



Coinfecciones microbianas en niños hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad en Cochabamba, Bolivia

Microbial co-infections in hospitalized children with community-acquired pneumonia in Cochabamba, Bolivia

Nattaly Grecia Torrico Villarroel^{1,a}, Raúl Copana Olmos^{2,3,b}, María José Gemio Muñoz^{1,c}, María de los Ángeles Veneros Paricollo^{1,d}

Resumen

Las infecciones respiratorias son causa significativa de mortalidad en lactantes y niños menores de cinco años, en muchos casos estas corresponden a cuadros de neumonías graves y pueden producirse por más de un agente microbiano. **Objetivos:** analizar el comportamiento de las coinfecciones microbianas que ocurren en pacientes pediátricos internados por NAC grave en un Hospital pediátrico de referencia nacional. **Métodos:** se incluyó a 48 pacientes menores de 5 años hospitalizados entre abril y agosto de 2023 con diagnóstico de NAC grave, se realizó la detección de patógenos respiratorios bacterianos y virales por PCR en tiempo real múltiple, se revisó la información epidemiológica de las historias clínicas de los pacientes. **Resultados:** el 87,5 % presentó un resultado positivo para la detección molecular de alguno de los patógenos en estudio, siendo los patógenos detectados con mayor frecuencia el virus sincitial respiratorio, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, en el 52 % hubo detección simultánea de agente viral y bacteriano, presentándose mayores complicaciones en este grupo. **Conclusiones:** las Neumonías adquiridas en la comunidad graves están asociadas principalmente a infecciones virales o coinfecciones.

Palabras claves: coinfección, neumonía bacteriana, neumonía viral, PCR

Abstract

Respiratory infections are a significant cause of mortality in children under five years of age. In many cases, these correspond to severe pneumonia and can be caused by more than one microbial agent. **Objectives:** to analyze the behavior of microbial coinfections that occur in pediatric patients hospitalized for severe pneumonia in a national reference pediatric hospital. **Methods:** 48 patients under 5 years of age hospitalized between April and August 2023 with a diagnosis of severe pneumonia were included. Bacterial and viral respiratory pathogens were detected by multiple real-time PCR. The epidemiological information in the medical records was reviewed. **Results:** 87,5 % presented a positive result for the molecular detection of any of the pathogens under study, the most frequently detected pathogens were respiratory syncytial virus, *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*, in 52% there was simultaneous detection of the agent viral and bacterial, presenting more complications in this group. **Conclusions:** severe community-acquired pneumonias are mainly associated with viral infections or coinfections.

Keywords: coinfection, bacterial pneumonia, viral pneumonia, PCR

Recibido el

04 de julio de 2024

Aceptado

18 de enero de 2025

¹Instituto de Investigación de la Facultad de Cs. Farmacéuticas y Bioquímicas, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia.

²Instituto de Investigaciones Biomédicas e Investigación Social IIBISMED, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón. Cochabamba, Bolivia.

³Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarroel. Cochabamba, Bolivia.

^a<https://orcid.org/0000-0001-5398-8639>

^b<https://orcid.org/0000-0002-3084-7611>

^c<https://orcid.org/0009-0006-1939-833X>

^d<https://orcid.org/0009-0002-7668-0906>

201500145@est.umss.edu

*Correspondencia:

Nattaly Torrico Villarroel

Correo electrónico:

na.torrico@umss.edu

DOI:

<https://doi.org/10.47993/gmb.v48i1.967>

Mundialmente se registran por año entre 120 y 156 millones de infecciones respiratorias agudas (IRA) en niños, las cuales provocan 1,4 millones de fallecimientos principalmente en menores de 5 años, especialmente cuando el cuadro clínico se agrava con la presencia de dificultad o insuficiencia respiratoria. Alrededor del 95 % de los decesos ocurren en países con bajos o medianos ingresos¹ en consecuencia de neumonías adquiridas en la comunidad (NAC), estas son más severas en pacientes pediátricos debido a que presentan mayores factores de riesgo².

