centinela, tener más de 18 años en el momento de toma de la muestra. Se consideró como criterio de exclusión la no disponibilidad de historia clínica completa en la institución que tomó la muestra. El estudio fue aprobado por los comités de investigación y ética de las instituciones participantes. En una institución se solicitó consentimiento informado para acceder a la historia clínica institucional.

2.3 Selección de la muestra

Durante el año 2012 se recolectaron un total de 288 muestras de aspirado o hisopado nasofaríngeo de pacientes adultos de los 7 hospitales. Se realizó una selección aleatoria considerando como único criterio de inclusión pacientes mayores de 18 años con IRAG reportados al sistema de vigilancia en dicho año. Se consideró a priori una prevalencia de 25%, con peor resultado aceptable de 20%, poder de 90% y nivel de confianza de 95%. La muestra calculada fue de 117 muestras respiratorias. Sin embargo, dada la posibilidad de procesar hasta 150 pruebas moleculares se amplió la muestra a 150 pacientes. Posteriormente se realizó una revisión de las historias clínicas y recolección de información en cada hospital correspondiente, previa aprobación y autorización por los comités de investigación y ética institucionales.

2.4 Procesamiento de micromatrices

Para la identificación de los virus implicados se empleó la técnica de micromatrices, a través del equipo CLART Pneumovir elaborado por Genómica (6). Esta técnica permite la detección y caracterización de los virus que afectan a los humanos que con más frecuencia causan síntomas respiratorios. Los virus analizados incluyen: Virus Sincitial Respiratorio A y B, virus de la Influenza A (H1N1, H3N2, H1N1v), B y C, Parainfluenza 1, 2, 3 4A y 4B, Metapneumovirus A y B, Adenovirus, Enterovirus, Rhinovirus, Coronavirus subtipo 229E y Bocavirus. Este kit está basado en la amplificación de fragmentos específicos del genoma

viral, a través de la técnica de PCR (reacción cadena polimerasa) reversa o PCR con detección de hibridización utilizando sondas de captura específicas (7).

2.5 Variables y definiciones

Se obtuvieron variables de historias clínicas de pacientes como edad, género, comorbilidades como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus, falla cardíaca, acordes con las definiciones internacionales conocidas. Además se identificaron variables al ingreso como respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) definida como frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones por minuto, leucocitosis mayor a 12.000 células por mililitro o leucopenia menor a 4.000 células por mililitro y presencia de fiebre; neumonía la cual incluye pacientes con IRAG con hallazgos radiológicos de consolidación o infiltrados alveolares; se aplicó el puntaje para neumonía conocido como CURB 65 con criterios de edad mayor igual a 65 años, alteración del estado de conciencia, BUN mayor a 20mg/dl, frecuencia respiratoria mayor a 30 respiraciones por minuto y presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg o diastólica menor a 60 mm Hg,(8) y se estableció neumonía grave como aquellos pacientes con neumonía quienes cumplían criterios mayores y menores de ATS/IDSA: choque, requerimiento de ventilación mecánica, trombocitopenia (plaquetas menor 100.000), $PaO_2/FiO_2 < 250$, compromiso multilobar, alteración de la conciencia, leucopenia (menor a 4.000) y BUN mayor a 20mg/dl. (9) También se estableció choque al ingreso como presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg o presión arterial diastólica menor a 60 mm Hg. En las instituciones en los cuales se realizaron pruebas de identificación de antígenos virales, estas se realizaron de acuerdo al protocolo institucional y se interpretaron localmente en cada hospital. Se definió colonización de la vía aérea como la presencia de microorganismos en la muestra de Gram o en el cultivo de la vía aérea. La toma de Gram y cultivo de esputo u otra muestra respiratoria se realizó de acuerdo a la decisión del médico institucional.

2.6 Análisis estadístico

Se utilizó el test de chi cuadrado o el test exacto de Fisher para comparar variables categóricas y la prueba de t de Student o la prueba U de Mann-Whitney para comparar variables continuas según el caso. El análisis de las variables se realizó con el programa Stata (ver. 11.0), considerándose valores significativos de P con resultados menores a 0.05. Para el análisis de los desenlaces se utilizaron riesgos relativos con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%.

3. Resultados

Durante el año 2012 se recolectaron en Bogotá 288 muestras de secreciones respiratorias a través del sistema de vigilancia centinela de pacientes mayores de 18 años. A través de un muestreo aleatorio, se seleccionaron 150 casos de IRAG de aquellos remitidos con muestra de origen respiratorio. De los 150 casos seleccionados, en 7 casos no fue posible encontrar las historias clínicas, 5 historias pertenecían a pacientes menores de 18 años y en 39 pacientes no se obtuvo consentimiento informado. Se realizó la revisión de las historias 99 pacientes con IRAG reportados al sistema de vigilancia, que pertenecían a 7 instituciones hospitalarias de la ciudad de Bogotá en el año 2012, con la siguiente distribución: Hospital Universitario Clínica San Rafael 45 (45.5%), Fundación Cardio Infantil 23 (23.2), Hospital de Suba 10 (10.1%), Hospital el Tunal 9 (9.1%), Hospital Santa Clara 6 (6%), Hospital Universitario San Ignacio 3 (3%), y Hospital Occidente de Kennedy 3 (3%). De los 99 pacientes, 8 tuvieron un tiempo de evolución superior a 14 días, siendo descartados del análisis final (Figura 1).

