



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“EPIDEMIOLOGIA DE LAS NEUMONIAS VIRALES EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA,
EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE EL 2012-2016 ”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. SOFIA FORTES GUTIERREZ

TUTOR:

DR. MARTE HERNANDEZ PORRAS

CO-TUTOR:

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS.MAT FERNANDO GALVAN CASTILLO**



CIUDAD DE MÉXICO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**"EPIDEMIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS VIRALES EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, EN EL
PERIODO COMPRENDIDO ENTRE EL 2012 - 2016"**



**DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. NAPOLEÓN GONZALEZ SALDAÑA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA**



**DRA. MARTE HERNANDEZ PORRAS
TUTOR DE TESIS**



**DRA. PATRICIA DEL CARMEN CRAVIOTO QUINTANA
ASESOR METODOLÓGICO**



**FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO
ASESOR METODOLÓGICO**

AGRADECIMIENTOS

Con todo mi cariño dedico este trabajo a mis padres que han sido mi motor y mi fuerza en estos 2 años. A mi madre que no me dejo deisistir, rogandole que pasara por mi a las 3:00 am despues de mi primera guardia, porque no iba a poder, con su frase “Aguantate ya mañana vemos si te sales” .

A mi abuela Adriana que siempre me motivo con su ejemplo de mujer trabajadora, con sus bromas y su sonrisa que me alientan a seguir adelante.

A todos mis maestros , quienes tuvieron paciencia , y que gracias a sus enseñanzas y mano dura, ayudaron a mi formación como infectologa pediatra y persona.

A todos los niños que a pesar del dolor y la enfermedad siempre me motivaron con su ejemplo de fortaleza y una sonrisa.

INDICE

I. RESUMEN ESTRUCTURADO	5
II. MARCO TEÓRICO	6
A. EPIDEMIOLOGIA NEUMONÍA DE LA COMUNIDAD	6
B. NEUMONÍA DE LA COMUNIDAD DE ETIOLOGÍA VIRAL	6
C. PARAINFLUENZA	7
D. VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO	9
E. INFLUENZA ESTACIONAL	11
F. RINOVIRUS	14
G. ADENOVIRUS	16
<i>TABLA 1 ADENOVIRUS Y SUS PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS</i>	17
H. METAPNEUMOVIRUS HUMANO	20
<i>TABLA 2 Principales síntomas en las infecciones virales causadas por metaneumovirus, VSR, influenza A</i>	21
I. CORONAVIRUS	23
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	25
IV. JUSTIFICACIÓN	25
V. OBJETIVOS	25
A. OBJETIVO GENERAL	25
B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
VI. METODOLOGÍA	26
A. DISEÑO DEL ESTUDIO	26
B. POBLACIÓN ELEGIBLE	26
C. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	26
D. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	26
E. TAMAÑO DE LA MUESTRA	26
F. PROCEDIMIENTO	26
VII. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	26
VIII. RESULTADOS	26
IX. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	29
XI. BIBLIOGRAFÍA	31
XII. ANEXOS	36
A. ANEXO: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO.	36
B. ANEXO CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES (2017-2018)	37

I. RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima 156 millones de casos de NAC por año, de las cuales el 70% son de etiología viral. En México la Secretaría de Salud reporta un promedio de 80,000 casos por año en menores de 19 años de edad; de las cuales el 81.6% son de etiología viral, reportándose VSR A y B (23%), rinovirus/enterovirus (16.5%), metaneumovirus (5.7%), VIP 1-4 (5.5%), influenza A y B (3.6%). En el INP se han registrado un promedio de 80 egresos mensuales de neumonía, siendo la población más afectada los niños menores de 5 años de edad.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Se incluyeron un total de 182 expedientes de pacientes menores o iguales a 18 años de edad con neumonía viral y panel viral positivo (tomado por personal del INP) durante su hospitalización. Se excluyeron los pacientes que no contaban con panel viral positivo, o que este no se hubiera tomado dentro de las instalaciones del Instituto. Se detallaron las características epidemiológicas, y coinfecciones virales; posteriormente por medidas de tendencia central se realizó el análisis de los resultados utilizando el paquete estadístico SPSS versión 21.

Resultados: Se analizó un total de 183 expedientes de pacientes quienes contaban con los criterios de inclusión. La edad media de los pacientes fue de 21+/- 6 meses; de los cuales el 57% (n=103) correspondían al sexo masculino mientras que 43% (n=79) sexo femenino. Los virus respiratorios se reportaron en el siguiente orden de frecuencia rinovirus/enterovirus 37.7%, VSR 19%, metaneumovirus 14.8%, influenza estacional (H1N1, H3N2, B) 14.8%, bocavirus 6%, VIP 1-4 5.4%, coronavirus 1.1% y adenovirus 1.1%; aquellos que se asociaron más frecuentemente a coinfección fueron rinovirus/enterovirus 62% (n=17) y VSR 30% (n= 12). El panel viral se reportó positivo con mayor frecuencia durante los meses de invierno y primavera y con menor frecuencia durante el verano y otoño.

Discusión: En el presente estudio demostró la frecuencia de los principales agentes virales detectados por prueba molecular en el INP, así como las coinfecciones virus – virus y la estacionalidad de los mismos. Estos resultados son similares a los que se reportan en la literatura internacional y nacional.

II. MARCO TEÓRICO

a. EPIDEMIOLOGIA NEUMONÍA DE LA COMUNIDAD

A nivel mundial la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y la gastroenteritis infecciosa son las dos principales causas de infección en niños menores de 5 años de edad.² La NAC se define como una infección aguda del tracto respiratorio inferior adquirida en la comunidad, que produce tos y dificultad respiratoria con evidencia radiológica de infiltrado pulmonar agudo.² Generalmente es de curso agudo, de origen primario, con huésped sin enfermedad subyacente y de transmisión directa de persona a persona.⁴

Actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima 156 millones de casos de NAC por año en menores de 5 años de edad. Veinte millones requirieron hospitalización, y de estos 935,000 fueron defunciones.^{2,4} En los países desarrollados se estima que la incidencia anual de neumonía es de 33 por cada 10,000 niños menores de 5 años y 14.5 por cada 10,000 niños de 0-16 años, estimándose un costo aproximado de 10 billones de dólares anuales.^{4,5,6} La Organización Panamericana de la Salud (OPS) reporta que las infecciones respiratorias abarcan un 40-60% del motivo de consulta en los centros de salud, especialmente en niños menores de 5 años.

En México según datos de la Secretaria de Salud el diagnóstico de neumonía se encuentra dentro de las 20 principales causas de morbilidad en todas las edades. Durante los últimos 10 años se ha registrado un promedio de 80,000 casos por año en menores de 19 años de edad, observando una tendencia a la disminución de los casos a partir de 2008, año posterior a la introducción de la vacuna 7 valente del *Streptococcus pneumoniae*.⁷

De acuerdo a los datos recolectados por archivo clínico hospitalario, en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) durante el periodo de 2005 a 2015, en pacientes de 1 mes a 18 años de edad, se han registrado un promedio de 80 egresos mensuales de neumonía según todas las causas, siendo la población más afectada los niños menores de 5 años.

b. NEUMONÍA DE LA COMUNIDAD DE ETIOLOGÍA VIRAL

Actualmente se registran 200 millones de casos anuales de NAC de etiología viral a nivel mundial, de los cuales 100 millones corresponden a niños y el resto corresponden a la población adulta.¹

En EUA actualmente se reporta que el 70% de las neumonías son de etiología viral siendo el virus sincitial respiratorio (VSR) el más frecuente.⁴ En un estudio multicéntrico publicado por la CDC en 2015, se incluyeron 2254 niños entre 1 y 17 años de edad con diagnóstico de neumonía. Dicho estudio logró identificar el patógeno en el 81% de los casos reportándose que el 61% corresponde a causas virales, 8% bacterianas y 7% coinfección (viral y bacteriana) y por frecuencia se reportaron los siguientes microorganismos: VSR (28%), rinovirus (27%), metaneumovirus (13%), adenovirus (11%) *Mycoplasma pneumoniae* (8%), VIP (7%), coronavirus (5%), *Streptococcus pneumoniae* (4%), *Staphylococcus aureus* (1%), y *Streptococcus pyogenes* (1%).⁵⁵

En México en el 2017 se publicó un estudio multicéntrico en el cual se menciona que el 81.6% de las NAC en pacientes pediátricos son de etiología viral, reportándose VSR A y B (23%), rinovirus/enterovirus (16.5%), metaneumovirus (5.7%), virus de parainfluenza (VIP) 1-4 (5.5%), influenza A y B (3.6%).² Es importante mencionar que la PCR-TR

multiplex no diferencia entre rinovirus y enterovirus, por lo que la incidencia de rinovirus puede estar sobreestimada.

En cuanto a las infecciones virales del total de los casos (n=322) se documentó coinfección en el 22% de los cuales 80.7% (n=251) presentó coinfección por dos agentes virales, 15.8% (n=49) tres agentes virales, 0.3% (n=1) cuatro agentes virales, y 3.2% cinco agentes virales (n=10). Las asociaciones virales que se presentaron con mayor frecuencia fueron enterovirus/rinovirus junto con VSR tipo A (29%), seguido de rinovirus/enterovirus más parainfluenza tipo 3 (6.4%), rinovirus/enterovirus más adenovirus (6.1%), rinovirus/enterovirus más metapneumovirus (5.8%), y VSR tipo A más adenovirus (5.1%); por lo que los virus que tienden a presentar con mayor frecuencia coinfección son rinovirus/enterovirus en un 52% y VSR tipo A en un 54%.³

c. PARAINFLUENZA

GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGIA

El virus de parainfluenza se descubrió a finales de los años 50. Pertenecen a la familia de los *paramixoviridae* los cuales causan infecciones de las vías respiratorias, superiores e inferiores. Son virus RNA de cadena simple en sentido negativo y codifican para 6 proteínas: nucleocapside (NP), fosfoproteína (P), proteína de matriz (M), glicoproteína de fusión (F), hemaglutinina-neuroaminidasa (HN), y RNA polimerasa.⁸

Dentro del género parainfluenza existen cinco serotipos patógenos para el humano. Los tipos 1, 2 y 3 causan infecciones graves de las vías respiratorias inferiores principalmente en lactantes y preescolares, mientras que el serotipo 4 origina infección de las vías respiratorias superiores en niños y adultos.⁸ Los serotipos 1 y 2 causan cuadros de laringotraqueobronquitis mientras que el serotipo 3 se asocia principalmente con cuadros de bronquiolitis.