Una variedad de agentes infecciosos, incluyendo bacterias típicas y atípicas, y virus respiratorios, causan NAC graves³. En ocasiones la coinfección complica el diagnóstico y el tratamiento en pacientes pediátricos². La mayoría de las NAC ocurren de manera epidémica durante el invierno [4], siendo de causa viral el 90 % de los casos, no obstante, estudios han revelado que en el 22 al 25 % de los casos se identifica más de un agente etiológico, esta coinfección agrava los síntomas, prolonga el tiempo de evolución y favorece la sobreinfección bacteriana⁴, por tal motivo es de gran interés realizar trabajos de investigación sobre el tema⁵, y así poder conocer el comportamiento ecológico entre patógenos respiratorios que coinfectan al niño grave, llenar vacíos en el conocimiento y abogar la vigilancia microbiológica identificando bacterias multidrogorresistentes (BMDR)⁵, posiblemente debido al uso inapropiado de antibióticos en infecciones virales, lo que también podremos conocer con el estudio.

El presente estudio pretende analizar el comportamiento de las coinfecciones microbianas que ocurren en pacientes pediátricos internados por NAC grave en un Hospital pediátrico de referencia nacional.

Material y métodos

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo y de corte transversal en 48 pacientes pediátricos menores de 5 años internados con diagnóstico de NAC grave en un hospital pediátrico de referencia nacional (Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarroel [HNMAV]) entre abril y agosto de 2023. Los padres o tutores de los pacientes revisaron y firmaron el respectivo consentimiento informado proporcionado por el equipo de investigación, autorizando la participación del paciente, este estudio contó con la aprobación del Comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Simón (Código de aprobación CBE-89, 24 de septiembre de 2024).

Los investigadores realizaron visitas diarias al hospital, identificando a los pacientes, que cumplieran los siguientes criterios: Ingresados el día previo, diagnóstico de NAC grave, edad menor de 5 años, datos de dificultad respiratoria o insuficiencia respiratoria, cuadro clínico de menos de 7 días de evolución; excluyendo pacientes con sospecha de infección asociada a ventilación mecánica, pacientes con referencias de otros establecimientos de salud o que hayan estado internados previamente o hasta hace 7 días en otro hospital y recién nacidos. Se estableció una muestra de 48 sujetos, no considerando un grupo de control.

Se recolectó de los pacientes un hisopado nasofaríngeo tomado al ingreso de su internación al Hospital (primeras 24 horas), derivándose al Laboratorio de Biología Molecular de la Facultad de Cs. Farmacéuticas y Bioquímicas (FCFyB) de la Universidad Mayor de San Simón (UMSS) donde la detección molecular de patógenos virales se realizó por PCR multiplex en tiempo real (Virus Sincitial Respiratorio, Virus de la Influenza, Parainfluenza Virus, Metaneumovirus, Adenovirus, Enterovirus, SARS-CoV-2) así también para patógenos bacterianos (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*) empleándose el kit comercial de Seegene, Allplex RP9801Y, RP9802X, RP9803Y y para la detección de SARS-CoV-2 se utilizó el protocolo de RT-qPCR de la CDC (2019-nCovVEUA-01).

Un equipo capacitado y entrenado recolectó la información epidemiológica de los pacientes en estudio, y elaboró una base de datos en Microsoft Office - Excel 2019, realizándose la curación de datos, eliminando aquellos con más del 10% de pérdidas y en caso de valores perdidos, se asumió la inexistencia de la variable (Ej. Si la casilla de ventilación mecánica está vacía, se asumió que el paciente no requirió ventilación mecánica); se empleó el software SPSS versión 27 y el programa R versión 4.4.2, donde se realizaron las pruebas estadísticas descriptivas y la prueba de hipótesis utilizando el test exacto de Fisher.

Resultados

En el presente estudio participaron 48 pacientes pediátricos que fueron internados en un hospital pediátrico de referencia nacional durante abril hasta agosto de 2023 (otoño- invierno), el 58,3 % fueron de sexo masculino y 41,7 % femenino, con una edad media de 18, 6 meses de edad, y grupos etarios más afectados en 50 % fueron menores de un año (Ver tabla 1). El 87,5 % de la población dio positivo para la detección de al menos un patógeno respiratorio, siendo que la distribución de frecuencias señala que los agentes virales más comunes son el VSR tipo A (33%), Parainfluenza serotipo 3 (17%), Metaneumovirus (15%), Influenza A H1 Pdm09 (10%) y Adenovirus (10%); y los bacterianos *Haemophilus influenzae* (40%), *Streptococcus pneumoniae*

