



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

“CARGA VIRAL DE ADENOVIRUS Y SU CORRELACIÓN CLÍNICA EN
PACIENTES DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DR. ALFREDO PORRAS GARCÍA

DIRECTOR DE TESIS: DRA. DINA VILLANUEVA GARCÍA



Ciudad de México a febrero 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**

DIRECTOR DE TESIS


DRA DINA VILLANUEVA GARCÍA

JEFE SERVICIO DEL DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGÍA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ASESOR DE TESIS


DR. JOSÉ ARELLANO GALINDO

**INVESTIGADOR EN CIENCIAS MEDICAS D DEL LABORATORIO
DE VIROLOGIA, DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA**

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIA

Dedicado a todos los niños del Hospital Infantil de México, quienes con su luz, espíritu y fortaleza me incitan a ofrecer la mejor versión de mi persona todos los días.

Quiero agradecer a mi familia y novia quienes me han acompañado en este largo camino, sin su apoyo nada de esto sería posible. Ustedes son mi inspiración y mi motivación. Estoy eternamente agradecido.

A mis tutores les agradezco su paciencia durante la elaboración de este proyecto. Han sembrado en mi persona interés en la investigación clínica y son un ejemplo de dedicación y profesionalismo.

ÍNDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES	7
ADENOVIRUS	7
<i>Marco histórico</i>	7
<i>Clasificación</i>	8
<i>Estructura</i>	8
<i>Ciclo de Replicación</i>	8
<i>Patogenia e Inmunidad</i>	9
<i>Epidemiología</i>	10
<i>Transmisión</i>	10
<i>Cuadro Clínico</i>	10
<i>Diagnóstico</i>	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
JUSTIFICACIÓN	13
OBJETIVOS	13
GENERAL.....	13
ESPECÍFICOS	13
HIPÓTESIS	13
MÉTODOS	14
DISEÑO DEL ESTUDIO	14
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	14
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	14
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	14
POBLACIÓN EN ESTUDIO	14
TAMAÑO DE LA MUESTRA	15
PROCEDIMIENTO	15
<i>Amplificación de PCR</i>	15
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	16
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	17
VARIABLE INDEPENDIENTE	17
VARIABLE DEPENDIENTE	17
CONSIDERACIONES ÉTICAS	18
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIÓN	31
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	32
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
ANEXOS	36

RESUMEN

Introducción y objetivo. - Las infecciones de vías aéreas son la principal causa de enfermedad en México. Dentro de la etiología de las infecciones de vías aéreas, el mayor porcentaje corresponde a una causa viral. La infección por Adenovirus Humano (HAdv) corresponde a una infección que clínicamente es indistinguible de la de otros virus, y que puede tener una presentación clínica cuya sintomatología va desde causar una enfermedad leve hasta una clínicamente grave. El objetivo de este estudio fue establecer la correlación de la carga viral de Adenovirus con el cuadro clínico y la evolución de la enfermedad en población pediátrica, del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Métodos. - A muestras de exudado nasofaríngeo dentro del período de tiempo de 2009 a 2010 se les realizó reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para Adenovirus, y se determinó la carga viral de las muestras positivas. Se realizó revisión de los expedientes clínicos para determinar la evolución clínica de cada caso. Posteriormente se realizó un análisis estadístico para determinar la relación entre la presentación clínica de los pacientes y su carga viral.

Resultados. - La población menor a 5 años abarcó el mayor porcentaje con 14 (47%). El 12 (43.3%) de los casos se reportaron en el verano del año 2010 y los casos de carga viral media son los que predominaron en este pico de casos con un 9(75%). El ingreso a terapia intensiva, el uso de aminas vasoactivas y la necesidad de ventilación mecánica solo se reportaron en casos con carga viral media y alta. De igual forma se encontró que las complicaciones y defunciones solo se presentaron en los pacientes con carga viral media y alta, siendo el choque la principal complicación encontrada.

Conclusión.- En esta población únicamente se observó que a mayor puntaje de Silverman Anderson mayor carga viral. No se observó una correlación entre otras características del cuadro clínico y la carga viral de Adenovirus aunque el número

estudiado pudo haber influido. Se requiere en un futuro realizar más estudios al respecto para encontrar datos que sean estadísticamente significativos ya que se ha reportado la relación entre datos clínicos de gravedad asociado con cargas virales elevadas.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones de vías aéreas son afecciones del tracto respiratorio que comprenden un espectro que puede ir desde infecciones asintomáticas hasta enfermedades graves y fatales. En nuestro país representa la principal causa de morbilidad y de demanda de atención médica en menores de 5 años. (1) Particularmente, en América Latina, las infecciones respiratorias agudas (IRA), se ubican entre las cinco primeras causas de defunción en menores de 5 años y representan la causa principal de enfermedad y consulta médica. De éstas infecciones más del 95% corresponde a infecciones de vías aéreas altas. La mayor incidencia y letalidad se encuentra en lactantes y preescolares, siendo la neumonía la principal causa de mortalidad en estos grupos. (1)

Existen factores que predisponen a una infección de vías aéreas como son: contaminación ambiental, estación del año, higiene, estado socioeconómico, vacunación, edad, estado nutricional y tabaquismo. De igual forma hay factores intrínsecos del huésped que predisponen al paciente a enfermedad, como por ejemplo los pacientes asmáticos, con fibrosis quística, inmunosuprimidos o con displasia broncopulmonar, así como los pacientes con cardiopatías congénitas. (2)

En México se ha reducido significativamente la morbilidad y mortalidad de las infecciones de vías aéreas gracias a que se ha tomado acción en cuanto a las medidas preventivas, como lo son aplicar esquema completo de vacunación, promover la alimentación con seno materno y aumentar medidas de higiene. (2)

MARCO TEÓRICO y ANTECEDENTES

El mayor porcentaje de las infecciones respiratorias en todos los grupos etarios es de etiología viral. El lactante y el preescolar suelen cursar aproximadamente con 4-6 cuadros al año de infección de vías aéreas de etiología viral, manifestándose de manera muy heterogénea.

Existen virus que tienden a afectar con mayor frecuencia las vías aéreas superiores, como lo son: rinovirus, coronavirus e influenza. El citomegalovirus y parainfluenza se caracterizan más por infectar vías aéreas inferiores, mientras que el adenovirus y el virus sincitial respiratorio se suelen encontrar tanto en cuadros de vías respiratorias superiores como inferiores. (2)

Dentro de los principales virus que se ven involucrados en las infecciones de vías aéreas se encuentran: rinovirus, coronavirus, parainfluenza, virus sincitial respiratorio, influenza, herpes virus, y adenovirus. En cuanto al adenovirus hay diferentes serotipos (1, 2, 5, 6), que se asocian a cuadros inespecíficos como el resfriado común, mientras que otros tienen tendencia a causar cuadros más específicos como el 3 y 7 que causan fiebre faringoconjuntival o el 8 que causa queratoconjuntivitis.

ADENOVIRUS

Marco histórico

El adenovirus fue descrito por primera vez como agente viral único en 1953 por Wallace Rowe, al realizar cultivos celulares de amígdalas y tejido adenoideo, de ahí su nombre. Rowe lo reconoció como un agente transmisible que estaba destruyendo a las células epiteliales. (3)

En 1962, Trentin y colegas demostraron que el adenovirus tipo 12 causaba cáncer en hámsters, y desde entonces se ha sospechado de la relación oncogénica en humanos de este virus la cual hasta la fecha no se ha logrado demostrar.

La nomenclatura para los HAdV se adoptó en el año 1956. En 1976, la sesión plenaria de Comité Internacional de Taxonomía Viral reconoció a este virus dentro

de la Familia *Adenoviridae* en donde incluyen a los géneros *Mastadenovirus* agentes virales que producen infecciones en mamíferos y *Aviadenovirus* que causa infecciones en las aves.(4)

Clasificación

Hasta el momento se han identificado 100 serotipos diferentes de adenovirus, de los cuales 57 son aceptados como causantes de infecciones en humanos. Se han dividido en 7 grupos o especies diferentes, clasificándose de la A al G, con base en la aglutinación de eritrocitos, facultad que es conferida por el filamento.(5)

Estructura

En cuanto a su estructura se trata de un virus ácido desoxirribonucleico (ADN) bicatenario con un genoma compuesto por 36,000 pares de bases capaces de codificar entre 30 y 40 genes. Tiene un genoma compuesto por una molécula bicatenaria de ADN con una proteína terminal. Además, cuenta con una cápside que consta de 240 capsómeros formados a su vez por hexones y pentones. Los 12 pentones localizados en cada uno de los vértices tienen una base pentona y una fibra. La fibra contiene las proteínas de adherencia vírica y además puede actuar como hemaglutinina. La base pentona y las fibras pueden actuar como hemaglutininas. La base pentona y las fibras son tóxicas para las células. Los pentones y las fibras también transportan antígenos específicos de cada serotipo.