De los 91 pacientes analizados, 50 (55%) eran del género femenino; la edad promedio fue de 50.6 años, con edad mínima de 18 y máxima de 95 años. La comorbilidad más frecuentemente encontrada fue la EPOC en un 24.2% de los casos, seguida de tabaquismo en un 14.3%. Aunque 15% de los pacientes tenían antecedente de hospitalización en los últimos 3 meses (Tabla 1), tan solo un paciente venía de una institución de cuidado crónico. Se identificó inmunosupresión en 5 (5.5%) de los pacientes (uso de esteroides en un paciente con fibrosis pulmonar idiopática y otro con lupus eritematoso sistémico, un paciente con infección por el virus de inmunodeficiencia humana, y 2 pacientes con trasplante; uno con trasplante hepático y otro con trasplante cardíaco). En 3

(3.3%) pacientes se identificó una neoplasia activa, (tumor maligno de colon, neoplasia trofoblástica gestacional y cáncer metastásico a hueso y sistema nervioso central con primario desconocido). Las hepatopatías, 3 pacientes (3.3%), fueron de origen alcohólico, cirrosis biliar primaria pos trasplante hepático e infección crónica por hepatitis C.

El promedio del tiempo de evolución de enfermedad fue de 5.1 días, con duración mínima de horas y máxima de 14 días (tabla 2). Los hallazgos radiológicos evaluados y descritos en la historia clínica por el médico tratante, fueron los siguientes por orden de frecuencia: infiltrados intersticiales en 37.6% de los pacientes, infiltrados de ocupación alveolar en 31.4%, consolidación en 30.2%, compromiso multilobar en 24.4% y presencia de derrame pleural al ingreso en 16.3% de los pacientes. Se identificaron 28 (30.8%) pacientes con dos criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, 27 (29.7%) con tres criterios y 11 (12.1%) con 4 criterios. En total, 66 pacientes se presentaron con respuesta inflamatoria sistémica (72.5%). Se identificó neumonía en 38 pacientes (41.7%), 15 de los cuales requirieron ventilación mecánica. El puntaje CURB 65 en estos pacientes fue de 0 en 13 (34.2% de los pacientes con neumonía) pacientes, 1 en 15 pacientes (39.5%), 2 en 7 pacientes (18.4%) y 3 en 3 pacientes (7.9%). La presencia de choque al ingreso se encontró en 11 (12.1%) pacientes. Se identificó hiponatremia en 21 (23.1%) de los pacientes y en relación al trastorno de la oxigenación, se reportó trastorno moderado de la oxigenación, definido como PaFi menor de 220 en 11 (12.1%) de los pacientes y trastorno severo de la oxigenación, definido como PaFi menor de 160 en 20 (22%) de los pacientes.

El uso de antibióticos en pacientes con IRAG se realizó en 82 casos (90.1%), con un rango entre 1 y 7 antibióticos por paciente, con promedio de 2.3 antibióticos por paciente, siendo el grupo de betalactámicos el de más frecuente uso. El uso de oseltamivir se realizó en 72.5% de los casos (66 pacientes), con uso mínimo de 1 día y máximo de 10 días, con días promedio de uso de 4.2.

3.1 Virus identificados

Se identificó al menos un virus en 63 pacientes (tabla 3). El virus que con más frecuencia se aisló fue Influenza, en 28 pacientes (30.8%), de los cuales 21

(75%) fueron Influenza A y 7 (25%) Influenza B, el segundo aislamiento más frecuente fue el Bocavirus con un 28.6% (26 pacientes) y el tercer aislamiento por orden de frecuencia fue el Adenovirus en 17 (18.7%) de los pacientes (tabla 3).