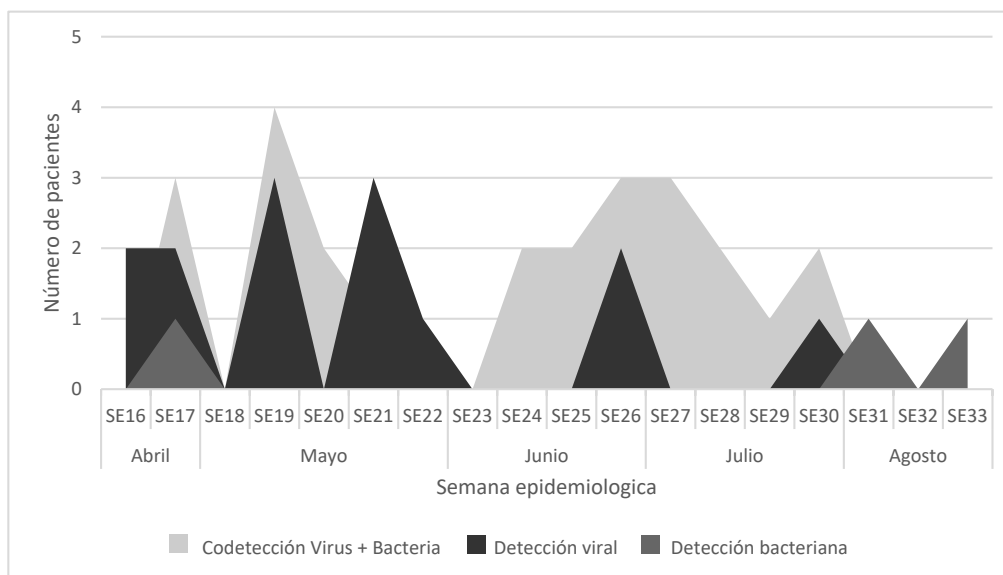


Figura 1. Frecuencia de infecciones respiratorias por semana epidemiológica en pacientes pediátricos hospitalizados durante abril y agosto de 2023 en Cochabamba, Bolivia.

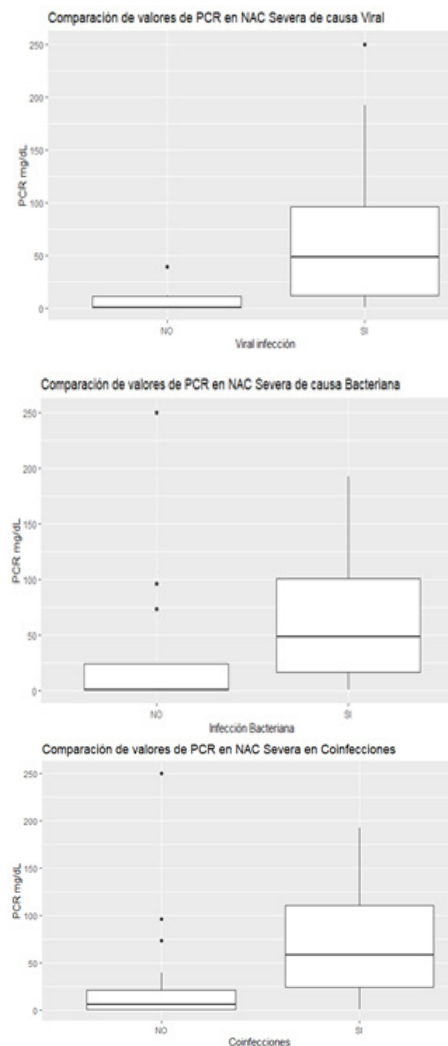


Figura 3. Relación entre los resultados cuantitativos de Proteína C reactiva de acuerdo al tipo de infección A. Infección viral, B. Infección bacteriana, C. Coinfección viral bacteriana

