Infecciones respiratorias virales

*Cristina Calvo, Mª Luz García García, *Inmaculada Casas, *Pilar Pérez-Breña.*

Servicio de Pediatría. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid. *Laboratorio de Gripe y Virus Respiratorios. Centro Nacional de Virología. Majadahonda. Madrid

INTRODUCCIÓN

Las infecciones , agudas constituyen las enfermedades infecciosas más frecuentes del ser humano. Los niños pueden presentar entre seis y ocho infecciones respiratorias al año, muchas de las cuales, sobre todo las que ocurren en el periodo de lactante, afectan a las vías respiratorias inferiores[1,2]. En los menores de dos años, estas infecciones suponen una de las causas más frecuentes de hospitalización, originando numerosas consultas médicas tanto a nivel de Atención Primaria como de los servicios de urgencias hospitalarios.

Los agentes etiológicos que con mayor frecuencia se asocian a las infecciones del tracto respiratorio en el niño, son los virus: virus respiratorio sincitial (VRS), rinovirus (RV), parainfluenza (PIV), virus de la gripe A, B y C, y adenovirus. Así como los más recientemente identificados metapneumovirus humano[3] (hMPV), bocavirus humano[4] (HBoV) y los nuevos coronavirus (CoV) [5,6] . La epidemiología de las infecciones víricas es similar en los países industrializados y en los que están en vías de desarrollo, afectando fundamentalmente a los niños menores de cinco años. Las manifestaciones de las infecciones víricas son muy variables, con un espectro clínico que incluye desde infecciones leves, que pueden ser atendidas de forma ambulatoria, a formas más graves que precisan hospitalización de duración variable. Además, un único agente puede dar lugar a cuadros clínicos muy distintos, mientras que varios agentes infecciosos pueden dar lugar a varios síndromes semejantes, no diferenciables clínicamente. Para complicar el panorama hay que destacar que la causalidad de las infecciones virales es en la mayoría de los casos indemostrable, dado que en la práctica clínica no disponemos de cultivos virales, sino de técnicas indirectas de diagnóstico. Y en el caso de los nuevos virus hay que tener en cuenta que aún no se ha conseguido ni un método para el cultivo del virus, ni un modelo de infección animal y que establecer el papel causal de un agente específico en una enfermedad es un proceso muy complicado, que requiere múltiples estudios. Esta afirmación es aplicable a la mayoría de los virus recientemente identificados, que han permanecido sin detectar por su incapacidad para replicarse in vitro bajo condiciones estándar, lo que impide cumplir los postulados de causalidad de Koch. Por ello, hablamos siempre de asociación y no de causalidad, aunque cada día existen más datos a favor del papel etiológico de los virus respiratorios en los cuadros que vamos a relatar. Con las premisas anteriores haremos un diagnóstico sindrómico asociando cada entidad clínica con los principales agentes virales que las ocasionan. Posteriormente se abordará el diagnóstico virológico de forma conjunta.

ETIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS VIRALES

Las infecciones de etiología viral afectan a niños de todas las edades, si bien predominan por debajo de los cinco años y son especial-

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

mente prevalentes en menores de dos años. La etiología de las infecciones respiratorias ha sido muy bien estudiada en niños hospitalizados, conociéndose en la actualidad los agentes más frecuentemente implicados en las infecciones moderadas o graves que precisan ingreso. Así, en los niños por debajo de dos años los virus más frecuentes son en primer lugar los VRS alcanzando cerca del 50% de las infecciones que originan hospitalización. Les siguen el grupo de los RV, en torno al 30%, adenovirus, HBoV, PIV, hMPV y gripe en porcentajes variables. Los cuadros clínicos a los que se asocian son bronquiolitis y episodios de sibilancias recurrentes como causas más frecuentes de hospitalización, seguidos por neumonías, laringitis, síndromes febriles o gripales y cuadros catarrales en los lactantes más pequeños [7,8,9,10] .

En niños mayores de 2 años, los agentes más frecuentemente implicados en la hospitalización son el grupo de los RV, seguidos por diferentes tipos de adenovirus, y los HBoV y en menor proporción otros virus como los PIV, gripe y VRS y los cuadros clínicos a los que se asocian son fundamentalmente crisis asmáticas y neumonías[11].

En los niños con patología respiratoria ambulatoria los estudios son menos frecuentes, aunque también existen datos al respecto. Se han estudiado fundamentalmente los lactantes y en ellos los virus más frecuentemente implicados que son, sobre todo, los RV, seguidos del los VRS, y en menor porcentaje según las series, los CoV, PIV, hMPV y HBoV. Los cuadros clínicos en pacientes extrahospitalarios son cuadros catarrales de vías altas, bronquiolitis, sibilancias recurrentes y laringitis[12,13,14].

Con el enorme avance de las técnicas diagnósticas de detección e identificación viral se ha incrementado el número de infecciones virales múltiples, llegando, según las series y los virus, a porcentajes tan altos como el 30% o incluso el 60% para algunos virus concretos como el HBoV[15]. El significado clínico de las coinfecciones virales está aún por determinar siendo un tema de discusión si confieren o no mayor gravedad a los cuadros respiratorios en los que se detectan [16,17,18]. Es también frecuente encontrar infecciones mixtas víricas y bacterianas. Queda por aclarar si las infecciones virales favorecen la posible sobreinfección bacteriana[19].

