

Caso Clínico-Radiológico

JULIO MAGGIOLO M.¹, LILIAN RUBILAR O.¹, RICARDO KOGAN A.^{1,2}, GUIDO GIRARDI B.³

1. Médico. Unidad Broncopulmonar. Hospital Exequiel González Cortés.

2. Médico. Profesor Asistente de Pediatría. Campus Sur. Universidad de Chile.

3. Médico. Profesor Asociado de Pediatría. Campus Sur. Universidad de Chile.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino producto de embarazo de evolución fisiológica, parto eutócico, período neonatal normal. Sin antecedentes mórbidos de importancia.

Presenta a los 2 años 7 meses de edad un cuadro clínico que comenzó 5 días antes de su hospitalización, caracterizado por tos seca, coriza mucosa, consultó en su policlínico donde se le diagnosticó faringitis aguda, indicándose amoxicilina (65 mg/kg/día) e ibuprofeno. Posteriormente se agregó fiebre, tos emetisante, compromiso del estado general, deposiciones líquidas, secreción conjuntival purulenta bilateral. La niña presentó dificultad respiratoria progresiva por lo que la madre decidió consultar en el servicio de urgencia de nuestro hospital, donde se observó una paciente en malas condiciones generales, frecuencia cardíaca de 180 x', frecuencia respiratoria de 60 x', compromiso sensorial, gran apremio respiratorio, intensa retracción de partes blandas, sibilancias audibles, cianosis peribucal, fiebre de 39 °C, hemodinámicamente estable. El examen pulmonar reveló disminución difusa del

murmullo pulmonar, espiración muy prolongada, sibilancias en ambos tiempos del ciclo respiratorio, crépitos bilaterales. Saturación de oxígeno (O₂) de 84% que sube a 98% con el uso de BiPAP, salbutamol (nebulización) cada 20 min por 3 veces y betametasona endovenosa (EV) 4 mg.

Se practicó una radiografía (Rx) de tórax (figura 1) y se ingresó a la UCI.

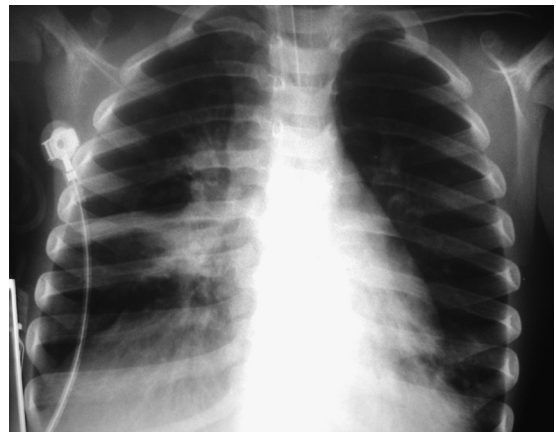


Figura 1.

¿Cuál es su diagnóstico?

Trabajo recibido el 08 de junio de 2009, devuelto para corregir el 09 de julio de 2009, segunda versión el 20 de julio de 2009, aceptado para publicación el 27 de agosto de 2009.

Correspondencia a:

Dr. Julio Maggiolo M.

E-mail: maggiolojulio@gmail.com



Figura 2.



Figura 3.

Diagnóstico

Neumonía por adenovirus.

Hallazgos Radiológicos

La figura 1 muestra tubo endotraqueal, zonas de condensación con importante componente atelectásico agregado en los lóbulos medio (LM) e inferior derecho (LID) y en el lóbulo inferior izquierdo (LII).

La figura 2 TC de alta resolución y corte fino (nivel supra-carinal) evidencia zonas focales parenquimatosas de bordes geográficos con menor densidad (mosaico de perfusión-ventilación) las que corresponden a atrapamiento aéreo focal, especialmente visible en espiración (obstrucción de la vía aérea fina).

La figura 3 evidencia extensas zonas de condensación, con componente atelectásico agregado en los lóbulos superior derecho (LSD), LM y LID y en los lóbulos superior izquierdo, llingula y LII.

