



# Enfermedad pulmonar crónica postviral

Aspectos etiopatogénicos, clínicos y funcionales

*Chronic pulmonary disease after viral pneumonia:  
epidemiologic clinical and functional features*

Alejandro Teper\*, Alberto Maffey\*, Carlos Kofman\*,  
Santiago Vidaurreta\*, Alejandro Colom\*,  
Alicia Mistchenko\*\*, Adriana Kajon\*\*\*

## RESUMEN

**Introducción:** Ciertos agentes virales tales como Influenza, Sarampión y especialmente en nuestro medio los Adenovirus producen en determinados niños pequeños una injuria severa del parénquima pulmonar caracterizada por necrosis del epitelio bronquial, inflamación intersticial y daño alveolar, produciendo alteraciones anatomopatológicas de bronquiolitis obliterante y una entidad clínico-funcional a la que hemos denominado enfermedad pulmonar crónica postviral (EPCP).

**Objetivo:** Determinar la forma de presentación, etiopatogenia, epidemiología, patrón funcional y evolución clínico-funcional de los pacientes con EPCP.

**Conclusiones:** En la etiopatogenia de la EPCP se destaca que los Adenovirus 7h son los agentes etiológicos más frecuentemente involucrados, presenta una mayor incidencia en otoño e invierno y afecta especialmente a lactantes y niños pequeños. La infección severa se acompaña de hiperproducción de IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ , lo cual se asocia significativamente a mala evolución clínica. Estos pacientes evidencian alteraciones clínico-funcionales respiratorias graves y persistentes. El mejor conocimiento de esta entidad permitirá optimizar las medidas terapéuticas que determinarán un aumento de la sobrevida de estos pacientes. Por lo tanto cabe esperar que el número de pacientes con EPCP que alcancen la edad adulta sea cada vez mayor.

**Realización:** Centro Respiratorio y Servicio de Virología. Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez". Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

\*Médico. Jefe del Laboratorio Pulmonar. Centro Respiratorio. Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".

\*\*Médicos del Centro Respiratorio. Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".

\*\*\*Investigadora de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires (CIC). Médica de la Sección de Virología. Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".

\*\*\*\*Investigadora del CONICET. Bioquímica del Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

**Agradecimientos:** Al Dr. Roberto A. Diez, de la Sección Inmunología Oncológica de la Academia Nacional de Medicina por la realización de las citometrías.

**Dirección postal:** Alejandro Teper. Vidt 1956 Piso 1. (1425) Buenos Aires, Argentina. Tel/Fax: (54-11)4813-4854.

e-mail: ateper@intramed.net.ar

**Abreviaturas:** EPCP: Enfermedad Pulmonar Crónica Postviral; AV: adenovirus; IL: interleuquina; TNF: factor de necrosis tumoral; Crs: compliance del sistema respiratorio; Rrs: resistencia del sistema respiratorio; FR: frecuencia respiratoria; PTEF: flujo pico espiratorio; %V-PF: volumen porcentual hasta alcanzar el flujo pico; Tme/Te: tiempo relativo hasta alcanzar el flujo pico; T-PTEF: tiempo absoluto hasta alcanzar el flujo pico; TV: volumen corriente; VmaxFRC: flujo máximo a nivel de la capacidad residual funcional; SaO<sub>2</sub>: saturación arterial de oxígeno

Artigo recebido para publicação no dia 28/2/2000 e aceito no dia 30/3/2000, após revisão.

## Introducción

Hasta el momento se describieron dos modelos de enfermedad pulmonar crónica en la infancia. Uno, el de los recién nacidos prematuros que desarrollan lesiones consecutivas a la oxigenoterapia y a la asistencia respiratoria mecánica, quienes constituyen el grupo de niños con displasia broncopulmonar. El otro está conformado por los pacientes afectados por un trastorno genético autosómico recesivo, que determina la fibrosis quística.

A partir de la década del 80, los avances en el tratamiento en las unidades de cuidados intensivos permitieron la supervivencia de un nuevo grupo de pacientes que, afectados por una lesión pulmonar severa, desarrollaron insuficiencia respiratoria crónica durante su evolución. El perfeccionamiento de los métodos de diagnóstico virológico ha permitido demostrar en la mayoría de los casos que la lesión inicial era producida por Adenovirus (AV).

Los AV son responsables de diversas entidades clínicas en la infancia<sup>(1,2,3)</sup>. Los serotipos 3, 5, 7 y 21 son los más frecuentemente asociados con enfermedad respiratoria. Los cuadros producidos por AV habitualmente son procesos autolimitados y de curso benigno, aunque en determinadas ocasiones, especialmente en los primeros dos años de la vida, pueden provocar enfermedad respiratoria severa<sup>(4)</sup>. En estos casos la lesión pulmonar está determinada por:

- 1) necrosis epitelial;
- 2) daño alveolar difuso y;
- 3) fibrosis intersticial<sup>(5)</sup>.

Las consecuencias son: síndrome de pulmón hiperlúcido, neumonitis intersticial y bronquiolititis obliterante, que condicionan un cuadro clínico de insuficiencia respiratoria crónica de intensidad variable.

Diversos factores tales como el serotipo viral, la respuesta inmunológica del huésped, su predisposición genética y posiblemente influencias medio ambientales podrían determinar una mayor susceptibilidad en ciertas poblaciones para presentar formas graves de infección por AV<sup>(6,7,8)</sup>. A partir de un episodio agudo, estos niños presentan durante su evolución cambios clínicos, radiológicos y gasométricos característicos de una enfermedad a la que hemos denominado Enfermedad Pulmonar Crónica Postviral (EPCP). Se trata de una entidad clínica con alteraciones anatomopatológicas graves consecutivas a un proceso de reparación histológica que determina considerables distorsiones

de la arquitectura bronquioalveolar. Ciertos países como Argentina, Chile, Uruguay y Brasil presentan una mayor incidencia de EPCP con respecto a otros países del mundo.

En el presente estos niños representan una proporción creciente del número de consultas en los servicios pediátricos especializados, y es de esperar que en el futuro alcancen la edad adulta y constituyan un nuevo grupo de pacientes con enfermedad pulmonar crónica. Hasta el momento no han sido descritos los aspectos etiopatogénicos y clínico-funcionales de estos pacientes. El conocimiento de estos factores permitirá mejorar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos lo que redundará en una mejor supervivencia y calidad de vida de estos niños.

El objetivo del presente estudio ha sido evaluar los aspectos epidemiológicos, etiopatogénicos, clínicos y funcionales de pacientes con EPCP. Para el estudio etiológico se estudiaron 537 aislamientos de AV en niños hospitalizados por infección respiratoria aguda baja, en el cono sur de América. Los aspectos patogénicos relativos a los mecanismos inmunológicos que participan en la respuesta a la infección por AV fueron estudiados en 5 pacientes con diagnóstico de EPCP y en 10 con infección aguda. La evaluación clínico-epidemiológica se realizó en los 32 pacientes que reunieron los criterios de EPCP atendidos en el Centro Respiratorio del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez". En 13 de estos niños se realizó el examen funcional respiratorio.

## Epidemiología molecular de las infecciones respiratorias por adenovirus en el cono sur de América

### *Pacientes y muestras clínicas*

Se estudiaron 537 aislamientos de AV obtenidos partir de los aspirados nasofaríngeos de niños menores de 5 años de edad hospitalizados por infección respiratoria aguda baja entre 1984 y 1994 en los hospitales públicos de las ciudades de Buenos Aires (Argentina), Montevideo (Uruguay) y Santiago (Chile). Las secreciones respiratorias se obtuvieron en el momento de la admisión o bien dentro de las primeras 72hs. de la hospitalización. Se incluyeron únicamente a los pacientes con menos de 12 días de evolución. Se excluyeron del estudio los casos de infección nosocomial y a los pacientes inmunocomprometidos, fibroquísticos o portadores de cardiopatías congénitas.

### Extracción de ADN y Análisis Genómico con Enzimas de Restricción

Cada cepa aislada fue inoculada en botellas plásticas de 75cm<sup>2</sup> de células Hep-2 o A-549. Como medio de crecimiento y mantenimiento se utilizó MEM Eagle suplementado con 5% y 2% de suero fetal bovino, respectivamente. Al observarse un efecto citopático total, el ADN viral intracelular fue extraído utilizando el método de Shinagawa y cols<sup>(9)</sup>.

Alícuotas conteniendo aproximadamente 1mg de ADN se dirigieron con 10-15 unidades de distintas endonucleasas en las condiciones especificadas por los fabricantes (Promega, Madison, WI). Los productos de restricción fueron analizados por electroforesis en geles horizontales de agarosa.

### Resultados

De las 537 cepas de AV caracterizadas a lo largo de 11 años<sup>(8,9,10,11,12)</sup>, 338 (62,9%) fueron clasificadas dentro del subgénero B, 195 (46,4%) fueron identificadas como miembros del subgénero C y 4 (0,7%) correspondieron al serotipo 4 del subgénero E. El predominio del subgénero B sobre el C se observó a lo largo de todo el año y durante todos los años estudiados a excepción de 1985 y 1994. Los serotipos más frecuentemente aislados fueron 7, 2, 1 y 5. Entre los 320 aislamientos del serotipo 7 se identificaron 5 tipos genómicos diferentes: 7b, 7c, 7h, 7i y 7j, siendo las tres últimas nuevas variantes no descritas previamente<sup>(10,14)</sup>. El AV 7h fue la variante identificada en el 52,3% del total de cepas analizadas, circuló durante los 10 años de estudio, y se asoció a las presentaciones clínicas de mayor severidad y a 33 de los 34 casos fatales registrados entre los pacientes incluidos en el estudio.