En la tabla I se describen las características de los virus respiratorios detectados en la infancia y los principales cuadros clínicos a los que se asocian.

CUADROS CLÍNICOS

El objetivo de este protocolo no es estudiar detalladamente cada uno de los cuadros clínicos que se comentan a continuación y que merecerían un protocolo cada uno de ellos. Sin embargo definiremos brevemente cada cuadro clínico y los principales virus que suelen ocasionar estas patologías.

Infecciones de vías altas

- ***Infección respiratoria de vías altas***

Concepto: rinorrea y/o tos sin sibilancias, disnea o crepitantes ni uso de broncodilatadores acompañado o no de fiebre.

El grupo de los RV es el agente causal más frecuente de las infecciones respiratorias de vías altas, causando en torno al 50% de los episodios (llegando incluso al 80% en los picos epidémicos). El segundo agente en frecuencia son los CoV OC43 y 229E (15-20% de los casos), seguidos por el resto de los virus en porcentajes menos importantes.

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

Tabla I. Principales virus respiratorios, características y cuadros clínicos más frecuentes

Virus	Características	Cuadros clínicos
Virus respiratorio sincitial	Virus RNA. Familia *Paramyxoviridae*. Subfamilia *Pneumovirinae*. Grupos A y B.	Estacionalidad: noviembre a enero. Edad: lactantes pequeños. Bronquiolitis, sibilancias recurrentes, neumonías.
Rinovirus	Virus RNA. Familia Picornaviridae. Grupos A y B. Más de 100 serotipos.	Estacionalidad: septiembre y abril-mayo. Edad: todas. Responsable del 50% de las IRVA a todas las edades. Lactantes: sibilancias recurrentes, bronquiolitis, neumonías. Escolares: crisis asmáticas, neumonías.
Adenovirus	Virus DNA. Familia *Adenoviridae*. 51 serotipos.	Estacionalidad: invierno, primavera y comienzo del verano. Edad: todas. Cuadros clínicos variados que afectan a múltiples órganos. Infecciones respiratorias: fiebre faringoconjuntival, bronquiolitis, neumonías, síndromes febriles.
Bocavirus	Virus DNA. Familia *Parvoviridae*.	Estacionalidad: invierno. Edad: < 5 años (75% < 2 años). Sibilancias recurrentes, crisis asmáticas, bronquiolitis, síndromes febriles, neumonías.
Gripe	Virus RNA.	Estacionalidad: invierno.
	Familia *Orthomyxoviridae*. Tipos A, B y C.	Edad: todas especialmente < 5 años. Síndromes febriles. Gripe. Lactantes: síndromes febriles, sibilancias recurrentes, bronquiolitis, neumonías. Convulsiones febriles.
Parainfluenza	Virus RNA. Familia *Paramyxoviridae*. Género *Paramyxovirus*: tipos 1 y 3. Género *Rubulavirus*: tipos 2 y 4	Edad: < de 5 años. PIV 1: otoño, crup e IRVA. PIV2: invierno, croup. PIV3: primavera, verano, bronquiolitis y neumonía en lactanates. PIV4: diciembre, enero, sibilancias recurrentes, convulsiones febriles.
Metapneumovirus	Virus RNA. Familia *Paramyxoviridae*. Subfamilia *Pneumovirinae*. Grupos A y B.	Estacionalidad: febrero a abril. Edad: 50% menores de 12 meses (en general > 2 años). Bronquiolitis, sibilancias recurrentes.
Coronavirus	Virus RNA. Familia Coronaviridae. Grupo 1: 229E y NL63. Grupo 2: OC43 y NkU1	OC43 y 229E: responsables de un 15-30% de los IRVA, finales de invierno, principios de primavera. NL63: enero a marzo, bronquiolitis, laringotraqueobronquitis, IRVA. NKU1: invierno, IRVA, bronquiolitis, neumonía y crisis asmáticas.

IRVA: infección respiratoria de vías altas.

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

• ***Faringoamigdalitis***

Las faringoamigdalitis son de etiología vírica en un importante porcentaje de casos. Dado que existe un protocolo específico al respecto, se remite al lector a este tema.

• ***Laringitis***

Concepto: obstrucción de la vía aérea superior acompañada de estridor con o sin fiebre.

El PIV tipo 1 es responsable de epidemias de laringitis en niños de 2 a 5 años. El PIV tipo 2 es numéricamente mucho menos importante en niños, pero también se asocia clínicamente con este cuadro[20]. Aunque estos virus son los más frecuentes cualquier otro virus respiratorio puede ser detectado en pequeños porcentajes.

Infecciones de vías aéreas inferiores

• ***Bronquiolitis***

Concepto: es una infección aguda de causa viral que afecta a las vías aéreas inferiores y que tras un período catarral cursa fundamentalmente con obstrucción e inflamación de los bronquiolos terminales inferiores. Clínicamente se caracteriza por ser el primer episodio de taquipnea y disnea espiratoria (respiración sibilante) en los 24 primeros meses de vida o por la presencia de hipoxia (sat < 95%) por pulsioximetría e hiperinsuflación en la radiografía de tórax en ausencia de sibilancias[21].