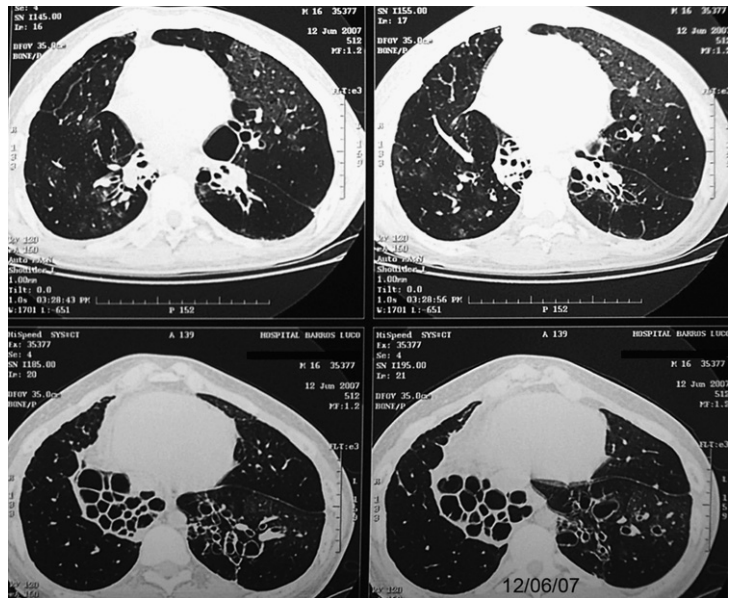


Figura 4.

La figura 4 TC de alta resolución y corte fino (nivel sub-carinal) revela gran compromiso de la arquitectura pulmonar; desviación del mediastino a derecha y disminución de volumen del pulmón derecho; zonas con patrón de mosaico de perfusión-ventilación, atrapamiento aéreo, especialmente visible en espiración; engrosamiento peribronquial; grandes bronquiectasias y bulas bilaterales.

Evolución clínica

Durante su permanencia en la UCI persiste con compromiso del estado general, dificultad respiratoria, importante signología obstructiva y de condensación, la paciente no tolera la interfase del BiPAP por lo que debe ser conectada a ventilación mecánica invasiva (VMI). Se le administra salbutamol MDI 4 puff cada 3 h, bromuro de ipratropio MDI 4 puff cada 6 h, betametasona (EV) 2 mg cada 8 h, sulfato de magnesio (EV), aminofilina en bomba de infusión continua.

Dentro de los exámenes destaca leucocitosis de $18\,900/\text{mm}^3$, neutrofilia de $10\,773/\text{mm}^3$ y proteína C reactiva (PCR) de 146 mg/L, Rx de tórax muestra condensación con componente atelectásico en los LM, LID y LII (figura 1), inmunofluorescencia indirecta (IFI) positiva para adenovirus (ADV), la paciente es aislada y por sospecha de neumonía mixta se le indica penicilina sódica, que luego se cambia a ceftriaxona más cloxacilina, esquema que se mantiene durante 7 días.

La niña presenta buena evolución con disminución de la semiología obstructiva y de los requerimientos de O_2 por lo que se decide reducir la dosis de los broncodilatadores, se suspende la aminofilina el tercer día, el sulfato de magnesio el cuarto, y la betametasona se mantiene durante 5 días, permanece intubada cuatro días, presentando una evolución satisfactoria. Un nuevo hemograma y PCR resultan normales. La Rx tórax muestra disminución de las imágenes de condensación, por lo que la paciente es dada de alta luego de 10 días de hospitalización.

Controlada en la unidad de broncopulmonar a la semana de su alta, observándose a una paciente con obstrucción bronquial moderada, eupneica, saturando 95% con O_2 ambiental. Una nueva Rx tórax revela reducción significativa de las imágenes de condensación, se indica salbutamol MDI 2 puff cada 4 h, fluticasona/salmeterol (125/25 ug) 1 puff cada 12 h, kinesiterapia respiratoria, control en 1 mes con Rx de tórax y además se solicita una tomografía computada (TC) de tórax para 4 meses.

La paciente evoluciona con un síndrome bronquial obstructivo (SBO) permanente, a la

auscultación pulmonar se encuentran crepitaciones en ambas bases, la TC de tórax muestra compromiso de la vía aérea fina, evidenciada por mosaico de perfusión ventilación y atrapamiento aéreo, sin bronquiectasias (figura 2).