Ciclo de Replicación

Durante el ciclo de replicación, los genes se transcriben desde ambas cadenas de ADN en ambas direcciones en distintos momentos. La mayoría de los ácidos ribonucleicos (ARN) transcritos a partir del genoma del adenovirus se procesa para dar lugar a varios ácidos ribonucleicos mensajeros (ARNm) individuales en el núcleo. Las proteínas precoces favorecen el crecimiento celular y entre ellas se encuentra una polimerasa de ADN que está involucrada en la replicación del genoma. El adenovirus tiene además la particularidad de codificar proteínas que inhiben las respuestas inmunitarias e inflamatorias del organismo anfitrión. Las proteínas tardías que se sintetizan tras el inicio de la replicación del ADN son esencialmente componentes de la cápside. Inicialmente las proteínas de la fibra vírica interactúan con una glicoproteína llamada receptor adenovirus

coxsackie, ubicadas en las células. Posteriormente hay interacción con una alfa integrina para estimular la endocitosis mediante una vesícula cubierta por clatrina. El virus lisa la vesícula endosómica, mientras la cápside transmite el genoma de ADN al núcleo. Los fenómenos iniciales de transcripción llevan a la formación de productos genéticos necesarios para estimular el crecimiento celular y la replicación del ADN vírico. En las células permisivas, la estimulación de la división celular facilita la transcripción y la replicación del genoma y el proceso de replicación vírica comporta la destrucción de la célula. En las células no permisivas, el virus pasa a un estado de latencia y su genoma permanece en el núcleo. Estas células se han visto en roedores que pueden estimular la proliferación celular sin estimular la muerte de las células y por lo tanto pueden producir una transformación oncogénica de la célula. Sin embargo, esto no se ha demostrado en los humanos. La replicación del ADN vírico tiene lugar en el núcleo de la célula y esta mediado por una polimerasa de ADN de origen vírico. La polimerasa utiliza la proteína terminal como cebador para el comienzo de la replicación de ambas cadenas de ADN. Las proteínas de la cápside se elaboran en el citoplasma y luego se transportan hacia el núcleo para ensamblar el virus. Los procesos de replicación y de ensamblaje son ineficaces y tienden a tener errores; solamente se elabora una unidad infecciosa por cada 11 a 2300 partículas. El ADN, proteínas y numerosas partículas defectuosas se acumulan en cuerpos de inclusión nuclear, las cuales permanecen en las células y es liberado cuando esta degenera y se lisa. Un ciclo vírico dura aproximadamente de 32 a 36 horas y produce 10,000 viriones.(4)

Patogenia e Inmunidad

Los adenovirus pueden producir infecciones líticas, sobre todo en células mucoepiteliales, latentes en células linfoides y adenoides y transformadoras en roedores. Principalmente infecta la bucofaringe, así como los órganos respiratorios y entéricos. Las proteínas que se encuentran en la fibra vírica determinan la especificidad de la célula diana. (5) La enfermedad está determinada por el tropismo tisular del grupo específico o serotipo de la cepa vírica. La característica histológica de la infección por adenovirus es la presencia de una inclusión intranuclear central densa en el interior de una célula epitelial infectada y formada

por ADN y proteínas víricas. En el punto de infección se observan infiltrados mononucleares y necrosis de células epiteliales.

La viremia suele suceder más frecuentemente en pacientes inmunosuprimidos que en sujetos inmunocompetentes, siendo esto consecuencia de la replicación local del virus con posterior difusión hacia los órganos viscerales. Los anticuerpos son importantes en la resolución de la enfermedad y ayudan a evitar reinfecciones por el mismo serotipo. De igual forma la inmunidad celular forma un elemento destacado en la restricción a la proliferación excesiva del virus.

Epidemiología

El adenovirus es una infección común responsable por el 2-5% de las infecciones respiratorias en la edad pediátrica. Además de causar infección de vías aéreas, el adenovirus es, después del rotavirus, el virus más importante en causar gastroenteritis. La infección por adenovirus puede presentarse en todas las épocas del año, sin embargo, las épocas en las que se aprecia mayor incidencia es al final del invierno y principio del verano. Principalmente se puede encontrar esta infección en áreas muy pobladas como guarderías o campamentos de entrenamiento militar.

Transmisión

En cuanto a la transmisión del virus, se conoce que es muy contagioso por tener múltiples formas de transmisión. Se puede adquirir por vía respiratoria por partículas de aire al estornudar o toser. También, se puede adquirir por vía directa al tocar una superficie contaminada y posteriormente tocando la mucosa oral o los ojos, esto es debido a que el virus tiene gran estabilidad y puede sobrevivir en diferentes niveles de pH. El virus también se puede adquirir vía fecal-oral en alimentos que se encuentran contaminados o mala higiene al no realizar lavado de manos posterior a ir al baño, ya que un niño infectado elimina el virus durante meses tras la infección. Por último, el virus se puede adquirir en el agua, sobretodo en albercas en las que se ha usado poco cloro.

Cuadro Clínico

Usualmente los adenovirus son asintomáticos. Sin embargo, diferentes serotipos tienen la capacidad de producir diversas enfermedades como faringitis,

fiebre faringoconjuntival, invaginación intestinal, queratoconjuntivitis, gastroenteritis, conjuntivitis folicular y en algunos casos se ha reportado meningitis. Todos estos cuadros se exacerban sobre todo en pacientes inmunocomprometidos. La infección va a depender de la ruta de transmisión, así como del serotipo.

Con frecuencia el adenovirus puede producir un cuadro de faringitis que con frecuencia se acompaña de conjuntivitis y fiebre faringoconjuntival. Este cuadro se presenta principalmente en menores de 3 años y los síntomas suelen persistir de 3 a 5 días y se puede confundir con un cuadro de infección estreptocócica. (6)

Los cuadros agudos de infecciones de vías aéreas son principalmente causados por los serotipos 4, 7, 14 y 21, cursan con un periodo de incubación de 3 semanas. Los principales síntomas incluyen fiebre, malestar general, disfagia, tos y hasta en un 10% de los casos puede dar un cuadro de neumonía. (5) La infección normalmente cursa con síntomas leves y se resuelve en el curso de 10 a 14 días, aunque en algunos casos sobre todos pacientes inmunosuprimidos, se puede asociar a complicaciones. Los síntomas normalmente son los de un resfriado común aunque puede presentar sintomatología compatible con laringitis, laringotraqueobronquitis, bronquiolitis, y en niños puede presentar una enfermedad semejante a la tosferina cuadro que se caracteriza por una evolución prolongada y una neumonía viral. (7)

Otras formas de presentación son la conjuntivitis y la queratoconjuntivitis, las cuales se presentan principalmente en infecciones por adenovirus adquiridas en piscinas, cuadros en las que la conjuntiva palpebral adquiere un aspecto granular y presenta gran inflamación. La queratoconjuntivitis se encuentra sobre todo en trabajadores industriales, quienes adquieren la infección tras la irritación del ojo por un cuerpo extraño, polvo o residuos. (4)

La gastroenteritis es una enfermedad común por Adenovirus, y se ha registrado que hasta un 15% de los casos de gastroenteritis en pacientes hospitalizados se atribuye al Adenovirus, esencialmente a los serotipos 40, 41 y 42.

Diagnóstico

El diagnóstico de Adenovirus humano, se puede realizar por medio de métodos directos (identificación del virus en cultivos celulares, la detección de antígenos y la detección del genoma, con o sin amplificación) y métodos indirectos (serología) (8).

No obstante, existen métodos convencionales y moleculares que permiten la detección del virus, teniendo éstos varias desventajas debido a que requieren un poco más de tiempo, además de que pueden ser inhibidas por Ac neutralizantes. Por otro lado, las técnicas moleculares que utilizan la amplificación del DNA por medio de la PCR ha permitido la sensibilidad y rapidez del diagnóstico.

La PCR es uno de los métodos más utilizados actualmente por su alta sensibilidad y porque se puede usar cuando se requiere resultados en corto tiempo.(9)

Se han utilizado iniciadores de PCR principalmente para el gen del hexon, o el gen de la fibra o regiones II de forma viral asociada ARN I, estos generalmente son utilizados por que presentan áreas que son altamente conservadas.

Entre las PCR más utilizadas esta la PCR convencional y la PCR en tiempo real. La primera es un método más cualitativo y llega a tardar de 1 a 2 días, mientras que la segunda es un método cuantitativo que da resultados en cuestión de horas, ya que la amplificación y detección de los productos amplificados se producen simultáneamente.

Planteamiento del problema.

Hasta la fecha no existe un valor de cohorte para la carga viral de Adenovirus y su asociación con el cuadro y evolución clínica. Por lo tanto, se considera de utilidad determinar si existe relación entre los valores de carga viral y el cuadro clínico de un paciente.

Pregunta de investigación.

¿Es la carga viral un marcador de gravedad en enfermedades respiratorias causadas por Adenovirus?

Justificación

Es necesario determinar y conocer si la carga viral presenta una correlación clínica en pacientes infectados con adenovirus ya que de esa forma podría utilizarse como un factor pronóstico en la práctica clínica.

Objetivos

General

Determinar la correlación que existe entre la carga viral y la sintomatología en pacientes infectados con adenovirus.

Específicos

- 1.- Desarrollar una metodología de tiempo viral que nos permita determinar la carga viral.
- 2.- Correlacionar datos clínicos con la carga viral baja, media o alta.

Hipótesis

Valores elevados de carga viral se correlaciona clínicamente con una enfermedad clínica de mayor gravedad.

Métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional retrospectivo transversal.

Criterios de inclusión

- 1.- Muestras obtenidas de exudado nasofaríngeo de pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).
- 2.- Muestras que por método de PCR hayan sido positivas para Adenovirus y se haya logrado determinar su carga viral.
- 3.- Pacientes pediátricos del HIMFG quienes cuenten con historial clínico completo.
- 4.- Pacientes quienes hayan firmado y aceptado consentimiento informado para la toma de muestra y posterior estudio.

Criterios de Exclusión

- 1.- Pacientes quienes bajo criterio médico no tengan sospecha de infección de etiología viral.
- 2.- Pacientes cuyo panel viral haya sido negativo.
- 3.- Pacientes que no acepten consentimiento informado.

Criterios de Eliminación

- 1.- Pacientes cuya muestra haya sido insuficiente para la elaboración de PCR, inmunofluorescencia o cultivo.
- 2.- Pacientes quienes, aunque hayan firmado carta de consentimiento y tengan resultado de muestra positiva, no cuenten con historial médico completo.

Población en Estudio

Pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez de los diferentes servicios a quienes se haya considerado tomar una muestra por sospecha clínica de infección por Adenovirus.

Tamaño de la muestra

Se consideraron todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión en el periodo 2009- 2011 y cuya muestra se encontraba resguardada en el Laboratorio de Infectología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Procedimiento

Amplificación de PCR

Para la amplificación, se utilizaron oligonucleótidos externos hex 1 y hex 2 deg, dando un producto de 301 pb. Éste producto se utiliza en la secuenciación y en el diagnóstico clínico. Se utilizaron también oligonucleótidos *anidados* hex 3 deg y hex 4 deg, formando un producto de 171 pb. Todas las secuencias de cebadores son encontradas entre la posición de par de base 21 y la posición 322 en la región de codificación del gen hexon.

Para las amplificaciones se estandarizó la técnica de PCR. Para la primera reacción, quedando la siguiente mezcla de reacción de 50 µl, que contenían 5 µl de buffer de lisis (10 mM), 1.5 µl de MgCl₂ (50 mM), 5 µl de Dntp's (2.5 mM), 1 µl del oligonucleótido Hex 1, 2 µl del oligonucleótido Hex 2, 30.5 µl de H₂O y 0.1 µl de Taq ADN polimerasa (Promega Corporation, Madison, Wis.), un total de 45 µl de la reacción, se añadió a la mezcla de reacción 5 µl del DNA de interés o 3 µl para el control positivo, se colocaron en un termociclador (*Axigen Maxigene gradient*), se llevó 1 ciclo a 94°C durante 3 min, inmediatamente seguido por 35 ciclos de 94°C durante 30 s, 58°C durante 30 s, y 72°C durante 1 min. El último ciclo tenía un tiempo de extensión prolongada de 5 min.

Para la segunda reacción la mezcla de reacción es la siguiente: 50 µl, que contenían 5 µl de buffer de lisis (10 mM), 0.5 µl de MgCl₂ (50 mM), 5 µl de Dntp's (2.5 mM), 0.8 µl del oligonucleótido Hex 3, 1 µl del oligonucleótido Hex 4, 32.7 µl de H₂O y 10.1 µl de Taq ADN polimerasa (Promega Corporation, Madison, Wis.), un total de 45 µl de la reacción, se añadió a la mezcla de reacción 5 µl del DNA de interés o 3 µl para el control positivo, se colocaron en un termociclador (*Axigen Maxigene gradient*), se llevó 1 ciclo a 94°C durante 3 min, inmediatamente seguido por 35 ciclos de 94°C

durante 30 s, 58°C durante 30 s, y 72°C durante 1 min. El último ciclo tenía un tiempo de extensión prolongada de 5 min.

Se tomó parte de la mezcla de PCR 5 µl del producto de amplificación, se sometió a PCR *anidada* en una mezcla idéntica, pero con cebadores anidados hex 3 y hex 4. Del producto de PCR *anidado*, se tomó 10 µl se sometió por electroforesis en un gel de agarosa al 2% se corrieron a 100 voltios por 45 min, las bandas se visualizaron por tinción con 0,25 mg/ml de bromuro de etidio y la inspección se realizó con luz UV.

PCR en tiempo real

La PCR en tiempo real para el análisis cuantitativo del Adenovirus Humano usó el cebador AdRJC1 (5'GACATGACTTTTCGAGG- TCGATCCCATGGA3') y AdRJC2 (5'CCGGCTGA- GAAGGGTGTGCGCAGGTA3') junto con TaqMan (5' FAM-CACCGCGGC- GTCAT-MGB3'). La amplificación fue realizada usando el Taqman Universal PCR Master Mix. La PCR se realizó además usando el sistema Applied Biosystem StepOne Real Time PCR System con 1 ciclo a 50 grados por 2 minutos, posteriormente 1 ciclo a 95 grados por 10 minutos, seguido por 50 ciclos a 95 grados por 15 segundos y a 60 grados por 1 minuto.

El Δ CT que fue obtenido con la PCR de tiempo real se correlacionó frente a una ecuación ya establecida con lo que se obtuvo el número de copias de carga viral de Adenovirus.

Plan de Análisis Estadístico

Para el manejo de las variables demográficas se utilizó medidas de tendencia central y media, mediana, desviación estándar, promedio, porcentaje.

Se realizó para el análisis de las variables tablas de frecuencia, diagramas de caja que permiten la comparación de cuartiles entre grupos y diagramas de dispersión. Se usó el Programa estadístico STATA 13.0.

Descripción de Variables

Variable Independiente.

La carga viral se definirá como la cantidad de genomas por mililitro en la muestra obtenida del paciente. Se considera una variable cuantitativa nominal que se va a medir en unidades de genoma por volumen de muestra tomada.

Variable Dependiente

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Meses/años	Numérica
Genero	Identidad sexual, especialmente en relación con la sociedad o la cultura.	Masculino Femenino	Catagórica Masculino: M Femenino : F
Infección Respiratoria	Enfermedad que afecta el tracto respiratorio: infección de vías aéreas superiores comprende aquellas que afectan la cavidad nasal, faringe o laringe mientras que la infección de vías aéreas inferiores comprende aquellas que afectan tráquea, bronquios y pulmón.	Infección de vías aéreas superiores / Infección de vías aéreas inferiores	Nominal dicotómica
Presión de saturación de oxígeno (pSO ₂)	Saturación arterial de oxígeno en la sangre la cual se mide a través de un oxímetro de pulso.	Porcentaje de saturación arterial de oxígeno de la hemoglobina	Numérica Porcentaje

Fiebre	Temperatura de 38.3 en cualquier medición, ó temperatura entre 38 y 38.3 en dos mediciones separadas al menos por una hora. (10)	Grados centígrados	Numérica Grados
Dificultad Respiratoria	Aumento del trabajo respiratorio caracterizado por: tiraje intercostal, cianosis, retracción xifoidea, aleteo nasal, quejido respiratorio.	Silverman- Anderson (1-10)	Númerica Leve 0-3 Moderada 4-6 Grave > 6
Oxígeno Suplementario	Ministración de oxígeno a concentraciones mayores que las del aire ambiente.	Porcentaje de fracción inspirada de oxígeno (FiO2)	Númerica Porcentaje
Ventilación Mecánica	Asistir con ventilación mecánica pulmonar convencional o de alta frecuencia.	Ventilador convencional o de alta frecuencia	Nominal dicotómica
Choque	Estado crítico que resulta de una administración inadecuada de oxígeno y nutrimentos para satisfacer el requerimiento metabólico tisular.	-Llenado capilar -Calidad de pulsos periféricos -Presión arterial sistémica -Frecuencia cardiaca aumentada -Frecuencia respiratoria aumentada	Nominal Dicotómica
Defunción	Efecto terminal de la incapacidad orgánica de un ser vivo de mantener la homeostasis.	Ausencia de signos vitales.	Nominal dicotómica