Los síntomas que asocia son congestión nasal, tos y fiebre en grado variable seguidos de dificultad respiratoria, aleteo nasal, tiraje y dificultad para la alimentación por vía oral. Solo el 1-2% de las bronquiolitis presentan suficiente gravedad como para requerir ingreso hospitalario. Un porcentaje no despreciable (hasta un 10%) de los lactantes ingresados por bronquiolitis desarrollan apnea. En algunos casos la apnea es una de las primeras manifestaciones de la enfermedad, constituyendo la prematuridad un factor de riesgo.

La bronquiolitis es la infección viral asociada a sibilancias más frecuente en la infancia. El VRS causa aproximadamente el 60-70% de todas ellas, seguido por RV, HBoV, adenovirus y hMPV.

• ***Episodios de sibilancias recurrentes***

Concepto: infección respiratoria con sibilancias habiendo presentado algún episodio similar previo, en niños menores de 2 años. Estos episodios han recibido muy distintas denominaciones, como bronquitis disneizante del lactante, bronquitis espástica, etc. Actualmente el término más utilizado y aceptado es el de episodio de sibilancias asociado a infección vírica. El término asma del lactante hace referencia a la presencia de al menos 3 episodios de sibilancias y/o tos en un marco clínico en el que el diagnóstico de asma es el más probable y se han excluido otros diagnósticos menos frecuentes[22].

Estos episodios, similares a las bronquiolitis en su presentación clínica, han sido objeto de numerosos estudios longitudinales con respecto a su evolución a largo plazo. La etiología al igual que en las bronquiolitis es viral y los virus implicados son en primer lugar los VRS (40%) seguidos muy de cerca por el grupo de los RV (30%), adenovirus, HBoV y hMPV y con menor participación el resto de los virus (gripe, PIV y CoV)[23,24] .

• ***Neumonía***

Concepto: infiltrado focal con consolidación en la radiografía de tórax en ausencia de sibilancias. Las bronquiolitis o episodios

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

de sibilancias recurrentes se acompañan a menudo de infiltrados radiológicos y/o atelectasias que forman parte del propio cuadro clínico viral. Hablamos en este apartado pues de las neumonías sin sibilancias.

Es sabido que la etiología viral está presente entre un 30 y un 50% de las neumonías de forma aislada o en coinfección con bacterias, siendo más frecuente la asociación con virus en los niños más pequeños (< 3 años)[25]. Los virus implicados son prácticamente todos los virus respiratorios siendo más frecuentes los VRS, adenovirus, RV y HBoV. Sin embargo, el principal problema en las neumonías reside en discriminar entre etiología vírica y bacteriana. Numerosos estudios se han llevado a cabo para intentar despejar este problema sin haberse llegado a unos criterios o parámetros únicos[26,27]. Se recomienda al lector acudir al protocolo de neumonías.

• ***Crisis asmática***

Concepto: episodio de sibilancias espiratorias, acompañadas o no de tos, dificultad respiratoria y/o dolor torácico en un marco clínico en el que el diagnóstico de asma es probable y se han excluido otros diagnósticos menos frecuentes. Las crisis asmáticas pueden acompañarse o no de fiebre.

En los últimos años el empleo de técnicas basadas en la amplificación genómica ha permitido conocer que la proporción de exacerbaciones asmáticas asociadas a virus es mucho mayor de lo que se pensaba, llegando al 63% en la serie de Khetsuriani[28], al 80% en la serie de Johnston[29] o incluso al espectacular 95% en el estudio de Allander et al[30]. Los virus más frecuentemente implicados son el grupo de los RV (50% según las series) seguidos de adenovirus, HBoV[31,32], los VRS y con menor frecuencia otros virus como gripe, PIV y CoV.

DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO

Muestras clínicas

- Las muestras adecuadas para el diagnóstico de las infecciones respiratorias virales de origen respiratorio son: el frotis nasal, el lavado nasal, el frotis faríngeo y el aspirado nasofaríngeo. Todas ellas obtenidas preferiblemente en los tres primeros días después del inicio de los síntomas, dado que posteriormente la cantidad de virus presente en las secreciones del tracto respiratorio superior disminuye significativamente.
- Es recomendable que los hisopos utilizados sean de poliéster o cualquier otro material sintético, nunca de algodón o alginato de calcio, que pueden contener sustancias que inhiban la amplificación genómica. También deben evitarse los hisopos con vástagos de madera. Si la situación clínica del paciente lo requiere, son útiles las muestras invasivas como el lavado broncoalveolar, el aspirado bronquial, el aspirado traqueal y el material de biopsias.
- Transporte y almacenamiento de las muestras: identificar la muestra con el nombre del paciente, origen y fecha de la toma. Debido a la labilidad de los virus implicados en la infección respiratoria, el transporte de las muestras al laboratorio debe realizarse de forma inmediata tras la toma o, en su defecto, deben ser refrigeradas a 4 ºC hasta un máximo de 48 h. En el laboratorio la muestra deberá ser alicuotada y si el procesamiento no va a efectuarse inmediatamente, se deberá almacenar

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

preferiblemente a –80ºC para realizar las técnicas de detección molecular.