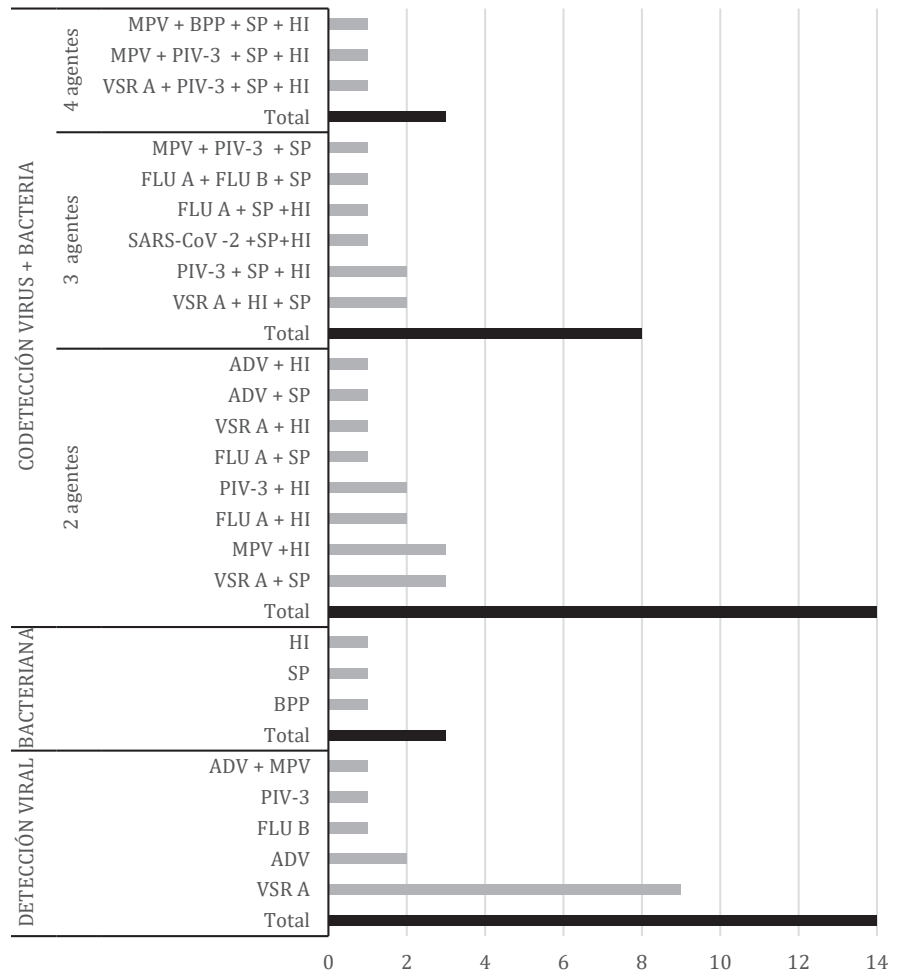


Figura 2. Detección de patógenos respiratorios en las muestras biológicas de los pacientes pediátricos hospitalizados durante abril y agosto de 2023. * FLU A (Virus de la Influenza tipo A), FLU B (Virus de la Influenza tipo B), ADV (Adenovirus), PIV-3 (Virus parainfluenza serotipo 3), MPV (Metaneumovirus), SP (Streptococcus pneumoniae), HI (Haemophilus influenzae), BPP (Bordetella parapertussis)

(35%) y *Bordetella parapertussis* (4%) Ver Tabla 1. La incidencia de casos mantiene una relación con la curva epidemiológica habitual de las IRAs que coincide con la de NAC grave (Figura 1). La presencia de coinfección por más de un agente infeccioso se dio en el 54,2 % (26/48) de los pacientes, existiendo varias combinaciones con predominio de la coinfección viral + agente bacteriano en el 52,1 % (25/48) de los pacientes (Figura 2).

Clínicamente, el 58,3 % de los pacientes con NAC grave presentaron alguna enfermedad de base cromosómica 2,1% (2/48), respiratoria 4,2% (4/48), renal 4,2% (4/48), cardíaca 6,3% (6/48), anemia 26,5% (13/48), desnutrición 38,8% (19/48) y se pudo observar que la mortalidad (3%), ingreso a UTIP (17%) y presentación de sepsis (25%) fue mayor en aquellos que presentaron coinfección virus-bacteria, comparado con aquellos donde solo se detectaron agentes virales o bacterianos como responsables de la enfermedad infecciosa, lo cual también guarda relación con un tiempo mayor de hospitalización (Tabla 2) e incremento en el recuento de glóbulos blancos y los valores cuantitativos de la Proteína C Reactiva, donde se presentan valores más elevados y con mayor dispersión cuando se trata de coinfecciones (Figura 3). No obstante, no se encuentran diferencias significativas ($p < 0,05$) para el sexo, antibioticoterapia, dificultad respiratoria, enfermedad de base, sepsis y defunción de acuerdo al tipo de infección presentada por el paciente (Tabla 2). El ingreso a UCI no se asocia a la presencia de coinfecciones en nuestros sujetos de estudio. (Tabla 3).

