

Bronquiolitis pel virus respiratori sincicial i sèpsia bacteriana simultània

Lídia Sanz, Àngeles Linde, Àngels Vives, Pedro Domínguez, Antonio Moreno, Joan Iglesias

Secció de Cures Intensives Pediàtriques. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona

RESUM

Introducció. Per recordar la possibilitat de coinfecció bacteriana (infecció simultània) en el curs de la bronquiolitis pel virus respiratori sincicial (VRS) es presenten dos casos de sèpsia bacteriana simultània.

Observacions clíniques. Cas 1. Nena de 45 dies de vida ingressada per cardiopatia congènita que desenvolupa bronquiolitis pel VRS. A les poques hores presenta quadre sèptic, amb compromís circulatori, acidosis metabòlica, leucocitosi amb desviació esquerra i elevació dels nivells de proteïna C reactiva (PCR). A l'hemocultiu s'aïlla *Streptococcus pneumoniae*. Requereix ventilació mecànica i suport inotròpic. Rep ribavirina nebulitzada (3 dies) i cefotaxima endovenosa (10 dies). L'evolució és satisfactòria, sense complicacions. Cas 2. Nena de 24 dies de vida amb bronquiolitis pel VRS. Presenta a l'ingrés quadre sèptic, amb compromís circulatori. A l'hemocultiu s'aïlla *Haemophilus influenzae*. Requereix ventilació mecànica i suport inotròpic. Rep ribavirina nebulitzada (5 dies) i cefotaxima endovenosa (14 dies). El seu curs es complica amb una síndrome de destret respiratori tipus adult i emfisema intersticial bilateral. Finalment, l'evolució és cap a la normalització clínica i radiològica.

Comentaris. En els nens amb bronquiolitis pel VRS la coinfecció bacteriana és una possibilitat a tenir en compte, podent-se tractar d'una infecció greu, especialment d'una sèpsia. Enfront de manifestacions clíniques de malaltia greu o dades de laboratori suggestives d'infecció bacteriana (sobretot desviacions en l'hemograma i en els nivells de PCR) cal posar en marxa estudis microbiològics apropiats i, probablement, administrar precoçment antibiòtics sistèmics que cobreixin, al menys, *H. influenzae* i *S. pneumoniae*.

Paraules clau: Bronquiolitis. Infeccions pel virus respiratori sincicial. Ribavirina. Infeccions bacterianes. Sèpsia. *Haemophilus influenzae*. *Streptococcus pneumoniae*. *Lactants*.

El contingut d'aquest article ha estat presentat prèviament en forma de comunicació a la V Reunió Anual de la SCP (Lleida, juny 1997).

Correspondència:

Pedro Domínguez

Unitat de Cures Intensives Pediàtriques

Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron

Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona

Treball rebut: 05-02-1998. Treball acceptat: 18-03-1998.

Sanz L, Linde A, Vives A, Domínguez P, Moreno A, Iglesias J.
Bronquiolitis pel virus respiratori sincicial i sèpsia bacteriana simultània.
Pediatr Catalana 1998; 58: 296-299.

BRONQUIOLITIS POR VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL Y SEPSIS BACTERIANA SIMULTÁNEA

Introducción. Con la finalidad de recordar la posibilidad de coinfección bacteriana (infección simultánea) en el curso de la bronquiolitis por el virus respiratorio sincicial (VRS) se presentan dos casos de sepsis bacteriana simultánea.