Métodos de diagnóstico directos

- **Aislamiento viral en cultivo celular**: el crecimiento viral se detecta por la aparición de un efecto citopático en la monocapa celular tras diferentes días post-inoculación, dependiendo del virus presente en la muestra. Sin embargo, el cultivo como método de diagnóstico primario es lento, necesitando un mínimo de 5-7 días, y su sensibilidad puede verse afectada por la labilidad de algunos virus, puesto que la integridad de éstos y su carga son factores limitantes para el buen desarrollo de este método diagnóstico. Por otro lado, existen virus no cultivables por no conocerse la línea celular adecuada (HBoV) o cuyo crecimiento no produce un efecto citopático evidente (CoV, RV, PIV. De modo que, aunque el aislamiento viral es el gold estándar para el diagnóstico viral, su coste y la infraestructura necesaria limitan su aplicación en la mayoría de los laboratorios de microbiología. El empleo de técnicas inmunológicas para la detección precoz e identificación de los virus crecidos en cultivo celular (técnica de shell-vial), ofrece un diagnóstico más rápido y sensible (75-92%), en unas 48 horas.[33,34].
- **Técnicas de diagnóstico rápido por detección de antígeno**: las técnicas rápidas de diagnóstico para el estudio de las infecciones respiratorias agudas, fueron propuestas por la OMS a partir de 1981 por considerarlas métodos precisos y esenciales para el cuidado inmediato del paciente. De esta manera se posibilita la introducción de medidas profilácticas en salud pública, la prevención de la diseminación de los virus en los hospitales y el control en la administración de antibióticos. Entre las técnicas rápidas se incluyen la Inmunofluorescencia (IF), la Inmunocromatografía (IC) y el Enzimoinmunoanálisis (EIA). Todas se basan en la utilización de anticuerpos monoclonales dirigidos frente a distintos antígenos virales, pudiendo detectarse el virus en un corto periodo de tiempo, incluyendo además determinados virus no viables presentes en la muestra. En la Tabla II se muestran algunos de los kits comerciales disponibles para el diagnóstico rápido de virus respiratorios. El principal problema es su baja sensibilidad y especificidad y el número limitado de anticuerpos monoclonales que no cubre a todos los virus implicados en los procesos respiratorios.

Tabla II. Técnicas comerciales para el diagnóstico rápido de virus respiratorios

Kit comercial	Virus	Técnica utilizada
Now Combo Flu A y B	Gripe	IC
Flu-OIA test	Gripe	EIA
Directigen FLU A/B	Gripe	EIA
Cytospin-IFD FLU A	Gripe	IFD
Adenovirus Respiratorio Letitest	Adenovirus	IC

IC: Inmunocromatografía, EIA: Reacción inmunoenzimática, IFD: Inmunofluorescencia directa

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

- **Detección de ácidos nucleicos**: los métodos moleculares de diagnóstico fundamentados en la detección de ácidos nucleicos están basados en la búsqueda y el reconocimiento del genoma viral en la muestra clínica o en el cultivo viral. Suponen una ventaja respecto al cultivo en cuanto a mayor sensibilidad, rapidez, especificidad y a que no es necesaria la presencia de virus viables en la muestra clínica. En el caso de algunos virus como PIV tipo 4, RV, hMPV, HBoV o algunos CoV, la detección de sus ácidos nucleicos constituye el método de elección para su diagnóstico. Existen diversos métodos:
- ***Amplificación genómica mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR y RT-PCR):*** es un método que permite amplificar exponencialmente secuencias específicas de ADN genómico o de cDNA, gracias a la acción enzimática de la ADN polimerasa. El procesamiento de una muestra para la amplificación de ácidos nucleicos viene determinado por una serie de etapas: extracción de los ácidos nucleicos, retrotranscripción en el caso de virus ARN, amplificación y detección del producto final. La diferencia fundamental entre la PCR convencional y la, cada vez más empleada, PCR a tiempo real lo constituye la fase de detección, ya que se realiza al mismo tiempo que la amplificación, mientras que en la PCR convencional la detección se realiza después de que el proceso de amplificación ha finalizado completamente. La PCR a tiempo real permite la cuantificación de las moléculas diana de manera inmediata[35,36,37,38]. Por otro lado, la existencia de un elevado número de virus involucrados en la patología respiratoria, no siendo infrecuente la detección de infecciones múltiples, ha hecho necesario el diseño de métodos de PCR múltiple en los que simultáneamente se puedan identificar diferentes virus[35,39] .
- ***PCR acoplada a enzimoinmunoanálisis***: consiste en una amplificación cuyos productos se detectan mediante sondas específicas (PCR-EIA). En la actualidad existe una técnica comercializada basada en la PCR-EIA capaz de detectar y diferenciar virus influenza A y B, PIV 1, 2, 3 y VRS[40].
- **Microarrays o biochips de ADN**: son sistemas de detección de productos de amplificación mediante sondas que se encuentran inmovilizadas en una superficie de diferente naturaleza química[41]. Solo disponibles en laboratorios especializados.