Representa del 20 al 40% de los cuadros de bronquiolitis y neumonía en pacientes pediátricos. Las hospitalizaciones se deben principalmente al serotipo 3.^{13,14} En EUA es responsable de 30,000 hospitalizaciones pediátricas anuales.¹³ Se transmite por vía aérea a través de gotitas o fómites contaminados, y tiene un periodo de incubación de 4 a 5 días.⁸

En lactantes y preescolares suele producirse infección primaria, con reinfecciones a lo largo de la vida, lo que indica que la inmunidad es breve. Las reinfecciones provocan un cuadro más leve, lo que sugiere inmunidad parcial. Estudios demuestran que un 50% de los niños tienen serología positiva para el serotipo 3 durante el primer año de vida, mientras que los serotipos 1, 2 afectan con mayor frecuencia a preescolares. Las infecciones por virus parainfluenza 1 y 2 suelen aparecer en otoño; el serotipo 1 se presenta principalmente a principios del otoño, mientras que el serotipo 2 a finales del mismo, y el tipo 3 durante todo el año.⁵⁶

Las infecciones por parainfluenza son 4 veces más frecuentes en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LAL) comparado con otras neoplasias hematológicas. En los pacientes en quienes se realizó trasplante de médula ósea se incrementa el riesgo de neumonía grave y ventilación mecánica, aumentando la mortalidad hasta en un 30%.¹⁶ En un estudio retrospectivo realizado en un hospital pediátrico oncológico se

documentó que el virus de parainfluenza es el segundo virus que afecta a los pacientes con cáncer hematológico (leucemia y linfoma), siendo el más común el virus de la influenza.¹⁵

PATOGENIA

Infecta inicialmente las células epiteliales de la nariz y la orofaringe y posteriormente se disemina a las células ciliares y alveolares del epitelio bronquial. La replicación ocurre en las primeras 24 horas después de la infección, con picos de replicación viral entre el segundo y quinto día posterior al inicio de la misma. Se han detectado antígenos virales en el epitelio respiratorio en los primeros 5 días con disminución de los mismos durante el séptimo día, esto se debe a la activación del sistema inmune innato (linfocitos T CD8+, CD4+ y producción de interferón) y a la respuesta humoral con producción de anticuerpos (IgM, IgA e IgG) que ayudan a combatir y eliminar al virus. Se desarrollan anticuerpos contra todas las proteínas del virus, pero únicamente los anticuerpos contra la glicoproteína de fusión (F) y la hemaglutinina-neuroaminidasa (HN) son neutralizantes. La progresión a las vías respiratorias inferiores y severidad del cuadro depende de la tasa de replicación, carga viral, así como de la susceptibilidad genética del huésped.^{9,10} El virus se replica con rapidez, puede dar lugar a la formación de células gigantes y lisis celular. Rara vez produce viremia. El efecto citopático que se ha documentado invitro no es tan extenso como el que se presenta en otros virus que afectan las vías respiratorias.¹¹ En el 25% de los casos el virus se disemina a las vías respiratorias inferiores y la enfermedad puede evolucionar a una laringotraqueobronquitis grave en un 2-3% de los pacientes. Se ha documentado que el serotipo 3 presenta un aumento en la producción de IgE e IL-11 causando liberación de acetilcolina, lo que desencadena hiperreactividad intensa del epitelio bronquial.¹²

CUADRO CLÍNICO

Puede presentar sintomatología vías respiratorias superiores o inferiores. En un 50% de los casos se presenta sintomatología de vías aéreas superiores y se asocia a otitis media aguda (OMA) en un 30%-50% de los casos la cual puede ser causada por el mismo virus o por sobreinfección bacteriana. El 15% de los casos involucran a las vías respiratorias inferiores.

- **Vías aéreas superiores (IVAS):** Principalmente causa un cuadro de laringotraqueobronquitis (infección subglótica) que puede obstruir las vías respiratorias y causa tos seca-metálica o perruna, estridor, y está asociado a datos de dificultad respiratoria o insuficiencia respiratoria. El principal diagnóstico diferencial es la epiglotitis provocada por *Haemophilus influenzae*.

- **Vías aéreas inferiores (IVAI):** presencia de cuadros de bronquiolitis y neumonía, simulando una infección por VSR.

Puede asociarse a otras complicaciones no respiratorias como meningitis, miocarditis, pericarditis, Sd. de Guillan Barre y encefalomiелitis aguda; las cuales se presentan tanto en pacientes inmunocompetentes como en inmunosuprimidos.

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

Generalmente el diagnóstico es clínico, aunque como se mencionó previamente las manifestaciones pueden ser inespecíficas o similares a las causadas por otros virus respiratorios. Se aísla de muestras de lavados nasales y secreciones respiratorias. Crece bien en células de riñón de mono con formación de sincitios donde se identifican con técnicas de inmunofluorescencia. Las técnicas rápidas RT-PCR son el método de elección para detectar e identificar los virus parainfluenza en secreciones respiratorias. El tratamiento es sintomático (dexametasona y epinefrina racémica nebulizada), no se dispone de compuestos antivirales específicos. La vacunación con virus inactivados es ineficaz, posiblemente debido a la incapacidad de inducir anticuerpos locales e inmunidad celular adecuada. No existen vacunas atenuadas.

d. VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO

GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGIA

El VSR se aisló por primera vez en un chimpancé en 1956. Pertenecen a la familia *paramixoviridae* subfamilia *pneumovirus*, es un virus RNA de cadena simple en sentido negativo. En su envoltura se encuentran 3 glicoproteínas transmembranales:

- **Proteína G** la cual se encarga de la adhesión a la superficie y evasión inmune.
- **Proteína de fusión (F)** involucrada la entrada del virus a la célula a través de la envoltura viral con la membrana celular. Causante de la diseminación directa del virus por fusión de membranas celulares entre células infectadas y no infectadas produciendo sincitios en cultivos.
- **Proteína hidrofóbica menor (SH)** para formar canales de iones en capas bilipídicas e inhibir la señalización del TNF- α .

Existen 2 subtipos el A y el B. El subtipo A generalmente causa infecciones más severas que el B, aunque los dos suelen estar presentes durante los brotes. Se presentan con mayor frecuencia en los meses fríos principalmente de noviembre a abril con un pico durante los meses de enero y febrero.¹⁸ El periodo de incubación comprende de 4-5 días, y se transmite a través de secreciones (gotas) y fómites contaminados donde puede sobrevivir por varias horas. El contacto directo es la vía más frecuente de transmisión.¹⁷

Es considerada la principal causa de infección de vías respiratorias bajas a nivel mundial, reportándose una incidencia de 33.8 millones de casos en menores de cinco años, y 66,000 a 199,000 defunciones anuales. De todos los niños infectados el 25%-40% presenta afección de las vías respiratorias inferiores.⁸

Se hospitaliza aproximadamente a un 10% de los pacientes. En EUA se hospitalizan 95.000 niños por neumonía secundaria a VSR al año. Los prematuros, cardiopatas, o aquellos con enfermedad pulmonar crónica poseen un riesgo elevado de sufrir enfermedad grave. Es considerado el agente etiológico de la bronquiolitis. Se presenta como patógeno único 40%-45% de los casos reportados y como copatógeno en el 18%-20%. Cuando se presenta como copatógeno presenta 10 veces más riesgo de ingresar a la Unidad de Cuidados Intensivos.⁵⁶ Se realizó un meta-análisis en la población

pediátrica, el cual menciona que la tasa global (anual) de hospitalizaciones por VSR es de 4.4 por cada 1000 niños (95% IC 3.0-6.4), la tasa de hospitalización en menores de 6 meses es de 20 por cada 1000 niños (95%, IC 0.7-41.3) y en prematuros menores de 1 año es de 63.9 por cada 1000 prematuros (95% CI 37.5-109.7). En la base de datos “Kids Inpatient Database” del 2000 al 2009 se reportó que aproximadamente el 2% de los niños hospitalizados por bronquiolitis requirieron ventilación mecánica.

PATOGENIA

El VSR infecta y se replica en el epitelio de la nasofaringe y el epitelio bronquial, extendiéndose posteriormente a los neumocitos tipo 1 y 2 en los pulmones mediante la formación de sincitios o aspiración de secreciones, esto ocurre generalmente a los 3 días de iniciada la infección.²⁰ Dentro de los hallazgos anatomopatológicos se incluye necrosis de las células epiteliales, pérdida de los cilios con infiltrados de monocitos, neutrófilos y células T en el espacio intersticial, alveolar y vascular; lo que conlleva a un edema de la submucosa y adventicia causando alteraciones severas en la ventilación con atrapamiento de aire, aumento de la resistencia pulmonar, y aumento de las secreciones en la luz bronquial.²¹ La respuesta inmune tiene un papel muy importante, especialmente la producción de citocinas proinflamatorias como la IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha. Los niveles elevados de IL-6 se correlacionan con severidad de la enfermedad.²²

Los pacientes prematuros cuentan con inmadurez en la respuesta inmunológica:

- Respuesta inmune innata incluyendo al complemento.
- Respuesta inmune adaptativa (tanto celular como humoral). Presentan bajas reservas de precursores de granulocitos en la médula ósea, y disminución en la adhesión y migración de neutrófilos. Los anticuerpos maternos pasan de la madre al feto hasta la semana 32 de gestación, previo a esto los prematuros presentarán una profunda deficiencia de IgG.¹⁹

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas varían dependiendo de la edad del paciente, las comorbilidades y si se trata de una primoinfección o una infección secundaria. En los niños menores de 1 año se presentan primoinfecciones las cuales afectan las vías aéreas inferiores causando cuadros de bronquiolitis o neumonía, mientras que en niños mayores y adultos se presentan infecciones de vías aéreas superiores.²³ Clínicamente inician con un cuadro gripal que dura de 1-3 días acompañado de rinorrea, tos y fiebre <38.3°C y posteriormente presentan sibilancias, estertores, y datos de dificultad respiratoria en grados variables pudiendo llegar a la insuficiencia respiratoria e hipoxemia. Puede presentarse junto con datos de conjuntivitis, otitis media, y faringitis.²⁴ La radiografía de tórax generalmente muestra un patrón intersticial con datos de atrapamiento aéreo, pero puede consolidar hasta en un 10% de los casos. Generalmente se resuelve por completo a los 28 días de iniciada la infección en los pacientes que no presentan complicaciones agregadas. Las infecciones bacterianas secundarias son infrecuentes. En un estudio prospectivo donde se evaluaron 565 niños hospitalizados (menores de 3 años) con infección por VSR, se documentó que únicamente el 1.2% presentó infección bacteriana agregada, y 0.9% neumonía bacteriana.