### Aspectos patogénicos de la infección por AV

Análisis de las poblaciones linfocitarias en niños con infección respiratoria baja por AV: con el fin de determinar si las subpoblaciones linfocitarias en niños con infección respiratoria aguda baja y en niños con EPCP tenían alguna asociación con la forma de presentación de los pacientes, se analizaron en ellos las células T totales (CD5<sup>+</sup>), CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD8 citotóxicos activados (mediante expresión de HLA-DR), células natural killer (NK) mediante CD16, linfocitos B totales y su subpoblación B1 (que incluye linfocitos B autorreactivos), las integrinas leucocitarias CD11b/CD18 y la expresión del receptor de factor de necrosis tumoral (TNF).

### Pacientes y métodos

Se incluyeron pacientes internados en el Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" con infección respiratoria aguda por adenovirus o con EPCP, sin inmunodeficiencias primarias o secundarias, desnutrición ni otras patologías crónicas preexistentes. Se estudiaron 7 controles sanos (edad 24-48 meses), 10 niños con infección respiratoria aguda baja por AV (1-24 meses) y 5 con EPCP (6 meses-5 años).

Para determinar las subpoblaciones linfocitarias, se midió por citometría de flujo la expresión de los antígenos CD4, CD5, CD8, CD11b, CD16, CD18, CD19, CD29, CD45RO y HLA-DR mediante anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína o ficoeritrina (DAKO) y las subunidades p55 y p75 del receptor de TNF mediante anticuerpos monoclonales conjugados con fluoresceína (Caltag). Las determinaciones se hicieron de a pares, sobre alícuotas de 100ml de sangre heparinizada, sometida luego de la incubación a lisis mediante reactivos comerciales (*FACS lysing solution*, Becton Dickinson), siguiendo las instrucciones del fabricante. Se empleó un citómetro FACSTATION (Becton-Dickinson) y los datos se analizaron con el programa CellQuest<sup>NR</sup> (Becton-Dickinson), seleccionando las regiones de linfocitos y neutrófilos mediante sus perfiles de tamaño y granularidad. Todos los resultados porcentuales fueron referidos a cifras absolutas mediante cálculo a partir del recuento inicial de cada muestra (determinado en hemocitómetro).

### Resultados

#### Subpoblaciones linfocitarias

El primer indicador de la capacidad de defensa contra los virus que se determinó fue la cantidad total de linfocitos en sangre periférica. Todos los pacientes con infección respiratoria aguda y con EPCP eran linfopénicos (recuentos entre 755 y 4726 linfocitos/mm<sup>3</sup>) en comparación con los controles normales y con los rangos definidos de normalidad para cada franja etárea.

Entre las células linfoides con capacidad de defensa antiviral, el rol más importante es desempeñado por los linfocitos T (en especial su subpoblación CD8<sup>+</sup>, con contribución de la CD4<sup>+</sup>) y por las células *natural killer* (NK, reconocibles por la expresión del antígeno CD16). Los pacientes tenían valores significativamente más bajos de linfocitos T totales (CD5<sup>+</sup>) y de la subpoblación CD4<sup>+</sup> que los controles. En cuanto a los linfocitos CD8<sup>+</sup>, sus valores en forma preliminar no diferían de los del grupo control. Sin embargo, llamativa-

mente, al explorar su nivel de activación (que sería de esperar, por estar los pacientes enfrentando una agresión viral) mediante la expresión del antígeno del HMC HLA-DR, sólo se encontró coexpresión de CD8<sup>+</sup> y HLA-DR en dos pacientes infectados.

Por su parte, los linfocitos CD16<sup>+</sup> estaban significativamente disminuídos ( $p < 0.05$ ), tanto en valores absolutos como relativos (en 8 pacientes su proporción era de menos del 10%, frente a valores de 15 al 29% en el grupo control).

Normalmente los linfocitos B, caracterizados por la expresión del antígeno de superficie CD19<sup>+</sup>, se subdividen en dos poblaciones, referidas como B1 y B2, con diferentes propiedades. La cifra global de linfocitos B no era significativamente diferente en los pacientes, en comparación con el grupo control. Uno de los marcadores usuales de la subpoblación B1 es la coexpresión en la misma célula de los antígenos CD19<sup>+</sup> y CD5<sup>+</sup>; esta combinación se encontró en un número elevado de linfocitos (superior al 5%) en 5 pacientes (2 con infección respiratoria aguda, 2 con EPCP y 1 control).

Analizamos también las subpoblaciones de linfocitos CD4<sup>+</sup> buscando la coexpresión de esta molécula con otros antígenos marcadores de subpoblaciones con actividad funcional diferente, en particular CD45RO y CD29<sup>+</sup> (un alto nivel de expresión de esta molécula se encuentra en la subpoblación TH2). Como tendencia, los pacientes con infección por AV presentaban valores más bajos de coexpresión CD4<sup>+</sup>-CD45RO ( $7,78 \pm 0,55$  %) que los normales ( $10,98 \pm 2,29$ %), sin modificación evidente de la subpoblación CD4<sup>+</sup>-CD29<sup>+</sup>. Probablemente este resultado sea compatible con un predominio relativo de la función TH2 sobre la TH1.

### **Antígenos de activación de neutrófilos**

Además de los linfocitos, otras células sanguíneas participan también en la defensa contra las infecciones virales, incluyendo a los neutrófilos. Su activación juega un papel determinante en la generalización de la respuesta, y en particular, en las manifestaciones asociadas a la injuria endotelial. Como consecuencia de la acción de varias citoquinas, los neutrófilos activados modulan la expresión en su membrana de moléculas de adhesión como las integrinas y moléculas regulatorias, como las subunidades p55 y p75 del receptor de TNF. Analizada la expresión de las integrinas

CD11b y CD18 (formando el complejo también conocido como CR3), de p55 y de p75, no se detectó alteración global de ninguna de las mismas.

## **Aspectos clínicos y epidemiológicos de la EPCP**

### **Pacientes y Métodos**

Se recogieron los datos de las historias clínicas y de nuevas entrevistas con los padres. Ingresaron al protocolo de estudio los pacientes atendidos en el Centro Respiratorio del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez entre los años 1991 y 1995, que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- Antecedente de injuria respiratoria viral severa.
- Insuficiencia respiratoria crónica con requerimiento de oxígeno durante más de 30 días.
- Saturación arterial de oxígeno menor de 94% respirando aire ambiental.
- Edad menor de 3 años al momento del primer estudio.

Los criterios de exclusión fueron:

- Fibrosis Quística.
- Patología aspirativa.
- Malformaciones pulmonares o de vías aéreas.
- Displasia broncopulmonar.
- Cardiopatía congénita.

### **Resultados**

Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de 32 pacientes con EPCP, 18 del sexo masculino y 14 del sexo femenino (1.2/1).

La edad media al momento de la injuria fue de 5.43 meses (rango 2 a 18 meses), el 93.75% (30/32) de los pacientes era menor de 1 año. El 80% eran pacientes eutróficos o desnutridos de I grado (según la clasificación de Gómez). El 77,7% (21/27) se presentaron en otoño o invierno, el 18,5% (5/27) en primavera y 1 solo paciente en verano.

Se estudió la evolución clínica en los 32 pacientes, el tiempo medio de seguimiento fue de 28 meses (rango 5-22), durante los cuales el 75% (24/32) de los pacientes requirieron reinternarse, 14 requirieron ARM (43,75%) y 8 (25%) oxígeno domiciliario.

La mortalidad en los primeros dos años de seguimiento fue de 11,1% (3/27).

### **Antecedentes personales y familiares**

El 34,4% (11/32) tenían antecedentes personales de episodios de obstrucción bronquial o atopía y el 40% (13/32) tenían antecedentes de asma, rinitis alérgica o atopía en familiares de primer orden.

El 62,5% (20/32) tenían uno o más convivientes fumadores y en 15,6% (5/32) la madre había fumado durante el embarazo.

### Exámenes complementarios

Al 68,7% (22/32) se les realizó inmunofluorescencia indirecta para virus en secreciones nasofaríngeas: el 81,8% (18/22) fueron positivos para AV, el 13,6% (3/22) fueron negativos y en 4,5% (1/22) se identificó Parainfluenza.

La SaO<sub>2</sub> media (X±DS) al momento del diagnóstico fue de 90 ± 4,88%.

La radiología de tórax fue patológica en el 100% de los pacientes, evidenciando atrapamiento aéreo en todos los casos, atelectasias en el 86,7%, patrón intersticial en el 47,8%, áreas de hiperlucidez en el 31% y panalización en el 17% de los pacientes.

El 66,7% (10/15) presentó reflujo gastroesofágico diagnosticado por seriada esófago-gastro-duodenal.