Observaciones clínicas. Caso 1. Niña de 45 días de vida ingresada por cardiopatia congénita que desarrolla bronquiolitis por el VRS. Al cabo de pocas horas presenta cuadro séptico, con compromiso circulatorio, acidosis metabólica, leucocitosis con desviación izquierda y elevación de los niveles de proteína C reactiva (PCR). En el hemocultivo se aísla *Streptococcus pneumoniae*. Requiere ventilación mecánica y soporte inotrópico. Recibe ribavirina nebulizada (3 días) y cefotaxima endovenosa (10 días). La evolución es satisfactoria, sin complicaciones. Caso 2. Niña de 24 días de vida con bronquiolitis por el VRS. Al ingreso presenta cuadro séptico con compromiso circulatorio. En el hemocultivo se aísla *Haemophilus influenzae*. Requiere ventilación mecánica y soporte inotrópico. Recibe ribavirina nebulizada (5 días) y cefotaxima endovenosa (14 días). Su curso se complica con un síndrome de distrés respiratorio tipo adulto y emfisema intersticial bilateral. Finalmente, la evolución es hacia la normalidad clínica y radiológica.

Comentarios. En los niños con bronquiolitis por el VRS la coinfección bacteriana es una posibilidad a tener en cuenta, pudiéndose tratar de una infección grave, especialmente de una sepsis. Ante manifestaciones clínicas de enfermedad grave o datos de laboratorio sugestivos de infección bacteriana (sobretudo desviaciones en el hemograma y en los niveles de PCR) es necesario poner en marcha estudios microbiológicos apropiados y, probablemente, administrar precozmente antibióticos sistémicos que cubran, al menos, *H. influenzae* y *S. pneumoniae*.

Palabras clave: Bronquiolitis. Infecciones por el virus respiratorio sincicial. Ribavirina. Infecciones bacterianas. Sepsis. *Haemophilus influenzae*. *Streptococcus pneumoniae*. *Lactantes*.

RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS BRONCHIOLITIS AND SIMULTANEOUS BACTERIAL SEPSIS

Introduction. Two cases of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus (RSV) with simultaneous bacterial sepsis are presented in order to emphasize the possibility of simultaneous bacterial infection during the course of RSV infection.

Case reports. Case 1. A 45-day-old girl with a congenital cardiac defect developed RSV bronchiolitis. Within hours after admission, her clinical status deteriorated, with hemodynamic instability, metabolic acidosis, leukocytosis and elevated C-reactive protein. Blood culture grew *Streptococcus pneumoniae*. Treatment included nebulized ribavirin for 3 days and intravenous cefotaxime for 10

days, as well as ventilatory and hemodynamic support. The patient recovered uneventfully. Case 2. A 24-day-old girl was admitted with RSV bronchiolitis and hemodynamic instability. *Haemophilus influenzae* was isolated from blood culture. In addition to hemodynamic and ventilatory support, treatment included nebulized ribavirin for 5 days, as well as intravenous cefotaxime for 14 days. Her clinical course was complicated by the development of adult respiratory distress syndrome and bilateral interstitial emphysema, from which she recovered.

Comments. The diagnosis of simultaneous bacterial infection needs to be considered in patients with RSV bronchiolitis with clinical and laboratory features suggestive of bacterial sepsis. In these situations antibacterial treatment needs to be started promptly.

Key words: Bronchiolitis. Respiratory syncytial virus infection. Ribavirin. Bacterial infections. Sepsis. *Haemophilus influenzae*. *Streptococcus pneumoniae*. Infants.

Introducció

La bronquiolitis constitueix l'expressió clínica més freqüent de la infecció aguda del tracte respiratori inferior en el lactant. El virus respiratori sincicial (VRS) és el responsable de la majoria de casos essent pràcticament l'agent exclusiu durant les èpoques epidèmiques¹. No obstant això, l'existència d'una infecció viral, incloent-hi la produïda pel VRS, no exclou la possibilitat d'una infecció bacteriana associada. De fet, els nous mètodes de detecció antigènica i serològics per al diagnòstic etiològic d'infecció, tant vírica² com bacteriana³, permeten la detecció d'infeccions mixtes en un nombre de casos superior al descrit en estudis previs⁴. Malgrat això, la utilització sistemàtica d'antibiòtics antibacterians no sembla justificada.