Los pacientes inmunocomprometidos presentan aumento en la mortalidad y morbilidad con un mayor riesgo de presentar neumonía, falla respiratoria asociada a VSR. Se ha descrito en pacientes trasplantados de medula que la mortalidad asciende hasta un 70-100%.²⁵

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

Generalmente el diagnóstico es clínico, y epidemiológico, es importante interrogar a los familiares si alguien presentó un cuadro de IVAS o IVAI recientemente, aunque las manifestaciones pueden ser inespecíficas o similares a los causados por otros virus respiratorios.

Se aísla de muestras de lavados nasales, lavados broncoalveolares, o aspirados bronquiales en pacientes intubados. El estándar de oro es el aislamiento del virus en células epiteliales tipo 2 (HEp-2), e identificación de formación de sincitios. Los cultivos tisulares requieren varios días y la respuesta de anticuerpos puede desarrollarse en 2 semanas, esto no sería útil en pacientes pediátricos ya que existe paso de anticuerpos por parte de la madre. Las técnicas rápidas RT-PCR son un método rápido para la detección VSR, funcionan mediante la amplificación de secuencias del ácido nucleico del virus. El tratamiento suele ser de sostén, se puede utilizar solución salina hipertónica para la movilización de secreciones. El uso de broncodilatadores como el albuterol o el salbutamol ha demostrado que no mejora la saturación de oxígeno ni ayudan a la resolución de la enfermedad, tampoco acortan el tiempo de hospitalización.²⁶ La profilaxis con Palivizumab (anticuerpo monoclonal) se administra a pacientes seleccionados (cardiópatas, enfermedad pulmonar crónica) para reducir la incidencia de bronquiolitis y neumonía. Se recomienda el uso de profilaxis con Palivizumab en lactantes menores o iguales a 28 SDG menores de 12 meses de edad, neumopatas crónicos y pacientes con cardiopatías de alto flujo pulmonar, al inicio de la temporada de VSR y continuar con el mismo hasta el final de la temporada y en neonatos de 29-32 SDG menores de 6 meses de edad iniciar la profilaxis al iniciar la temporada y finalizar al terminar la temporada.⁵

e. INFLUENZA ESTACIONAL

GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGIA

El virus de la influenza pertenece a la familia de los *Orthomixoviridae*, sus miembros más importantes son los virus de influenza A, B, C. Fue descrita por primera vez en cerdos por Richard Schöpe en 1931, sin embargo, no fue hasta 1935 cuando Wendell Stanley estableció la verdadera naturaleza de los virus.

Son virus envueltos, tienen genoma RNA segmentado en sentido negativo en ocho segmentos que codifica 11 proteínas. El genoma RNA segmentado se asocia con la nucleoproteína y tres proteínas de polimerasa viral (PB1, PB2, y PA) en nucleocápside helicoidales que están rodeadas por la matriz proteica y la envoltura viral derivada de la membrana celular del huésped. Las partículas virales tienen en su superficie las proteínas hemaglutinina (HA), neuraminidasa (NA) las cuales determinan la nomenclatura del virus.

Se presenta en brotes anuales, generalmente en la temporada invernal, tiene un periodo de incubación de 1- 4 días (media 2 días), se transmite de persona a persona y mediante

fómites contaminados.²⁷ La tasa de ataque varía año con año, pero generalmente oscila 10-40%. La mortalidad (2004-2012) en niños <19 años en EUA es de 0.05 – 0.38 por cada 100,000 niños. La tasa anual de hospitalización es mayor en niños menores de 5 años (66 – 82 por cada 100,000) que en niños de 5 años a 17 años (10 - 17 por cada 100,000).

PATOGENIA

Inicialmente establece una infección local en las vías respiratorias superiores, destruyendo las células ciliadas y productoras de moco. La hemaglutinina es la responsable de la unión del virus a las terminaciones de oligosacáridos con contenido de ácido siálico de la superficie de las células epiteliales respiratorias durante las fases tempranas de la enfermedad. La neuraminidasa facilita la liberación de virus maduros de las células infectadas. La liberación del virus en la superficie apical de las células epiteliales y en el pulmón facilita diseminación intracelular. La infección puede provocar una descamación grave del epitelio bronquial o alveolar hasta dejar una única capa basal de células o alcanzar la membrana basal. Facilita la infección por agentes bacterianos. Es un potente inductor de interferón, los síntomas sistémicos se deben a la respuesta del interferón y de las citocinas inducidas por el virus. La producción del virus puede controlarse 4-6 días después de la infección, pero el daño tisular debido a la respuesta inflamatoria sistémica sigue su curso. La reparación del tejido dañado se inicia en un plazo de 3-5 días desde la aparición de los síntomas, aunque puede durar hasta 1 mes o más.

CUADRO CLÍNICO

La influenza tiene tres formas de presentación: influenza clásica o tradicional, influenza fulminante e influenza complicada.

- 1) Influenza clásica o tradicional:** Tras el periodo de incubación, inicia un pródromo de malestar general y cefalea que dura unas horas, el pródromo va seguido de fiebre 95% (> 39 grados - 50%), tos 77%, rinitis 78%, cefalea 26%, mialgias 7%. Otros hallazgos como laringotraqueobronquitis y otitis media ocurren con mayor frecuencia en niños (3 a 5%). Los síntomas pueden variar en intensidad dependiendo del serotipo de influenza, generalmente en niños sanos sin factores de riesgo presentan un cuadro el cual se autolimita en 1 semana y no requiere hospitalización, los niños con factores de riesgo presentan cuadros severos y se asocian a complicaciones. En neonatos, la influenza se puede manifestar únicamente por fiebre, apnea o como síndrome *sepsis-like*.
- 2) Influenza Fulminante:** se presenta como una neumonía viral primaria con una elevada tasa de mortalidad.
- 3) Influenza Complicada:** Es el resultado de una sobreinfección bacteriana, principalmente por *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Aparecen entre cuatro a 14 días después de la influenza clásica, una vez que los pacientes están en etapa de recuperación.

COMPLICACIONES:

Pueden presentarse las siguientes complicaciones:

- **Otitis media** hasta en un 10-50% de los casos, generalmente de tres a cuatro días después del inicio de los síntomas de la influenza.

- Afección al **SNC** como crisis convulsivas febriles (77%), meningitis aséptica (11%), y encefalitis postinfecciosa (3%), ataxia cerebelosa, mielitis transversa, y Guillan Barré.³²

- Afección **musculoesquelética**, la presencia de miositis es una complicación poco frecuente, con elevación significativa de la CPK, mioglobinuria la cual puede conducir a falla renal.³³ Se observa con mayor frecuencia en los casos de influenza B.³⁴

- Afección **cardiaca**, miocarditis y pericarditis se presenta rara vez en pacientes pediátricos. Se asocian con mayor frecuencia a influenza A H1N1, la evolución clínica puede ser severa y en ocasiones fulminante.³⁵

- **Neumonía**, generalmente se presenta en pacientes con factores de riesgo asociados, principalmente en niños menores de 2 años. En un estudio realizado en EUA del 2003 - 2010 en 10 diferentes estados, se determinó que 28% de los niños hospitalizados presentó neumonía (n=5.3 millones de niños).²⁸

La neumonía puede ser variable desde un curso leve hasta una neumonía severa y mortal principalmente cuando se asocia a infección bacteriana por *S. pneumoniae* y *S. aureus*.

Los hallazgos radiográficos son variables en la neumonía por influenza. En una revisión de 134 casos de influenza confirmados en niños < 4 años de edad, el 50% presentó en la RX infiltrado intersticial, 25% infiltrado alveolar y el resto infiltrado mixto (25%).²⁹ En los hallazgos de laboratorio la cuenta de leucocitos puede ser normal o estar disminuida, y elevarse conforme progresa la infección. Generalmente cuentas mayores de > 15,000 sugieren sobreinfección bacteriana.

Se pueden presentar otras complicaciones respiratorias desencadenadas por el virus, como es la exacerbación del asma, falla respiratoria, bronquitis, traqueobronquitis y coinfección bacteriana. En un estudio realizado en EUA en un total de 5.3 millones de niños hospitalizados por influenza (2003-2010) el 22% de los niños > 2 años que padecían asma presentaron exacerbación, 5% presentaron falla respiratoria y 2% coinfección bacteriana.²⁸

La coinfección bacteriana se debe principalmente a *S. pneumoniae* (35%) y *S. aureus* (28%); clínicamente se presenta como una neumonía grave con un curso fatal, se debe sospechar en aquellos pacientes quienes presentan fiebre después de los primeros 7 días después de la infección. En una revisión sistemática (2016) se determinó que la tasa de sobreinfección bacteriana en niños hospitalizados es del 26% y en UCI pediátrica representa el 50%.³⁰ La coinfección por *S. aureus* generalmente se presenta en pacientes sin complicaciones médicas previas, en ocasiones puede asociarse a Sd. de Choque Tóxico.

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico del paciente, así como en los factores epidemiológicos que lo rodean. El diagnóstico de laboratorio es independiente del inicio del tratamiento o profilaxis, y no debe esperar el resultado de ninguna prueba confirmatoria para el inicio del mismo. La prueba de elección es la PCR-RT la cual se puede realizar en secreciones respiratorias, LCR, músculo o tejidos y es capaz de diferenciar los serotipos. Los resultados se obtienen entre 1-8 horas depende de cada prueba. La prueba rápida (PCR-RT) se obtiene en 15 minutos y puede diferenciar entre influenza A y B, pero es incapaz de diferenciar entre subtipos. También se pueden utilizar pruebas de detección de antígenos (directa e indirecta) pero se necesita de personal experto para interpretar los resultados.³⁶

Se pueden utilizar dos clases de antivirales en los pacientes pediátricos: inhibidores de la neuraminidasa, y los derivados del adamantano, como la amantadina y rimantadina. Desde septiembre del 2009 más del 99% de las cepas de influenza son susceptibles a los inhibidores de la neuraminidasa, en comparación con la resistencia que presentan los adamantanos. Desde el 2005, todas las cepas de H3N2 en EUA son resistentes a los adamantanos, la influenza B es intrínsecamente resistente y H1N1 pandémica (2009) también lo es; presentando una resistencia de 100%, por lo que no deben utilizarse como tratamiento para la influenza estacional.