Discusión

ADV es un virus ADN, han sido descritos 51 serotipos patógenos para el hombre, de distribución mundial, endémico, con brotes epidémicos en invierno y primavera.

En pediatría afecta más frecuentemente entre los 6 meses y los 5 años de edad. Puede producir epidemias en centros cerrados. Presenta alta contagiosidad, con una tasa de ataque intrahospitalario de 16,5 a 55%, también ha sido descrito en jardines infantiles, industrias y regimientos.

Aproximadamente un 90% de los recién nacidos tienen anticuerpos para ADV, a los 6 meses de edad baja a 14%, al año se encuentran presentes en un 50% y a los 5 años se eleva a un 80%.

Este virus puede producir una amplia gama de manifestaciones clínicas afectando prácticamente a todos los órganos de la economía, pero es a nivel pulmonar donde produce mayor cantidad de complicaciones. Los principales síndromes clínicos descritos por este agente se presentan en la tabla 1.

ADV es un importante agente etiológico de infecciones respiratorias en niños, alcanzando el 2 a 8% del total y 4 a 10% de las neumonías, hospitalizándose un alto número de casos.

La neumonía por ADV se caracteriza por fiebre alta ($> 39\text{ }^\circ\text{C}$) mantenida o bifásica, aspecto séptico, obstrucción bronquial severa, el compromiso multisistémico es inconstante, se manifiesta por compromiso de conciencia, síndrome nefrítico subclínico, exantema máculopapular, conjuntivitis hemorrágica, hepatitis. En la auscultación pulmonar se encuentra importante signología obstructiva y de condensación, con escasa o nula respuesta a broncodilatadores, corticoides y ninguna a antibióticos. En muchas ocasiones presenta insuficiencia respiratoria aguda, con requerimiento de VM prolongada.

Tabla 1. Cuadros clínicos producidos por adenovirus

Sistema	Cuadro clínico	Serotipos
Respiratorio	Faringoamigdalitis aguda	1,2,3,4,5,7,14,15
	Larigotraqueítis aguda	1,2,3,5,6,7
	Síndrome bronquial obstructivo	3,7,21
	Neumonía	1,2,3,4,7,21,35
	Síndrome coqueluchoídeo	1,2,3,5,12,19
	Bronquiolitis obliterante	7,21
Ocular	Conjuntivitis folicular aguda	1,2,3,4,6,7,9,10,11,15,16,17,19,20,22,37
	Fiebre faringoconjuntival	1,2,3,4,5,6,7,8,24,37
	Queratoconjuntivitis epidémica	2,3,4,5,7,8,10,11,13,14,15,16,17,19,23,37,39
Cutáneo	Exantema morbiliforme	1,2,3,4,7
Génitourinario	Cistitis hemorrágica aguda	11,21
	Nefritis	3,4,7
Digestivo	Diarrea	1,2,3,5,7,11,12,15,17,31,32,33,40,41
	Adenitis mesentérica	
	Invaginación intestinal	1,2,3,5,6,7
Cardíaco	Miopericarditis	7,21
Neurológico	Meningoencefalitis	1,2,3,5,6,7,12,32

Modificado de Horwitz MS. Adenoviruses. En: Knipe DM, Howley PM. Fields Virology. 4ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 2301-26.

Dentro de los exámenes de laboratorio en el hemograma se puede encontrar leucocitosis o leucopenia, con desviación a izquierda, PCR variable, generalmente alta, lo que orienta a una neumonía de etiología bacteriana.

La Rx tórax muestra hiperinsuflación, infiltrados intersticiales, condensación uni o bilateral, con un componente atelectásico importante, especialmente del lóbulo superior derecho, medio e inferior izquierdo, lo que se ha denominado imagen en “banda presidencial”. En la figura 3 se observa extensas zonas de condensación y atelectasias que comprometen prácticamente todos los lóbulos.

El diagnóstico de la neumonía por ADV se puede hacer mediante cultivo viral desde diversas muestras clínicas (faringe, secreción conjuntival, entre otras), se observan cambios citopáticos típicos en 48 a 72 horas. La IFI es un método fácil, rápido y barato, presenta una alta especificidad (95%), pero su sensibilidad es sólo de hasta un 50%. La reacción en cadena de la polimerasa (RCP) es una técnica

promisoria para virus respiratorios y entéricos. La infección se puede demostrar mediante el aumento del título de IgM en dos tomas consecutivas, las técnicas usadas son neutralización, ELISA, inhibición de la hemaglutinación, fijación del complemento.