Pel que fa a l'associació entre infecció pel VRS i infecció produïda per bacteris és ben coneguda la possibilitat d'infecció secundària, és a dir, la que es presenta de manera diferida en el curs de la infecció vírica. En canvi, tot i no ser infreqüents, no ha estat prou remarcada l'existència d'infeccions bacterianes simultànies (coinfeccions)⁵⁻⁸, encara que de vegades es tracti d'infeccions amb un potencial de gravetat considerable, fonamentalment formes sèptiques, que podrien beneficiar-se d'un tractament antibiòtic precoç.

Amb la finalitat de recordar la possibilitat de coinfecció bacteriana greu en el curs de la infecció per VRS, es presenten dos casos de bronquiolitis produïdes per aquest virus associades a sèpsia bacteriana, tot remarcant les dades clíniques i analítiques que han d'orientar cap a aquesta associació.

Observacions clíniques

Cas 1

Nena de 45 dies de vida ingressada per a estudi de cardiopatia congènita (coartació aòrtica i persistència del conducte arteriós, amb insuficiència mitral i tricúspide moderades), que presenta quadre agut de dificultat respiratòria. A les dues hores de l'inici del quadre s'objectiva hipertèrmia (38.5°C), augment de la dificultat respiratòria i cianosi; obnubilació, i compromís circulatori (mala perfusió perifèrica i taquicàrdia -175 bpm-, encara que amb tensió arterial conservada). S'objectiva acidosis metabòlica (EB: -13 mEq/L), leucocitosi amb desviació esquerra (15.6 x 10⁹/L leucòcits amb 20% bandes, 61% segmentats, 12% limfòcits, 5% monòcits) i nivells sèrics de proteïna C reactiva lleugerament augmentats (3.4 mg/dL). Ingressa a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques, i necessita ventilació mecànica durant 8 dies, suport inòtròpic amb dobutamina durant 24 hores (dosi màxima de 10 µg/kg/min) i tractament diürètic amb dopamina (2.5 µg/kg/min) i furosemida. A l'aspirat nasofaríngi practicat a l'ingrés es detecta VRS mitjançant tècnica d'investigació ràpida, motiu pel qual rep tractament antivíric amb ribavirina durant 3 dies (nebulitzada a través del circuit del respirador). S'instaura inicialment teràpia empírica amb cefotaxima endovenosa, que es manté durant 10 dies després de l'aïllament a l'hemocultiu realitzat a l'ingrés de *Streptococcus pneumoniae*. La seva evolució és satisfactòria, sense complicacions, i és intervinguda de la seva cardiopatia als 20 dies de l'inici del quadre.

Cas 2

Nena de 24 dies de vida amb antecedent de baix pes per l'edat gestacional (part a les 38 setmanes de gestació i 2.300 g en néixer), que presenta quadre de tos, rinorrea i febreta. Acudeix a l'hospital a les 48 hores d'evolució per empitjorament clínic sobtat, i presenta dificultat respiratòria greu, hipotonia i compromís circulatori (mala perfusió perifèrica, polsos perifèrics febles, taquicàrdia -210 bpm- i tensió arterial de 70/40 mmHg). Els nivells sèrics de proteïna C reactiva es troben elevats (13.6 mg/dL), però no es detecta acidosis metabòlica ni anomalies leucocitàries (8.5 x 10⁹/L leucòcits amb 2% bandes, 21% segmentats i 73% limfòcits). Necessita intubació d'urgència i s'ingressa a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques; requereix ventilació mecànica durant 13 dies; suport inotròpic amb dobutamina durant 9 dies (dosi màxima de 37 µg/kg/min) i adrenalina durant 48 hores (dosi màxima de 0.3 µg/kg/min); i tractament diürètic amb dopamina (2.5 µg/kg/min) i furosemida. A l'aspirat traqueal practicat després de la intubació es detecta VRS per tècnica d'investigació ràpida i és positiu el resultat del cultiu, motiu pel qual rep tractament antivíric amb ribavirina durant 5 dies (nebulitzada a través del circuit del respirador). S'instaura inicialment teràpia empírica amb