## Función pulmonar

### Evaluación funcional respiratoria

#### Pacientes y métodos

#### Diseño del estudio

Se comparó el funcionalismo pulmonar de un grupo de pacientes con diagnóstico confirmado de EPCP con un grupo control de niños sanos. Posteriormente, se evaluó, en el grupo de pacientes, la respuesta broncodilatadora al bromuro de ipratropium y al albuterol en días diferentes.

Ingresaron al protocolo de estudio los pacientes atendidos en el Centro Respiratorio del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

1) Grupo de pacientes con Enfermedad Pulmonar Crónica Post-viral:

- Antecedente de injuria respiratoria viral severa.
- Diagnóstico virológico confirmado por inmunofluorescencia indirecta y serología.
- Insuficiencia respiratoria crónica con requerimiento de oxígeno durante más de 30 días.
- Saturación arterial de oxígeno menor de 94% respirando aire ambiental.
- Edad menor de 3 años.

2) Grupo Control

- Sin antecedentes de enfermedad respiratoria baja.
- Sin antecedente de asma o manifestaciones alérgicas en parientes de primer orden.
- Ausencia de tabaquismo en convivientes.

Los criterios de exclusión fueron:

- Fibrosis Quística
- Patología aspirativa
- Malformaciones pulmonares o de vías aéreas
- Displasia broncopulmonar
- Cardiopatía congénita

### Población

El estudio se llevó a cabo entre los meses de enero de 1992 y noviembre de 1993. Ingresaron al estudio 13 pacientes con EPCP (5 varones y 8 mujeres) y 13 en el grupo control (9 varones y 4 mujeres). La edad decimal en años fue (X±DS) 1,32 ± 0,8 (rango 0,5 a 2,78) y 1,16 ± 0,4 (rango 0,5 a 1,76) respectivamente. La talla fue (X±DS) 71,9 ± 6,8 cm para el grupo EPCP y 76,2 ± 7,4 cm para el grupo control no existiendo diferencia significativa entre ambos grupos. Sin embargo el Score de desvío estandar para talla fue (X±DS) -1,8 ± 1,9 para el grupo EPCP y -0,3 ± 0,9 para el grupo control con una p<0,001. No se hallaron diferencias significativas en el peso entre ambos grupos: (X±DS) 8,09 ± 1,9 y 10,2 ± 2 respectivamente (Tabla 1).

### Examen Funcional Respiratorio

El examen funcional respiratorio consistió en la obtención de curvas de Flujo/Volumen Corrientes y Curvas de Flujo/Volumen Espiratorias Parciales Forzadas, y la medición de la Compliance (Crs) y la Resistencia (Rrs) del sistema respiratorio.

Los estudios se realizaron mediante un sistema computarizado Sormedics modelo 2600. Los flujos fueron obtenidos mediante un neumotacómetro Fleisch de 30 lpm conectado directamente a una máscara facial adaptable herméticamente alrededor de la boca y las fosas nasales del niño. El sistema posibilita integrar las señales de flujo con las de volumen lo que permi-

Tabla nº 1  
Datos antropométricos del grupo de pacientes y del grupo control.

	EPCP	CTRL
Sexo (m/f)	5/8	9/4
Edad (años) <sup>1</sup>	1,32±0,8 <sup>2</sup>	1,16±0,4
Talla (cm)*	71,9±6,8 <sup>2</sup>	76,2±7,4
SDS para talla*	-1,8±1,9 <sup>3</sup>	-0,3±0,9
Peso (Kg)*	8,09±1,9 <sup>2</sup>	10,2±2

<sup>1</sup>X ± DE - <sup>2</sup>NS - <sup>3</sup>P<0,001

te visualizar en pantalla las curvas resultantes en tiempo real.

Previo al estudio se administró una dosis de 50 a 75mg/kg de hidrato de cloral por vía oral para conseguir una sedación apropiada.

Durante el estudio el paciente permaneció en decúbito dorsal, con la cabeza recta en ligera hiperextensión. La SaO<sub>2</sub> y la frecuencia cardíaca fueron monitorizadas en forma continua mediante un oxímetro de pulso Biochem Microspan 9090-A.

Inicialmente se obtuvieron 10 curvas de flujo/volumen corriente y se determinaron los valores medios de los siguientes parámetros: Frecuencia Respiratoria (FR), Flujo Pico Espiratorio (PTEF), porcentaje de Volumen (%V-PF) y de Tiempo (Tme/Te) para PTEF, el Tiempo absoluto hasta PTEF (T-PTEF) y la relación entre PTEF y el Volumen Corriente (PTEF/TV).

Posteriormente se evaluó la Crs estática y Rrs del sistema respiratorio mediante la técnica de la oclusión simple. Se utilizó para ello una válvula de oclusión a pistón neumático dual, con espacio muerto de 5cc, controlado por la computadora. La oclusión fue mantenida el tiempo suficiente para permitir una presión de oclusión de la vía aérea hasta alcanzar un plateau de 100 milisegundos. La generación del reflejo de Hering-Breuer, a tra-

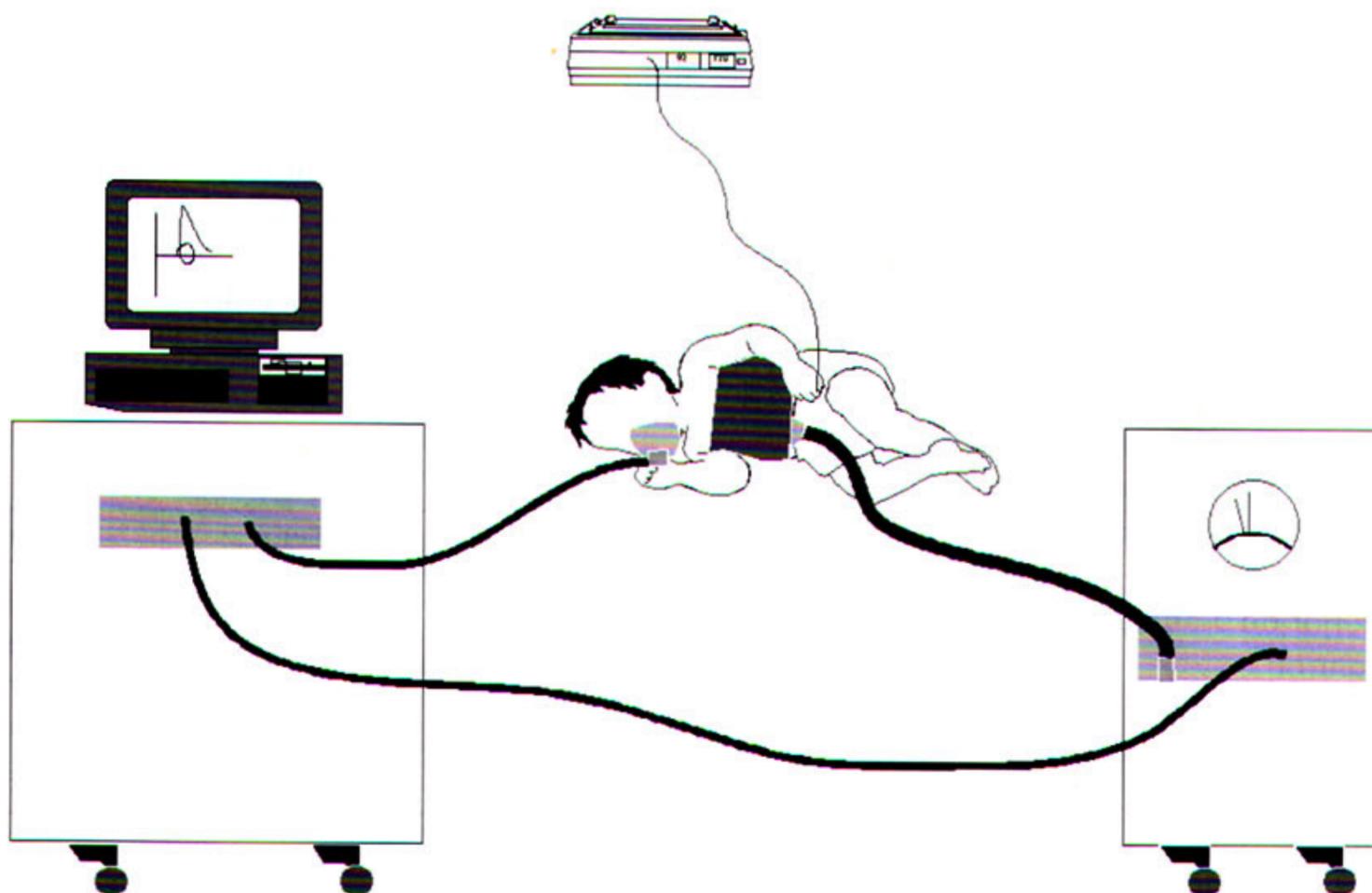
vés de esta técnica, permitió calcular la Crs y la Rrs. Se realizaron 10 mediciones para obtener un valor medio de Crs y Rrs del sistema respiratorio.