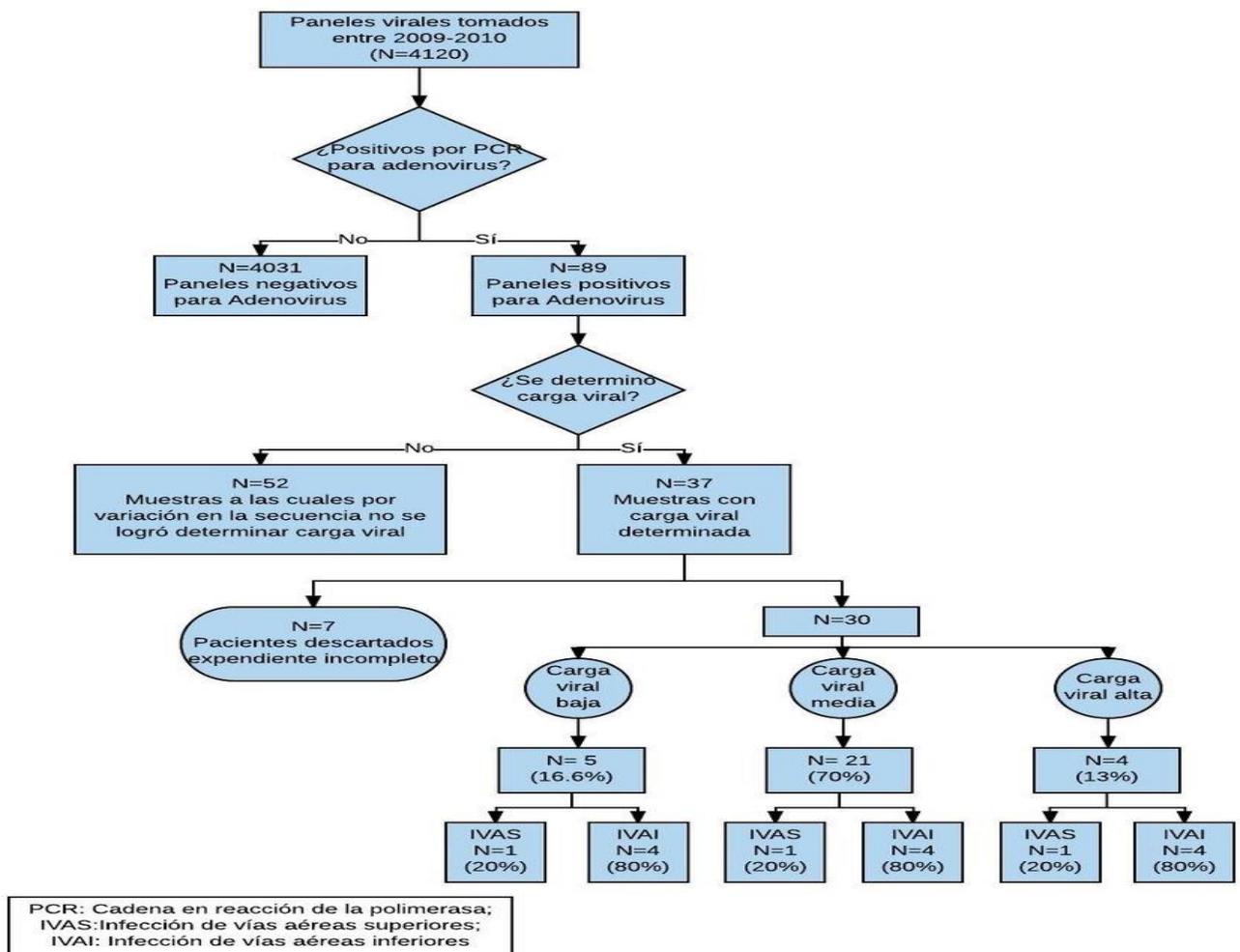
Consideraciones Éticas

Las muestras se tomaron previo consentimiento informado del familiar del paciente bajo la declaración de Helsinki. Se respetó la decisión del paciente o familiar que no acepto participar en este estudio sin afectar su atención médica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Resultados

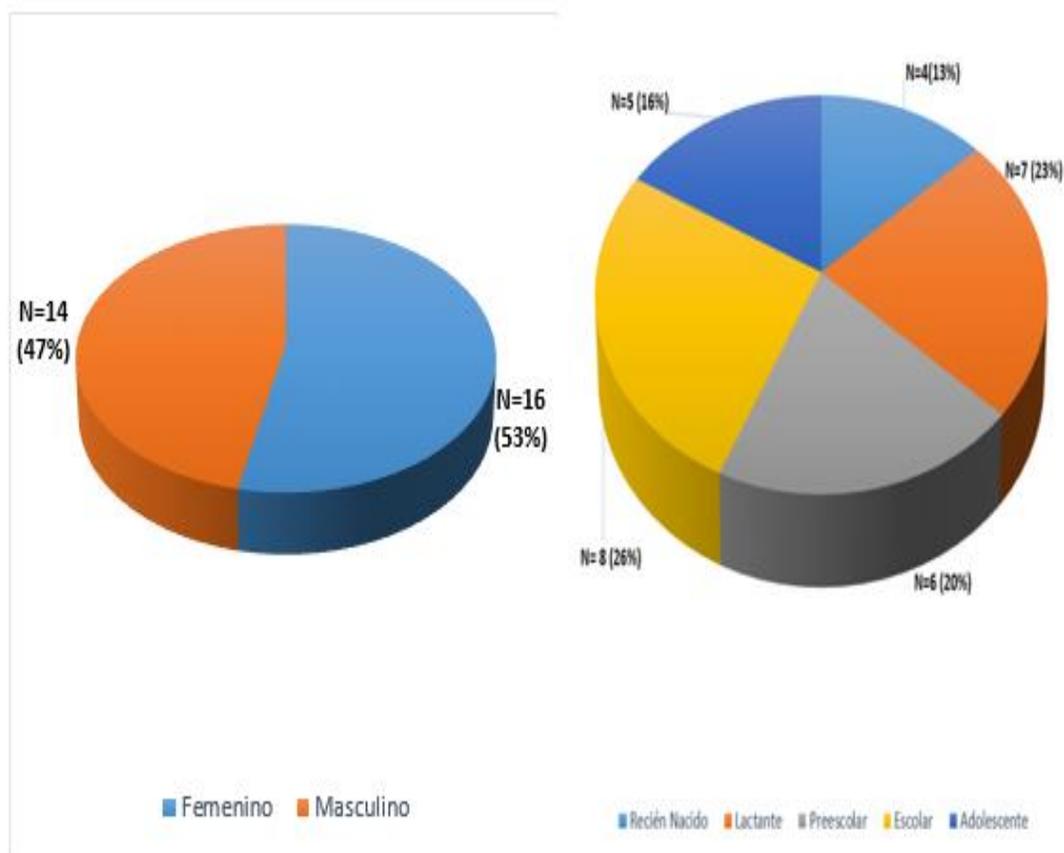
De 4120 pacientes con infección de vías aéreas superiores e inferiores se analizaron el mismo número de muestras de exudado faríngeo, de las cuales 89 (0.02%) fueron positivas por método molecular con PCR en tiempo real para Adenovirus. De estas muestras por variación en la secuencia viral se logró determinar carga viral en 37 pacientes. Se excluyeron 7 pacientes por falta de información en el expediente clínico. (Diagrama de Flujo 1).

**DIAGRAMA DE FLUJO 1
POBLACIÓN PEDIÁTRICA ESTUDIADA PARA CARGA VIRAL DE
ADENOVIRUS**



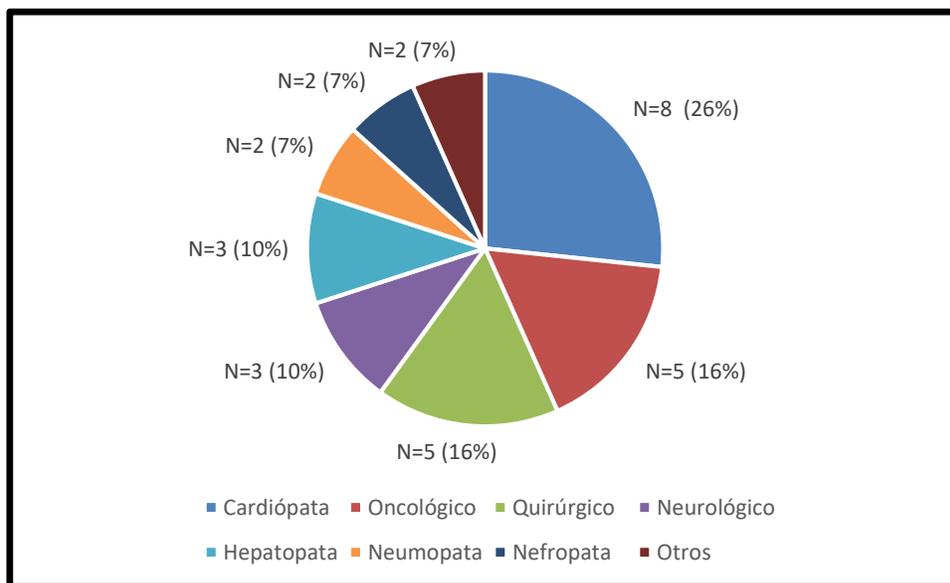
En cuanto a los aspectos demográficos se encontró un predominio del género femenino 16 (53%). La edad que predominó fue entre los 6 y 12 años (27%), con una mediana de 68 meses \pm 61 meses (Figura 1). La población menor a 5 años es la que abarcó el mayor porcentaje con un 14(47%), esto se puede atribuir a que estos pacientes cuentan con un sistema inmune en desarrollo con mayor susceptibilidad a presentar infecciones.