Tabla 1. Microorganismos bacterianos y virales detectados por pruebas moleculares (PCR en tiempo real) en pacientes pediátricos internados en el Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarreal durante 2023

Microorganismo detectado	Menores de 6 meses n=15	6 a 36 meses n=23	37 a 60 meses n=10	Total n=48 (%)
Agentes virales	14	19	11	44 (91,7)
Virus sincitial respiratorio A	9	6	1	16 (33,3)
Parainfluenza virus serotipo 3	2	5	1	8 (16,7)
Metaneumovirus	1	3	3	7 (14,6)
Virus de la Influenza A H1 Pdm09	0	3	2	5 (10,4)
Adenovirus	2	0	3	5 (10,4)
Virus de la Influenza B	0	1	1	2 (4,2)
SARS-CoV-2	0	1	0	1 (2,1)
Agentes bacterianos	12	22	4	38 (79,2)
<i>Haemophilus influenzae</i>	5	11	3	19 (39,6)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7	9	1	17 (35,4)
<i>Bordetella parapertussis</i>	0	2	0	2 (4,2)

* El panel molecular también incluía Virus sincitial respiratorio tipo B, Parainfluenza virus serotipo 1, 2 y 4, Enterovirus, *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila* sin casos reportados

Discusión

El estudio realizado en niños con NAC grave, verificó el aislamiento de agentes microbianos en casi el 90 % de los casos, de los cuales la mitad se tratan de coinfecciones. Al igual que en otras regiones, en Bolivia la NAC sigue siendo una de las causas de mortalidad más importantes en niños menores de 5 años^{6,7}. En nuestros pacientes se aislaron con más frecuencia VSR, PIV, FLU como agentes virales y *H. influenzae* y *S. pneumoniae* como bacterianos, situación similar fue reportada en un estudio en 13009 pacientes con NAC, encontrando que los más relacionados con la severidad fueron VSR, Bocavirus y adenovirus como agentes virales y *S. aureus* y *K. pneumoniae* en bacterias⁷⁻⁹. Por otra parte, a pesar de que se incluyó en la detección molecular microorganismos responsables de neumonías atípicas, no se encontraron resultados positivos para estos agentes, esto difiere con los resultados de otro estudio donde la detección de *Mycoplasma pneumoniae* (97,7 %) como agente bacteriano es predominante en neumonías en pacientes pediátricos¹⁰.

Las coinfecciones viral-bacterianas se encontraron con frecuencia, lo que coincide con algunos estudios y refuerza la teoría de que las infecciones virales predisponen a estados de sobreinfección bacteriana^{6,8,9}; los mecanismos propuestos para ellos son:

Tabla 2. Características presentadas durante la internación del paciente de acuerdo a la infección respiratoria

Parámetros del paciente	Infección viral n=14	Infección bacteriana n=3	Coinfección virus+ bacteria n=25	Valor p*
Mujeres	4/14	2/3	13/25	0,345
Tratamiento con antibióticos	11/14	3/3	22/25	0,552
Dificultad respiratoria	11/14	3/3	21/25	0,765
Enfermedad de base	8/14	1/3	19/25	0,217
• Cromosómica	0/14	0/3	2/25	
• Renal	0/14	0/3	2/25	
• Pulmonar	0/14	1/3	2/25	
• Cardíaca	0/14	0/3	2/25	
• Hematológica	0/14	0/3	7/25	
• Nutricional	1/14	1/14	11/25	
Sepsis	2/14	1/3	9/25	0,348
Defunción	0/14	0/3	2/25	0,490
Edad $\bar{X}$ (meses)	23,0 (0,783)	19,3 (0,362)	15,7 (0,582)	---
Días de internación	10,0 (0,619)	13,7 (0,414)	14,4 (0,592)	---
PCR mg/L $\bar{X}$	39,1 (0,016)	20,7 (0,010)	84,4 (0,004)	---
Glóbulos Blancos/mm3 $\bar{X}$	8919 (0,931)	7256 (0,448)	14774 (0,35)	---