Las curvas parciales de Flujo/Volumen se obtuvieron mediante la técnica de la rápida compresión tóraco-abdominal. Para ello, se colocó un chaleco inflable rodeado por otro inextensible alrededor del tórax y del abdomen del paciente, abarcando desde las axilas hasta el pubis con los brazos por fuera de los chalecos. Un tanque reservorio de aire conectado al chaleco inflable transmite la presión para producir una rápida compresión tóraco-abdominal al final de la inspiración. El parámetro funcional analizado fue el Flujo Máximo a nivel de la Capacidad Residual Funcional (VmaxFRC). Se aplicaron al chaleco presiones progresivamente crecientes desde +20 cm H<sub>2</sub>O hasta obtener el valor máximo de VmaxFRC, antes de producirse la limitación al flujo aéreo (**Figura 1**).

### Respuesta Broncodilatadora

Al grupo de pacientes con EPCP se le administró bromuro de ipratropium en dosis de 0,02mg/Kg. La solución se administró mediante un nebulizador Bennet con máscara facial. El output del mismo es de 0,25ml/min con un flujo de aire de 4 lpm. Cada niño inhaló toda la solución respirando a

Figura 1: Esquema de la técnica de la Rápida Compresión Tóracoabdominal



volumen corriente. Se midió el VmaxFRC a los 15, 30, 45 y 60 minutos de finalizada la nebulización, y curvas de flujo/volumen corriente y mecánica respiratoria a los 45 minutos. Al día siguiente se realizó el mismo procedimiento inhalando salbutamol en dosis de 0,25mg/Kg.

La variación del VmaxFRC se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$\frac{\text{VmaxFRC postBD} - \text{VmaxFRC basal}}{\text{VmaxFRC basal}} \times 100$$

La variación igual o mayor al 30% del VmaxFRC se consideró una respuesta broncodilatadora positiva.

### Análisis estadístico

Fue realizado mediante un diseño experimental de varianza de una vía (ANOVA), diseño en bloques y covarianza. Se consideró significativa una  $p < 0,05$ .

### Resultados

El análisis de las curvas de Flujo/Volumen Corriente demostró diferencias significativas en todos los parámetros estudiados (**Figuras 2 y 3**). En el grupo EPCP y en el grupo control la Crs fue: 1,25 vs. 2,07ml/cmH<sub>2</sub>O/Kg ( $p < 0,015$ ) y la Rrs fue 0,06cmH<sub>2</sub>O/ml/seg vs. 0,03cmH<sub>2</sub>O/ml/seg ( $p < 0,003$ ) respectivamente.

Una correlación negativa significativa se encontró entre PTEF/TV vs Crs ( $r = -0,63$  y  $p < 0,02$ ) (**Figura 4**).

Los pacientes con EPCP presentaron un VmaxFRC ( $X \pm DS$ ) de  $56 \pm 42$ ml/seg mientras que para el grupo control fue de  $373,5 \pm 107$ ml/seg ( $p < 0,001$ ) (**Figura 5**).

La variación ( $X \pm DS$ ) del VmaxFRC luego de la administración de bromuro de ipratropium y salbutamol fue: -0,11 y -0,14; -0,05 y 0; -0,13 y +0,12; -0,06 y +0,12 a los 15, 30, 45 y 60 minutos respectivamente. Los parámetros de las Curvas de Flujo/Volumen Corriente y de Mecánica Respiratoria fueron obtenidos a los 45 minutos de finalizada cada nebulización. Las variaciones ( $X \pm DS$ ) fueron: FR= -0,21 y -0,15; PTEF= 0 y -0,06; PTEF/TV= -0,13 y -0,11; T-PTEF= +0,22 y +0,10; Tme/Te= 0 y 0; %V-PF= 0 y 0; Crs= +0,11 y 0; Rrs= 0 y 0 para bromuro de ipratropium y salbutamol respectivamente (**Figuras 6 y 7**). No hubo diferencias significativas con respecto a los

valores basales ni entre ambos tratamientos para ninguno de los parámetros estudiados.

## Evolución de la función pulmonar

### Pacientes y Métodos

Para evaluar la evolución de la función pulmonar se analizaron retrospectivamente los estudios funcionales respiratorios de lactantes y niños pequeños con EPCP, que hubieran realizado más de un estudio con un intervalo superior a los 6 meses.

Se estudiaron 12 pacientes (6 varones y 6 mujeres). La edad media en el primer y segundo estudio fueron 14,5 (rango 5 a 22) y 26,2 (rango 11 a 54) meses respectivamente. El tiempo medio transcurrido entre ambos estudios fue de 11,7 meses (rango 6 a 34 meses).

### Resultados

Los resultados ( $X \pm DS$ ) obtenidos a partir de la curva Flujo/Volumen Corriente en el primer y segundo estudio fueron respectivamente: Frecuencia Respiratoria  $36 \pm 6$  y  $31 \pm 5$  respiraciones por minuto ( $p = 0,036$ ); Tme/Te  $0,10 \pm 0,04$  y  $0,10 \pm 0,03$  ( $p = 0,88$ ); PTEF/TV  $1,98 \pm 0,6$  y  $1,69 \pm 0,5$  ( $p = 0,214$ ). La Crs y Rrs fueron ( $X \pm DS$ )  $1,42 \pm 0,8$  y  $1,39 \pm 0,5$  ml/cmH<sub>2</sub>O/Kg ( $p = 0,914$ ) y  $0,055 \pm 0,03$  y  $0,044 \pm 0,02$  cmH<sub>2</sub>O/ml/seg ( $p = 0,261$ ) en el primero y segundo estudio respectivamente (**Tabla 2**). El VmaxFRC ( $X \pm DS$ ) obtenido mediante la técnica de la rápida compresión toraco-abdominal fue  $63,5 \pm 40$  (20,3% del valor teórico) y  $105,8 \pm 80$  (28,6% del valor teórico) en el primero y segundo estudio respectivamente ( $p = 0,118$ ).

### Discusión

A fines de la década del 80, comenzó a describirse un nuevo grupo de pacientes pediátricos que, afectados por una injuria viral respiratoria grave, sobreviven al episodio inicial y desarrollan insuficiencia respiratoria crónica<sup>(15)</sup>. Si bien la mayoría de los virus respiratorios, tales como el Sincicial Respiratorio<sup>(16)</sup>, Parainfluenza<sup>(17)</sup> o Influenza<sup>(18)</sup> pueden producir injuria severa del árbol respiratorio, los AV son los que con mayor frecuencia han sido relacionados con esta enfermedad. El análisis de la circulación de los 5 tipos genómicos identificados sugiere que AV 7c fue la variante genómica predominante hasta 1984 e indica que una sustitución por el tipo genómico