Los inhibidores de la neuraminidasa incluyen oseltamivir, zanamivir, peramivir, y laninamivir. Para pacientes pediátricos en EUA se encuentra disponibles: oseltamivir y zanamivir y en México el oseltamivir. El oseltamivir es efectivo para los virus A y B, se utiliza en pacientes > 2 semanas y para profilaxis > 1 año, aunque si puede llegar a utilizarse en pacientes menores en caso de ser necesario. En el 2007 se reportó un aumento significativo de la resistencia al oseltamivir asociada a una mutación específica causada por la sustitución de una histidina por una tirosina (H275Y) en la neuraminidasa entre los virus de influenza A H1N1; se documentó resistencia al oseltamivir en 1.3% pero no muestra resistencia a los otros inhibidores de la neuraminidasa. Los niños con influenza grave, complicada o con comorbilidades asociadas deben recibir tratamiento independiente de su estado de vacunación, así como los niños sanos en los que se considere tratamiento profiláctico. El tratamiento antiviral ha demostrado reducir la gravedad y la duración de la enfermedad particularmente si se utiliza en las primeras 48 horas después del inicio de la enfermedad. La duración del tratamiento terapéutico es de cinco días y se administra cada 12 horas, mientras que el tratamiento profiláctico se administra cada 24 horas, durante 10 días. La quimioprofilaxis con antivirales ha demostrado prevenir la enfermedad por influenza y está indicado en personas con comorbilidades o factores de riesgo para influenza grave y que estén en contacto en pacientes con influenza.³⁶

f. RINOVIRUS

GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGIA

Rinovirus pertenece a la familia de los *picornavirus*, mide aproximadamente 30 nanómetros (tamaño de un ribosoma). Está conformado por una cadena simple de RNA, tiene una cápside icosaédrica la cual contiene las proteínas virales VP1-VP4. Existen 60

copias de cada una de estas proteínas que se ensamblan en un icosaedro.³⁷ Se transmite mediante secreciones (gotitas de las vías respiratorias) o fómites contaminados y se deposita en la mucosa nasal después de inocularse por vía nasal o conjuntival. Puede permanecer en secreciones nasales de 5-7 días y hasta por 3 semanas en la nasofaringe.³⁸ Es el principal agente etiológico en los cuadros de resfriado común y existen más de 100 serotipos diferentes. En promedio un adulto experimenta de 2 o 3 cuadros anuales, mientras que un niño 8-12 cuadros por año.⁴⁵ Pueden causar infecciones de vías respiratorias inferiores como bronquiolitis y neumonía. Se demostró en un estudio de vigilancia donde evaluaron 2,259 adultos y 2,222 niños con neumonía adquirida en la comunidad (NAC), se encontró que rinovirus fue el principal agente aislado en los hisopados de nasofaringe y orofaringe. Estos estudios no determinan si rinovirus fue el causante de la neumonía.⁴³

PATOGENIA

Inicialmente el virus se aloja en el epitelio de la mucosa nasal independientemente de la vía de inoculación se adhiere a moléculas de adhesión (ICAM-1) la cuales se expresan generalmente en células epiteliales de la nasofaringe y adenoides. Una vez que el virus se une a los receptores ICAM-1, entra a la célula y desencadena una serie de procesos intracelulares los cuales causan la liberación de citocinas (vía NF-Kb) y péptidos vasoactivos:

- La liberación de IL-8 promueve la expresión de receptores celulares para polimorfonucleares (PMN), así como quimotaxis de los mismos y de linfocitos T a nivel nasal, causando un rápido aumento en la producción de secreciones y congestión.⁴⁰
- Bradicinina (péptidos vasoactivos), se produce a nivel de la mucosa y la submucosa de los pacientes con infección sintomática por rinovirus, causando rinitis, obstrucción nasal y faringitis.³⁹

Es importante mencionar que existe una discrepancia entre la duración del cuadro clínico y la eliminación del virus del organismo, ya que los síntomas respiratorios duran por lo general entre 5-7 días, pero el virus continúa siendo detectado hasta la segunda y tercera semana de iniciada la infección, coincidiendo con la aparición de los anticuerpos. Se desconoce a que se deba esta discrepancia; una posibilidad es que debido a que las células infectadas mueren (apoptosis) y se eliminan al inicio de la infección se evita la propagación hacia otras células de la nasofaringe, controlándose de esta manera la diseminación y progresión de la infección.⁴⁶

CUADRO CLÍNICO

La infección puede ser asintomática o sintomática y las manifestaciones clínicas y duración del cuadro varían de acuerdo a la edad del paciente:

- Los pacientes pediátricos generalmente presentan cuadros sintomáticos con presencia de fiebre, rinorrea, congestión nasal, tos y dolor faríngeo, y una mayor duración del cuadro. El 70% de los niños persisten sintomáticos a los 10 días, mientras que solo el

20% de los adultos persiste con sintomatología.⁴² Esto se debe posiblemente a la adquisición de anticuerpos o a una mayor expresión de receptores ICAM-1 celulares.⁴¹

- Niños mayores y adultos presentan síntomas de resfriado común, pero de menor intensidad y duración que en los niños menores. El cuadro dura aproximadamente de 5-7 días.

- En pacientes asmáticos se ha demostrado que el 50% de las exacerbaciones se deben a infecciones virales siendo el principal causante el rinovirus.⁴⁷ Se cree que esto se debe a una disminución en la apoptosis celular lo que favorece la replicación viral hasta 8 veces más, comparado con pacientes no asmáticos. La apoptosis celular está regulada por la producción de interferón. En los pacientes asmáticos la producción del interferón-beta es deficiente en las células del epitelio bronquial durante la infección por rinovirus por lo que se reduce la apoptosis.⁴⁷

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

El rinovirus aparece principalmente en las secreciones respiratorias de las VRS y su concentración es máxima en los líquidos nasales. Para el aislamiento viral principalmente se utilizan pruebas moleculares como la RT-PCR esta se ha convertido en la herramienta estándar para detección del rinovirus en las muestras clínicas ya que es más sensible más rápida y fácil de realizar que el aislamiento tradicional del virus mediante cultivos. La RT-PCR cuenta con varios tramos cortos en su secuencia de RNA que están conservados en los 100 serotipo, por lo que los cebadores de la están basados en estas secuencias.

El tratamiento para la infección por rinovirus es similar para todas las causas de resfriado común, utilizándose únicamente tratamiento sintomático. Se han realizado diferentes protocolos de investigación para la posible introducción de antivirales o nuevos fármacos que disminuyan o bloquen los síntomas del rinovirus, pero hasta el momento no se cuenta con la suficiente evidencia.⁷⁴

g. ADENOVIRUS

GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGIA

Los adenovirus humanos son una causa frecuente de infección de vías respiratorias y con menor frecuencia puede causar infecciones gastrointestinales, oftalmológicas, genitourinarias y neurológicas. Se han convertido en patógenos oportunistas en pacientes inmunosuprimidos postransplantados de órganos sólidos y de células progenitoras hematopoyéticas.

Pertenece a la familia *Adenoviridae*, cuenta con una doble cadena DNA, la cual se encuentra rodeada por una cápside icosaédrica conformada por 252 capsómeros de los cuales 240 son hexones y 12 son pentones. Los pentones se localizan en cada uno de los vértices y del centro protruye una glicoproteína denominada fibra. La fibra se encuentra adherida de forma no covalente al icosaedro mediante una proteína llamada Base de Penton, la cual media la internalización del virus en la célula humana.

Con técnicas moleculares se han logrado identificar alrededor de 50 serotipos distribuidos en 6 grupos (A-F) basados en su habilidad para la aglutinación, y

propiedades biológicas (tabla 1). Cuentan con una distribución mundial y se presentan durante todo el año, con un repunte durante los meses de verano. Principalmente se transmite por vía fecal oral, gotitas, y fómites contaminados. Se puede transmitir de forma vertical al feto o durante el parto.⁴⁹ No existe reacción cruzada entre los diferentes serotipos.

TABLA 1 ADENOVIRUS Y SUS PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS

SUBGRUPO	SEROTIPOS	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
A	31	Gastroenteritis en pacientes pediátricos
B	3,7,21 11,34,35 14	Infección VRS, neumonía, faringo-conjuntivitis. Cistitis hemorrágica, nefritis intersticial. Neumonía
C	1,2,5	Infección VRS, neumonía, hepatitis
D	8,19,37	Queratoconjuntivitis epidémica
E	4	Infección VRS, neumonía
F	40,41	Gastroenteritis en pacientes pediátricos

PATOGENIA

Está relacionada con los diferentes serotipos del virus, ya que presentan diferente tropismo celular.

Los grupos A, C, E y F se unen al receptor coxsackievirus (CAR) la cual se expresa abundantemente en corazón, páncreas, sistema nervioso central y periférico, pulmón, intestino, próstata y testículo; mientras que los adenovirus del grupo B y D se unen a las proteínas CD46,

CD80, CD86, ácido siálico, y proteoglicanos. Una vez que el virus se une a su receptor celular se internaliza en la célula mediante endocitosis. La endocitosis están mediada por la proteína viral de Penton y las integrinas celulares. Al ingresar a la célula la cápside viral sufre cambios conformacionales liberándose su contenido en el citoplasma para ser transportado al núcleo donde se activa la transcripción viral. Cuenta con diferentes genes (E1B, E2, E3 y E4) los cuales codifican para proteínas reguladoras. El gen E3 codifica para diferentes proteínas que modulan la respuesta inmunológica del huésped, como es la inhibición de la expresión de los receptores de histocompatibilidad clase I, y del factor de necrosis tumoral (TNF). En un plazo de horas tras el inicio de la infección, se inicia la síntesis de DNA viral, seguida por la producción de proteínas virales estructurales codificadas por lo genes tardíos. Se ensamblan nuevos viriones en el núcleo de las células infectadas y son liberados por la lisis celular.⁵⁸ Se ha demostrado que la infección puede persistir como una infección latente durante años después de una infección aguda inicial, aunque se desconocen los mecanismos establecidos para esta fase de la infección.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas varían de acuerdo al huésped, serotipo del virus y la edad del paciente.⁵¹

AFECCIÓN RESPIRATORIA: En los niños el adenovirus causa alrededor del 5% de las infecciones respiratorias superiores y el 10% de las neumonías. La infección del tracto respiratorio superior se presenta como faringitis leve o traqueítis acompañada de rinorrea, principalmente causada principalmente por los serotipos 1, 2, 5 y 6 acompañada de otras manifestaciones sistémicas como fiebre, malestar general, cefalea, mialgias, y dolor abdominal. La amigdalitis exudativa y las adenopatías cervicales pueden estar presentes y ser indistinguible de la enfermedad por estreptococo del grupo A. En niños menores de un año la otitis media puede ser una presentación habitual. El cuadro tiene una duración de 5-7 días, aunque pueden persistir hasta por 2 semanas.⁵² La neumonía se asocia principalmente con los siguientes serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 7, 14, 21, y 35; y la neumonía severa y/o complicada principalmente a los serotipos del grupo B: 3, 7, 14, 21. Es más severa en neonatos y preescolares, sobre todo en aquellos pacientes con comorbilidades asociadas. Se asocia a manifestaciones extrapulmonares como diarrea y vómito; con menor frecuencia a meningoencefalitis, hepatitis, miocarditis, nefritis, neutropenia, y CID.⁵³ Se ha reportado una alta incidencia de secuelas posterior a una neumonía (55%) como bronquiectasias y bronquiolitis obliterante.⁵⁴

AFECCIÓN OCULAR:

1. **Síndrome Faringo-conjuntival:** es un síndrome común el cual consiste en conjuntivitis folicular benigna, fiebre, faringitis, y adenitis cervical, cuya causa son generalmente los adenovirus de serotipos 3, 7. La conjuntivitis palpebral y bulbar suele ser el único hallazgo y suele ser bilateral. Es una enfermedad común en los niños, se ha asociado con brotes en los campamentos infantiles de verano, piscinas y lagos. Suele ser leve y autolimitada.
2. **Queratoconjuntivitis Epidémica:** es una enfermedad más grave, los pacientes presentan una conjuntivitis unilateral o bilateral seguida de infiltrados corneales los cuales son dolorosos y pueden causar visión borrosa. La linfadenopatía preauricular prominente es común. Suele ser autolimitada y tarda hasta un mes en curarse asocia a una morbilidad significativa; es muy contagiosa y se han documentado brotes en escuelas, bases militares y plantas hospitalarias.

