

ARTÍCULO ORIGINAL

**Control de transmisión intrahospitalaria de Adenovirus
implementando ingresos en aislamiento individual.
Y ¿porqué hacerlo?
*Control of hospital acquired adenoviral infections
through a system of admission in individual rooms.
And Why to do it?***

Drs. Santiago Topelberg y Carmen Chevarría
Unidad de Aislamiento, Servicio de Pediatría, Hospital de Niños Dr. Roberto del Río.

Resumen

Se presenta un estudio prospectivo que compara la frecuencia de infección intra hospitalaria por Adenovirus (ADV) en lactantes y preescolares con infecciones respiratorias bajas hospitalizados en sala compartida durante 1996, con la que se observó en 1997 y 1998, años en que se implementó el ingreso sistemático de estos pacientes en salas individuales. El porcentaje de pacientes cuya infección era de origen nosocomial se redujo de 72% en 1996 a 38% en 1998. La infección intra hospitalaria por ADV fue más frecuente en niños con patología previa y se asoció significativamente con agravación clínica, insuficiencia respiratoria global y fallecimiento, siendo mayor en lactantes menores de seis meses con patología pulmonar previa.

Palabras clave: Infección por adenovirus, infección nosocomial, infección intrahospitalaria.

Summary

A prospective study of frequency of intra-hospital adenoviral infections in infants and pre-schoolers with low respiratory infections. The study compares patients using a shared room during 1996 with patients using individual rooms in 1997 and 1998. The percentage of patients with nosocomial infections was reduced from 72% in 1996 to 38% in 1998. The intra-hospital adenoviral infection was more frequent in individuals with previous pathologies and was significantly associated with clinical worsening, global respiratory insufficiency and death, being larger in infants younger than 6 months and with previous bronchopulmonary pathologies.

Keywords: Adenovirus infection, hospital acquired infection.

Introducción

El adenovirus (ADV) es un patógeno que se trasmite por aerosoles, por contacto directo y por fomites (1), y puede causar una variada gama de enfermedades, desde infecciones asintomáticas hasta enfermedad mortal (2, 3), además, en ocasiones es causal de infección intrahospitalaria como el brote producido en 1998 en el Hospital Guillermo Grant de Concepción que afectó a 153 pacientes pediátricos, 18 de los cuales fallecieron. (11,76%) (4).

Durante 1955 fallecieron 116 pacientes en el hospital de Niños Roberto del Río. En 7 de ellos (6%) la causa de muerte fue una infección por ADV (5). Por otra parte, un estudio efectuado en el mismo centro entre Mayo de 1995 y Octubre de 1996 (6, 7) demostró una tasa de infección secundaria del 55%. De ello surge la necesidad de aislar en salas individuales a los pacientes al ingresar por infecciones respiratorias bajas, a diferencia de lo que actualmente dispone el Ministerio de Salud de Chile (8) y se hace en los distintos centros que publican al respecto, (1, 9-11) y que consiste en ingresar a todos los pacientes en salas compartidas y una vez identificado un caso de infección por ADV, se le aísla individualmente y a los contactos en cohorte, lo que posibilita la diseminación de la infección a otras áreas del hospital a través de pacientes contagiados antes de la identificación del caso índice y trasladados de sala por diversas razones.

En consideración de los antecedentes arriba expuestos, desde el 1° de Enero de 1997 se implementó en el Hospital de Niños Dr. Roberto del Río la modalidad de ingreso a sala individual propuesta.

Objetivos

1. Comparar el porcentaje de infección intrahospitalaria por ADV antes y después de la implementación del ingreso exclusivo a sala individual de todo menor de 4 años con infección respiratoria baja, hasta tener resultado del examen de Inmunofluorescencia indirecta (IFI) para ADV y entonces decidir la mantención en aislamiento o el traslado a salas compartidas si la IFI era negativa.
2. Evaluar la importancia de la infección intrahospitalaria por ADV en relación a la frecuencia de agravación y /o letalidad que se asocia y definir factores de riesgo de los pacientes, y por consiguiente, el beneficio que resultaría de su control.

Material y método

Se efectuó un estudio prospectivo que incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de infección por ADV mediante IFI positiva, hospitalizados en el Hospital de Niños Dr. Roberto del Río desde el 1° de Enero de 1996 hasta el 31 de Diciembre de 1998.