cefotaxima endovenosa, que es manté durant 14 dies després de l'aïllament a l'hemocultiu realitzat a l'ingrés d'*Haemophilus influenzae* beta-lactamasa-negatiu. L'evolució es caracteritza pel desenvolupament, a partir de les primeres 24 hores, d'una síndrome de destret respiratori tipus adult. Es produeix una greu deterioració de l'oxigenació (relació PO_2/FiO_2 mínima de 65), amb requeriments elevats de FiO_2 (100%) i PEEP (10 cm H_2O), que millora espectacularment amb la posició de decúbit pron (relació PO_2/FiO_2 de 405 a les 12 hores). El quadre es complica posteriorment amb l'aparició d'emfisema intersticial bilateral, motiu pel qual s'acaba aplicant una estratègia ventilatòria d'hipercàpnia permissiva i canvis posturals. Finalment, l'evolució és cap a la normalització clínica i radiològica i es dona d'alta de l'hospital als 16 dies de l'ingrés.

Discussió

Diversos estudis demostren el paper del VRS com a important predisposant per al desenvolupament d'infeccions bacterianes simultànies o secundàries⁵⁻⁷, amb més freqüència que en el cas d'altres virus⁶. Això és important perquè aquestes infeccions, sobretot les simultànies, incrementen significativament la morbiditat associada a les infeccions produïdes pel VRS, com queda il·lustrat amb els casos presentats, i també la seva mortalitat.

Quant a la patogènia de l'associació entre infecció pel VRS i infecció bacteriana, es disposa d'informació que permet entendre, al menys en part, la seva freqüència. El VRS probablement lesiona la mucosa respiratòria i crea les condicions favorables perquè es produeixi la infecció per gèrmens habitualment presents en el tracte respiratori superior. Això explica que els patògens més freqüentment involucrats en les coinfeccions per VRS i bacteris siguin, com va ser en els 2 casos de sèpsia simultània presentats, *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae*⁹. Els virus poden ocasionar dany epitelial i comprometre la funció de barrera, augmentant l'adherència bacteriana a les cèl·lules, empitjorant la funció mucociliar i provocant edema tissular que altera la fisiologia del tracte respiratori. Així mateix, és coneguda la capacitat dels virus per alterar les funcions quimiostàtica, fagocítica, oxidativa i bactericida dels polimorfonuclears; així com per deprimir els limfòcits T; i per induir l'alliberació de mediadors des dels macròfags¹⁰. Tots els factors esmentats podrien explicar la major severitat en la presentació clínica de les infeccions mixtes, fonamentalment en forma sèptica o d'apnees.

Pel que fa a les formes d'associació, se sol tenir més present la infecció bacteriana secundària (la que es presenta de manera diferida en el curs de la infecció per VRS) que la coinfecció (la infecció que es presenta simultàniament coincidint amb el desenvolupament de la infecció vírica). La possibilitat d'accedir a un diagnòstic etiològic immediat, mitjançant proves

de detecció ràpida del VRS², fa que en molts casos de bronquiolitis pel VRS, no es plantegin altres investigacions microbiològiques. Això, juntament amb un ús d'antibiòtics possiblement excessiu, justifica que puguin quedar sense diagnosticar algunes infeccions bacterianes simultànies. La coinfecció bacteriana en el curs de la infecció pel VRS té una incidència significativa, amb una freqüència del 20-30% segons diferents autors⁵⁻⁷. Sol ser poc transcendent i es tracta en general d'infeccions lleus, sobretot d'otitis mitjana aguda⁸ i, per tant, la seva possibilitat no sembla per si mateixa justificar l'ús sistemàtic d'antibiòtics antibacterians. Així, en un estudi prospectiu de bronquiolitis i pneumònia en lactants, el tractament antibiòtic aplicat de manera aleatoritzada no va demostrar cap efecte beneficiós sobre el curs de la malaltia aguda o de les complicacions pulmonars⁶. Malgrat això, en un 1-3% de les ocasions es tracta d'infeccions bacterianes amb un potencial de gravetat considerable, fonamentalment formes sèptiques, que podrien beneficiar-se d'un tractament antibiòtic precoç.