Tabla 3. Características durante el periodo de hospitalización de acuerdo a la severidad (ingreso a UTI)

Parámetros del paciente	Admitido a UTI	No admitido a UTI	OR	Valor p*
Infección viral	7	32	0.43	0.56
Coinfección virus-virus	0	5	0	0.53
Coinfección bacteria-bacteria	2	7	1.11	1
Coinfección virus+ bacteria	6	19	1.5	0.84
Infección bacteriana	7	21	1.89	0.63

el daño del epitelio respiratorio, cambios histológicos como hiperplasia de células caliciformes, pérdidas celulares y exposición de la membrana basal; Disminución del aclaramiento ciliar, incremento de los receptores celulares puede incrementar la adherencia bacteriana, alteración de las células presentadoras de antígenos y la función fagocítica, la respuesta TH1 celular a consecuencia de la producción de interferón tipo I altera la respuesta inmune, generando inmunoparálisis, lo que incrementa el biofilm bacteriano, induce alteraciones en el microbioma y se asocia a infección¹¹.

En Bolivia estudios realizados el 2018 en 274 niños con NAC identificaron 54 % agentes virales y 14,2 % bacterianos; siendo el VSR causante de 22 %, FLU 14,5 %, *S. pneumoniae* 7 % y *H. influenzae* 1,4 %; 47 % de los casos fueron coinfecciones, 9,5 % requirieron UTIP y 3 % murieron¹²; estas situaciones generan que se realicen mayores esfuerzos y se estudie más la presencia de NAC en niños, en el estudio realizado identificamos que 17 % ingresaron a UTIP, 3 % fallecieron; pero algo interesante es que 1 de cada 4 niños con NAC grave presenta Sepsis, es decir disfunción orgánica de un órgano distinto al pulmón, secundario a su respuesta inmune.

La proteína C reactiva (PCR) puede ser útil para diferenciar neumonía de otras enfermedades respiratorias agudas, niveles séricos superiores a 200 mg/L indican neumonía probable¹³, no obstante de acuerdo a nuestros resultados, niveles aun <50 mg/L se han presentado en cuadros severos de neumonía de origen viral y coinfecciones virus-bacteria, siendo estas últimas donde se han encontrado niveles más elevados. Los niveles de PCR pueden elevarse también en procesos inflamatorios, indistintamente de la causa, pudiendo los valores ser altos aun después de controlar la infección¹⁴.

El estudio reconoce la presencia de limitaciones que pueden generar sesgos de observación debido al tipo de muestra, los pacientes con NAC graves y especialmente aquellos que requirieron ventilación mecánica, el tipo de muestra ideal por su mayor tasa de rescate microbiológica es el lavado broncoalveolar, sin embargo se utilizó con fines de estandarización el hisopado nasofaríngeo con hisopo, lo que probablemente se refleje en la pérdida del rescate de gérmenes; con fines de disminuir los sesgos relacionados a la selección de los sujetos, se realizó un muestreo aleatorio, sin embargo los sujetos enrolados no son representativos en función de la estacionalidad de los agentes infecciosos ya que el muestreo elegido consideró los meses de abril hasta agosto, meses en los que la curva epidemiológica de IRAs tiene un predominio natural de las infecciones por VSR y FLU descritos en otros estudios⁶; Nuestro estudio aplica a niños críticamente enfermos, con NAC graves referidos a un establecimiento de referencia nacional, lo que significa que los pacientes son naturalmente más graves y más complejos que el promedio.

Por todo lo anterior concluimos que las NAC graves están asociadas principalmente a infecciones virales o coinfecciones; las coinfecciones microbianas, especialmente las de virus-bacterias ocurren con frecuencia en niños con NAC graves, siendo necesario ampliar los estudios sobre sus potenciales efectos en la gravedad de la neumonía y su impacto en otros indicadores.

Recomendamos que se considere la verdadera relevancia de realizar pruebas moleculares que permitan apoyar en la detección de patógenos respiratorios en pacientes pediátricos, esto para respaldar con mayor solidez la terapia adoptada por el médico tratante en neumonías adquiridas en la comunidad, considerando la pertinencia de emplear antibióticos en estos pacientes.