Hasta el 31 de Diciembre de 1996 todos los pacientes con diagnóstico de infección respiratoria ingresaban a salas compartidas y una vez diagnosticada la existencia de infección por ADV se aislaban. Desde el 1° de Enero de 1997 todos los ingresos se efectuaron a salas de aislamiento individual, con precauciones para transmisión de infecciones por gotas, además de las precauciones

universales (1), hasta la determinación de infección por ADV por medio de IFI.

Los parámetros seleccionados para el análisis comparativo fueron: edad, sexo, año, estación del año del ingreso y portación de patología previa (enfermedad bronquial o pulmonar recidivante o crónica, cardiopatías y otras misceláneas).

Definiciones

Evolución grave: insuficiencia respiratoria, agravación clínica y /o radiológica, aumento de requerimiento de oxígeno, conexión a ventilación mecánica y fallecimiento.

Origen extra hospitalario: infección diagnosticada en pacientes que no habían estado hospitalizados por lo menos 14 días antes y cuyo diagnóstico se hizo antes del 14° día de hospitalización, considerando que el período de incubación del ADV es de entre 2 a 14 días (1).

Origen intrahospitalario: las infecciones diagnosticadas en alguna de las siguientes circunstancias: a) pacientes re-hospitalizados antes de 15 días del alta, b) después de 14° día de estada en el Servicio de Pediatría de este hospital, contando con resultados negativos de IFI previos al de diagnóstico, c) en aquellos con más de dos días de hospitalización, con un resultado de IF negativo que se hizo positivo después de haber sido contactos de pacientes infectados por ADV.

Los resultados se sometieron a análisis estadístico aplicando el test de Yates, el test de Fisher cuando correspondía y se calculó el Riesgo Relativo (RR).

Tabla 1. Demografía

	1996	1997	1998
Con patología previa	27 de 68 (39,7%)	8 de 12 (40%)	41 de 79 (51,8%)
Sexo Masculino	50 (69,4%)	15 (75%)	48 (60,7%)
Edad (Mediana)	6 meses (rango 0-48)	13 (rango 1-36)	7,5 (rango 1-80)
Época del año			
Invierno	50 (73,6%)	6 (30%)	34 (43,6%)
Otoño	1 (1,5%)	9 (47,4%)	19 (25,3%)
Primavera	17 (25%)	2 (10,5%)	22 (28,2%)
Verano		2 (10,5%)	3 (3,8%)
N° de Pacientes	68	19	78
Total	165		

Resultados

Durante los 3 años del estudio 165 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Otros 5 fueron excluidos por provenir de otros hospitales, 3 de ellos fallecieron.

Las características demográficas de los pacientes fueron semejantes los tres años del estudio, con diferencias en la distribución estacional comparando 1996 con 1998 (Tabla 1).

Origen intrahospitalario (Tabla 2)

Se le atribuyó este origen a la infección de 83 pacientes, de los cuales 56 eran reingresos. De los 27 que no eran reingresos, en 21 el diagnóstico se efectuó 15 o más días después de hospitalizados. Otros 5 pacientes tenían menos de 14 días de estada al momento del diagnóstico, pero tenían antecedente de contacto intrahospitalario con pacientes ADV (+) y 1 se consideró de origen intrahospitalario por resultado de IFI (+) al 13º día con agravación clínica sugerente teniendo IFI (-) al ingreso.

Tabla 2. Origen intrahospitalario

	Pacientes	n	Porcentaje
1996	49	68	72,0
1997	4	19	21,0
1998	30	78	38,4
Total 3 años	83	165	50,3

Comparación entre 1996/1997 p=0,0001.

RR 3,42 (IC 95% 1,42-8,28)

Comparación entre 1996/1998 p=0,00009.

RR 1,87 (IC 95% 1,36-2,57)

Analizados los resultados separadamente por cada año, observamos diferencias significativas entre las frecuencias de origen intra hospitalario de 1996 con las de 1998: p=0,00009. RR=1,87 (IC 95% 1,36-2,57), y con las de 1997: RR= 3.42 (IC 95% 1,42- 8,28), p=0,0001.

Por otra parte encontramos mayor proporción de infección intrahospitalarias en menores de 6 meses (38 de 57 pacientes de ese grupo tuvieron infección intrahospitalaria en comparación sólo 45 de 108 de 6 meses o más edad: RR=1,60 (IC 95%1,2-2,14), p= 0,003.