AFECCIÓN DEL TRACTO DIGESTIVO: Causa una diarrea acuosa que dura de 8-12 días, acompañada de fiebre y vómitos. En los niños pequeños alrededor del 2-5% de las enfermedades diarreicas agudas se deben a los adenovirus 40 o 41, los cuales también se asocian a adenitis mesentérica, pudiendo causar invaginación intestinal.

AFECCIÓN DEL TRACTO GENITOURINARIO: en los niños puede causar cistitis hemorrágica aguda, la cual es una enfermedad benigna y autolimitada. Los pacientes presentan hematuria macroscópica con una duración media de 3 días si fiebre ni inestabilidad hemodinámica. La hematuria microscópica y la disuria pueden persistir varios días más. Las pruebas de función renal se mantienen normales, siendo los adenovirus 11 y 21 los que se aíslan con mayor frecuencia. Se han descrito casos de

cistitis hemorrágica y nefritis tubulointersticial, ya sea como síndromes aislados o como parte de una enfermedad diseminada en receptores de trasplante renal y de células progenitoras, causada por los serotipos 11, 34 y 35.

AFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: Se ha asociado a casos esporádicos de meningitis y meningoencefalitis, ya sea como manifestación primaria o como complicación de una infección sistémica o respiratoria. Con más frecuencia la meningoencefalitis se ha descrito como una complicación de una neumonía grave principalmente por el serotipo 7. El recuento de células del LCR y la bioquímica son variables en estos casos.

AFECCIÓN CARDIACA: Se ha descrito en varias series de pacientes con miocarditis aguda en niños, basada en la detección del virus por PCR en tejido cardiaco. En un estudio el cual incluyó a niños y adultos la PCR para adenovirus en muestras de tejido cardiaco fue positiva para el 23% de pacientes con miocarditis, el 12% para pacientes con miocardiopatía dilatada y en ninguno de los pacientes del grupo control lo que sugiere que el adenovirus puede ser causa común de miocarditis.⁵⁹

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

La mayoría de las infecciones por adenovirus en pacientes inmunocompetentes son leves y autolimitadas, no se suele buscar el diagnóstico de forma sistemática. Los métodos tradicionales para determinar la infección por adenovirus son el cultivo viral, análisis específicos de antígeno, serologías, y PCR. La detección de ADN adenoviral se ha convertido en un método cada vez más atractivo para el diagnóstico, la identificación del serotipo y la cuantificación del virus en muestras clínicas, como tejidos fijado, suero y sangre. Los virus pueden recuperarse a partir de un frotis o aspirados nasofaríngeos, raspado conjuntival, heces o hisopos rectales, orina, LCR y tejidos.

En la actualidad no hay fármacos antivirales aprobados para el tratamiento de infecciones por adenovirus. La eliminación de la infección de adenovirus en pacientes postransplante de células hematopoyéticas y de órgano sólido suele asociarse a la reconstitución inmunológica, en especial con la mejora del recuento absoluto de linfocitos y de la subpoblación T CD4; pero en algunos casos se puede iniciar manejo con antivirales como el cidofovir. Es importante valorar el riesgo beneficio previo al tratamiento, debido a los efectos tóxicos que se han reportado.

El **cidofovir** tiene una buena actividad in vitro e in vivo contra los adenovirus, ya que se ha demostrado en múltiples estudios una reducción significativa de la carga viral, mejoría clínica y disminución en la mortalidad de los pacientes inmunosuprimidos,^{75,76} su principal limitante es la nefrotoxicidad que provoca. El **brincidofovir** (CMX001) es un nuevo fármaco complejo lipídico el cual se encuentra actualmente en fase experimental, ha mostrado resultados favorables en pacientes gravemente inmunocomprometidos por lo que pudiera ser una nueva opción en un futuro. Existen reportes acerca del uso de gammaglobulina hiperinmune o específica, así como transferencia de linfocitos T las cuales también han mostrado resultados favorables.⁷⁷

h. METAPNEUMOVIRUS HUMANO

GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGIA

El metaneumovirus humano (MPVh) es un patógeno respiratorio descrito por primera vez en el 2001, por investigadores holandeses. Es un virus ARN no segmentado, monocatenario el cual pertenece a la familia *Paramyxoviridae*, subfamilia *Pneumovirinae*, y al género *Metaneumovirus*. Las partículas son pleomorfas, esféricas y filamentosas con una envoltura lipídica y prolongaciones en la superficie. Está conformado por ocho genes los cuales codifican al menos para nueve proteínas que engloban la nucleoproteína (N), fosfoproteína (P), proteína de matriz (M), proteína de fusión (F), factor de elongación de la transcripción (M2-1), factor regulador de la síntesis de ARN (M2-2), proteína hidrofóbica pequeña (SH), proteína de unión (G), y subunidad mayor de la polimerasa (L). La ausencia de los genes *NS1* y *NS2* es una diferencia notable entre el MPVh y el VSR. Se han observado variaciones genéticas entre las distintas cepas de MPVh, que se agrupan en dos genotipos (A y B) y cuatro subgrupos con dos sublinajes (A1, A2a, A2b, B1 y B2).

Existen datos contradictorios sobre la gravedad de la enfermedad y el papel del genotipo, aunque actualmente la mayor parte de la evidencia indica que la gravedad de la enfermedad asociada al MPVh A es similar a infección por MPVh B.⁶⁴

El MPVh es un patógeno ubicuo que afecta a todos los grupos de edad. Los análisis serológicos demuestran que la infección por MPVh tienen una distribución casi universal a los 5 años de edad y que ha estado circulando sin ser detectado durante 50 años. En un estudio realizado en Holanda muestra que a los dos años de edad cerca del 50% de los niños son seropositivos para el MPVh, mientras que a los 5 años alcanzan un 100%. En zonas templadas el virus circula de forma preferente a finales del invierno y durante los primeros meses de primavera, junto con otros patógenos respiratorios. Dentro de los factores de riesgo para desarrollar enfermedad grave se encuentran la prematuridad, el reflujo gastroesofágico, así como las enfermedades pulmonares y cardíacas de base.

PATOGENIA

La transmisión se produce por contacto directo con secreciones infectadas, a través de fómites contaminados o aerosoles. La excreción del MPVh puede durar hasta 3 semanas en niños con primoinfección. Se ha demostrado que la infección se localiza en las células epiteliales bronquiolares y alveolares de tipo 2, replicándose con eficacia en las vías respiratorias superiores e inferiores, con un pico de los títulos virales entre los días 3 y 5. La infección pulmonar se caracteriza por inflamación alveolar e intersticial. El virus MPVh provoca una respuesta intensa de interferón alfa (INF-alfa) e INF- gamma y una inducción débil de interleucina-1 (IL-1), IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). Esto principalmente debido a la falta de proteínas no estructurales que suprimen la respuesta de INF tipo 1 a diferencia de la infección de VSR en donde se suprimen a causa de las proteínas estructurales. Las muestras de lavado broncoalveolar de niños infectados por MPVh revelan cambios degenerativos epiteliales, inclusiones citoplasmáticas eosinófilas y células gigantes multinucleadas.⁶⁰

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de la infección por el MPVh son similares a las de VSR. Oscilan desde una infección de vías áreas superiores leve a una bronquiolitis o neumonía grave que precise ventilación mecánica. Como ocurre con la mayoría de los virus respiratorios el cuadro clínico no es específico y sus síntomas principales son fiebre, tos y rinorrea.

En los niños menores de dos años con infección MPVh presentan fiebre, rinorrea y tos. La fiebre es más frecuente que en el caso de VSR, así como las crisis convulsivas febriles, solo el 3.1% de los pacientes con VSR presentaron crisis convulsivas febriles frente a un 16% de los afectados MPVh.⁶¹ Es frecuente la presencia de sibilancias, que afecta del 22-83% de los pacientes según el grupo de edad estudiado. En los menores de 3 años la otitis media aguda se ha documentado hasta en un 60% de los niños infectados por MPVh, y el DNA del MPVh puede detectarse en el líquido del oído medio en algunos casos. Otros síntomas menos frecuentes son la erupción cutánea maculopapular en el tronco y la diarrea.⁶¹ En pocas ocasiones la encefalitis se ha atribuido a la infección por MPVh.⁶² Los hallazgos de laboratorio son relativamente inespecíficos y se ha descrito la presencia de linfopenia y valores elevados de transaminasas hepáticas.

Los hallazgos radiográficos son anómalos en el 26-53% de los niños hospitalizados.⁶¹ Se presenta engrosamiento peribronquial, infiltrados parahiliares, opacidades parchadas, e hiperinsuflación son similares a las que se encuentran en la infección por VSR. La consolidación lobular se ha descrito solo en raras ocasiones y generalmente se debe a complicaciones bacterianas. Los diagnósticos clínicos más frecuentes entre los niños ingresados con infección por MPVh son bronquiolitis (47-84%), asma (11-25%), y neumonía (11-17%), con una estancia media hospitalaria de 3-5 días.