Agradecimientos

Al Instituto de Investigación y autoridades de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas de la UMSS por su colaboración en la gestión y ejecución de esta investigación. Al personal de salud y Estadística del Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarroel quienes fueron un pilar fundamental para este proyecto.

Financiamiento

El presente trabajo de investigación se realizó con fondos propios de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas de la Universidad Mayor de San Simón.

Declaración sobre uso de Inteligencia artificial

Los autores declaramos no haber utilizado inteligencia artificial para la elaboración de este artículo científico. Asimismo, los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés.

Referencias bibliográficas

1. Moreno L, Fernando F. Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Actualización 2021. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2021;119(4):171–97. Available from: http://repositorio.undac.edu.pe/bitstream/undac/1042/1/T026_74501539_T.pdf
2. Silva L, Callejas D, Silva C, Silva G. Epidemiological Profile of Acute Respiratory Infections in Pediatric Patients in Ecuador. Enferm Investig [Internet]. 2022;7(2):1–6. Available from: <https://orcid.org/0000-0002-2746-3115>
3. Organización Mundial de la Salud. Prevención y control de las infecciones respiratorias agudas con tendencia epidémica y pandémica durante la atención sanitaria. [Internet]. 2014. Available from: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdmore&cid=5601&Itemid=40930&lang=es
4. Mendoza M del CAGSV. Enfermedades respiratorias agudas en niños [Internet]. 2022. 25 p. Available from: www.nietoeditores.com.mx
5. Pujadas M, Alonso E, Correa M, Viera M, Varela A, Mota MI, et al. El problema de las bacterias multidrogorresistentes en pediatría: vigilancia en un hospital de referencia . Período 2016-2023. 2024;95:7–9.
6. Torrico N, Copana R, Torrico M, Calderón M, Vargas R. Epidemiología molecular del SARS CoV-2, VSR y FLU en niños hospitalizados con infección respiratoria aguda grave. Gac Medica Boliv. 2022;45(2):153–9.
7. Yan-Ning Liu, Yun-Fa Zhang , Qiang Xu , Yan Qiu , Qing-Bin Lu , Tao Wang , Xiao-Ai Zhang , Sheng-Hong Lin , Chen-Long Lv , Bao-Gui Jiang , Hao Li, Zhong-Jie Li , George F Gao , Wei-Zhong Yang, Simon I Hay, Li-Ping Wang, Li-Qun Fang WL. Infection and co-infection patterns of community-acquired pneumonia in patients of different ages in China from 2009 to 2020: a national surveillance study. Lancet Microbe [Internet]. 2023;4(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37001538/>
8. Alvis-Zakzuk NJ, Castañeda-Orjuela C, Díaz-Jiménez D, Castillo-Rodríguez L, Cotes KP, Chaparro P, et al. Inequalities on mortality due to acute respiratory infection in children: A Colombian analysis. Biomedica. 2018;38(4):586–93.
9. Zhu G, Xu D, Zhang Y, Wang T, Zhang L, Gu W, et al. Epidemiological characteristics of four common respiratory viral infections in children. Virol J [Internet]. 2021;18(1):1–5. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01475-y>
10. Fong-ponce BG. NAC en niños y adolescentes : Pruebas científicas para las políticas de gestión Transferencia en la práctica. Kompass Neumol. 2022;4:95–7.
11. Bakaletz LO. Viral–bacterial co-infections in the respiratory tract Lauren. Curr Opin Microbiol [Internet]. 2017;35(January):30–5. Available from: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7108227/pdf/main.pdf>
12. Roca C, Asturizaga A, Villca N, Cabrera R, Copana-Olmos R, Aguilera-Avendano V, et al. Relationship between sociodemographic, clinical, and laboratory characteristics and severity of COVID-19 in pediatric patients. PLoS One [Internet]. 2024;19(5 May):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0283037>
13. Ruiz-González A, Utrillo L, Bielsa S, Falguera M, Porcel JM. The Diagnostic Value of Serum C-Reactive Protein for Identifying Pneumonia in Hospitalized Patients with Acute Respiratory Symptoms. J Biomarkers. 2016;2016(1):1–5.
14. Pascual Gómez JL, Palanca Giménez M, Bermudo Guitarte F, Valle Jiménez M, Gascón Luna F. Utilidad de dos marcadores biológicos de infección bacteriana en niños menores de 2 años. Rev del Lab Clínico. 2009;2(1):30–3.