En el grupo de pacientes clasificados como infección viral mixta (26 pacientes), se encontraron 7 pacientes con coinfección por 3 virus, teniendo los 7 combinaciones distintas, 1 paciente con Bocavirus, Coronavirus e Influenza, 1 paciente con Bocavirus, Influenza y Adenovirus, 1 paciente con Bocavirus, Influenza y Rhinovirus, 1 paciente con Adenovirus, Metapneumovirus y Rhinovirus, 1 paciente con Bocavirus, Influenza y Parainfluenza, 1 paciente con Adenovirus, Parainfluenza y VSR, 1 paciente con Adenovirus, Influenza y Parainfluenza, y 19 pacientes con infección por 2 virus, siendo la coinfección entre Bocavirus e Influenza la más frecuente, con 6 pacientes, seguida de 2 pacientes con influenza y VSR, 2 pacientes con Adenovirus y Bocavirus, 2 pacientes con Adenovirus e Influenza, 2 pacientes con Bocavirus y Metapneumovirus, 1 paciente con Bocavirus y VSR, 1 paciente con Influenza y Metapneumovirus, 1 paciente con Adenovirus y Metapneumovirus, 1 pacientes con Adenovirus y Rhinovirus, y finalmente, 1 paciente con Parainfluenza y Rhinovirus.

En cinco pacientes a los que se realizó panel viral, hubo resultados positivos con detección de anticuerpos para Influenza A (2 pacientes), Virus Sincitial Respiratorio (2 pacientes) y Adenovirus (1 paciente). Sin correlación ni correspondencia con la técnica empleada en este estudio, pues en dichos pacientes se obtuvieron: 4 Bocavirus, 1 Influenza A H3N2 y 1 negativo. Se obtuvo un aislamiento mixto (Bocavirus - Influenza) en un paciente con panel viral con influenza A. El negativo fue en el paciente con panel positivo para Adenovirus.

3.2 Comparación entre pacientes con o sin identificación viral

No se encontraron diferencias en la comorbilidad entre los pacientes con identificación versus aquellos sin ésta, excepto para la frecuencia de diabetes mellitus ($p < 0.03$). Se identificó diabetes como comorbilidad en el 4.8% de los

pacientes con virus vs. 20.8% en los que no se identificó un virus. De los pacientes con neumonía, 2 de ellos no tenían muestra o la PCR no amplificó, en 8 pacientes (33.3%) no se identificó un virus y 28 pacientes (44.4%) se identificó un virus. La neumonía fue clasificada como grave en 62.5% de pacientes sin virus identificado y en 60.1% de aquellos con un virus identificado ($p>0.05$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con virus identificado o sin él en relación a SIRS, 74.6% vs. 66.7%, neutropenia durante hospitalización 5% vs. 4.2%, o choque 12.7% vs. 8.7%, respectivamente.

De los 22 pacientes con IRAG con antecedente de EPOC, en 16 (72.7%) se logró identificación viral, 5 de los cuales eran mixtos. La detección tuvo la siguiente distribución: 6 con Bocavirus, 4 con Adenovirus, 3 con Influenza A, 3 con Parainfluenza, 3 con Virus Sincitial Respiratorio, 2 con Metapneumovirus, 1 con Coronavirus y 1 con Rhinovirus. El tabaquismo activo fue presentado en 13 pacientes de los 91 pacientes, de los cuales 9 (69.2%) cursaron con infección viral, siendo el Bocavirus el más frecuentemente aislado, en un 33.3%. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, a 8 (88.9%) se les identificó virus, un aislamiento mixto; 3 pacientes con Bocavirus, 2 con Adenovirus, 2 con Influenza, 1 con Parainfluenza y 1 con Virus Sincitial Respiratorio. Los pacientes inmunosuprimidos (5 pacientes), todos tuvieron identificación viral, 4 con un solo aislamiento y uno con mixto, así: 3 con Influenza A, 2 con Bocavirus y 1 con Adenovirus. En cuanto a cáncer, el paciente con la neoplasia con primario desconocido, pero sospecha de origen pulmonar, presentó aislamiento viral de influenza A y virus respiratorio sincitial. Los pacientes con hepatopatía (3 pacientes), en todos se logró identificación viral, 2 con Adenovirus y uno con Influenza A.

Las embarazadas se han reconocido como un grupo de riesgo en infecciones respiratorias por influenza (10), en este estudio, de los 91 casos de IRAG, se identificaron 11 (12.1%) mujeres embarazadas, la totalidad provenían del hogar, en su mayoría sin comorbilidad conocida y 2 de ellas tenían tabaquismo activo, 4 cumplieron con criterios de neumonía, todas con neumonía grave y 1 caso ingresó en choque. A 8 pacientes (72.7%) se les identificó virus, 2 (18.2%) sin virus y 1 no amplificó o no se encontró muestra. Los virus encontrados fueron: 4 casos Adenovirus, 4 casos Influenza, 2 casos Bocavirus, 1 Metapneumovirus, 1 Parainfluenza y dentro de estos, 3 casos con aislamiento mixto.