TABLA 2 Principales síntomas en las infecciones virales causadas por metaneumovirus, VSR, influenza A

	MPV (%)	VSR (%)	Gripe A (%)
Fiebre	52-80	47-57	78-81
Tos	90-100	99	96
Rinorrea	88-92	91	84
Tiraje costal	65-92	95	82
Sibilancias	22-83	23-65	5-57
Lagrimo	25	32	31
Diarrea	8-17	17	9-27
Vómito	10-25	8	10

Debido a la estacionalidad invernal del MPVh es común la coinfección con otros patógenos respiratorios. La infección doble por VSR y MPVh es más grave que cualquiera de ellos por separado. En un estudio de niños menores de 2 años, la coinfección por MPVh y VSR se asoció a un aumento de 10 veces del riesgo relativo para la ventilación mecánica.⁶⁶

INMUNOSUPRIMIDOS

La infección por MPVh provoca cuadros clínicos graves y neumonía en pacientes inmunosuprimidos, al igual que sucede con otros virus respiratorios frecuentes. La mayoría de los casos mortales corresponde a pacientes que recibieron quimioterapia o eran receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) o trasplante de órganos sólidos. En una publicación de cinco receptores de TCPH infectados por MPVh, cuatro desarrollaron insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva y tuvieron un cuadro similar al choque séptico con hemorragia pulmonar.

Los niños infectados por el VIH, el MPVh se ha asociado a tasas mayores de complicaciones bacterianas y mortalidad en comparación con niños no infectados por el VIH.⁶⁷

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

Para su diagnóstico se utilizan en la actualidad cuatro métodos:

- **CULTIVOS VIRALES:** los cuales deben observarse durante 21 días para detectar el efecto citopático característico, el cual consiste en la aparición de células redondas, pequeñas y granulares sin grandes sincitios, las cuales se observan después de 17 días, (intervalo de 3 a 23 días). Para confirmar se requiere realizar inmunofluorescencia (IFA) que identifique antígenos específicos.
- **ANÁLISIS DE INMUNOFLUORESCENCIA (IFA):** es útil en laboratorios donde carecen infraestructura para diagnóstico molecular. El 85% de las muestras positivas para RT-PCR fueron positivas con IFA. En niños mayores puede ser poco sensible debido a la baja carga viral en secreciones.
- **REACCIÓN EN CADENA DE POLIMERASA- TRANSCRIPTASA INVERSA:** Es la prueba de elección para el diagnóstico de MPVh. Las proteínas F, N, M y L se han utilizado con éxito tanto en la PCR anidada como en la de ciclo único. La técnica de PCR-TR utilizando cebadores para los genes L y N parece ser la más sensible. Actualmente no existe un “gold standard” para el diagnóstico de MPVh, la infección puede confirmarse por la amplificación de dos productos génicos diferentes. Actualmente la detección del MPVh se ha incorporado en varios análisis de PCR múltiple comercializados que detectan grupos de virus respiratorios habituales.
- **SEROLOGÍA:** Debido a que la tasa de seroconversión es casi del 100% a los 5 años de edad, es necesario un incremento de cuatro veces los títulos de anticuerpos. Se realiza mediante EIA que utiliza como antígeno un lisado de virus completos de las cepas representativas de los dos grupos genotípicos principales. Las respuestas de anticuerpos presentan reacción cruzada, por lo que no es posible la genotipificación mediante el empleo exclusivo de estas técnicas serológicas.

El tratamiento es sólo sintomático ya que actualmente no se dispone de antivirales ni anticuerpos para su tratamiento o prevención específicos. Se ha utilizado ribavirina y la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en pacientes graves o inmunosuprimidos. Sin

embargo, no se dispone de evidencia suficiente en ensayos clínicos controlados. En la actualidad no se dispone de ninguna vacuna para la prevención del MPVh. La reinfección se produce durante toda la vida, a pesar del desarrollo de anticuerpos.

i. CORONAVIRUS

GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGIA

La familia Coronaviridae consta de dos géneros, los *Coronavirus* (CoV) y los *Torovirus*. Los coronavirus son patógenos respiratorios en el ser humano, son virus RNA de 30 kb de longitud en sentido positivo monocatenario. Este virus tiene el RNA más largo codificado conocido, y se dividen en tres grupos:

- a. **GRUPO 1:** comprende el coronavirus humano 229E (HCoV-229E) y varios coronavirus animales.
- b. **GRUPO 2:** HoV-OC43 y coronavirus animales.
- c. **GRUPO 3:** consta solo de coronavirus de aves relacionados con el virus de la bronquitis infecciosa.

Existe evidencia de infección por CoV en todo el mundo, estas son más frecuentes en invierno y primavera. La cepa HCoV-229E tiende a ser epidémica en todo el territorio de EUA, mientras que HCoV-OC43 aparece en brotes localizados. No se han realizado estudios similares con los virus NL63, y HKU1, pero los datos disponibles indican que la incidencia es muy variable de un año a otro en las distintas localizaciones. La reinfección es frecuente y puede deberse al rápido descenso de la concentración de anticuerpos tras la infección.⁷⁰ Durante el 2002-2003, apareció una enfermedad nueva, el síndrome respiratorio agudo grave (SARG) atribuida a un nuevo coronavirus SARG-CoV. El brote se originó en China y se expandió a todo el mundo; probablemente por la transmisión desde un mamífero pequeño (civeta del Himalaya) al ser humano. Es probable que estos animales, enjaulados y sacrificados en mercados de comida exótica fueran los huéspedes intermediarios de un virus procedente de los murciélagos de herradura chinos.⁶⁸

PATOGENIA

Los CoV respiratorios se replican en células epiteliales ciliadas de la nasofaringe produciendo una degeneración directa de las células ciliadas y una liberación intensa de citocinas. Ingresan a la célula mediante receptores, los más conocidos son aminopeptidasa-N para la cepa HCoV-229E y la enzima convertidora de angiotensina II para el NL63. Una vez que el virus ingresa a la célula se desarrolla exclusivamente en el citoplasma de las células infectadas. Codifica para una poliproteína grande que se escinde por proteasas propias del virus para formar varias proteínas no estructurales: RNA polimerasa dependiente de RNA, una ATPasa/helicasa además de 4-5 proteínas estructurales entrelazadas, con un número variable de proteínas no estructurales y menores. Las mutaciones son frecuentes principalmente porque la RNA polimerasa dependiente de RNA carece de capacidad de corrección. Su gemación se produce a vesículas citoplásmicas procedentes de las membranas del retículo endoplásmico pre-Golgi. Estas vesículas cargadas de virus son expulsadas a continuación por vía exofítica.

Tienen capacidad de recombinación genética si dos virus infectan la misma célula al mismo tiempo.

CUADRO CLÍNICO

Todas las cepas pueden causar neumonía y bronquiolitis en lactantes, otitis, reagudizaciones del asma, neumonía en pacientes sanos y en inmunocomprometidos. Se han detectado HCoV en personas asintomáticas de todas las edades y cuando se asocian a enfermedad también suelen acompañarse de otros patógenos respiratorios.

Particularidades de los HCoV:

SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE (SARG): En la mayoría de los casos el principal síntoma es la fiebre acompañado de cefalea, mialgias y malestar general; pocos días o hasta una semana después presentan tos no productiva la cual puede progresar hasta disnea. El 25% de los pacientes presentan diarrea y el 25% puede evolucionar hasta una neumonía grave. No suele haber síntomas respiratorios superiores como rinorrea y dolor de garganta. En algunos casos, el deterioro clínico aparece en la segunda semana de la enfermedad, cuando disminuye la concentración del virus, lo que hace pensar que la enfermedad esta mediada en parte por el sistema inmunológico.⁷² La mortalidad global es del 12% y es más alta en pacientes adultos y ancianos mientras que la enfermedad pediátrica es más leve, aunque las características son muy similares. La enfermedad en el embarazo puede ser muy grave con elevada mortalidad tanto para la madre como para el feto. No se produce transmisión congénita.⁷³

La radiografía de tórax generalmente presenta anomalías y se observa una opacificación en vidrio esmerilado con/sin datos de consolidación. La biometría hemática presenta linfopenia con cifras normales o bajas de neutrófilos. De forma paradójica, la neutrofilia se asocia a un peor pronóstico. El descenso del número de linfocitos en la sangre es más pronunciado para los linfocitos T CD4+ pero puede afectar todos los fenotipos de linfocitos T como CD3+ y CD8+. Presentan un aumento significativo de creatinina (CPK), lactato deshidrogenasa (LDH).

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

Los HCoV crecen en cultivo tisular directamente a partir de muestras clínicas, y se pueden detectar mediante pruebas serológicas con detección de anticuerpos IgM dentro de un periodo limitado e IgG los cuales aparecen a los 10 días (inmunofluorescencia), pero el diagnóstico idealmente se realiza con técnicas moleculares. Se han creado sistemas de reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (TR-PCR) mediante el uso de distintos cebadores y detectores, detectándose el virus en las vías respiratorias superior e inferior, sangre, heces y orina. Los virus se detectan con mayor frecuencia en la segunda semana de enfermedad.

Actualmente no existe un tratamiento específico. Cuando se documentó la epidemia por SRAG-CoV se trató a los pacientes con corticoides y ribavirina oral e intravenosa. Actualmente se sabe que la ribavirina tiene escasa eficacia frente a este virus. Algunos inhibidores de la proteasa como lopinavir/ritonavir tienen actividad frente a SRAG-CoV in vitro; pero no existen estudios concluyentes en la actualidad.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel mundial la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y la gastroenteritis infecciosa son las dos principales causas de infección en niños menores de 5 años de edad.² La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima 156 millones de casos de NAC por año en menores de 5 años de edad; veinte millones requirieron hospitalización, y de estos 935,000 fueron defunciones. El 70% de los casos reportados corresponden a etiología viral. En México se publicó un estudio multicéntrico el cual menciona que el 81.6% de las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) son de etiología viral reportándose con el siguiente orden de frecuencia: virus sincitial respiratorio (VSR) A y B (23%), rinovirus/enterovirus (16.5%), metaneumovirus (5.7%), virus parainfluenza (VPI) 1-4 (5.5%), influenza A y B (3.6%), así como las principales coinfecciones virus-virus las cuales se reportan en el 22% de los casos.⁴ Actualmente no hay estudios en el INP que demuestren la epidemiología y coinfecciones virus-virus de los principales agentes reportados en el panel viral. En el Instituto contamos con el sistema Multiplex-Luminex (PCR-TR) la cual detecta ácidos nucleicos utilizando sondas específicas unidas a microesferas del equipo para 16 blancos virales; determinando de este modo la etiología, prevalencia y coinfecciones de los virus circulantes y estacionalidad de los mismos.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características epidemiológicas de los agentes virales en las neumonías confirmadas mediante PCR-TR en pacientes hospitalizados en el INP, durante el periodo comprendido entre el 2012-2016?