Palomino y cols, establecieron que ADV es muy importante como agente de neumonía nosocomial debido a su gran difusibilidad y trascendencia clínica, el hacinamiento de pacientes favorece su transmisión. Para el control intrahospitalario debe implementarse el diagnóstico precoz de los casos índices mediante la sospecha clínica-radiológica, IFI e idealmente cultivo viral, aislando en cohorte de los enfermos y sus contactos, además se deben implementar medidas de aislamiento respiratorio, lavado prolijo de manos, manejo cuidadoso de las secreciones, uso de delantal individual. El control de brotes hospitalarios por ADV es difícil, por la limitada sensibilidad de los test diagnósticos existentes, incapacidad de predecir el curso clínico que tendrá el pa-

ciente, imprecisión de los plazos de excreción del ADV y la verdadera importancia de su eliminación por las deposiciones.

Pérez MJ, Kogan R y cols, encontraron los mismos factores de riesgo descritos por Castro-Rodríguez y cols, y Colom AJ y cols, para desarrollar una infección severa por ADV, como son la edad del paciente (mediana de 10,7 meses \pm 9,2), enfermedades subyacentes (desnutrición, inmunosupresión, entre otras), antecedentes de SBO previo, infección intrahospitalaria por ADV y el serotipo infectante. Internacionalmente los serotipos 3, 7 y 21 han sido asociados con mayor frecuencia a infecciones respiratorias bajas severas. En nuestro país los serotipos 1, 2 y 7 son los más prevalentes en niños hospitalizados, siendo el 7 h el más el importante en los últimos 20 años por su frecuencia (56% del total y 64% en infecciones intrahospitalarias) y por presentar habitualmente una evolución grave, hospitalizaciones prolongadas, secuelas pulmonares y muerte.

El pronóstico de la neumonía por ADV es malo, ha sido descrita una letalidad de 7 a 20%, en este sentido recientemente Murtagh P y cols. encontraron que los factores de riesgo de morir fueron: asistencia ventilatoria mecánica, hipercapnia, neumonía multifocal, coinfección con sarampión, sepsis bacteriana, ADV 7 h, anemia, alteraciones de la coagulación, síntomas neurológicos.

Por otro lado, ADV puede dejar secuelas pulmonares de diferente magnitud, que oscilan entre 14 a 60%, las que en algunos ocasiones son de consideración, como la bronquiolitis obliterante (BO), caracterizada clínicamente por una obstrucción bronquial persistente y severa, que se mantiene por más de 2 meses de la injuria inicial. Últimamente Murtagh P y cols, demostraron que los factores de riesgo para desarrollar una BO fueron: hospitalización por más de 30 días, hipercapnia, coinfección con virus respiratorio sincicial, neumonía multifocal, asistencia ventilatoria mecánica, ADV 7 h y género masculino. Del mismo modo Castro-Rodríguez y cols, y Colom AJ y cols, en diferentes publicaciones, describieron que los niños que tienen más posibilidad de desarrollar una BO son los que presentan un com-

promiso respiratorio más severo, mayor uso de musculatura accesoria y crépitos, presencia de atelectasias, hospitalizaciones prolongadas en UCI con uso de VM.

La BO presenta diferentes etiologías, en pediatría la más frecuente es la neumonía post-adenovirus (tabla 2).

Algunos niños portadores de BO post-adenovirus pueden evolucionar con insuficiencia respiratoria crónica, oxígeno-dependencia domiciliaria, hipertensión pulmonar, llegando en ocasiones al cor pulmonale, además de neumonías recurrentes y episodios de obstrucción bronquial severa. Estos pacientes requieren altas dosis de corticoides inhalados, esteroides sistémicos en períodos de exacerbación, antibióticos para tratar las sobreinfecciones bacterianas, además de terapia kinésica y entrenamiento muscular respiratorio.