3.3 Hallazgos microbiológicos adicionales

Durante la hospitalización se tomaron hemocultivos a 33 pacientes (36,3%). Estos fueron positivos en 3 casos (10% de los hemocultivos), con identificación de dos casos de bacteriemia por *Streptococcus* del grupo *viridans* y en un caso por *Staphylococcus aureus*. Se tomó Gram de esputo a 22 pacientes (24%). Este identificó microorganismos en 15 casos (68% de los que tenían Gram), identificando flora diversa con cocos Grampositivo y bacilos o coco-bacilos Gram negativos. En total el cultivo de esputo fue positivo en 13 pacientes, con identificación de *Haemophilus influenzae* en 7 casos, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *H. parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae* cada uno en 2 pacientes, y *S. aureus*, *Bordetella pertussis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, cada uno en un caso. Se identificó más de un microorganismo en 4 casos. Se observó una mayor frecuencia de toma de muestra de Gram entre los pacientes con EPOC (41% vs. 18.8%, $p=0.03$) y una mayor frecuencia de identificación de colonización de la vía aérea entre estos pacientes (31.8% de colonización vs. 18.8%, $p=0.2$). Se identificó colonización bacteriana junto con identificación viral en 14 pacientes (15.3%).

3.4 Desenlaces

Las complicaciones evaluadas fueron el desarrollo de derrame pleural el cual ocurrió en un 12.5% del grupo sin virus y en 19% del grupo con virus, el requerimiento de toracostomía cerrada sucedió en 4.2% de los pacientes sin aislamiento viral y en 3.2% de los pacientes con infección viral, la infección intrahospitalaria en 8.3% y 3.2%, respectivamente y complicación de enfermedad de base en 25% de pacientes sin virus versus 38.1% con virus, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los pacientes con neumopatía crónica fueron los que más presentaron complicación de patología de base (77.3% vs. 25.5%, RR: 3.8; IC95%: 2.3 – 6.4).

Fallecieron un total de 14 (15.4%) pacientes, 2 de ellos sin muestra adecuada o con PCR que no amplificó, por lo que se analizó este desenlace en 12 pacientes. Fallecieron 4 (16.7%) casos del grupo sin virus y 8 (12.7%) del grupo con infección viral ($P= 0.6$, RR 0.76; IC95% 0.25-2.30). El requerimiento de ventilación mecánica ocurrió en un total de 33 pacientes (36.3%), con modalidad

invasiva en 24 (26.4%) pacientes, modalidad no invasiva en 13 (14.3%) pacientes, y uso de ambas en 4 (3.6%) pacientes. Este desenlace ocurrió en 7 pacientes (29.2%) en el grupo sin virus identificado y en 23 pacientes (36.5%) con virus identificado ($P = 0.5$, RR 1.25; IC95% 0.62-2.53). El tiempo de ventilación mecánica promedio fue de 7 días, con duración mínima de 1 día y máxima de 20 días. El ingreso a UCI ocurrió en un total de 39 (42.9%) pacientes, 3 de ellos con PCR que no amplificó o sin muestra adecuada, 9 pacientes (37.5%) en el grupo sin aislamiento virológico y 27 pacientes (42.9%) del grupo con identificación viral ($P = 0.6$, RR 1.14; IC95% 0.63-2.06). El reingreso a la unidad ocurrió en 1 caso perteneciente al grupo de identificación viral, con identificación de influenza AH1N1. El tiempo promedio de estancia en UCI fue de 8.4 días con un rango entre 1 y 21 días. La estancia en UCI fue en promedio de 3.8 días con un rango entre 1 y 21 días, en el grupo de detección de virus y de 2.8 días en promedio, con un rango entre 1 y 13 días, en aquellos sin identificación viral ($P > 0.05$). La estancia hospitalaria promedio en el grupo de pacientes con IRAG fue de 9.9 días, con un rango entre 1 y 45 días. En pacientes sin y con aislamiento virológico fue de 10.6 vs 9.8 días, respectivamente ($P = 0.6$). En el grupo sin identificación viral, estancia tuvo un rango entre 1 y 45 días, mientras que en el grupo con detección viral el rango de estancia fue entre 1 y 28 días.

De los 8 pacientes que fallecieron pertenecientes al grupo de infección viral, se presentaron los siguientes aislamientos: 5 pacientes con Bocavirus, 4 con Influenza (todos correspondieron a influenza A), 3 con Metapneumovirus y 1 con VSR. El fallecimiento ocurrió en 19.2% de los pacientes a los que se les aisló Bocavirus, 14.3% de aquellos con identificación de influenza, 50% de los de identificación de Metapneumovirus y 20% de los que se identificó VSR. Así mismo, 5 de los casos (62.5%) de mortalidad de grupo de virus, tuvieron identificación viral de 2 o más virus ($P = 0.19$, RR 2.4; IC95% 0.62-9.0, al comparar contra los que tuvieron identificación de un solo virus. En la evaluación del resto de desenlaces en pacientes con infección viral mixta, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas que pudieran permitir afirmar mayor morbilidad en pacientes con aislamiento de más virus.