IV. JUSTIFICACIÓN

El propósito de este estudio es contabilizar la frecuencia de casos de neumonía viral en los expedientes de pacientes atendidos en el INP con reporte molecular positivo para los virus respiratorios causantes de neumonía en el periodo 2012-2016. La importancia del estudio es su utilidad epidemiológica para la determinación de los principales agentes virales causantes de neumonía así como su frecuencia, estacionalidad, además de las principales coinfecciones virales.

V. OBJETIVOS

a. Objetivo General

Estimar la frecuencia de neumonías virales en niños hospitalizados con panel viral positivo en el Instituto Nacional de Pediatría del 2012-2016.

b. Objetivos específicos

- Describir las características epidemiológicas y estacionalidad de los virus respiratorios que circulan en INP.
- Determinar la frecuencia de coinfecciones virus-virus en las neumonías virales así como los principales agentes implicados, y combinaciones más frecuentes.

VI. METODOLOGÍA

a. Diseño del estudio

Observacional, descriptivo, retrospectivo.

b. Población elegible

Expedientes de pacientes con diagnóstico de neumonía viral atendidos en el INP en el periodo 2012-2016.

c. Criterios de inclusión

- Edad entre 1 mes y 19 años.
- Cualquier sexo
- Expedientes de pacientes que tengan diagnóstico de neumonía viral confirmado por panel viral tomado por el personal de salud del INP.

d. Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cuenten con aislamiento viral confirmado por panel viral.
- Pacientes quienes cuenten con panel viral positivo, el cual no se haya tomado y procesado dentro del INP.

e. Tamaño de la muestra

Al ser un estudio descriptivo se incluirán a todos los expedientes de los pacientes que cumplan criterios de selección.

f. Procedimiento

Se describe en la tabla 1: Operacionalización de las variables (Anexo 1).

VII. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para alcanzar los objetivos propuestos se contabilizarán el total de casos de neumonía atendidos que cumplan los criterios de inclusión, detallando sus características epidemiológicas, y coinfecciones virus-virus; posteriormente por medidas de tendencia central se realizará el análisis de los resultados para reflejarlos en tablas y gráficos utilizando el paquete estadístico SPSS versión 21.

VIII. RESULTADOS

Se analizó un total de 183 expedientes de pacientes menores o iguales de 18 años de edad con neumonía viral, todos contaban con un panel de virus respiratorios positivo. El 100% de las muestras se tomaron por personal del INP y se procesaron en el laboratorio de virología de la institución mediante una PCR-TR. La edad media de los pacientes fue de 21+/- 6 meses presentandose el mayor número de casos en pacientes de 1 mes de edad 11.5% (n=21), seguido por los pacientes de 12 meses de edad 7.7% (n=14), y los pacientes de 6 meses de edad 7.1% (n=13) (TABLA 1). Del total de los pacientes incluidos en el estudio el 57% (n=103) correspondían al sexo masculino mientras que 43% (n=79) sexo femenino (TABLA 2).

TABLA 1. FRECUENCIA DE CASOS POR EDAD EN MESES.

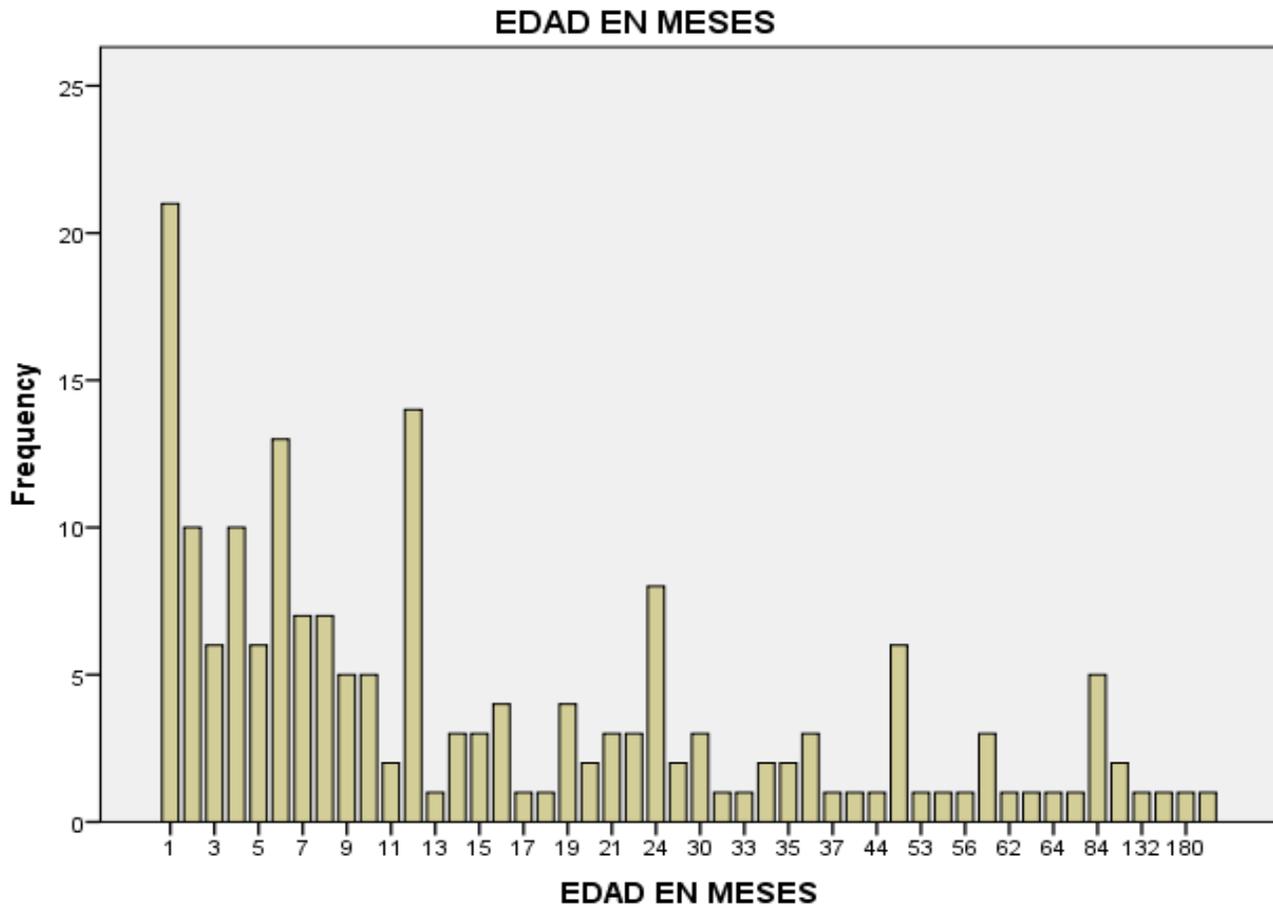
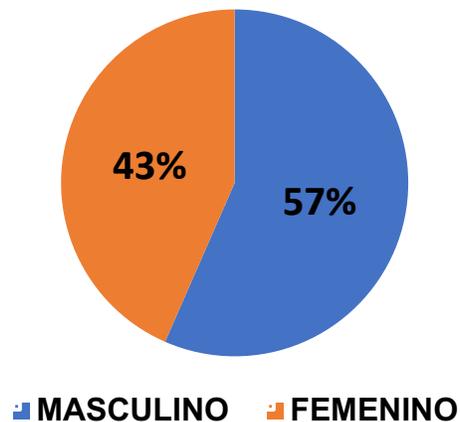


TABLA 2. SEXO DEL PACIENTE.



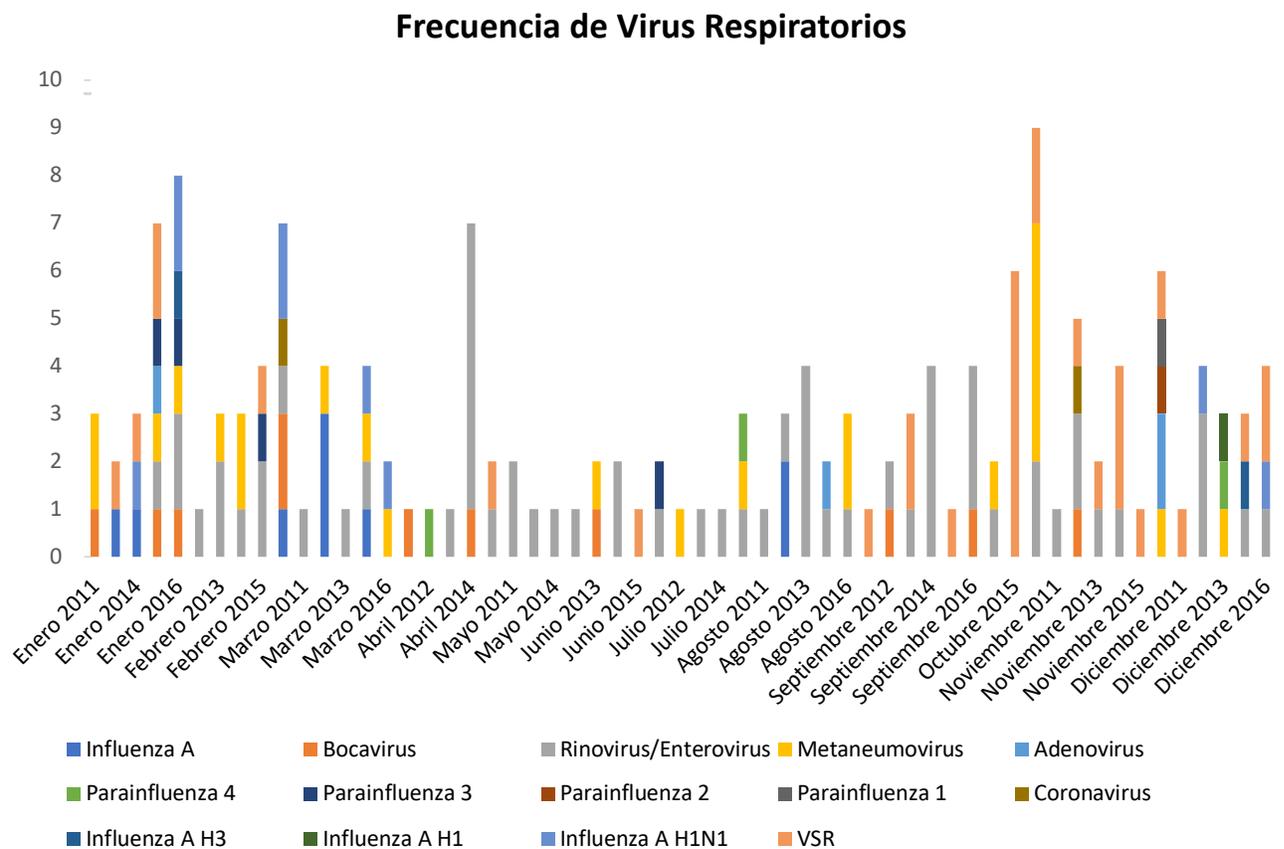
Los virus respiratorios se reportaron en el siguiente orden de frecuencia rinovirus/enterovirus 37.7%, VSR 19%, metaneumovirus 14.8%, influenza estacional (H1N1, H3N2, B) 14.8%, bocavirus 6%, VIP 1-4 5.4%, coronavirus 1.1% y adenovirus 1.1% (TABLA 3). Se observó un solo agente aislado en el 78% (n=143) de los casos; mientras que en el 22% (n=40) se observó coinfección con otros agentes virales; no se documentaron coinfecciones con más de dos agentes virales. Los virus más frecuentes asociados a coinfección fueron rinovirus/enterovirus en el 62% (n=17) y VSR 30% (n= 12). Las coinfecciones más frecuentes fueron rinovirus/enterovirus (n=8) junto con VSR y rinovirus/enterovirus con bocavirus (n=7).