Métodos indirectos: técnicas serológicas

- El diagnóstico serológico de los virus respiratorios necesita generalmente de la extracción de dos muestras de suero, la primera en la fase aguda de la enfermedad y la segunda en la fase de convalecencia. Esto representa una de las mayores dificultades del diagnóstico serológico, ya que muchos de los virus respiratorios además de ser muy prevalentes producen reinfecciones, por lo que el paciente presenta una inmunización previa frente a un determinado virus, que será aumentada por la reinfección. Por tanto, no se podrá demostrar en muchos casos una verdadera seroconversión, ni un aumento de título significativo. Su mayor utilidad son los estudios seroepidemiológicos. En la tabla III se indican las características de cada una de las técnicas serológicas.

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

Tabla III. Características diferenciales de las técnicas utilizadas en los estudios seroepidemiológicos de la infección respiratoria viral		
	Ventajas	**Desventajas**
Fijación del complemento	• Permite demostrar la circulación de virus de diferentes tipos (ej. gripe A y gripe B).	• Baja sensibilidad. • Laborioso • Difícilmente reproducible
Inhibición de la hemaglutinación	• Establece la presencia de anticuerpos frente a diferentes tipos e incluso subtipos de virus (ej. gripe A H3N2, gripe A H1N1)	• Falsos (+) por presencia en el suero de reactantes inespecíficos. • Realización e interpretación compleja y subjetiva. • Escasa reproducibilidad entre laboratorios. • Poco sensible.
Inmunofluorescencia indirecta y ELISA	• Técnicas relativamente sencillas y rápidas.	• Numerosas reacciones cruzadas entre virus relacionados por los que su aplicación es muy limitada.
Neutralización	• Los títulos de los anticuerpos neutralizantes son fiables y representan el estado real de protección.	• Sólo aplicable a virus respiratorios capaces de crecer en cultivos celulares.

OTRAS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

No existe ninguna otra exploración complementaria imprescindible para el diagnóstico y manejo de las infecciones respiratorias virales. Sin embargo, algunas determinaciones analíticas y radiológicas tienen sus indicaciones.

- **Radiología**: diversos autores han realizado estudios que ponen de manifiesto la escasa utilidad de la radiografía de tórax en las infecciones virales hasta el punto de que el grupo de Schuh llega a la contundente conclusión de que la radiografía de tórax sistemática en las bronquitis sibilantes agudas sin fiebre ni crepitantes localizados incrementan el coste de la asistencia, exponen a los niños de un modo innecesario a las radiaciones y aumentan la probabilidad de emplear antibióticos para una enfermedad viral[43]. La realización de una radiografía de tórax estaría indicada ante la presencia de fiebre elevada, hipoxia, necesidad de hospitalización y/o sospecha clínica de neumonía. En pacientes con laringitis y dificultad respiratoria severa puede estar indicado realizar una radiografía lateral de cuello para valorar estrechamiento subglótico.
- **Analítica**: en general no aporta ningún dato en casos de sospecha de infección

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

viral. La realización de hemograma, proteína C reactiva y hemocultivo están indicadas cuando el niño tiene fiebre elevada, aspecto de enfermedad y cuando se objetiva un infiltrado radiológico.

CRITERIOS DE HOSPITALIZACIÓN

Puesto que existen protocolos específicos de algunas entidades hablaremos solo de los criterios de hospitalización de bronquiolitis, episodios de sibilancias recurrentes y laringitis. En los dos primeros:

- **Criterios mayores:**
  - Mal estado general.
  - Necesidad de fluidoterapia para la alimentación.
  - Necesidad de oxigenoterapia (saturación ≤ 93%).
  - Niños muy pequeños (≤ 2 meses).
  - Presencia de apneas (es causa de ingreso en UCIP).
  - Considerar seriamente ante antecedentes personales de: prematuridad, cardiopartía, ventilación mecánica en periodo neonatal, displasia broncopulmonar e inmunodeficiencia.

- **Criterios menores:**
  - Infiltrado radiológico y edad menor de 1 año.
  - Persistencia de trabajo respiratorio a pesar de tratamiento broncodilatador en el caso de episodios de sibilancias recurrentes.
  - Escasa confianza en el manejo familiar.
  - Imposibilidad de control ambulatorio.
  - Lejanía del centro hospitalario.

En los niños con laringitis se recomienda ingreso si existe: dificultad respiratoria importante, episodio de apnea o cianosis, trabajo respiratorio intenso, dificultad para la alimentación, afectación del estado general, somnolencia o irritabilidad, gran ansiedad familiar o incapacidad para un correcto tratamiento y vigilancia domiciliaria.

INFECCIÓN NOSOCOMIAL Y MÉTODOS DE AISLAMIENTO

La infección nosocomial ha sido descrita para todos los virus respiratorios. Su transmisión se lleva a cabo persona a persona en los contactos estrechos a través de las gotitas respiratorias o de los fómites. Son conocidas las graves repercusiones de las infecciones nosocomiales en pacientes inmunodeprimidos y neonatos[44,45,46,47]. Por ello es importante la utilización de los test rápidos de diagnóstico viral cuando estén disponibles de cara a realizar un aislamiento de los pacientes con una determinada infección en habitaciones o salas separadas. Aunque la positividad de un test rápido no garantiza que el paciente no tenga otro virus asociado, parece razonable intentar separar a los niños en función de los datos etiológicos de que dispongamos. Además hay que mantener las medidas habituales de higiene y lavado de manos.