De los cuatro casos de mortalidad por Influenza, no se encontraron diferencias significativas ($p = 0.7350$) ni asociaciones entre infección por este virus y aumento de casos de muerte (RR 1.25 (IC 0.34- 4.6)). Se analizó la administración de oseltamivir, antiviral específico para la Influenza, en pacientes con infección por

dicho virus y se obtuvo que de los 28 pacientes a 6 (21.4%) no se le administró. No se observaron diferencias en mortalidad o estancia hospitalaria entre los que recibieron o no oseltamivir ($P = 0.85$ y $P = 0.16$, respectivamente).

De las pacientes embarazadas, una falleció (9%), tres de ellas (27.3%) requirieron manejo en UCI y ventilación mecánica y su promedio de hospitalización fue de 7.4 días.

4. Discusión

Las infecciones respiratorias agudas, son un diagnóstico común y aparentemente sencillo de realizar, sin embargo, la determinación de su agente causal es más compleja, pues las estrategias diagnósticas actuales son limitadas y poco disponibles en sitios de atención primario o incluso en instituciones hospitalarias en gran parte del mundo (11). El rol de los virus y su prevalencia en este escenario es tema de debate y discusión, con hallazgos diversos a nivel mundial, con resultados en estudios de Nueva Zelanda, España y más recientemente en el Reino Unido, con prevalencia de 28% (12), 18% (13) y 44% (14), respectivamente. En América Latina los estudios en adultos son escasos, con datos chilenos de prevalencia del 10% (15) y venezolanos del 18% (16) en pacientes con sospecha de neumonía. En nuestro estudio se identificaron los virus como los agentes causales más frecuentes de infección respiratoria aguda que requirió hospitalización (IRAG) durante el año 2012, encontrándose en la mayoría de los casos, además de alta tasa de coinfección viral y ofreciendo un alto grado de morbilidad, incremento en las estancias y requerimientos de manejo en unidad de cuidados intensivos y necesidad de ventilación mecánica.

El concepto de IRAG, empleado en este estudio, es conocido como de gran utilidad desde el punto de vista de vigilancia epidemiológica, como vigilancia sindrómica o por síndromes (17), sin embargo, los resultados acá encontrados, indican que también es de interés clínico y puede ser de gran utilidad en este campo, pues parece ser una herramienta capaz de identificar pacientes potencialmente graves y con alta tasa de complicaciones, por lo que se podría considerar su empleo rutinario durante el desempeño del clínico. Así mismo, los retos actuales de la vigilancia epidemiológica de las infecciones del tracto respiratorio por virus, son lograr la identificación temprana y rápida de los agentes

etiológicos, especialmente al inicio de los brotes y el manejo óptimo y oportuno de grandes cantidades de muestras (17). Nuestro estudio sugiere que utilizando tecnología molecular es posible realizar el seguimiento de los virus circulantes en estos grupos de pacientes. En contraste con la definición epidemiológica utilizada, un índice neumonía como CRUB-65 no fue de utilidad, pues sólo 10 casos (26%) tenían criterios según este puntaje de hospitalización en pisos generales y ninguno en unidad de cuidados intensivos, contrastando con la alta frecuencia de requerimiento de UCI de nuestros pacientes, lo cual está acorde con lo encontrado en la literatura acerca de la aplicación de esta escala, en casos de neumonía viral durante la pandemia del 2009 por el virus de influenza AH1N1, con resultados que resaltan su pobre valor al momento de predecir severidad o necesidad de admisión en la UCI (18). Otras escalas como la PSI (pneumonia severity index) que igualmente subestima el riesgo de estos pacientes (19), demostrando imprecisión para clasificar pacientes de alto y bajo riesgo (20). Esto establece una diferencia marcada de estratificación de severidad, entre la neumonía causada por Influenza y la causada por otros agentes etiológicos, dejando ver la importancia del juicio clínico en este escenario (21). La aplicación de estas escalas en neumonía viral diferente a Influenza aún no se ha evaluado.

Se identificó una mortalidad relativamente elevada, tanto en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad como en aquellos sin ella. Un estudio realizado en Estados Unidos identificó una baja tasa de mortalidad entre pacientes con hospitalización por infección viral, sin embargo cuando existía coinfección bacteriana aumentaba la morbimortalidad (22), así que se deberá considerar esta variable en nuestros pacientes. En países con estaciones se ha correlacionado la presencia de influenza con alta mortalidad por infección respiratoria, usualmente en el contexto de neumonía adquirida en la comunidad (23). Este patrón estacional de las infecciones respiratorias agudas, especialmente las virales por Influenza, esta modulado por la temperatura y humedad y factores del huésped como niveles séricos de vitamina D (24). Colombia está ubicado en la zona tropical, careciendo de estaciones, sin embargo, es reconocido un aumento de estas infecciones durante la época de lluvias en países pertenecientes a estas latitudes, fundamentalmente por Influenza y Virus Sincitial Respiratorio (25), por lo que es importante mantener la vigilancia epidemiológica, en particular durante las épocas de circulación viral, con la posibilidad de mejorar las estrategias de control y prevención, como vacunación oportuna. Así mismo, en este contexto llama la atención la