Figura 1 Género y Grupo Etario de Pacientes con Carga Viral de Adenovirus



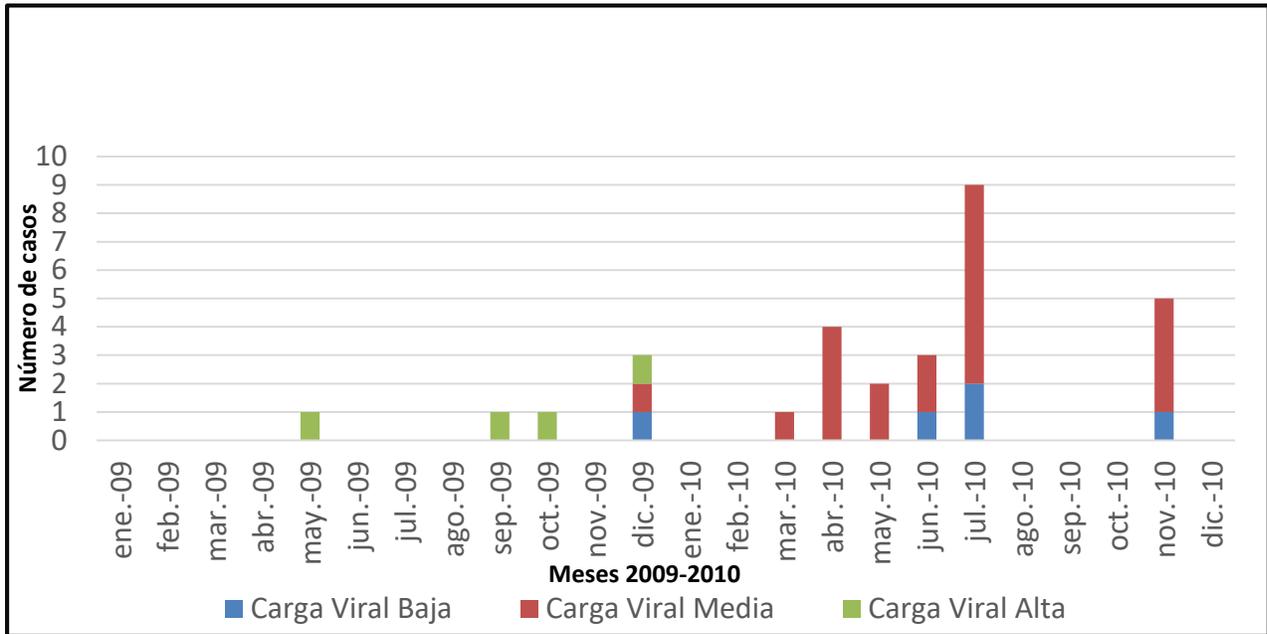
De acuerdo al diagnóstico principal los pacientes cardiopatas predominan con el 8 (26.6%), seguido en igual proporción de pacientes oncológicos y quirúrgicos 5 (16.6%) (Figura 2). Las cardiopatías congénitas fueron de flujo pulmonar aumentado y disminuido sin predominio de alguna en específico. En cuanto a los pacientes oncológicos el diagnóstico con mayor frecuencia fue leucemia linfoblástica aguda en un 4 (80%). Es importante mencionar que ninguno de estos pacientes contaba con antecedente de trasplante de médula ósea, ya que los pacientes trasplantados se encuentran con un mayor riesgo de infección por Adenovirus (11).

Figura 2. Diagnóstico de Base de Pacientes con Carga Viral para Adenovirus

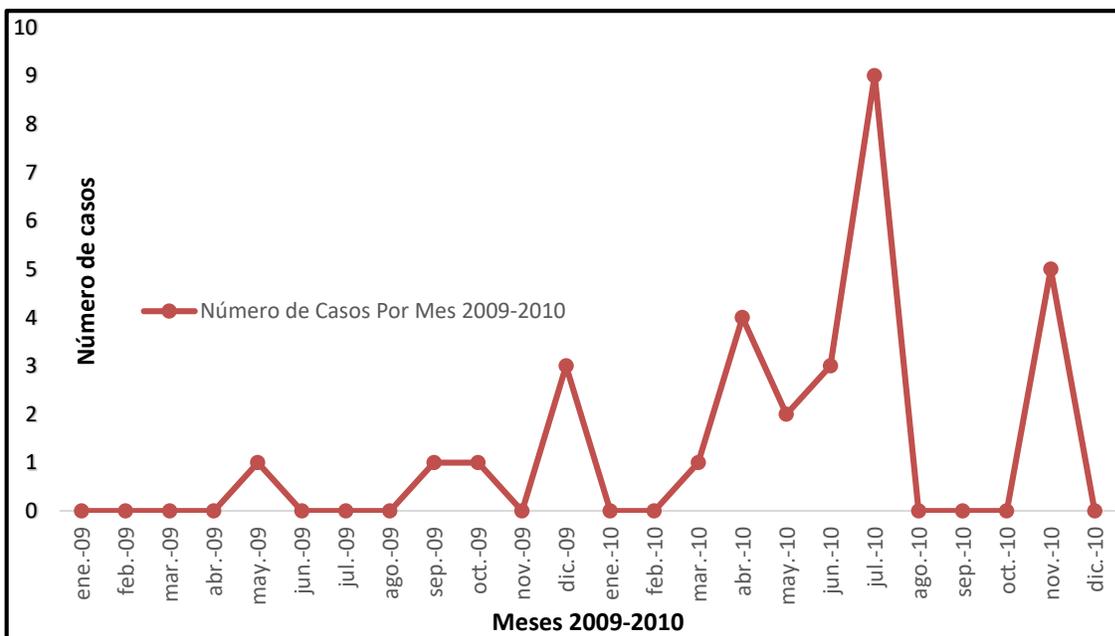


Se estableció de acuerdo a los paneles virales positivos por PCR en tiempo real de los años 2009-2010. Se encontró que el 12 (43.3%) de los casos se reportaron en el verano del año 2010 y que los casos de carga viral media son los que predominaron en este pico de casos con un 9 (75%) (Cuadro 3 y 4).

Cuadro 3 Carga Viral Por Mes 2009-2010 N=30



Cuadro 4 Número de Casos de adenovirus por carga viral 2009-2010 N=30



Se estableció el punto de corte de carga viral baja, media o alta de acuerdo al número de copias en función de 10^3 , 10^4 y 10^5 respectivamente. Esto con base a reportes previos de carga viral. De esta forma, se encontró que la carga viral media fue la de mayor prevalencia con un 21 (70%) de los casos.

La mayor parte de las infecciones que se presentaron sin tomar en cuenta la carga viral fueron de vías aéreas inferiores 20 (66%), la cuales predominaron en pacientes con carga viral media. Se puede apreciar que en general todas las características clínicas se encontraron en los tres grupos de carga viral, con la excepción de que el grupo de carga viral alta no presentó infección de vía aérea superior y el grupo de carga viral baja no presentó fiebre de alto grado (Tabla 1).

Tabla 1. Características Clínicas de Acuerdo a Carga Viral de Adenovirus

Característica	Carga viral baja N=5 (%)	Carga viral media N=21 (%)	Carga viral alta N=4 (%)
IVAS	1 (20)	8 (38)	0 (0)
IVAI	4 (80)	13 (61)	3 (75)
Tos	4 (80)	14 (66)	2 (50)
Broncoespasmo	3 (60)	9 (42)	2 (50)
Presencia de Fiebre	5 (100)	13 (61)	3 (75)
Fiebre Alto Grado*	0 (0)	4 (19)	2 (50)
↓ pSO ₂	1 (20)	10 (47)	1 (25)
Desnutrición	5 (100)	14 (66)	2 (50)
Silverman Anderson			
• Leve (1-3)	3 (60)	2 (9)	1 (25)
• Moderada (4-6)	0 (0)	6 (28)	0 (0)
• Grave (>= 7)	0 (0)	2 (9)	1 (25)

IVAS= Infección de vías aéreas superiores, IVAI= Infección de vías aéreas inferiores,
 ↓pSO₂= Disminución en la saturación arterial de oxígeno * Fiebre de Alto Grado >= 39 °C

Se encontró que un logaritmo mayor de carga viral se relacionó con un puntaje en la escala de Silverman Anderson más alto y por lo tanto mayor dificultad respiratoria. (Diagrama 2 y 3)