TRATAMIENTO

En el momento actual las infecciones respiratorias virales en niños inmunocompetentes siguen recibiendo únicamente tratamiento sintomático. El tratamiento antibiótico no está justificado salvo que se

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

detecte una infección bacteriana concomitante o se sospeche por los datos clínicos y analíticos.

Al igual que en el caso de los criterios diagnósticos vamos a mencionar las opciones de tratamiento sintomático en las bronquiolitis, episodios de sibilancias recurrentes y laringitis. Las dosis de los fármacos figuran en la tabla IV.

- **Bronquiolitis**

La oxigenoterapia, hidratación y nutrición adecuadas son las bases del tratamiento. Administrar tomas pequeñas y fraccionadas si son bien toleradas. La alimentación por boca está contraindicada en la bronquiolitis moderada /grave. No se deben usar tiendas de humedad que pueden causar broncoespasmo y dificultan la valoración clínica. La saturación de oxígeno debe mantenerse en valores > 94%.

– Broncodilatadores (salbutamol y adrenalina). No está demostrado que modifiquen la evolución natural de los niños con bronquiolitis[48]. Se recomienda administrar una dosis de prueba de salbutamol (0,15 mg/kg en 3 ml de Suero finológico), o L-adrenalina 1/1000 (1 ml, máximo 3 ml, y completar hasta 5 ml con Suero finológico), y valorar la respuesta. Suspender el tratamiento si no hay respuesta.

Tabla IV. Fármacos empleados en el tratamiento sintomático de la infección respiratoria viral

Fármaco	Vía	Dosis	Flujo
Adrenalina	Nebulizada	0,5 ml/kg/dosis (máx 5 ml) diluida en suero fisiológico hasta completar 10 ml. En bronquiolitis 1 ml diluido en 3 ml de suero (máximo 3 ml) c/4-6 horas.	5-10 l/min O_2 100%
Salbutamol	Nebulizado	0,03 ml/kg/dosis (máx. 1 ml, min. 0,2 ml), diluido en 2-4 ml de suero fisiológico c/4-6 h. Solución respirador 5 mg/ 5ml.	5-10 l/min O_2 100%
Bromuro de ipratropio	Nebulizado	250 mcg < 30 kg, 500 mcg > 30 kg/ 20 min, 1-2 horas y luego c/4-6 horas. Solución de inhalación de 250 mcg/2 ml y 500 mcg/2 ml.	5-10 l/min O_2 100%
Metilprednisolona	Oral o iv	1-2 mg/kg/dosis en bolo seguido de esta misma dosis repartida c/6-8 h.	
Dexametasona	Oral o iv	0,15 mg/kg. En casos graves 0,6 mg/kg.	
Budesonida	Nebulizada	2 mg. Se puede repetir c/ 12 horas.	5-10 l/min O_2 100%

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

Aunque no disminuye la duración de la hospitalización los pacientes pueden favorecerse de un alivio sintomático.

– La nebulización de suero salino al 3% sólo o como disolvente de fármacos como salbutamol o adrenalina ha demostrado su eficacia en algunos trabajos con un número pequeño de pacientes. Recientemente se ha demostrado la reducción de un día en la estancia media hospitalaria con su nebulización pautada cada 6 horas[49].

– Corticoides: estudios controlados a doble ciego no han demostrado su eficacia[50].

– Ribavirina: su administración rutinaria no está justificada. Aunque no ha demostrado mejorar el pronóstico ni la insuficiencia respiratoria, puede valorarse el tratamiento con ribavirina en aerosol en lactantes con un riesgo muy elevado de enfermedad grave por VRS (cardiopatías congénitas con repercusión cardiovascular, displasia broncopulmonar, RN pretérmino < 37 semanas, inmunocomprometidos) en unidades de cuidados intensivos.

• Episodios de sibilancias recurrentes

Se mantienen las indicciones generales del grupo anterior en cuanto a hidratación, alimentación y oxigenoterapia para mantener saturación de oxígeno normal (>94%).

– Broncodilatadores: salbutamol nebulizado; es el fármaco de elección a las dosis e intervalos especificados en la tabla 4.

– Anticolinérgicos nebulizados: bromuro de ipratropio; en asociación con beta adrenérgicos inhalados producen mayor broncodilatación que un fármaco solo y disminuyen la hospitalizacíón. Se puede administrar cada 20 minutos en la primera hora. Posteriormente el intervalo recomendado es de 6 horas durante un máximo de 24-48 horas pasado el cual pierden su eficacia.

– Metilprednisolona: oral o iv, recomendada precozmente en los niños con episodios de repetición y/o crisis asmáticas moderadas o incluso en episodios leves en los que no se logra mantener la mejoría con broncodilatadores.

• Laringitis

Al igual que en casos anteriores asegurar una correcta hidratación del niño. El tratamiento farmacológico encaminado a disminuir el edema de la mucosa consiste en:

– Dexametasona: en dosis única oral (puede emplearse iv o im) recomendada incluso en laringitis leves (tos, estridor con el llanto y/o en reposo pero sin trabajo respiratorio y con buena ventilación).

– Budesonida nebulizada en laringitis moderadas además de la dosis única de dexametasona (alternativa prednisolona 3 días). Se consideran moderadas aquellas que presentan estridor en reposo, tiraje leve e hipoventilación leve con saturación normal.