Figura 2: Resultados de Curvas Flujo/Volume Corriente

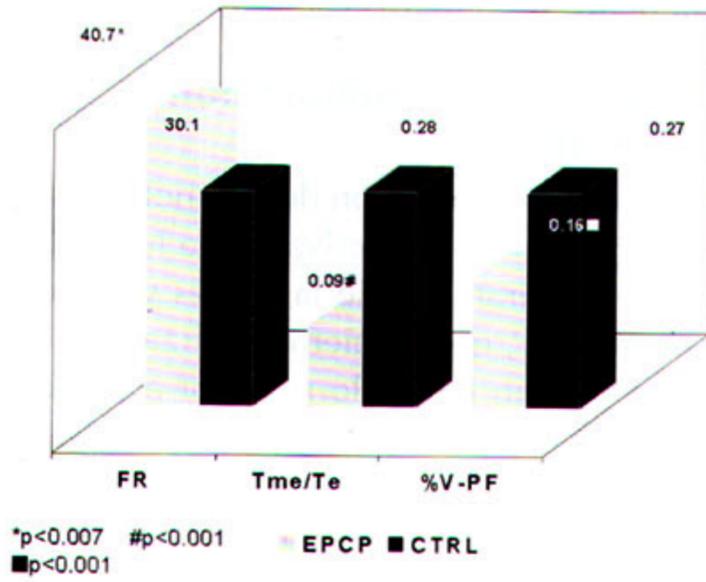


Figura 3: Resultados de Curvas Flujo/Volume Corriente

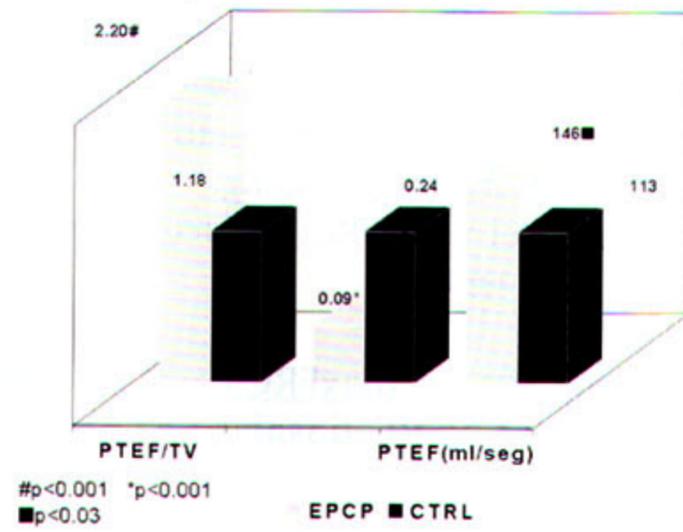


Figura 4: Correlación PTE/TV vs. Crs

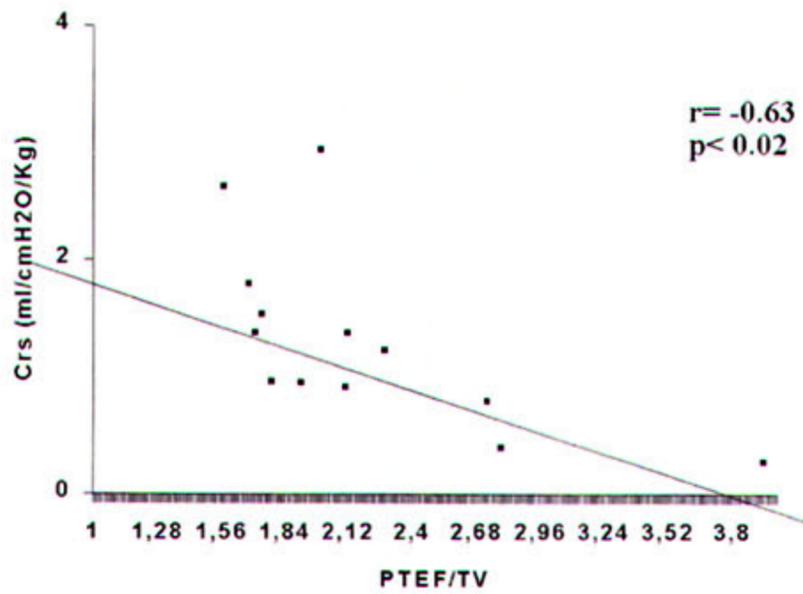


Figura 5: Curvas Flujo/Volume Espiratorias Parciales

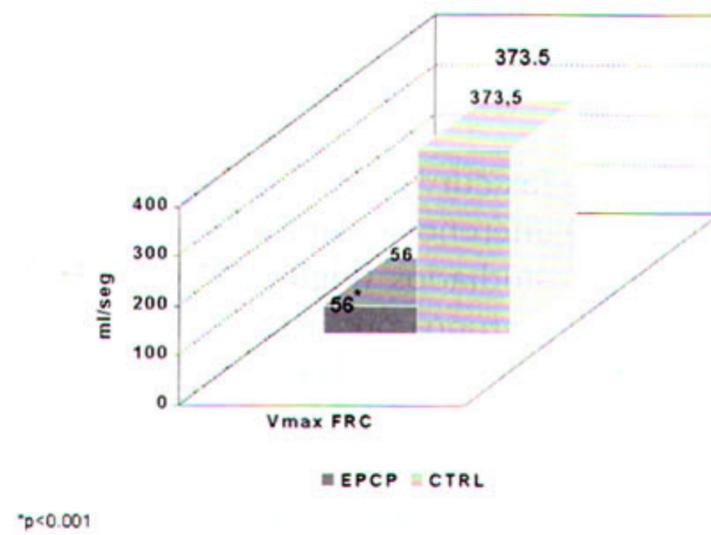


Figura 6: Respuesta Broncodilatadora al Salbutamol

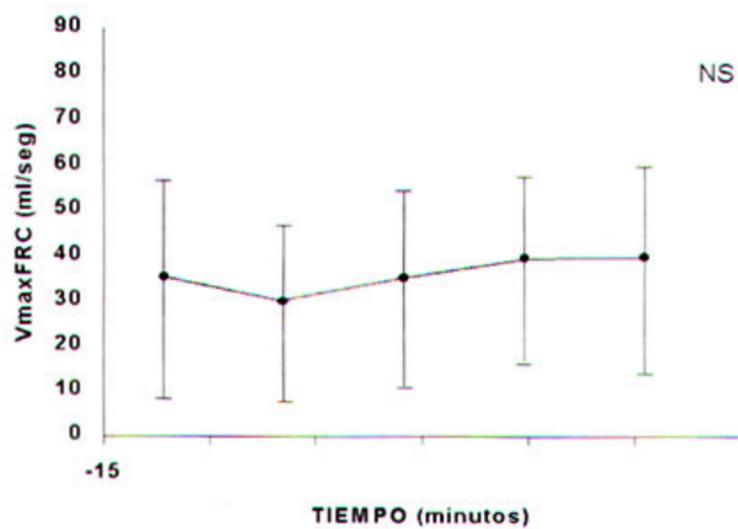
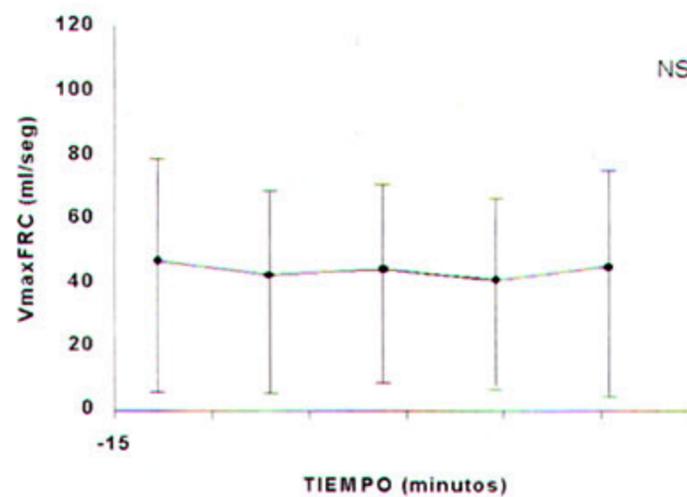


Figura 7: Respuesta Broncodilatadora al Bromuro de Ipratropium



7h tuvo lugar en 1986. Resulta interesante notar que AV 7b, el genotipo virulento predominante en Europa y América del Norte durante la última década, ha circulado conjuntamente con AV 7c y AV 7h pero en una frecuencia relativamente baja. El AV 7h correspondió al 87,8% de todos los aislamientos del serotipo 7 y fue la única variante genómica de este serotipo aislada durante 1988, 1990, 1993 y 1994 en Argentina, Chile y Uruguay. El estudio detallado de la variante genómica 7h realizado por secuenciación de la región E3 y el gen de la fibra<sup>(19)</sup> indica que la misma es una variante intermedia 7-3 surgida de un probable evento de recombinación entre una cepa del serotipo 7 y otra del 3 que presenta una región E3 quimérica y una fibra del tipo 3. Estas características podrían representar una ventaja adaptativa y explicar su posible mayor patogenicidad y su capacidad para diseminarse y circular durante períodos de tiempo prolongados causando enfermedad en la población susceptible. Se han comunicado en los últimos 10 años brotes epidémicos por AV tanto en Chile como en Argentina que han originado un número importante de pacientes con enfermedad respiratoria crónica<sup>(20,21)</sup>. La caracterización continua entre los años 1984 y 1994, de cepas de AV en niños menores de 5 años hospitalizados por infección respiratoria baja ha permitido poner en evidencia el rol protagónico de los AV del subgénero B y específicamente de la variante genómica 7h, en la etiología de la insuficiencia respiratoria crónica y severa en la infancia. A esta nueva entidad clínica hemos convenido en denominarla Enfermedad Pulmonar Crónica Postviral (EPCP). Este fenó-

meno parece ser predominante en el hemisferio sur, ya que a las comunicaciones de Chile y Argentina se agregan otras de Nueva Zelandia y Australia, aunque con mucha menor morbimortalidad. El AV 7h no ha sido detectado hasta el momento en otras partes del mundo y ha seguido circulando tanto en Chile como en Argentina durante 1995 (Kajón A., comunicación personal). Diversos factores, tanto del huésped como del agente agresor, pueden influir en la patogenia de la EPCP. Los estudios de Lang<sup>(22)</sup>, llevados a cabo en nativos maoríes de Nueva Zelandia, y los trabajos de Wenman y cols.<sup>(23)</sup> realizados en niños aborígenes de la región de Manitoba (Canadá), demuestran que estas poblaciones presentan una mayor susceptibilidad para desarrollar infecciones severas por AV que los niños de raza blanca que habitan en las mismas áreas. En el trabajo de Lang el AV predominante fue el serotipo 21, mientras que en el de Wenman predomina claramente el AV 3, presentando mucha menor relevancia los serotipos 1, 2 y 5.

Es poco lo que se conoce acerca de los mecanismos defensivos activados por la infección por adenovirus y del estrecho límite entre el control de la infección (que llevaría a la resolución del proceso infeccioso) y la hiperreactividad (que generaría daño tisular y un conjunto de manifestaciones clínicas derivadas de éste).

Durante el período agudo de la infección puede observarse abundante cantidad de proteínas virales en los neumonocitos de tipo II y en macrófagos alveolares<sup>(24)</sup>. En cambio, en las etapas finales de la infección la cantidad de células infectadas que expresan antígenos virales es pequeña y el daño está conformado por abundantes

Tabla nº 2

Resultados del estudio longitudinal de la función pulmonar en pacientes con EPCP.