Diagrama 2. Diagrama de Cajas Silverman Anderson /Carga Viral Adenovirus

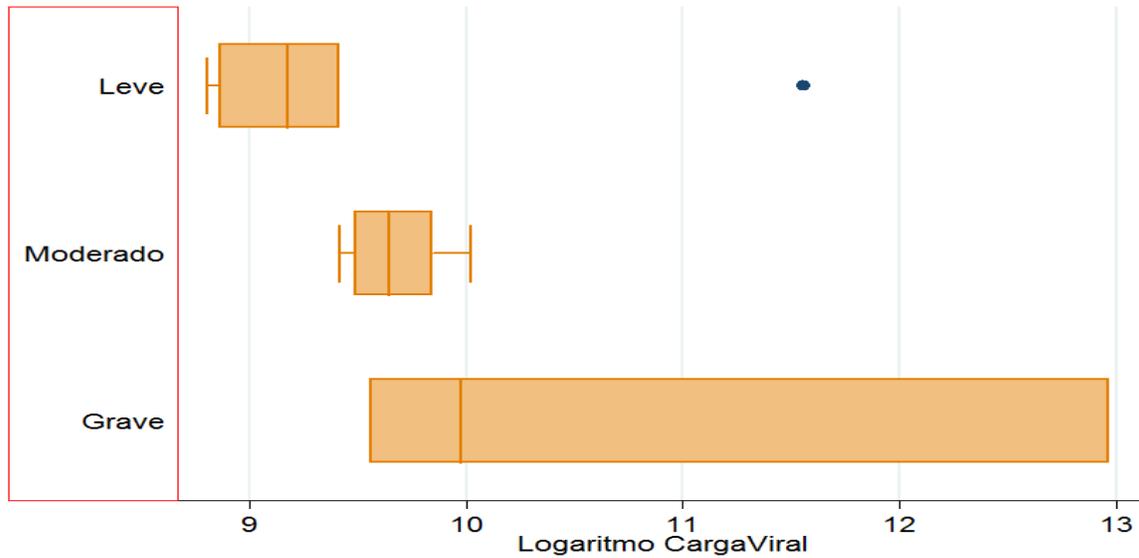
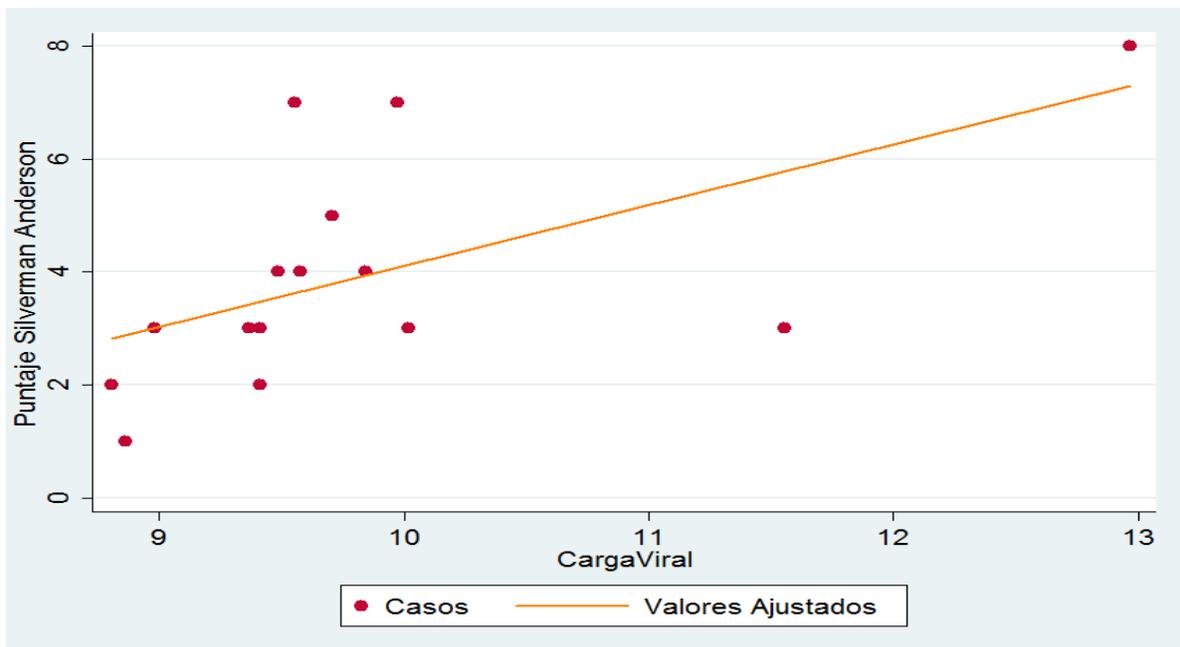


Diagrama 3. Diagrama de Dispersión Puntaje Silverman Anderson/ Carga Viral



En cuanto al uso de recursos en la institución por infección por adenovirus encontramos que 21 (70%) de los pacientes hospitalizados ameritaron hospitalización por más de 10 días (Tabla 2). En base a esto, es importante mencionar que la hospitalización prolongada no solo se atribuyó a la infección viral, sino también al padecimiento de base del paciente y las comorbilidades agregadas durante su hospitalización.

El uso de antibióticos por sospecha de infección bacteriana se reportó en 19 (63%) aunque en ningún caso se encontró identificación de microorganismos bacterianos en los diferentes medios de cultivo. No se reportaron casos de coinfección viral en los pacientes estudiados. El ingreso a terapia intensiva, así como el uso de aminas y de ventilación mecánica solo se reportó en casos con carga viral media y alta.

Tabla 2. Uso de Recursos

Característica	Carga Viral Baja N=5 (%)	Carga Viral Media N=21 (%)	Carga Viral Alta N=4 (%)
<i>Hospitalizados</i>	4 (100)	20 (90)	4 (100)
<i>Uso Antibióticos</i>	3 (60)	12 (66)	4 (100)
<i>Ingreso Terapia Intensiva</i>	0 (0)	2 (9)	0 (0)
<i>Uso de Aminas</i>	0 (0)	4 (19)	1(25)
<i>Oxígeno Suplementario</i>	3 (60)	12 (57)	1 (25)
<i>Uso de dispositivo de ventilación invasiva</i>	0 (0)	5 (23)	1(25)
<i>Uso de dispositivos de ventilación no invasiva</i>	3 (60)	10 (47)	1 (25)
<i>BHC</i>	5 (100)	19 (90)	4 (100)
<i>Rx de Tórax</i>	3 (60)	12 (57)	2 (50)
<i>Estancia hospitalaria</i>	N=4	N=20	N=4
<i><10 días</i>	2 (50)	5 (25)	0 (0)
<i>>10 días</i>	2 (50)	15 (75)	4 (100)

BHC= Biometría Hemática Completa, Rx Tórax= Radiografía de Tórax

De igual forma se puede apreciar que las complicaciones y defunciones solo se presentaron en los pacientes con carga viral media y alta, siendo el choque la principal complicación encontrada (Tabla 3). Se encuentran descritas múltiples manifestaciones extrapulmonares en infección por Adenovirus siendo las principales faringitis, otitis media aguda, gastroenteritis, queratoconjuntivitis, cistitis hemorrágica, meningitis, y rabdomiólisis. Sin embargo, en este estudio solo se reportaron faringitis, otitis media aguda y gastroenteritis, siendo la faringitis la más frecuente en 11 (36%) de los pacientes.

Tabla 3. Morbimortalidad por Carga Viral de Adenovirus

Característica	Carga Viral Baja N=5 (%)	Carga Viral Media N=21 (%)	Carga Viral Alta N=4 (%)
Sepsis	1 (20)	8 (38)	3 (75)
Sospecha de Infección Bacteriana Agregada	3 (60)	11 (52)	3 (75)
Manifestaciones Extrapulmonares	2 (40)	9 (42)	2 (50)
<ul style="list-style-type: none"> • Faringitis • OMA • Gastroenteritis • Queratoconjuntivitis • Cistitis Hemorrágica 	2 (40) 0 (0) 1 (20) 0 (0) 0 (0)	8 (38) 1 (4) 0 (0) 0 (0) 0 (0)	1 (25) 0 (0) 1 (25) 0 (0) 0 (0)
Complicaciones	0 (0)	4 (19)	1 (25)
<ul style="list-style-type: none"> • Choque • CID • SDRA • Derrame Pleural • VAFO 	0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)	4 (19) 1 (4) 2 (9) 1 (4) 1 (4)	1 (25) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)
Defunción	0 (0)	2 (9)	1 (25)

OMA= Otitis media aguda, CID= Coagulación Intravascular Diseminada, SDRA= Síndrome de dificultad respiratoria aguda, VAFO= Ventilación de alta frecuencia oscilatoria

De los pacientes estudiados, 16 (53%) ameritó uso de oxígeno suplementario siendo la mascarilla facial con reservorio y el casco cefálico los principales dispositivos usados 13 (43%) de los pacientes (Tabla 4). Aunque algunos de ellos llegaron a requerir diferentes tipos de dispositivos para lograr un adecuado intercambio gaseoso, 3 dispositivos en un 5 (16%) y 4 dispositivos en 2 (7%) de los casos. Se puede apreciar que los pacientes que utilizaron mayor cantidad de diferentes dispositivos corresponden al grupo de carga viral media y alta. En 4 (13%) de los pacientes egresaron con oxígeno suplementario, de estos un 2 (50%) fue secundario al uso de oxígeno de forma crónica por patología de base (cardiopatía congénita y displasia broncopulmonar) y 2 (50%) fue secundario a cuadro de neumonía por Adenovirus adquirida durante su estancia intrahospitalaria.