– Adrenalina nebulizada mas dexametasona im o iv a dosis más elevadas en laringitis grave (estridor en reposo, tiraje moderado-grave, hipoventilación moderada grave y saturación de oxígeno < 94%).

BIBLIOGRAFÍA

1. Mulholland K. Global burden of acute respiratory infections in children: implications for interventions. Pediatr Pulmonol 2003;36:469-74.

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

2. Garcia Garcia ML, Ordobas GM, Calvo RC, Gonzalez AM, Aguilar RJ, Arregui SA, et al. Infecciones virales de vías aéreas inferiores en lactantes hospitalizados: etiología, características clínicas y factores de riesgo. An Esp Pediatr 2001;55:101-7.

3. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de GR, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. Nat Med 2001;7:719-24.

4. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:12891-6.

5. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. Nat Med 2004;10:368-73.

6. Woo PC, Lau SK, Chu CM, Chan KH, Tsoi HW, Huang Y, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. J Virol 2005;79:884-95.

7. Garcia-Garcia ML, Calvo C, Perez-Brena P, De Cea JM, Acosta B, Casas I. Prevalence and clinical characteristics of human metapneumovirus infections in hospitalized infants in Spain. Pediatr Pulmonol 2006;41:863-71.

8. Calvo Rey C, Garcia Garcia ML, Casas F, I, Martin d, V, Centeno JM, Perez-Brena P. Infecciones por virus de la gripe en menores de dos años. An Pediatr (Barc) 2005;63:22-8.

9. Garcia-Garcia ML, Calvo C, Martin F, Perez-Brena P, Acosta B, Casas I. Human metapneumovirus infections in hospitalized infants in Spain. Arch Dis Child 2006;91:290-5.

10. Calvo C, García-García ML, Blanco C, Pozo F, Casas I, Perez-Breña P. Rhole of rhinovirus in hospitalized infants with respiratory tract disease in Spain. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:904-8.

11. Calvo Rey C, García García ML, Casas Flecha I, Sánchez Mateos MF, Rodrigo García G, de Cea Crespo JM, Pérez-Breña P. Papel del rinovirus en las infecciones respiratorias de los niños hospitalizados. An Pediatr (Barc) 2006; 65:205-10.

12. Regamey N, Kaiser L, Roiha HL, Deffermez C, kuehni CE, Latzin P et al. Viral etiology of acute respiratory infections with cough in infancy: a community-based birth cohort study. Pediatr Infect Dis J. 2008; 27: 100-5.

13. Kusel MMH, de Klerk NH, Holt PG, Kebadze T, Johnston SL, Sly PD. Role of respiratory viruses in acute respiratory tract illness in the first year of life. A birth cohort study. Pediatr Infect Dis J. 2006; 25:280-6.

14. Bueno Campaña M, Calvo Rey C, Vazquez Alvarez MC, Parra Cuadrado E, Molina Amores A, Rodrigo García G, Echávarri Olavarría F, Valverde Cánovas J, Casas Flecha I. Infecciones virales de vías respiratorias en los primeros 6 meses de vida. An Pediatr (Barc): 2008;69;400-5.

15. Pozo F, García-García ML, Calvo C, Cuesta I, Pérez-Breña P, Casas I. High incidence of human bocavirus infection in children in Spain. J Clin Virol. 2007;40:224-8.

16. Calvo C, García-García ML, Blanco C, Vázquez MC, Frías ME, Pérez-Breña P, Casas I. Multiple simultaneous viral infections in infants with acute respiratory tract infections in Spain. J Clin Virol. 2008; 42:268-72.

17. Aberle JH, Aberle SW, Pracher E, Hutter HP, Kundi M, Popow-Kraupp T. Single versus dual respiratory virus infections in hospitali-

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

zed infants. Impact on clinical course of disease and interferon-gamma response. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 605-10.

18. Semple MG, Cowel A, Dove W, Greensill J, McNamara PS, Halfhide C, Shears P, Smyth RL, Hart CA. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. J Infect Dis 2005; 191: 382-386.

19. Lehtinen P, Jarti T, Virkki R, Vuorien T, Leinonen M, Peltola V et al. Bacterial coinfections in children with viral wheezing. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006; 25: 463-9.

20. Marx A, Torok TJ, Holman RC, Clarke MJ, Anderson LJ. Pediatric hospitalizations for croup (laryngotracheobronchitis): biennial increases associated with human parainfluenza virus 1 epidemics. J Infect Dis 1997;176:1423-7.

21. McConnochie K. Bronchiolitis. What's in the name? Am J Dis Child 1983; 137:11-13.

22. Warner JO, Naspitz CK , Cropp GJA . Third international pediatric consensus statement on the management of chidhood asthma. Pediatric Pulmonology 1998; 25:1-17.

23. Vesa S, Kleemola M, Blomqvist S, Takala A, Kilpi T, Hovi T. Epidemiology of documented viral respiratory infections and acute otitis media in a cohort of children followed from two to twenty-four months of age. Pediatr Infect Dis J 2001;20:574-81.

24. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Osterback R, van den Hoogen B, Osterhaus AD, Ruuskanen O. Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. Emerg Infect Dis 2004;10:1095-101.

25. Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. Pediatr Infect Dis J 2000;19:293-8.