Reingresos (Tabla 3)

Hubo una reducción significativa de los reingresos en 1998 comparado con los de 1996. RR= 1,95 (IC 95% 1,25-3,05). Lo mismo se observó

comparando el resultado de 1996 con el de 1997: RR= 4,75 (IC 95% 1,25-18,00), p=0,004.

Tabla 3. Reingresos

	Pacientes	Total pacientes	Porcentaje
1996	34	68	50
1997	2	19	10,5
1998	20	78	25,6
Total 3 años	56	165	33,9

Comparación entre 1996/1997 p=0,004.

RR 4,75 (IC 95% 1,25-18,0)

Comparación entre 1996/1998 p=0,0004.

RR 1,9 (IC 95% 1,25-3,05)

Antecedente de contacto con pacientes con IFI (+) para ADV

Se pudo determinar en 33 pacientes: 23 en 1966 y 10 en 1998, y se calculó un OR de 3,5 (IC 95% 1,3-8,5) y p= 0,005.

Patología Previa

En 75 pacientes (45,5%) no había patología previa, 60 (36,6%) tenían antecedente de enfermedad respiratoria crónica o recidivante (bronconeumonías, síndrome bronquial obstructivo o atelectasia), 8 con cardiopatía congénita y 22 portadores de diversas anomalías congénitas, uno de ellos además con antecedente de enterocolitis necrotizante. Existe una relación entre la presencia de patología previa y el origen intrahospitalario de la infección: de los 83 casos de origen intrahospitalario, 57 tenían patología previa, y sólo 33 de los 82 de origen extrahospitalario tenían esa condición, RR= 1,71 (IC 95% 1,26-2,31), p= 0,0004.

Evolución de los pacientes

Se estudiaron los siguientes aspectos: deterioro clínico, insuficiencia respiratoria global y fallecimiento.

Agravación clínica, radiológica y aumento de los requerimientos de oxígeno (Tabla 4)

En total se agravaron 38 pacientes (23%). No hubo diferencias anuales en la frecuencia de agravación, ni tampoco entre los distintos grupos etáreos. Pero se observó correlación entre la ocurrencia de agravación y la existencia de patología previa, así, de 90 pacientes con patología previa, se agravaron 29, y sólo 9 de 75 que no tenían tal antecedente: RR= 2,69 (IC 95% 1,36-5,31), p =0,003.

Tabla 4. Factores asociados a agravación en Infecciones por Adenovirus

Factores	Pacientes graves	Total pacientes
Intrahospitalario	27	83
Extrahospitalario	11	82
p=0,006 RR 2,42(IC 1,29-4,56)		
Con patología previa	29	90
Sin patología previa	9	75
p=0,003 RR 2,69 (IC 1,36-5,31)		
Reingresado	17	56
No reingresado	21	109
p=0,15 RR 1,58(IC 0,91-2,74)		

También se observó una frecuencia significativamente mayor de agravación en los pacientes con infección por ADV intrahospitalaria (27 de los 83 pacientes) y sólo ocurrió en 11 de los 82 pacientes de origen extra hospitalario, RR= 2,42 (IC 95%1,29 – 4,56), p =0,006.

La mayor frecuencia de agravación en pacientes de origen intrahospitalario se debe a que hubo una mayor proporción de patología previa en ese grupo, porque no se encontró diferencias significativas en la proporción de pacientes de este origen sin patología previa que se agravaron (4 de 26 pacientes) con la del grupo sin patología previa pero de origen extrahospitalario (5 de 49 pacientes) p=0,7 RR 1,51(IC 95% 0,44-5,19).

No se encontró correlación significativa entre la condición de reingresado y la frecuencia de agravamiento.

Insuficiencia respiratoria global (Tabla 5)

Ocurrió en 25 de los 165 pacientes (15,1%), siendo más frecuente en pacientes de origen intrahospitalario: en 20 de los 83 pacientes de origen intrahospitalario, y sólo en 5 de los 82 de origen extrahospitalario, RR= 4,94 (IC 95% 1,76-13,83), p= 0,001.

Además el tener patología previa aumentaba la probabilidad de evolucionar a una insuficiencia respiratoria total: de los 90 niños con antecedente de patología previa, 20 tuvieron insuficiencia respiratoria total, y de los 75 que no tenían ese antecedente sólo 4 llegaron a esa situación: RR= 4,17 (IC 95% 1,49-11,66), p=0,004. No hubo diferencias al respecto en relación con grupo étnico ni por año de la hospitalización.