identificación de Bocavirus en adultos y la alta mortalidad relacionada; este virus había sido identificado primordialmente en niños menores de 5 años con un amplio intervalo de prevalencia 0.9-33% (26), descrito por primera vez en el 2005, perteneciente a la familia *Parvoviridae*, su rol en las infecciones respiratorias agudas, aún no es claro debido a su aislamiento tanto en individuos enfermos como sanos (4), el papel de la carga viral e infección persistente (26), y su frecuente coinfección con otros virus, que hacen considerar la posibilidad que el Bocavirus requiera intermediarios o sea uno, para producir infección en los humanos (27).

En cuanto a técnicas de identificación de antígenos virales en secreciones respiratorias empleadas en muestras directas, existen las técnicas inmunológicas, como el panel viral, de uso relativamente común en nuestro medio, no obstante, no es de utilidad diagnóstica, dada su baja sensibilidad y especificidad y que sólo identifica de 4 a 5 virus respiratorios (Influenza, Parainfluenza, VSR, Adenovirus). Este estudio corroboró estos datos evidenciados en la no correspondencia de los resultados de panel viral realizados a los pacientes comparados con la técnica de microarreglos, por lo que se necesitan técnicas basadas en la identificación de ácidos nucleicos, como la implementada en este estudio, con las cuales se pueden obtener resultados más rápidos y precisos para el diagnóstico de infección viral con el propósito de ofrecer manejo médico apropiado y dirigido (28), ya que el uso de antibiótico en infecciones respiratorias agudas, se hace de forma indiscriminada y excesiva, con datos en la literatura mundial de empleo de estos en más de la mitad de infecciones respiratorias (29), este estudio determinó su uso en más del 90% de los casos, siendo las infecciones de origen viral su mayoría. Se deberán emplear estrategias adicionales como la medición procalcitonina para identificar pacientes que realmente se beneficien de esta terapia (30).

Este estudio posee varias limitaciones. Aunque el estudio se realizó en varias instituciones, se tiene información de solo una ciudad en Colombia. Una limitación importante es que se trata de un estudio retrospectivo, por lo que no se pudo controlar mejor la toma de muestra tanto para estudio viral como para estudio bacteriano, limitaciones en información relevante como el antecedente de vacunación previa contra influenza o neumococo, así como en medición de la comorbilidad. Se obtuvo una muestra menor a la esperada, aunque la prevalencia de infección viral fue más alta de la esperada. En conjunto estas

limitaciones generan dificultades para establecer comparaciones estadísticamente significativas entre los grupos, así como evaluar correctamente el impacto de la comorbilidad y la coinfección bacteriana en los desenlaces, especialmente en relación al papel de neumococo (31). Entre otras limitaciones se encuentran, la dificultad de definir el verdadero rol de algunos virus en infecciones respiratorias, pues en la literatura se ha descrito la detección de estos, especialmente Bocavirus y Rhinovirus, en sujetos asintomáticos (4), y el uso empírico de antibiótico terapia en la mayoría de casos, sin empleo de herramientas adicionales confirmatorias de infección bacteriana.

5. Conclusión

La etiología viral en las infecciones respiratorias agudas graves, es superior a lo considerado usualmente, con desenlaces clínicos adversos, con requerimiento de cuidado intensivo y mortalidad elevada. Se necesitan más estudios, especialmente de tipo prospectivo para precisar el papel de los virus con mayor exactitud, definir mejor los diagnósticos clínicos (bronquitis, neumonía, etc.) y con esto poder realizar intervenciones de tipo terapéutico dirigidas.