26. Korppi M. Non-specific host response markers in the differentiation between pneumococcal and viral pneumonia: what is the most accurate combination? Pediatr Int 2004; 46: 545-50.

27. Del Castillo Martín F, García Miguel MJ, García S. Manejo racional de la neumonía de la comunidad. An Esp Pediatr 1999; 51. 609-16.

28. Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD, Lu X, Redd SC, Anderson LJ, Teague WG. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. J Allergy Clin Immunol 2007;119:314-21.

29. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, Symington P, O'Toole S, Myint SH, Tyrrell DA, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. BMJ 1995;310:1225-9.

30. Allander T, Jartti T, Gupta S, Niesters HGM, Lehtinen P, Österback R, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. Clin Infect Dis 2007;44:904-10.

31. Calvo C, García-García ML, Pozo F, Carvajal O, Pérez-Breña P, Casas I. Clinical characteristics of human bocavirus infections compared with other respiratory viruses in Spanish children. Pediatr Infect Dis J. 2008; 27:677-80.

32. Rodrigo García G, García-García ML, Carvajal del Castillo O, Vázquez Alvarez MC, Pérz Breña P, Pozo F, Casas I, Calvo Rey C. Infecciones respiratorias por bocavirus en ni-

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

ños hospitalizados: dos años de experiencia. An Pediatr (Barc); 2007:66 Supl 3:217.

33. Dunn JJ, Woolstenhulme RD, Langer J, Carroll KC. Sensitivity of respiratory virus culture when screening with R-mix fresh cells. J Clin Microbiol 2004;42:79-82.

34. Weinberg A, Brewster L, Clark J, Simoes E. Evaluation of R-Mix shell vials for the diagnosis of viral respiratory tract infections. J Clin Virol 2004;30:100-5.

35. Brittain-Long R, Nord S, Olofsson S, Westin J, Anderson LM, Lindh M. Multiplex real-time PCR for detection of respiratory tract infections. J Clin Virol 2008;41:53-6.

36. Maertzdorf J, Wang CK, Brown JB, Quinto JD, Chu M, de Graaf M, et al. Real-time reverse transcriptase PCR assay for detection of human metapneumoviruses from all known genetic lineages. J Clin Microbiol 2004;42:981-6.

37. Neske F, Blessing K, Tollmann F, Schubert J, Rethwilm A, Kreth HW, et al. Real-time PCR for diagnosis of human bocavirus infections and phylogenetic analysis. J Clin Microbiol 2007;45:2116-22.

38. Templeton KE, Scheltinga SA, Beersma MF, Kroes AC, Claas EC. Rapid and sensitive method using multiplex real-time PCR for diagnosis of infections by influenza a and influenza B viruses, respiratory syncytial virus, and parainfluenza viruses 1, 2, 3, and 4. J Clin Microbiol 2004;42:1564-9.

39. Coiras MT, Aguilar JC, Garcia ML, Casas I, Perez-Brena P. Simultaneous detection of fourteen respiratory viruses in clinical specimens by two multiplex reverse transcription nested-PCR assays. J Med Virol 2004;72:484-95.

40. Kehl SC, Henrickson KJ, Hua W, Fan J. Evaluation of the Hexaplex assay for detection of respiratory viruses in children. J Clin Microbiol 2001;39:1696-701.

41. Lee WM, Grindle K, Pappas T, Marshall DJ, Moser MJ, Beaty EL, et al. High-throughput, sensitive, and accurate multiplex PCR-microsphere flow cytometry system for large-scale comprehensive detection of respiratory viruses. J Clin Microbiol 2007;45:2626-34.

42. García García ML, Calvo Rey C, Quevedo Teruel S, Martinez Pérez M, Sánchez Ortega F, Martín del Valle F et al. Radiografía de tórax en la bronquioltis ¿es siempre necesaria? An Pediatr (Barc) 2004; 61:219-25.

43. Schuh S, Lalani A et al. Evaluation of the utility of radiography in acute bronchiolitis. J Pediatr 2007; 150: 429-33.

44. Thwaites R, Piercy J. Nosocomial respiratory syncytial virus infection in neonatal units in the United kingdom. Acta Paediatr Suppl. 2004; 93: 23-5.

45. Diniz EM, Vieira RA, Ceccon ME, Ishida MA, Vaz FA. Incidence of respiratory viruses in preterm infants submitted to mechanical ventilation. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2005; 47: 37-44.

46. Calvo C, García-García ML, Blanco C, Santos MJ, Pozo F, Pérez-Breña P, Casas I. Human bocavirus infection in a neonatal intensive care unit. J Infect. 2008;57:267-71.

47. Thorburn K, Kerr S, Taylor N, van Saene HK. RSV outbreak in a paediatric intensive care unit. J Hosp Infect 2004; 57: 194-2001.

48. Gadomski AM, Bhasale AL. Bronchodilators for bronchiolitis. Cochrane Database Syst Rev.2006 Jul 19;3:CD001266

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

49. Kuzik BA, Al-Qadhi SA, kent S, Flavin MP, Hopman W,Hotte S, Gander S. Nebulized hypertonic saline in the treatment of viral bronchiolitis in infants. J Pediatr 2007; 151:235-7..

50. Patel H, Platt R, Lozano JM,Wang EE. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. Cochrane Database Syst Rev.2004 ;83):CD004878.

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/