Tabla 5. Factores Asociados a insuficiencia respiratoria global en Infecciones por Adenovirus

Factores	Pacientes con insuficiencia	Total pacientes
Origen nosocomial	20	83
Origen en la comunidad	4	82
p=0,001 RR 4,94 (IC 1,76-13,83)		
Con patología previa	21	90
Sin patología previa	9	75
p=0,004 RR 4,17 (IC 1,49-11,66)		
Ingreso en 1996	9	68
Ingreso en 1997	2	19
Ingreso en 1998	14	78
Comparación 1996/97 p=1,0 RR 1,26(IC 0,30-5,34)		
Comparación 1996/98 p=0,15 RR 0,74(IC 0,34-1,6)		

Fallecimientos (Tabla 6)

Durante los tres años del estudio fallecieron 14 pacientes. Hubo una frecuencia significativamente mayor de fallecimientos asociada a los siguientes factores: origen intrahospitalario de la infección, edad menor de 6 meses y la existencia de patología previa.

También se evidenció una relación entre riesgo de fallecer y las siguientes asociaciones de factores:

1. Edad menor de 6 meses: 12 de los 14 niños fallecidos tenían menos de 6 meses de edad: RR= 11,37 (IC 95% 2,63-49,06), p= 0,00006.
2. Origen intrahospitalario de la infección: en 13 de los 14 fallecidos, RR= 12,84 (IC 95% 1,72-95,95), p= 0,002.
3. Edad menor de 6 meses con patología previa (fallecieron 10 de 33 menores de 6 meses con patología previa y ninguno de los 51 de 6 meses o más de edad sin patología previa) p=0,00003. (Fisher (no se puede calcular OR por haber un 0) esto está raro.

La ocurrencia de infección intrahospitalaria en niño menor de 6 meses portador de patología también involucró mayor riesgo de fallecer (fallecieron 10 menores de 6 meses por infección ADV intrahospitalaria y que tenían patología previa de un total de 28 con esas características, y ninguno de 35 mayores de 6m sin patología previa con infección extrahospitalaria, p =0,0001 (no se puede calcular RR por haber un valor de 0)

No hubo diferencias significativas entre 1996 y 1998.

Tabla 6. Factores Asociados a fallecimiento en Infecciones por Adenovirus.

Factores	Pacientes fallecidos	Total pacientes
Origen intrahospitalario	13	83
Origen extrahospitalario	1	82
p=0,002 RR 12,84 (IC 1,72-95,95)		
Menor de 6 meses	12	57
6 meses o más	2	108
p=0,00006 RR11,37(IC 2,63-49,06)		
Con patología previa	12	90
Sin patología previa	2	75
p=0,03 RR 5,0 (IC 1,16-21,64)		
Ingreso 1996	6	68
Ingreso 1997	0	19
Ingreso 1998	8	78
Comparación 1996/97 p=0,3		
Comparación 1996/98 p=0.9 RR 0,86 (IC 0,31-2,36)		

Discusión

De acuerdo a los resultados expuestos, coincidente con la práctica de ingreso a aislamiento, se logró una reducción significativa de las infecciones intrahospitalarias por ADV y también de los reingresos.

La importancia del origen intrahospitalario se refleja en su correlación con agravación, ventilación mecánica, insuficiencia respiratoria y fallecimiento. Y a su vez el origen nosocomial ocurre mayormente en pacientes menores de 6 meses y en portadores de patología previa, principalmente respiratoria baja crónica o recurrente. Por otra parte, el antecedente de patología previa a su vez se relaciona con agravación, insuficiencia respiratoria global y fallecimiento, y la edad menor de 6 meses se relaciona con mayor riesgo de fallecer.

Llama la atención que la disminución de infecciones intrahospitalarias observada en 1998 no se haya acompañado de una disminución paralela en la proporción de pacientes con evolución desfavorable (agravación, insuficiencia respiratoria, ventilación mecánica y fallecimiento) en comparación con 1996. A ese respecto, consideramos que es posible que se deba a una mayor agresividad de las cepas de ADV causales, dado que en 1998 se agravaron 7 pacientes de origen extrahospitalario y uno falleció (paciente de 2 años y 6 meses de edad sin patología previa ni otros factores de riesgo). Esto no ocurrió con ninguno de los hospitalizados en 1996.