Tabla 2. Etiología de la bronquiolitis obliterante

Infecciones	Adenovirus tipo 3,7 y 21 Influenza Parainfluenza Virus sincicial respiratorio Sarampión Varicela <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Trasplante	Rechazo crónico del trasplante corazón-pulmón Enfermedad injerto <i>versus</i> huésped asociada al trasplante de médula ósea
Enfermedades del tejido conectivo	Artritis reumatoidea Enfermedad de Sjogren Lupus Eritematoso Sistémico
Aspiración de gases	NO2 NH3
Neumonitis por hipersensibilidad	Antígenos de aves Hongos
Aspiración	Reflujo gastroesofágico Cuerpo extraño Penicilamina Cocaína
Síndrome de Stevens-Jonson	Idiopático Inducido por drogas Relacionado a infecciones

Modificado de Moonnumakal SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children. Current Opinion in Pediatrics 2008; 20: 272-8.

Desde el punto de vista tomográfico Parra G y Arce JD, recientemente propusieron una clasificación del daño pulmonar post infección por ADV, sabiendo el hecho de que este agente determina una BO constrictiva, a saber: 1) signos directos: engrosamiento de la pared bronquiolar e impactación mucosa del lumen bronquiolar; 2) signos indirectos: atrapamiento aéreo, que consiste en áreas de menor atenuación pulmonar, es difuso cuando compromete un lóbulo o todo un pulmón o multifocal cuando compromete sectores de un lóbulo lo que determina el patrón descrito como atenuación en mosaico; disminución del volumen pulmonar y del diámetro de los vasos hiliares o periféricos y 3) otros hallazgos no relacionados directamente con el daño bronquiolar, son engrosamiento de la pared bronquial, bronquiectasias y compromiso del espacio aéreo por sobreinfección. De estos hallazgos uno de los más frecuentemente encontrados fue el atrapamiento aéreo (100%), el compromiso difuso alternó en todos los casos con áreas de compromiso multifocal en zonas del mismo pulmón y del contralateral, bilateralmente. El compromiso multifocal alterna con pulmón normal, el denominado patrón de atenuación en mosaico, que se hace más manifiesto es espiración. Otros hallazgos que se encontraron en todos los casos fueron disminución del diámetro de los vasos, engrosamiento peribronquial. También fue muy frecuente la atelectasia cicatrizal y la disminución del volumen pulmonar (83%), las bronquiectasias se encontraron en un 67% de los casos (figura 4).

Las pruebas de función pulmonar muestran un patrón obstructivo fijo y severo, que afecta especialmente a la vía aérea pequeña, disminución de la compliance e incremento de la resistencia, hiperinsuflación y atrapamiento aéreo.

Linares y cols¹², demostraron que los broncodilatadores en la BO son efectivos en muchos pacientes mediante la oscilometría de impulso (IOS), a diferencia de la espirometría.

Moonnumakal SP y Fan LL¹⁸, encontraron que la variedad histológica más frecuente de la BO es la forma constrictiva, con un espectro que va desde la inflamación bronquiolar mínima hasta la fibrosis peribronquiolar, la que finalmente produce cicatrización del lumen.

Actualmente, no existe vacuna disponible, ni tratamiento específico para infecciones por ADV, se han probado antivirales sin resultados alentadores. Existen intentos con interferón en la queratoconjuntivitis epidémica, inmunoglobulina y bolos de metilprednisolona en la neumonía severa y de cidofovir en inmunocomprometidos.