	1er estudio	2do. estudio	p =
$V_{max}$ FRC (ml/seg)	63,5 ± 40	105,8 ± 80	,118
% Teórico	20,3 ± 9,5	28,6 ± 18	
$C_{rs}$ (ml/cmH <sub>2</sub> O/Kg)	1,42 ± 0,8	1,39 ± 0,5	,914
$R_{rs}$ (cmH <sub>2</sub> O/ml/seg)	0,055 ± 0,03	0,044 ± 0,02	,261
PTEF/TV	1,98 ± 0,6	1,69 ± 0,5	,214
Tme/Te	0,10 ± 0,04	0,10 ± 0,03	,880
RR (por minuto)	36 ± 6	31 ± 5	,036

infiltrados linfomonocitarios en las paredes alveolares y lesiones residuales de fibrosis septal<sup>(24)</sup>. Esto sugiere la participación de mecanismos de daño adicionales a la lesión que *per se* produce el virus y que intervendrían en la patogénesis de la enfermedad. Durante la infección por adenovirus se producen inmunocomplejos circulantes constituidos por hexón e inmunoglobulinas que se depositan en pulmón y riñón<sup>(7)</sup>. El depósito de inmunocomplejos es un potente activador del complemento, de sustancias vasoactivas y quimiotácticas que participan en la inflamación y desde el punto de vista anatomopatológico se correlaciona con la presencia de membranas hialinas y edema característicos de la infección severa. La disminución sérica de las fracciones C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub> junto con la caída del título de anticuerpos antiadenovirus condice con este mecanismo<sup>(7)</sup>. Durante la infección severa también se produce un marcado incremento de IgM total, hallazgo compatible con el síndrome de hiperIgM asociado a depleción de linfocitos CD4<sup>+</sup> (ver más adelante), defecto que en animales puede corregirse con interferón gamma.

En los últimos años se ha producido un dramático incremento del conocimiento sobre la participación de las citoquinas en el control de la inflamación, injuria y reparación tisular. La interleuquina-6 (IL-6) tiene efectos pleiotrópicos aunque fundamentalmente tiene un rol regulatorio sobre la respuesta inmune, las proteínas de fase aguda y la diferenciación terminal de los linfocitos B<sup>(25)</sup>. El incremento de los niveles séricos de IL-6 se asocian a hipergamaglobulinemia y enfermedad por inmunocomplejos, y en un estudio previo hemos hallado que durante la infección por adenovirus existen elevados niveles de IL-6, los cuales son un indicador de mala evolución<sup>(6)</sup>. La IL-6 es una citoquina producida por varios subtipos de leucocitos (e incluso de células no hemopoyéticas), siendo los linfocitos T CD4<sup>+</sup> del subtipo TH2 una de las fuentes más importantes. El subconjunto TH2 de células CD4<sup>+</sup> es usualmente considerado responsable de derivar la respuesta inmune hacia un predominio relativo de la inmunidad humoral, a expensas de la inmunidad celular, y la IL-6, que funciona entre otras cosas como factor de diferenciación de linfocitos B, juega un papel significativo en este comportamiento. Por el contrario, habitualmente la inmunidad antiviral efectiva es mediada por respuestas con fuerte participación TH1 y de inmunidad celular con células citotóxicas.

Otras citoquinas relevantes en esta infección son el TNF- $\alpha$  y la IL-8. El TNF- $\alpha$  es un conspicuo mediador en la sepsis y responsable de las manifestaciones clínicas del shock endotóxico. En casos de infección severa por adenovirus los elevados niveles de TNF- $\alpha$  contribuyen a que la sintomatología clínica sea indistinguible de una infección bacteriana y por ende muchas veces diagnosticada como tal<sup>(6)</sup>. Recientemente se ha demostrado la participación de la interleuquina-8 (IL-8) en el reclutamiento y marginación de polimorfonucleares en el endotelio pulmonar. En los cuadros de distress respiratorio del adulto causado por adenovirus se encuentran niveles séricos elevados de IL-8 que podrían explicarlo<sup>(26)</sup>.

En síntesis, la infección severa por adenovirus se acompaña de hiperproducción de IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ , los cuales se asocian significativamente a mala evolución clínica<sup>(6)</sup>.

En este trabajo hemos hallado que en niños con EPCP las poblaciones celulares que participan en la defensa contra los adenovirus se encuentran disminuidas con respecto al grupo control. El defecto se puede resumir diciendo que los pacientes son linfopénicos, careciendo fundamentalmente de células T, especialmente las CD4<sup>+</sup>. Entre las CD4<sup>+</sup>, el subconjunto TH2 está relativamente conservado, lo cual sugiere que probablemente predomine sobre el TH1. Este hallazgo es consistente con los niveles elevados de IL-6 y la presencia de autoanticuerpos presentes en los pacientes con EPCP<sup>(6)</sup>. La población CD16<sup>+</sup> (básicamente células NK) se encuentra significativamente disminuida y existe una menor cantidad de linfocitos T citotóxicos activados. Ambos factores afectarían la eliminación del virus y facilitarían la persistencia del mismo en el tejido pulmonar. Si efectivamente se confirmara esta interpretación, una buena explicación podría ser la escasa disponibilidad de células TH1, con la consecuente baja disponibilidad de interferón gamma que es un potente activador de células NK, de linfocitos citotóxicos, e inductor de HLA-DR.

Se requieren estudios adicionales para determinar si estas alteraciones son previas a la infección por adenovirus y constituyen un factor predisponente para la misma o si por el contrario son originadas por el virus. Por supuesto, ambas hipótesis pueden ser complementarias existiendo una predisposición individual que sumada al efecto patogénico del virus produce las alteraciones fisiopatológicas que determinan el sustrato de la EPCP.

La interacción entre el huésped y el AV, pueden resultar tres cuadros clínicos diferentes. La

forma más frecuente es la infección respiratoria aguda con una completa recuperación tanto clínica como funcional una vez lograda la reparación histológica del proceso. En segundo lugar el paciente puede presentar luego de la infección un estado de hiperreactividad bronquial transitoria, con manifestaciones recurrentes de obstrucción bronquial hasta meses después del episodio inicial. Con menor frecuencia puede ocurrir daño pulmonar severo que involucre a todos los tejidos del pulmón, que ocasione la muerte o que de su reparación se produzca un vasto espectro de patología pulmonar crónica<sup>(27)</sup>. Se distinguen tres formas básicas de daño pulmonar crónico por AV: el síndrome de pulmón hiperlúcido, la neumonitis intersticial, y la bronquiolitis obliterante. El síndrome de pulmón hiperlúcido, también denominado síndrome de Swyer-James<sup>(28)</sup> o síndrome de Macleod<sup>(29)</sup> presenta extensa necrosis de toda la malla de sostén de las estructuras alveolares y bronquiolares con reducción de la vasculatura de las áreas comprometidas que pueden corresponder a uno o a ambos pulmones<sup>(30)</sup>. Esto origina una imagen radiológica típica, caracterizada por hiperlucidez y pérdida de volumen de la zona afectada. La neumonitis intersticial se manifiesta clínicamente por la presencia de tos, taquipnea y dificultad respiratoria ante esfuerzos tales como la alimentación. Presenta además hipoxemia que habitualmente se corrige con oxígeno administrado por cánula nasal. La tercera forma de presentación de daño pulmonar crónico por AV es la bronquiolitis obliterante, que es la variante más frecuente en la edad pediátrica<sup>(31)</sup>. Está determinada por una extensa necrosis que involucra a todos los tejidos bronquiolares hasta detenerse en la placa de cartílago. En la fase aguda de la enfermedad puede observarse la luz bronquiolar ocupada por membranas hialinas, epitelio denudado y células inflamatorias. Posteriormente, existe proliferación de fibroblastos, se sintetiza gran cantidad de colágeno, y se forman cicatrices fibrosas de aspecto polipoideo que obliteran la luz. Otras entidades como colagenopatías, inhalación de humos y tóxicos, aspiración recurrente y complicaciones tardías de trasplantes cardiopulmonares y de médula ósea<sup>(32)</sup> pueden también producir bronquiolitis obliterante. Sin embargo, en pediatría su presencia habitualmente se asocia a infecciones virales severas, especialmente por AV.

En el presente estudio hemos demostrado que los pacientes con EPCP evidencian obstrucción

bronquial grave y fija de la vía aérea, así como también una disminución de la distensibilidad y aumento de la resistencia comparado con el grupo control<sup>(11)</sup>. Estas alteraciones funcionales se deben al daño pulmonar severo: obliteración bronquiolar, fibrosis intersticial y ocupación de los espacios alveolares. Conocer el perfil funcional y su evolución a lo largo del tiempo resulta de fundamental importancia en los pacientes con EPCP. Las alteraciones observadas en los parámetros funcionales en esta entidad conforman un patrón característico. Según nuestra experiencia, los pacientes con EPCP presentan las alteraciones más severas del funcionalismo pulmonar observadas en lactantes y niños pequeños. El VmaxFRC, parámetro que evalúa con mayor precisión el calibre de las vías aéreas, se encuentra severamente disminuido en esta patología. Asimismo, observamos que los parámetros que reflejan el estado de la distensibilidad y retracción elástica pulmonar como son la Crs y Rrs del sistema respiratorio, y el PTEF/TV, también presentan alteraciones significativas. Otras entidades tales como displasia broncopulmonar<sup>(33,34)</sup>, fibrosis quística<sup>(35)</sup> o asma<sup>(36)</sup> pueden presentar disminución considerable del VmaxFRC en los casos más serios, aunque es generalmente reversible a los broncodilatadores, lo cual no se observa en pacientes con EPCP.