Nos parece que la reducción de infección intrahospitalaria por ADV es un objetivo impostergable por todos los hechos arriba expuestos, pero que lo que hemos logrado no es suficiente (reducción de 72 a 38%), y que se requiere medidas de dos órdenes para optimizar el resultado:

- Por una parte, disponer que los pacientes con infecciones respiratorias bajas sean aislados entre sí desde su ingreso al hospital, lo que en la actualidad no ocurre puesto que muchos permanecen en sala compartida por horas y a veces incluso más de un día en la Unidad de Emergencia antes de ingresar a sala de aislamiento, y para evitarlo se requiere aumentar el número de salas individuales disponibles.
- Por otra parte es necesario perfeccionar el método de identificación de la infección porque la IFI tiene en condiciones óptimas sólo un 30 a 50% de sensibilidad (12), y que pudiera explicar que se trasladen a salas compartidas pacientes con resultado de IFI negativo que sean portadores de ADV. Esperamos que el examen de polimerasa en cadena para ADV sea estudiado y que tenga la sensibilidad y especificidad suficientemente adecuadas y que sea practicable en el ámbito clínico, ya que la demora de los resultados del cultivo viral lo hacen impracticable para los fines asistenciales.

Por último, considerando que en el año 2005, a seis años de finalizado este estudio, aún no se dispone de un método de diagnóstico sensible y específico de uso clínico, y que la reacción de polimerasa en cadena aún no está establecida, existiendo escasos estudios de técnicas cuantitativas de esa naturaleza, nos parece que la forma más expedita y accesible de abordar el problema será la transformación de todos los cupos de hospitalización en salas individuales.

Conclusiones

- La disposición de ingresar a salas individuales a todos los menores de 4 años con infección respiratoria baja resulta en una reducción significativa de la transmisión intrahospitalaria de ADV.
- La infección por ADV intrahospitalaria se asocia a mayor riesgo de agravación, insuficiencia respiratoria y muerte. Los pacientes más afectados son los menores de 6 meses y los portadores de patología previa crónica, principalmente respiratoria.

Referencias.

1. Adenovirus Infections, 2000 Red Book report of the Committee on Infectious Diseases, 25 th edition: 162-63.
2. Ruuskanen G., Meurman O., Sarkkinen H. Adenoviral diseases in children a study of 105 hospital cases. *Pediatrics* 1985; 76: 79-82.
3. Wu E., Martínez V., Alvarez A.M., Larrañaga C. Casos fatales de infección por Adenovirus. *Rev.Chil. Pediatr.* 1990; 61: 177-184.
4. Werner M. Informe Epidemiológico situación adenovirus Servicio de Salud Concepción, 1998-1999. *El Vigía.* 1999; 2: 2-5.
5. Estadística de mortalidad de pacientes hospitalizados en 1995. Oficina de Estadística del Hospital de Niños Dr. Roberto del Río. 76: 79-82
6. Palomino M.A., Larrañaga C., Avendaño L.F. Contagio Nosocomial por Adenovirus Respiratorio. *Acta Microbiológica* 1996; Vol. 7 Suplemento 1: 17-20.
7. Palomino M.A., Larrañaga C., Avendaño L.F. Hospital- acquired adenovirus 7h infantile respiratory infection in Chile. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19: 527-31.
8. Muñoz P. Circular 4 f 45, República de Chile, Ministerio de Salud, División de Programas de Salud, Departamento de Epidemiología. N° 1480, 8 Noviembre 1996.
9. Finn A., Anday E., Talbot G. An epidemic of Adenovirus 7^a Infection in a neonatal nursery: Course, Morbidity and Management. *Infect Control. Hosp Epidemiol.* 1988; 9: 398-404.
10. Singh-Naz N., Brown M., Ganeshanathan M. Nosocomial adenovirus infection: molecular epidemiology of an outbreak. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12: 922-925.
11. Straube R., Thompson M., Van Dyke R., Wadell G. et als. Adenovirus Type 7b in a Children's Hospital. *The Journal of Infect Dis.* 1983; 147: 814-819.
12. Larrañaga C., Avendaño L.F., Gaggero A., Suarez M., Montaldo M., Palomino M.A., Díaz A. Diagnóstico de infección por Adenovirus y Virus Respiratorio Sincicial en lactantes. Comparación entre aislamiento e inmunofluorescencia indirecta. *Rev Chil Infect* 1990; 7: 167-171.