6. Figuras y tablas

Figura 1. Flujograma de pacientes

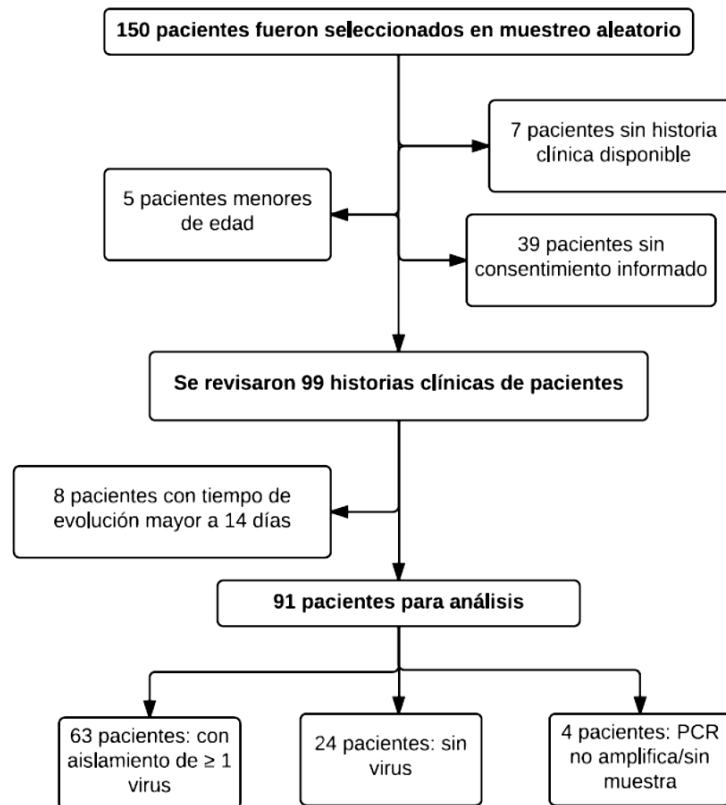


Tabla 1. Características de los pacientes

Variable	N de pacientes	% de pacientes
Edad promedio (años)	91	50.6
Género femenino	50	55.0%
Procedencia del hogar	90	98.9%
EPOC	22	24.2%
Hospitalización previa	14	15.4%
Tabaquismo	13	14.3%
Embarazo	11	12.1%
Diabetes Mellitus	9	9.9%
Insuficiencia cardíaca	9	9.9%
Inmunosupresión	5	5.5%
Enfermedad renal crónica	4	4.4%
Enfermedad cerebrovascular	4	4.4%
Hepatopatía crónica	3	3.3%
Cáncer	3	3.3%
Alcoholismo	2	2.2%

Tabla 2. Características clínicas comparativas de pacientes según grupo

Variable	% de pacientes sin virus (n)	% de pacientes con virus (n)
Número de pacientes	24	63
Tiempo de evolución (promedio días)	5.1	5.3
Tos	75.0% (18)	87.3% (55)
Fiebre	70.8% (17)	71.4% (45)
Expectoración	62.5% (15)	52.4% (33)
Estertores	25.0% (6)	39.7% (25)
Antibiótico previo	29.2% (7)	17.5% (11)
Alteración de conciencia	8.7% (2)	6.5% (4)
FC (latidos/min)	96.3	98.6

FR (respiraciones/min)	20.9	20.6
TAS (mmHg)	122.7	118.0
TAD (mmHg)	72.6	71.1
Temperatura (°C)	37.2	36.7
Neutropenia durante hospitalización	4.2% (1)	5.0% (3)
SIRS \geq 2	66.7% (16)	74.6% (47)
Neumonía	33.3% (8)	44.4% (28)
Neumonía severa	62.5% (15)	60.1% (38)
Choque	8.7% (2)	12.7% (8)

Tabla 3. Virus aislados

Virus aislado	N de pacientes	% de pacientes
Virus	63	69.2%
Influenza	28	30.8%
Bocavirus	26	28.6%
Influenza A	21	23.1%
Adenovirus	17	18.7%
Influenza A H1N1	7	7.7%
Influenza B	7	7.7%
Metapneumovirus	6	6.6%
Parainfluenza	6	6.6%
Virus sincitial respiratorio	5	5.5%
Rhinovirus	5	5.5%
Influenza A H2N3	2	2.2%
Coronavirus	2	2.2%
Aislamiento mixto	26	41.3%

Tabla 4. Desenlaces

Desenlace	% de pacientes sin virus	% de pacientes con virus	RR	Intervalo de confianza
Muerte	16.7%	12.7%	0.76	0.25-2.30
Ventilación mecánica	29.2%	36.5%	1.25	0.62-2.53
Ingreso a UCI	37.5%	42.9%	1.14	0.63-2.06
Estancia hospitalaria (días promedio)	10.6	9.8	-	-

Bibliografía

1. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011 Apr 9;377(9773):1264-75.
2. Radigan KA, Wunderink RG. Epidemic viral pneumonia and other emerging pathogens. *Clin Chest Med*. 2011 Sep;32(3):451-67.
3. OPS. Guía operativa para la vigilancia centinela de ETI e IRAG. In: transmisibles Ude, editor. Washington D.C: Organización Panamericana de la Salud; 2008. p. 1 - 90.
4. Pavia AT. What is the role of respiratory viruses in community-acquired pneumonia?: What is the best therapy for influenza and other viral causes of community-acquired pneumonia? *Infect Dis Clin North Am*. 2013 Mar;27(1):157-75.
5. MPS, INS. Protocolo de vigilancia en salud pública - Infección Respiratoria Aguda (IRA). In: pública VyAdres, editor. Bogotá; 2014. p. 1 - 50.
6. CLART.PneumoVir. Caracterización de virus causantes de infecciones respiratorias humanas mediante identificación genómica para diagnóstico in vitro. Genómica SAU. Madrid; 2010. p. 1 - 31.
7. Frobert E, Escuret V, Javouhey E, Casalegno JS, Bouscambert-Duchamp M, Moulinier C, et al. Respiratory viruses in children admitted to hospital intensive care units: evaluating the CLART(R) Pneumovir DNA array. *J Med Virol*. 2011 Jan;83(1):150-5.
8. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003 May;58(5):377-82.
9. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 1;44 Suppl 2:S27-72.
10. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*. 2010 Apr 21;303(15):1517-25.
11. Zaas AK, Garner BH, Tsalik EL, Burke T, Woods CW, Ginsburg GS. The current epidemiology and clinical decisions surrounding acute respiratory infections. *Trends Mol Med*. 2014 Oct;20(10):579-88.

12. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, Chua A, Laing RT, Werno AM, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax*. 2008 Jan;63(1):42-8.
13. de Roux A, Marcos MA, Garcia E, Mensa J, Ewig S, Lode H, et al. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest*. 2004 Apr;125(4):1343-51.
14. Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. Adults hospitalised with acute respiratory illness rarely have detectable bacteria in the absence of COPD or pneumonia; viral infection predominates in a large prospective UK sample. *J Infect*. 2014 Nov;69(5):507-15.
15. Rioseco ZM, Riquelme OR, Riquelme OM, Inzunza PC, Oyarzun GP, Aguero OY, et al. [Viral etiology of community acquired pneumonia among adults admitted to a general hospital]. *Rev Med Chil*. 2012 Aug;140(8):984-9.
16. Valero N, Larreal Y, Arocha F, Gotera J, Mavarez A, Bermudez J, et al. Etiología viral de las infecciones respiratorias agudas. *Investigación Clínica*. 2009;50(3):359- 68.
17. Al-Tawfiq JA, Zumla A, Gautret P, Gray GC, Hui DS, Al-Rabeeh AA, et al. Surveillance for emerging respiratory viruses. *Lancet Infect Dis*. 2014 Oct;14(10):992-1000.
18. Mulrennan S, Tempone SS, Ling IT, Williams SH, Gan GC, Murray RJ, et al. Pandemic influenza (H1N1) 2009 pneumonia: CURB-65 score for predicting severity and nasopharyngeal sampling for diagnosis are unreliable. *PLoS One*. 2010;5(9):e12849.
19. Estella A. Usefulness of CURB-65 and pneumonia severity index for influenza A H1N1v pneumonia. *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace / Fondazione clinica del lavoro, IRCCS [and] Istituto di clinica fisiologica e malattie apparato respiratorio, Università di Napoli, Secondo ateneo*. 2012;77(3-4):118-21.
20. Pereira JM, Moreno RP, Matos R, Rhodes A, Martin-Loeches I, Cecconi M, et al. Severity assessment tools in ICU patients with 2009 influenza A (H1N1) pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Oct;18(10):1040-8.
21. Bjarnason A, Thorleifsdottir G, Love A, Gudnason JF, Asgeirsson H, Hallgrimsson KL, et al. Severity of influenza A 2009 (H1N1) pneumonia is underestimated by routine prediction rules. Results from a prospective, population-based study. *PLoS One*. 2012;7(10):e46816.
22. Falsey AR, Becker KL, Swinburne AJ, Nylan ES, Formica MA, Hennessey PA, et al. Bacterial complications of respiratory tract viral illness: a comprehensive evaluation. *J Infect Dis*. 2013 Aug 1;208(3):432-41.

23. Matias G, Taylor R, Haguinet F, Schuck-Paim C, Lustig R, Shinde V. Estimates of mortality attributable to influenza and RSV in the United States during 1997-2009 by influenza type or subtype, age, cause of death, and risk status. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014 Sep;8(5):507-15.
24. Lowen AC, Steel J. Roles of humidity and temperature in shaping influenza seasonality. *J Virol*. 2014 Jul;88(14):7692-5.
25. Shek LP, Lee BW. Epidemiology and seasonality of respiratory tract virus infections in the tropics. *Paediatr Respir Rev*. 2003 Jun;4(2):105-11.
26. Ghietto LM, Majul D, Ferreyra Soaje P, Baumeister E, Avaro M, Insfran C, et al. Comorbidity and high viral load linked to clinical presentation of respiratory human bocavirus infection. *Arch Virol*. 2014 Oct 1.
27. Lindner J, Karalar L, Schimanski S, Pfister H, Struff W, Modrow S. Clinical and epidemiological aspects of human bocavirus infection. *J Clin Virol*. 2008 Dec;43(4):391-5.
28. Kehl SC, Kumar S. Utilization of nucleic acid amplification assays for the detection of respiratory viruses. *Clin Lab Med*. 2009 Dec;29(4):661-71.
29. Cantrell R, Young AF, Martin BC. Antibiotic prescribing in ambulatory care settings for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *Clin Ther*. 2002 Jan;24(1):170-82.
30. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD007498.
31. Madhi SA, Klugman KP. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med*. 2004 Aug;10(8):811-3.