Tradicionalmente se requiere la realización de la biopsia pulmonar a cielo abierto para confirmar el diagnóstico de bronquiolitis obliterante<sup>(37)</sup>. Sin embargo este procedimiento conlleva una gran morbimortalidad dada la inestable situación clínica de los pacientes afectados. Consideramos que el diagnóstico de EPCP no necesita hoy en día la biopsia pulmonar y debe basarse en el antecedente de una injuria viral severa, la presencia de una radiografía y tomografía de tórax compatibles, hipoxemia con o sin hipercapnia y un perfil funcional caracterizado por obstrucción grave de la vía aérea, sin respuesta a los broncodilatadores, y severas alteraciones de la retracción elástica del pulmón.

Aunque los niños con EPCP pueden experimentar cierta mejoría clínica, observamos que el VmaxFRC no aumentó en forma significativa, más aún si lo referimos a los valores teóricos de los pacientes al momento del segundo estudio. El único parámetro que se modificó significativamente fue la frecuencia respiratoria. Este fenómeno puede tener distintas explicaciones. En primer lugar, se podría atribuir al tratamiento establecido,

que incluye el empleo de oxígeno suplementario, diuréticos y esteroides inhalados. Asimismo podrían tener influencia el aumento de la edad y una posible mejoría de la saturación y contenido arterial de oxígeno. Esto deberá ser confirmado con nuevos estudios. Por lo tanto, las severas alteraciones funcionales observadas a lo largo del tiempo demuestran que en esta patología el crecimiento natural del pulmón no logra compensar el daño ocurrido a muy temprana edad.

## Conclusiones

La EPCP es una nueva entidad clínico-funcional que se presenta en lactantes y niños pequeños, con una mayor incidencia en el cono sur de América. El agente etiológico asociado con mayor frecuencia es el AV.

El AV 7h es la variante genómica más frecuentemente identificada en las formas clínicas de mayor gravedad. La infección severa por AV se acompaña de hiperproducción de IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ , lo cual se asocia significativamente con mala evolución clínica. La población linfocitaria NK y los linfocitos T citotóxicos se encuentran significativamente disminuídos.

La injuria inicial por AV se produce con mayor frecuencia en niños eutróficos durante las estaciones de otoño e invierno. La evolución clínica es tórpida con reiteradas internaciones y elevada mortalidad.

La función pulmonar de los pacientes con EPCP se caracteriza por presentar severas alteraciones obstructivas y de la retracción elástica del pulmón, que no se modifican con la administración de broncodilatadores por vía inhalatoria. Durante un período de seguimiento de un año no se observaron cambios significativos de la misma.

Creemos que el conocimiento de los aspectos etiopatogénicos y fisiopatológicos de esta enfermedad posibilitará optimizar las medidas terapéuticas que permitirá aumentar la sobrevivencia de estos pacientes. Por lo tanto cabe esperar que el número de niños con EPCP que alcancen la edad adulta sea cada vez mayor.

## BIBLIOGRAFIA

- 1-Carballal G, Siminovich M, Murtagh P, et al. Etiologic, clinical and pathologic analysis of 31 fatal cases of acute respiratory tract infection in Argentinian children under 5 years of age. *Rev Infect Dis* 1990; 12(8): S1074-1080.
- 2-Drut R, Drut RM, Quijano G, Hernández A. Bronconeumonía fatal por adenovirus en la infancia. *Correlación clínico-patológica de 57 casos. Arch Arg Pediatr* 1987; 85: 150-155.
- 3-Gerhardt T, Hehre D, Fellier R, et al. Serial determination of pulmonary function in infants with chronic lung disease. *J Pediatr* 1987; 110: 448-456.
- 4-Hack C.E., Hart M., Strack van Schijner R.J.M., Eerenberg L.G., Aarden L.A. Interleukin-8 in sepsis: relation to shock and inflammatory mediators. *Infect. Immun.* 1992; 60: 2835-2842.
- 5-Hardy K, Schidlow D, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest* 1988; 3: 460-466.
- 6-Hirano T. Interleukin-6 and its relation to inflammation and disease. *Clin. Immunol. Immunopathol* 1992; 62: 560-562.
- 7-Johnsen J, Orstavic K, Attramadal A. Severe illnesses due to Adenovirus type 7 in children. *Acta Paediat Scand* 1969; 58: 157-163.
- 8-Kajon A, Mistchenko A, Videla C, Hortal M, Wadell G, Avendaño L. Molecular epidemiology of Adenoviruses associated with acute lower respiratory infections of children in the south cone of South America (1991-1994). *Journal of Medical Virology* 1996; 48: 151-156.
- 9-Kajon A, Vicente Suárez M, Avendaño L, 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.
- 10-Kajon A, Wadell G. Characterization of Adenovirus genome type 7h: analysis of its relationship to other members of serotype 7. *Intervirology* 1992; 33: 86-90.
- 11-Kajon A, Wadell G. Molecular epidemiology of adenoviruses associated with acute lower respiratory disease of children in Buenos Aires, Argentina (1984-1988). *J Med Virol* 1992; 36: 292-297.
- 12-Kajon A, Wadell G. Genome analysis of South American adenovirus strains of serotype 7 collected over a 7 year period. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2321-2323.
- 13-Kajon A, Wadell G. Sequence analysis of the E3 region and fiber gene of human Adenovirus genome type 7h. *Virology* 1996; 215: 190-196.
- 14-Krasinski K. Severe Respiratory Syncytial virus infection: clinical features, nosocomial acquisition and outcome. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4: 250.
- 15-Ladenheim H.S., Mistchenko A.S., Drut R. Expression of early and late adenoviral proteins in fatal adenovirus bronchopneumonia. *Ped. Pathol. and Lab. Med* 1995, 15: 291-298.
- 16-Ladisich S, Lovehoy FH, Hierholzer JC, et al. Extrapulmonary manifestations of adenovirus type 7 pneumonia simulating reye syndrome and the possible role of an adenovirus toxin. *J Pediatr* 1979; 95: 348-355.
- 17-Lang W, Howden C, Laws J, et al. Bronchopneumonia with serious sequelae in children with evidence of adenovirus type 21 infection. *Chest* 1982; 81(5): 605-609.

- 18-Laraya-Cuasay L, Deforest A, Hoof D, et al. Chronic pulmonary complications of early influenza virus infection in children. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 617-624.
- 19-Macleod WM. Abnormal transradiancy of one lung. *Thorax* 1954; 9: 147.
- 20-Maffey A, Mistchenko A, Navari C. Infección diseminada por adenovirus en la infancia. *Arch Arg Pediatr*. 1992; 90: 141-145.
- 21-Mistchenko A, Diez R, Mariani A et al. Cytokines in adenoviral disease in children: association of interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor alpha levels with clinical outcomes. *J Pediatr* 1994; 124: 714-720.
- 22-Mistchenko A, Lenzi H, Thompson F et al. Participation of immune complexes in adenovirus infection. *Acta Pediatr* 1991; 81: 983-988.
- 23-Murtagh P, Ortellao G, Siminovich M. Bronquiolitis necrotizante en la infancia. *Rev. Hosp. Niños* 1979; 21: 149-157.
- 24-Niel C, Moraes MT, Mistchenko AS, et al. restriction site mapping of four genome types of adenovirus 3 and 7 isolated in South America. *J Med Virol* 1991; 33: 123-127.
- 25-Odio C, Mc Cracken GH, Nelson JD. Disseminated adenovirus infection: a case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3: 46-49.
- 26-Ostrow D, Buskard N, Hill M, et al. Bronchiolitis obliterans complicating bone marrow transplantation. *Chest* 1985; 87(6): 828-830.
- 27-Shinagawa M, Matsuda A, Ishiyama T, Goto H, Sato G. A rapid and simple method for preparation of Adenovirus DNA from infected cells. *Microbiology and Immunology*, 1983; 27: 817-822.
- 28-Simila S, Linna O, Lanning P, et al. Chronic lung damage caused by adenovirus type 7: a ten year follow up study. *Chest* 1981; 80 (2): 127-131.
- 29-Sly PD, Soto Quiroz ME, Landau LM, Hudson Y, Newton John H. Factors predisposing to abnormal pulmonary function after adenovirus type 7 pneumonia. *Arch Dis Child* 1984; 59: 935-939.
- 30-Swyer PR, James GCW. A case of unilateral pulmonary emphysema. *Thorax* 1953; 8: 133.
- 31-Teper A; Kofman C; Maffey A; et al. Pulmonary Function in Asymptomatic Cystic Fibrosis and Asthmatic Infants. *Am Rev Resp Dis* 1993; 147: A 579.
- 32-Tepper RS, Hyatt PW, Eigen H, et al. Total Respiratory System Compliance in asymptomatic infants with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1075-1079.
- 33-Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Taussig LM. Expiratory flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1986; 109: 1040-1046.
- 34-Welliver R, Wong D, Sun M, McCarthy N. Parainfluenza virus bronchiolitis. *AJDC* 1986; 140: 34-40.
- 35-Wenman W, Pagtakhan R, Reed M, et al. Adenovirus bronchiolitis in Manitoba. Epidemiologic, clinical and radiologic features. *Chest* 1982; 81(5): 605-609.
- 36-Wu E, Flores M, Jerez E. Pulmón hiperlúcido unilateral por adenovirus. *Rev Chil Pediatr* 1990; 61(1): 41-44.
- 37-Wu E, Martínez V, Alvarez A et al. Casos fatales de infección por adenovirus. *Rev Chil Pediatr* 1990; 61(4): 177-184. ■