Per poder indicar raonablement un tractament antibacterià oportú, és important reconèixer aviat quins dels nens que es presenten amb una bronquiolitis pel VRS poden estar afectes d'una coinfecció bacteriana. Així, nens amb mal estat general, aspecte tòxic, febre elevada o en aquells casos amb compromís respiratori greu, tal i com il·lustren els casos clínics presentats, ens han de posar sobre avís. Per altra banda, hi ha proves de laboratori que poden ajudar a establir la sospita d'una infecció bacteriana, especialment la proteïna C reactiva i l'hemograma³. En un estudi realitzat per Ruuskanen et al⁷ es suggereix que en les bronquiolitis causades pel VRS com a únic patògen són esperables uns valors de proteïna C reactiva de 1.7 ± 2.5 mgr/dL i un recompte leucocitari de $10 \pm 3.5 \times 10^9/L$. Per tant, sembla raonable la proposta de posar en marxa proves microbiològiques pertinents i recomanar l'ús empíric d'antibiòtics (ceftriaxona o cefotaxima serien bones alternatives) en aquells casos de bronquiolitis amb clínica especialment greu o anomalies de laboratori particularment suggestives: nivells sèrics de proteïna C reactiva superiors a 4 mg/dL i recomptes leucocitaris superiors a $15 \times 10^9/L$. Potser, també caldria considerar com a criteris de sospita la leucopènia amb desviació esquerra o, com va ocórrer en un dels casos presentats, l'acidosi metabòlica no explicable simplement per hipoxèmia. En qualsevol cas, la sospita d'infecció bacteriana no ha de veure's reduïda en presència d'una infecció pel VRS ja documentada.

Bibliografia

- 1 Moreno A, Domínguez P, Iglesias J. Bronquiolitis en la infancia. JANO 1997; 52: 405-412.

- 2** Pous MG, Argilés B, Romera G, Pérez FJ, Mercè J, Rosal J. Infecció per virus respiratori sincitial. Comparació de dos mètodes diagnòstics. *Pediatr Catalana* 1997; 57: 173-176.
- 3** Pineda V. Etiologia bacteriana o vírica? Diferenciació a través de la clínica i del laboratori. *Pediatr Catalana* 1997; 57: 177-183.
- 4** Hall CB, Powell KR, Schnabel K, Gala CL, Pincus P. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial viral infection. *J Pediatr* 1988; 113: 266-271.
- 5** Nohynek H, Eskola J, Iain E, Halonen P, Ruutu. P. The causes of hospital-treated acute lower respiratory tract infection in children. *Am J Dis Child* 1991; 145: 618-622.
- 6** Korppi M, Leinonen M, Koskela M, Mäkelä H, Launiala K. Bacterial coinfection in children hospitalized with respiratory syncytial virus infections. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 687-692.
- 7** Ruuskanen O, Putto A, Sarkkinen H, Meurman O, Irjala K. C-reactive protein in respiratory virus infections. *J Pediatr* 1985; 107: 97-100.
- 8** Ruuskanen O, Ogra P. Respiratory syncytial virus. *Curr Probl Pediatr* 1993; 23: 41-88.
- 9** Abramson J, Wheeler JG. Virus induced neutrophil dysfunction: role in the pathogenesis of bacterial infections. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 643-652.
- 10** Ruuskanen O, Heikkinen T. Viral-bacterial interaction in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 1047-1049.