Referencias

- 1.- *Horwitz MS*: Adenoviruses. En: Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. 4ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 2301-26.
- 2.- *Larrañaga C, Cajón A, Villagra E, Avendaño L*: Adenovirus surveillance on children hospitalized for acute lower respiratory infections in Chile. *J Med Virol* 2000; 60: 342-6.
- 3.- *Mitchell L, Taylor B, Reimels W, Barret F, Devicenzo J*: Adenovirus 7a: a community/acquired outbreak in a children's hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 996-1000.
- 4.- *Santolaya ME, Latorre J, Henríquez A*: Neumonía fatal por adenovirus. *Rev Chil Pediatr* 1989; 60: 147-50.
- 5.- *Palomino MA, Larrañaga C, Villagra E, Camacho J, Avendaño LF*: Adenovirus and respiratory syncytial virus-adenovirus mixed acute lower respiratory infections in Chilean infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 337-41.
- 6.- *Hong JY, Lee HJ, Piedra PA, et al*: Lower respiratory tract infections due to adenovirus in hospitalized Korean children: Epidemiology, clinical features, and prognosis. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1423-9.
- 7.- *Wenman WM, Pagtakhan RD, Reed MH, Chernick V, Albritton W*: Adenovirus bronchiolitis in Manitoba: Epidemiologic, clinical, and radiologic features. *Chest* 1982; 81: 605-9.
- 8.- *Sly PD, Soto-Quiros ME, Landau LI, Hudson I, Newton JH*: Factors predisposing to abnormal pulmonary function after adenovirus type 7 pneumonia. *Arch Dis Child* 1984; 59: 935-9.
- 9.- *Carballal G, Videla C, Misirlan A, Requeijo PV, Aguilar M del C*: Adenovirus type 7 associated with severe and fatal acute lower respiratory infections in Argentine children. *BMC Pediatr* 2002; 2: 6.
- 10.- *Murtagh P, Cerqueiro C, Halac A, Avila M, Kajon A*: Adenovirus type 7h respiratory infections: A report of 29 cases of acute lower respiratory disease. *Acta Paediatr* 1993; 82: 557-61.
- 11.- *Kajon AE, Suárez MV, Avendaño LF, Hortal M, Wadell*

- G: Genome type analysis of South American adenoviruses of subgenus C collected over a 7-year period. *Arch Virol* 1993; 132: 29-35.
- 12.- *Linares M, Meyer R, Soto G*: Evaluación de la respuesta broncodilatadora en pacientes secuestrados de adenovirus. *Rev Chil Pediatr* 2004; 75: S37-S44.
- 13.- *Farnig KT, Wu KG, Lee YS, Lin YH, Hwang BT*: Comparison of clinical characteristics of adenovirus and non-adenovirus pneumonia in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2002; 35: 37-41.
- 14.- *Reina J, Ferres F, Gutiérrez O, Riuz de Gopegui E, González-Cárdenas M*: Estudio de las características clínicas y epidemiológicas de las infecciones respiratorias por adenovirus en una población infantil (1997-2003). *An Pediatr (Barc)* 2004; 61: 137-42.
- 15.- *Becroft DM*: Broncholititis obliterans, bronchiectasis, and other sequelae of adenovirus type 21 infection in young children. *J Clin Pathol* 1971; 24: 218-24.
- 16.- *Castro-Rodríguez JA, Daszenies C, García M, Meyer R, González R*: Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolititis obliterans: a 5 years follow up. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 947-53.
- 17.- *Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB*: Risk factors for the development of bronchiolititis obliterans in children with bronchiolititis. *Thorax* 2006; 61: 503-6.
- 18.- *Moonnumakal SP, Fan LL*: Bronchiolititis obliterans in children. *Current Opinion in Pediatrics* 2008; 20: 272-8.
- 19.- *Pérez MJ, Kogan R, Maggi L, Mendoza C*: Seguimiento clínico y factores de riesgo en niños con enfermedades respiratorias por adenovirus. *Rev Chil Pediatr* 2007; 78: 261-7.
- 20.- *Larrañaga C, Vicente M, Wu E, et al*: Adenovirus en niños con infecciones respiratorias agudas bajas. *Rev Chil Pediatr* 1988; 59: 312-7.
- 21.- *Palomino M, Larrañaga C, Avendaño L*: Hospital-acquired adenovirus 7h infantile respiratory infection in Chile. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 527-31.
- 22.- *Wu E, Martínez V, Álvarez A, Larrañaga C, Vela H*: Casos fatales de infección por adenovirus. *Rev Chil Pediatr* 1990; 61: 177-84.
- 23.- *Parra G, Arce JD*: Evaluación tomográfica post infección por adenovirus. *Rev Neumol Pediatr* 2007; 2: 147-53.
- 24.- *Murtagh P, Giubergia V, Viale D, Bauer G, González H*: Lower Respiratory Infections by Adenovirus in Children. Clinical Features and Risk Factors for Bronchiolititis Obliterans and Mortality. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 450-5.