Tabla 4. Tipo de Dispositivo para mejorar Intercambio Gaseoso de Acuerdo A Carga Viral de Adenovirus

Tipo de Dispositivo	Carga Viral Baja N=5 (%)	Carga Viral Media N=21 (%)	Carga Viral Alta N=4 (%)
Puntas Nasales	2 (40)	8 (38)	0 (0)
▪ Uso por 3 o > días	2 (40)	5 (23)	0 (0)
Mascarilla Facial o Casco Cefálico	2 (40)	10 (47)	1 (25)
▪ Uso por 3 o > días	1 (20)	5 (23)	1 (25)
Ventilación No Invasiva	0 (0)	7 (33)	1 (25)
▪ Uso por 3 o > días	0 (0)	3 (14)	0 (0)
Ventilación Mecánica Convencional/ VAFO	0 (0)	5 (23)	1 (25)
▪ Uso por 3 o > días	0 (0)	5 (23)	1 (25)
Intubados previo cuadro viral que requirieron incremento en parámetros en ventilador	0 (0)	3 (14)	1 (25)
Número de dispositivos usados para mejorar intercambio gaseoso durante su estancia hospitalaria			
• Cero	2 (40)	9 (42)	3 (25)
• Uno	2 (40)	3 (14)	0 (0)
• Dos	1 (20)	3 (14)	0 (0)
• Tres	0 (0)	4 (19)	1 (25)
• Cuatro	0 (0)	2 (9)	0 (0)
Egresados con oxígeno suplementario	2 (40)	2 (9)	0 (0)

VAFO= Ventilación Alta Frecuencia

Se analizaron los resultados de laboratorio y gabinete. En la biometría hemática la alteración más frecuente fue la anemia se encontró en 17 (60%) de los pacientes, no obstante, este cambio se puede atribuir a la patología de base de los pacientes (Tabla 5). Cabe mencionar que el 100% de los pacientes con carga viral alta presentaron alguna alteración en la biometría hemática. La linfocitosis se presentó más en los pacientes de carga viral baja en un 3 (60%). Se observó con mayor frecuencia en la radiografía de tórax el infiltrado intersticial en 11 (57%), hallazgo esperado ya que este corresponde al cambio radiológico asociado a las neumonías de etiología viral.

Tabla 5. Alteraciones de Laboratorio y Gabinete de Acuerdo A Carga Viral de Adenovirus

	Carga Viral Baja N=5 (%)	Carga Viral Media N=19 (%)	Carga Viral Alta N=4 (%)
<i>Anemia</i>	1 (20)	12 (63)	4 (100)
<i>Leucocitosis</i>	3 (60)	4 (21)	1 (25)
<i>Linfopenia</i>	3 (60)	7 (36)	3 (74)
<i>Linfocitosis</i>	3 (60)	2 (10)	0 (0)
<i>Neutropenia</i>	0 (0)	1 (5)	0 (0)
<i>Neutrofilia</i>	3 (75)	6 (31)	1 (25)
<i>Trombocitosis</i>	1 (25)	2 (10)	0 (0)
<i>Trombocitopenia</i>	0 (0)	5 (26)	2 (50)
<i>Bandemia</i>	1 (25)	3 (15)	1 (25)
<i>Biometría hemática sin alteraciones</i>	2 (50)	3 (15)	0 (0)
<i>Radiografía de Tórax</i>	<u>N=3 (%)</u>	<u>N=12 (%)</u>	<u>N=4 (%)</u>
• Normal	1 (33)	2 (16)	2 (50)
• Infiltrado Intersticial	2 (66)	7 (58)	2 (50)
• Consolidación	0 (0)	0 (0)	0 (0)
• Atelectasia	0 (0)	2 (16)	0 (0)

Discusión

El Adenovirus es un virus que puede causar diferentes escenarios clínicos, dentro de los cuales los principales son: gastroenteritis, conjuntivitis, infecciones de vías aéreas tanto superiores como inferiores, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, faringitis, entre otras. Está comprobado que diferentes subtipos de Adenovirus pueden causar enfermedades graves en vías aéreas inferiores con cuadros de neumonía complicada. (6)

En reportes de Portillo y col., 2000, se menciona que la prevalencia en una población pediátrica por infección respiratoria por adenovirus en niños oscila entre el 2 al 14%. (9) En reportes de Chen y col., 2012, se comenta que la prevalencia en una población pediátrica oscila de acuerdo al mes del año variando desde 1% hasta 35% pero en promedio se registró una prevalencia del 12%. (12) Por lo tanto la prevalencia encontrada en nuestra institución del 0.02% corresponde a una prevalencia menor a la que se ha visto en otros países. Esto se pueden ver influenciado por el hecho de que el Hospital Infantil de México Federico Gómez es una institución de tercer nivel y la mayor parte de las infecciones por adenovirus son casos de infecciones leves de vías aéreas superiores las cuales se manejan en su gran mayoría en instituciones de primer y segundo nivel.

En reportes de Chen y col., 2012, además se encontró que el grupo que se ve más afectado por infección de vías aéreas por Adenovirus es el grupo de menores a 6 años siendo el 80% de los pacientes afectados, resultados que coinciden con los encontrados en nuestra institución, donde el 14 (47%) corresponde a infecciones en menores de 5 años siendo el grupo principalmente afectado, atribuyéndose principalmente al sistema inmune inmaduro de este grupo de edad.

Respecto a la temporalidad no se encontró en nuestro estudio la distribución habitual de Adenovirus que predomina en los meses de invierno, sin embargo se ha visto en otros virus como Influenza, que cambios en la humedad y temperatura habitual de un lugar predisponen a cambios en la temporalidad por ciertos virus.

En este estudio se decidió tomar en cuenta los pacientes positivos por PCR y no usar otros métodos de detección viral como cultivo viral o inmunofluorescencia (IFI) ya que esto podría subestimar la incidencia. Se ha reportado que la IFI a pesar de su buena sensibilidad y especificidad reporta una eficiencia diagnóstica de 57%, en comparación con 72% del cultivo más IFI y con 92% si se utiliza PCR (13). Por lo antes mencionado no podemos descartar que la gravedad del cuadro clínico en los pacientes estudiados se pudiera ver influenciada por coinfección viral, ya que solo se realizó PCR para Adenovirus y el resto de los virus se buscó solo por IFI. Empero, existen otros virus que no se buscan en el panel viral que se realizó en este estudio que podría influenciar el cuadro clínico. De los 30 pacientes estudiados es importante mencionar que todos estos paneles virales previo a la realización de PCR en tiempo real, se les realizó IFI y todos resultaron negativos por este método. En estos pacientes ante un panel viral negativo por IFI, el cuadro clínico y la estancia intrahospitalaria prolongada se decidió el inicio de antibióticos de amplio espectro, siendo las cefalosporinas de cuarta generación el grupo de antibióticos que más se utilizó en nuestro grupo de estudio. No podemos descartar que estos pacientes hayan tenido uso inapropiado de antibióticos ya que en ningún paciente se encontró identificación de microorganismo bacteriano en los diferentes medios de cultivo. Esto nos habla de la importancia de realizar métodos moleculares de forma temprana y oportuna.

La mayoría de los pacientes estudiados contaban con patologías crónicas y, en el caso de los pacientes oncológicos, con antecedente de quimioterapias previas en fechas cercanas a cuadro viral lo cual les predispone a presentar alteraciones en el hemograma tales como anemia, neutropenia y trombocitopenia.

La gravedad de los cuadros clínicos por Adenovirus varía de acuerdo a la edad del paciente, padecimiento de base, genotipo de Adenovirus y en particular del estado inmunológico del paciente. Estos factores son importantes al momento de considerar si la carga viral tiene influencia o no en la gravedad del cuadro clínico.

En nuestra población encontramos mayor asociación de la carga viral media y alta respecto a la carga viral baja con fiebre de alto grado, complicaciones como

choque, derrame pleural o síndrome de dificultad respiratorio agudo, uso de ventilación mecánica, disminución en la presión de saturación de oxígeno y mayor estancia intrahospitalaria. De igual forma, se encontró que aquellos pacientes de carga viral media y alta con dificultad respiratoria presentaron un puntaje de Silverman Anderson mayor respecto a los de carga viral baja. Hasta el momento no se encontraron resultados que estadísticamente sean significativos que apoyen a establecer que a mayor carga viral exista mayor gravedad de la enfermedad. Estos resultados coinciden con los estudios que se han hecho previamente sobre este tema tales como el estudio que se realizó por Esposito y col., 2013-2014, en Milan, Italia donde no se logró establecer la carga viral como un marcador de gravedad en la infección por Adenovirus (14). No obstante, en pacientes que se han sometido a trasplante de médula ósea está demostrado que la carga viral es un marcador importante para diagnóstico y seguimiento del tratamiento antiviral (15). Ninguno de los pacientes estudiados tuvo este antecedente.

Conclusión

Aunque el Adenovirus es una infección con baja incidencia en la población de nuestra institución puede causar cuadros clínicos graves que pueden llevar a la defunción del paciente. En esta población únicamente se observó que a mayor dificultad respiratoria calificada por puntaje de Silverman Anderson mayor carga viral. Hasta el momento no se ha logrado establecer una correlación del cuadro clínico con la carga viral de Adenovirus. Se requiere en un futuro realizar más estudios al respecto para encontrar datos que sean estadísticamente significativos ya que aparentemente existen datos clínicos de gravedad que se asocian con cargas virales elevadas. Estos datos podrían en un futuro ayudar a determinar que pacientes se podrían beneficiar de terapias antivirales tal como sucede en los pacientes con trasplante de médula ósea. Consideramos importante el realizar métodos moleculares para identificar estos casos ya que éstos pueden brindar un oportuno diagnóstico, orientar el tratamiento y disminuir el uso inapropiado de antibióticos.

Limitación del estudio

En este estudio no se contempla a otros grupos de virus que no fueran exclusivamente respiratorios. No se incluyen, por ejemplo, al virus del Herpes o Citomegalovirus o virus de reciente descubrimiento que por falta de método diagnóstico no podemos contemplarlos. Además, ya que solo se realizó PCR para Adenovirus no se puede descartar coinfección por otros virus que fueron negativos por inmunofluorescencia pero que pueden ser positivos por PCR.