#### RESUMO DE BULA DE TAZOCIN\*

**INDICAÇÕES:** TAZOCIN\* está indicado no tratamento das infecções bacterianas sistêmicas e/ou locais, por microrganismos sensíveis confirmados ou suspeitos, como nas infecções do trato respiratório inferior, do trato urinário (complicada ou não complicada), infecções intra-abdominais, da pele e suas estruturas, septicemia, nas infecções ginecológicas, nas infecções bacterianas em pacientes neutropênicos, nas infecções osteo-articulares e nas infecções polimicrobianas. TAZOCIN\*, pelo amplo espectro de ação está indicado no tratamento de infecções mistas e no tratamento presuntivo antes da disponibilidade dos testes de sensibilidade. Modificação no tratamento pode ser necessário após conhecimento destes resultados, ou se não houver resposta clínica. No tratamento de pacientes neutropênicos, doses terapêuticas completas de TAZOCIN\* e um aminoglicosídeo devem ser utilizadas. Deve-se levar em conta a possibilidade de hipocalcemia em pacientes com baixa reserva de potássio, e periódicas determinações eletrolíticas devem ser feitas nestes pacientes. **CONTRA-INDICAÇÕES:** o uso de TAZOCIN\* está contra-indicado em pacientes com história de reações alérgicas a quaisquer penicilinas e/ou cefalosporinas ou inibidores da  $\beta$ -lactamase. **ADVERTÊNCIAS:** reações de hipersensibilidade graves (anafilática) e ocasionalmente fatais foram relatadas em pacientes em tratamento com penicilinas. Estas reações são mais comuns em pessoas com história de sensibilidade a múltiplos alérgenos. Antes de iniciar o tratamento com TAZOCIN\*, investigação cuidadosa deve ser realizada com relação a reações de hipersensibilidade prévia a penicilinas, cefalosporinas e outros alérgenos. Se ocorrer reação alérgica durante o tratamento com TAZOCIN\* (piperacilina sódica, tazobactama sódica), o antibiótico deve ser suspenso. Reações de hipersensibilidade grave podem requerer epinefrina e outras medidas de emergência. Em caso de diarreia grave e persistente, deve-se levar em consideração a possibilidade de colite pseudomembranosa com risco de vida, induzida por antibiótico. **PRECAUÇÕES:** embora TAZOCIN\* possua características de baixa toxicidade do grupo das penicilinas, recomenda-se avaliação periódica das funções orgânicas incluindo renal, hepática e hematopoiética durante tratamento prolongado. Manifestações hemorrágicas têm ocorrido em alguns pacientes recebendo antibióticos  $\beta$ -lactâmicos. O aparecimento de organismos resistentes, pode ocorrer e causar superinfecções, principalmente durante tratamento prolongado. Como com outras penicilinas, os pacientes podem apresentar excitabilidade neuromuscular ou convulsões. Deve-se considerar o conteúdo de sal de cada frasco em pacientes com restrição de sal. Determinações periódicas de eletrólitos devem ser feitas em pacientes que estejam recebendo terapia citotóxica ou diuréticos. **Testes Laboratoriais:** avaliação periódica da função hematopoiética deve ser realizada, especialmente com tratamento prolongado. **Uso Durante a Gravidez e Lactação:** estudos adequados em humanos durante a gravidez e no período de lactação ainda não estão disponíveis. Grávidas ou lactantes devem ser tratadas somente se o benefício terapêutico superar o risco à paciente e ao feto. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** administração concomitante de probenecida com TAZOCIN\* diminui o clearance renal da piperacilina e da tazobactama. Não foi observado interação entre TAZOCIN\* e vancomicina. A inativação de aminoglicosídeos na presença de drogas de classe das penicilinas tem sido reconhecida. A piperacilina quando utilizada concomitantemente com vecurônio tem sido relacionada com o prolongamento do bloqueio neuromuscular do vecurônio. Sempre que TAZOCIN\* for utilizado concomitante com outro antibiótico, especialmente com um aminoglicosídeo, as drogas não devem ser misturadas em soluções intravenosas. Durante a administração concomitante de altas doses de drogas que possam afetar o sistema de coagulação sanguínea, os parâmetros de coagulação deverão ser testados mais frequentemente e monitorados regularmente. **INTERAÇÃO COM TESTES LABORATORIAIS:** para evitar reação falso-positiva para a glicose na urina utilizando o método de redução de cobre, recomenda-se o uso de testes de glicose baseados em reações enzimáticas glicose-oxidase. **REAÇÕES ADVERSAS:** em 3,2% de todos os pacientes tratados, TAZOCIN\* foi suspenso devido a efeitos adversos, envolvendo, primariamente a pele (1,3%), incluindo eritema e prurido; o sistema gastrointestinal (0,9%), incluindo diarreia, náusea e vômito; e reações alérgicas (0,5%). Reações adversas locais foram relatadas, sem relação definida com TAZOCIN\*. Nos estudos clínicos, 90% dos efeitos adversos relatados foram transitórios e de natureza leve a moderada. Eventos adversos observados em exames laboratoriais, sem relação com a droga, incluem: diminuição na hemoglobina e hematócitos, trombocitopenia, aumento na contagem plaquetária, eosinofilia, leucopenia, neutropenia. Tanto a leucopenia quanto a neutropenia associadas com a administração de TAZOCIN\* parecem ser reversíveis e mais frequentemente associadas com a administração prolongada. isto é, por mais de 21 dias de tratamento. Teste de Coombs direto positivo, tempo de protrombina prolongado, tempo de tromboplastina parcial prolongado, elevações transitórias das enzimas hepáticas, aumento na creatinina sérica e uréia, proteinúria, hematuria, piúria, foram observadas. **POSOLOGIA: adultos e jovens com idade superior a 12 anos.** A dose usual para adultos e jovens com função renal normal é de 4,5g de TAZOCIN\*, administrada a cada oito horas, em dose EV lenta (20 a 30 minutos). A dose diária depende da gravidade e localização da infecção e pode variar de 2,25g a 4,5g de TAZOCIN\*, administrada a cada seis, oito ou 12 horas. **Em crianças abaixo de 12 anos de idade, TAZOCIN\*** não deve ser utilizado. **Insuficiência Renal:** em pacientes com insuficiência renal, a dose intravenosa deve ser ajustada ao grau de disfunção renal. As doses diárias recomendadas são de 12g/1,5g dia com clearance de 20 a 40 ml/min e de 8g/1g/dia com clearance menor que 20ml/min. Pacientes em hemodiálise, a dose diária máxima é 8g/1g de TAZOCIN\*. Para pacientes com insuficiência renal e hepática, medidas dos níveis séricos de TAZOCIN\* quando disponíveis, poderão fornecer informações adicionais para o ajuste de dose. **Duração do Tratamento:** em infecções agudas, o tratamento com TAZOCIN\* (piperacilina sódica, tazobactama sódica) deve ser por, no mínimo, cinco dias e continuar por mais 48 horas após melhora dos sintomas clínicos ou da febre. **INSTRUÇÕES PARA RECONSTITUIÇÃO E DILUIÇÃO PARA USO INTRAVENOSO:** reconstituir cada frasco-ampola conforme o volume preconizado em bula. Agitar até dissolver. **Diluentes Compatíveis para Reconstituição:** cloreto de sódio 0,9% para injeção, água estéril para injeção, água bacteriostática para injeção com álcool benzílico, água bacteriostática para injeção com parabeno. TAZOCIN\* não é compatível e não deve ser diluído com Ringer lactato. A solução reconstituída pode ser diluída novamente para o volume desejado (ex.: de 50 ml a 150 ml) com soluções intravenosas compatíveis como: cloreto de sódio 0,9% para injeção, água estéril para injeção, glicose 5%, dextran 6% em solução fisiológica, glicose 5% e cloreto de sódio 0,9%. \*Volume máximo recomendado de água estéril para injeção por dose é 50 ml. **Conservação e Estabilidade:** TAZOCIN\* deve ser utilizado dentro de 24 horas após reconstituição, quando armazenado em temperatura ambiente ou, em até 48 horas, quando armazenado sob refrigeração (2 a 8°C). A solução não utilizada deve ser desprezada. **Incompatibilidades Farmacêuticas:** TAZOCIN\* não deve ser misturado com outras substâncias na mesma seringa ou frasco de infusão. Não deve ser usado em soluções que contenham somente bicarbonato de sódio, sangue e derivados. **CONDUTA NA SUPERDOSAGEM:** não se dispõe de informações de superdosagem em humanos. **Tratamento de Intoxicação:** nenhum antídoto específico é conhecido. Em caso de emergência, todas as medidas médicas intensivas necessárias estão indicadas. **ATENÇÃO: "ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO, EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO".** INFORMAÇÕES ADICIONAIS À DISPOSIÇÃO DA CLASSE MÉDICA, MEDIANTE SOLICITAÇÃO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.