Por tratarse de un estudio retrospectivo en el que la búsqueda de la información se realiza en base a lo plasmado en el expediente clínico de cada uno de los sujetos incluidos en el estudio, es posible no contar con toda la información posible o necesaria, por lo que este dato debe de estar presente durante el análisis de los resultados.

Cronograma De Actividades

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	
TÍTULO, PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, OBJETIVOS Y DISEÑO DE ESTUDIO-----	DICIEMBRE 2015- MAYO 2016
REVISIÓN DE EXPEDIENTES Y RECOLECCIÓN DE DATOS-----	JUNIO 2016 –MARZO 2017
ANÁLISIS ESTADÍSTICO-----	ABRIL- MAYO 2017
CONCLUSIONES-----	JUNIO 2017

Referencias Bibliográficas

1. Prevención y control de infección en enfermedades respiratorias agudas con tendencia epidémica y pandémica durante la atención sanitaria: Pautas provisionales de la OMS. OMS Publications [Internet]. 2007; Available from: <http://www.who.int/publications/es/>
2. Para la Prevención y Control de las Infecciones Respiratorias Agudas en la atención primaria a la Salud. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-024-SSA2-1994. 1994.
3. Rowe W, Huebner R, Gilmore L, Parrott R, Ward T. Isolation of a Cytopathogenic Agent from Human Adenoids Undergoing Spontaneous Degeneration in Tissue Culture. *Experimental Biology and Medicine*. 1953;84(3):570-573.
4. Jawetz E, Melnick J, Adelberg E. Review of Medical Microbiology, 25th Edition. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;2(2):176.
5. Murray, M, Rosenthal K. *Microbiología Médica*. 6th ed. Barcelona, España: Elsevier; 2009.
6. Lang W, Howden C, Laws J, Burton J. Bronchopneumonia with Serious Sequelae in Children with Evidence of Adenovirus Type 21 Infection. *BMJ*. 1969;1(5636):73-79.
7. Yu C, Chiu C, Wong K. Severe adenovirus infection in children. *Microbiol Immunol Infect*. 2003;36-37.
8. Pozos F, Casas I, Ruiz G, Falcon A. Aplicación de los métodos moleculares al diagnóstico y el estudio epidemiológico de las infecciones respiratorias causadas por virus. *Enferm Infecc Microbio Clin*. 2008;26(9):15-25.
9. Portillo C, Cruz J. Implementación del método rápido de diagnóstico de virus por inmunofluorescencia en niños hospitalizados por infecciones respiratorias agudas. *Revista chilena de pediatría*. 2000;71(1).
10. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boeckh M, Ito J, Mullen C et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(4):e56-e93.

11. Villasis-Keever A. Infecciones en trasplante de médula ósea. *Rev invest clín.* 2005;57(2).
12. Chen Y, Liu F, Wang C, Zhao M, Deng L, Zhong J et al. Molecular Identification and Epidemiological Features of Human Adenoviruses Associated with Acute Respiratory Infections in Hospitalized Children in Southern China, 2012-2013. *PLOS ONE.* 2016;11(5):e0155412.
13. Wong-Chew R, Farfán-Quiróz R, Sánchez-Huerta JL, Nava-Frías M, Casasola-Flores J, Santos-Preciado JI. Frequency of respiratory viruses and clinical characteristics in children attending a care center in Mexico City. *Salud Publica Mex* 2010;52:528-532.
14. Esposito S, Zampiero A, Bianchini S, Mori A, Scala A, Tagliabue C et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of Respiratory Infections Due to Adenovirus in Children Living in Milan, Italy, during 2013 and 2014. *PLOS ONE.* 2016;11(4):e0152375.
15. Echavarría M. Adenoviruses in Immunocompromised Hosts. *Clinical Microbiology Reviews.* 2008;21(4):704-715.
16. Chen M, Zhu Z, Huang F, Liu D, Zhang T, Ying D et al. Adenoviruses Associated with Acute Respiratory Diseases Reported in Beijing from 2011 to 2013. *PLOS ONE.* 2015;10(3):e0121375.
17. Barrios P, Icardi A, Chiparelli H, Algorta G, Pires M. Infecciones intrahospitalarias por Adenovirus en niños asistidos en el Centro Hospitalario Pereira Rose II, 2001-2006. *Rev Med Uruguay* 2009;3(25):102-109.
18. Barrero PR, Valinotto LE, Mistchenko A. Molecular typing of adenoviruses in pediatric respiratory infections in Buenos Aires, Argentina 1999–2010. *Journal of Clinical Virology.* 2012;5(25):145–150
19. Selvarajua B, Kovac M, Dickson L, Kajon A. Molecular epidemiology and clinical presentation of human adenovirus infections in Kansas City children. *Journal of Clinical Virology.* 2011;(51):126–131
20. Schmitz H, Wigand R, Heinrich W. Worldwide epidemiology of human adenovirus infections. *American Journal of Epidemiology.* 1983;117:455–466.
21. Wang Y, Wang SL, Kuo PH, Liu C. Molecular Epidemiology and Clinical Manifestations of Adenovirus Respiratory Infections in Taiwanese Children. *Medicine.* 2016;95(18).

22. Wong S, Pabbaraju K, Pang XL, Lee BE, Fox JD. Detection of a broad range of human adenoviruses in respiratory tract samples using a sensitive multiplex real-time PCR assay. *Journal of Medical Virology*. 2008;80:856–865

ANEXOS

Hoja de recolección de datos

Carga viral de Adenovirus y su correlación clínica en pacientes hospitalizados por sospecha de Neumonía en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

A. Ficha de identificación

Nombre: _____ No. Registro: _____

F. Nac: _____ Sexo (0=M, 1=F): _____ Fecha ingreso: _____ Fecha egreso: _____

Fecha de PV (+): _____ No. PV _____ Días De EIH al momento de PV (+): _____

Fecha de resolución de cuadro viral: _____ Peso: _____ PBE: _____

Diagnósticos de base	Diagnósticos de ingreso

(1= Neumopata 2= Cardiopata 3=Hepatopata 4=Nefropata 5= Uropata 6=Quirúrgico 7=Otros 8=Oncológico 9=Neurológico)

B. Sospecha de sobreinfección bacteriana (0=No, 1=Sí) _____

Antibiótico	Fecha inicio	Fecha término

Se integra sepsis por servicio de Infectología? (0=No, 1=Sí) _____

Fiebre (0=No, 1=Sí) _____ Grados: _____ Días _____

C. Choque (0=No, 1=Sí) _____ Taquicardia () Hipotensión () Palidez () Llenado capilar prolongado

() Piel marmórea () Extremidades frías () Pulsos disminuidos o ausentes () Oliguria ()

Acidosis () Hipoxemia () Hipercapnia ()

Uso de aminas (0=No, 1=Sí) _____

Amina	No. Días

D. Dificultad respiratoria (0=No, 1=Sí) _____

Silverman-Anderson 0-3 Leve: _____ 4-6 Moderada: _____ >6 Grave: _____

Broncoespasmo (0=No, 1=Sí) _____ Desaturación (0=No, 1=Sí) _____

Requirió incremento de requerimiento de O2 suplementario (0=No, 1=Sí) _____

Dispositivo de O2:

Puntas nasales(0=No, 1=Sí) _____ Fecha inicio: _____ Fecha retiro o cambio: _____

MF o CC (0=No, 1=Sí) _____ Fecha inicio: _____ Fecha retiro o cambio: _____

VMNI (0=No, 1=Sí)____ Fecha inicio:_____ Fecha retiro o cambio:_____
VMI (0=No, 1=Sí)____ Fecha inicio:_____ Fecha retiro o cambio:_____
Requirió IOT secundario a neumonía (0=No, 1=Sí)____
Fecha de intubación:_____ Fecha extubación:_____ Días intubado:_____

E. Biometría hemática

Hb:____ Hto:____ Leu:____ Linf:____ Neu:____ Bandas:____ Plq:____
Leucocitosis () Linfopenia () Linfocitosis () Neutrofilia () Neutropenia () Trombocitopenia()

F. Radiografía de tórax

Fecha:_____
Cambios radiográficos (0=No, 1=Sí)____ Infiltrado () Atelectasia () Consolidación ()

G. Manifestaciones extrapulmonares (0=No, 1=Sí)____ ¿Cuáles? (Especificar número)_____

(1=Faringitis, 2=OMA, 3=Gastroenteritis, 4=Queratoconjuntivitis, 5=Cistitis hemorrágica, 6=Meningitis, 7=Rabdomiólisis, 8=Otras)

H. Complicaciones (0=No, 1=Sí)____ ¿Cuáles? (Especificar número)_____

(1=Choque séptico, 2=CID, 3=SDRA, 4= Ingreso a UTIP , 5=Derrame pleural, 6=VAFO, 7=Meningoencefalitis, 8=Miocarditis, 9=Hepatitis, 10=Nefritis, 11=Muerte, 12=Otras)

I. Desenlace

Defunción (0=No, 1=Sí)____ Especificar causa directa de muerte:_____
Defunción asociada a infección viral (0=No, 1=Sí)____