TABLA 3. FRECUENCIA DE AISLAMIENTOS VIRALES

 AISLAMIENTOS	TOTAL DE CASOS	(%) TOTAL
VSR	35	19%
INFLUENZA A	9	4.90%
INFLUENZA H1N1	16	8.80%
INFLUENZA H3	2	1.10%
CORONAVIRUS	2	1.10%
PARAINFLUENZA 1	2	1.10%
PARAINFLUENZA 2	1	0.50%
PARAINFLUENZA 3	4	2.20%
PARAINFLUENZA 4	3	1.60%
ADENOVIRUS	2	1.10%
METANEUMOVIRUS	27	14.80%
RINOVIRUS/ENTEROVIRUS	69	37.70%
BOCAVIRUS	11	6%

El panel viral se reportó positivo con mayor frecuencia durante los meses de invierno y primavera y con menor frecuencia durante el verano y otoño. Los virus de influenza A y B estuvieron presentes durante el invierno y la primavera; VSR durante el otoño e invierno; mientras que el rinovirus/enterovirus, bocavirus, metaneumovirus y adenovirus no presentaron un patrón estacional. (TABLA 4).

TABLA 4 FRECUENCIA Y ESTACIONALIDAD DE LOS VIRUS RESPIRATORIOS REPORTADOS EN EL INP.



IX. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En el presente estudio demostró la frecuencia de los principales agentes virales detectados por prueba molecular en el INP; documentándose en el siguiente orden de frecuencia: rinovirus/enterovirus 37.7%, VSR 19%, metaneumovirus 14.8%, influenza estacional (H1N1, H3N2, B) 14.8%, bocavirus 6%, VIP 1-4 5.4%, coronavirus 1.1% y adenovirus 1.1%. Estos resultados son similares a los que se reportan en la literatura internacional y nacional. Jain et al. 2005, realizó un estudio multicentrico en hospitales de EUA (2008-2015) en Memphis, Nashville y Salt Lake City; donde documento una mayor prevalencia de VSR (28%), rinovirus (27%), y metaneumovirus (13%). La CDC en 2015, realizó un estudio multicentrico (n= 2254) en pacientes pediátricos con diagnostico de neumonía donde logró identificar el patógeno en el 81% de los casos reportándose que el 61% corresponde a causas virales, 8% bacterianas y 7% coinfección (viral y bacteriana) y por frecuencia se reportaron los siguientes microorganismos: VSR (28%), rinovirus (27%), metaneumovirus (13%), adenovirus (11%) *Mycoplasma*

pneumoniae (8%), VIP (7%), coronavirus (5%), *Streptococcus pneumoniae* (4%), *Staphylococcus aureus* (1%), y *Streptococcus pyogenes* (1%). A nivel nacional Wong et al. en un estudio multicentrico realizado en México reportaron VSR A y B (23%), rinovirus/enterovirus (16.5%), metaneumovirus (5.7%), VIP 1-4 (5.5%), influenza A y B (3.6%). En el presente estudio se encontraron coinfecciones virales en el 21% de los paneles virales, mientras que en el estudio realizado por Wong et al. previamente mencionado se documentaron en el 22%; un porcentaje muy similar al documentado en nuestro estudio. En un estudio realizado en el estado de Veracruz en pacientes ambulatorios con infecciones respiratorias superiores se documento coinfección en el 14.1% (Wong-Chew et al. 2015) la cual es significativamente menor que la documentada en nuestro estudio; esto es relevante ya que se documento un mayor porcentaje de coinfecciones en pacientes con neumonía en comparación con infecciones de las vías respiratorias superiores lo cual podría sugerir que las coinfecciones causan enfermedad más grave; Wong et al menciona que las coinfecciones son un factor de riesgo para neumonía grave principalmente aquellas asociadas a VSR, dicha variable no se busco intencionadamente en nuestro estudio. En cuanto a la estacionalidad documentada en el INP se demostró que muy similar a la reportada por la CDC (EUA 2015) donde se presentó VSR durante el otoño e invierno, influenza estacional durante el invierno y primavera, metaneumovirus con un repunte durante los meses de septiembre a mayo; el resto no presentó un patrón estacional específico (rinovirus, enterovirus, adenovirus, VIP, bocavirus y coronavirus); en el presente estudio se reportó influenza estacional principalmente en invierno y primavera, VSR en otoño e invierno y el resto durante todo el año. Durante la toma de muestras en el INP se utilizó el sistema Multiplex-Luminex (PCR-TR) la cual detecta ácidos nucleicos utilizando sondas específicas unidas a microesferas del equipo para 16 blancos virales; una de las principales ventajas de esta prueba es su alta sensibilidad y especificidad así como su capacidad para detectar múltiples patógenos simultáneamente, dentro de sus limitaciones podemos mencionar que no diferencia entre rinovirus y enterovirus, por lo que el papel del rinovirus podría estar sobreestimado con las detecciones de enterovirus añadidas. Por otro lado la interpretación de los resultados proporcionados por estos ensayos requiere un examen detallado y correlación clínica con la sintomatología del paciente ya que agentes como rinovirus, coronavirus y bocavirus se han documentado en pacientes sanos; Self et al. (2016) realizaron un estudio donde se comparo la frecuencia de detección de virus respiratorios en pacientes con neumonía viral con la frecuencia de detección en sujetos asintomáticos; VSR, metapneumovirus influenza estacional fueron notablemente más frecuentes en niños con neumonía viral (26.6%, 15.1% y 3.4%, respectivamente) que en niños asintomáticos (1.9%, 1.5% y 0%); por el contrario, hubo diferencias menos significativas en la detección de rinovirus 21,9% frente a 17,3% en pacientes con neumonía y sujetos asintomáticos y coronavirus 4,5% y 1,5% en pacientes con neumonía y sujetos asintomáticos, respectivamente; del análisis de regresión multivariante, se descubrió que los rinovirus no estaban significativamente asociados con la presencia de neumonía (Self et al.2016). Este estudio proporciona información actualizada sobre la prevalencia de patógenos virales de descubrimiento reciente como es el metaneumovirus humano, bocavirus, coronavirus en general; sin especificar el grupo (SARS, NL63, HKU1), así como el papel de cada patógeno en la enfermedad en comparación con otros patógenos.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Jadavji T, Law B, Lebel MH, et al. A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *CMAJ* 1997; 156: S703.
2. Wong RM, Garcia ML, Noyola D, et al. Respiratory viruses detected in Mexican children younger than 5 years old with community-acquired pneumonia: a national multicenter study. *International Journal of Infectious Disease* 2017; 62 (2017) 32–38.
3. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ* 2008; 86:408.
4. Jain S. Epidemiology of Viral Pneumonia. *Clin Chest Med* 2017;38(1):1–9.
5. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66 Suppl 2: ii1.
6. Geno K, Gilbert G, Song J, Skovsted I, Klugman K, Jones C Et al. Pneumococcal Capsules and Their Types: Past, Present, and Future. *Clinical Microbiology Reviews*. 2015;28(3):871-899.
7. Diagnóstico y Tratamiento de la Neumonía Adquirida en la Comunidad en las/los Pacientes de 3 Meses a 18 Años en el Primero y Segundo Nivel de Atención México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 1 de diciembre de 2015.
8. 36. Murray., Rosenthal., Phaller., *Microbiología Médica*. 8ª ed. España: ELSEVIER; 2017.
9. Wilson J, Rowlands K, Rockett K, et al. Genetic variation at the IL10 gene locus is associated with severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis* 2005; 191:1705.
10. Crowe JE Jr, Williams JV. Immunology of viral respiratory tract infection in infancy. *Paediatr Respir Rev* 2003; 4:112.
11. Zhang L, Bukreyev A, Thompson CI, et al. Infection of ciliated cells by human parainfluenza virus type 3 in an in vitro model of human airway epithelium. *J Virol* 2005; 79:1113.
12. Ottolini MG, Hemming VG, Piazza FM, et al. Topical immunoglobulin is an effective therapy for parainfluenza type 3 in a cotton rat model. *J Infect Dis* 1995; 172:243.
13. Reed G, Jewett PH, Thompson J, et al. Epidemiology and clinical impact of parainfluenza virus infections in otherwise healthy infants and young children < 5 years old. *J Infect Dis* 1997; 175:807.

14. Hemming VG. Viral respiratory diseases in children: classification, etiology, epidemiology, and risk factors. *J Pediatr* 1994; 124: S13.
15. Srinivasan A, Wang C, Yang J, et al. Parainfluenza virus infections in children with hematologic malignancies. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:855.
16. Vu DL, Bridevaux PO, Aubert JD, et al. Respiratory viruses in lung transplant recipients: a critical review and pooled analysis of clinical studies. *Am J Transplant* 2011; 11:1071.
17. Tapiainen T, Aittoniemi J, Immonen J, et al. Finnish guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia and pertussis in children. *Acta Paediatr* 2016; 105:39.
18. Staat MA, Henrickson K, Elhefni H, et al. Prevalence of respiratory syncytial virus-associated lower respiratory infection and apnea in infants presenting to the emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:911.
19. Stein RT, Bont LJ, Zar H, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52:556.
20. Hoffman SJ, Laham FR, Polack FP. Mechanisms of illness during respiratory syncytial virus infection: the lungs, the virus and the immune response. *Microbes Infect* 2004; 6:767.
21. Johnson JE, Gonzales RA, Olson SJ, et al. The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection. *Mod Pathol* 2007; 20:108.
22. Smyth RL, Fletcher JN, Thomas HM, Hart CA. Immunological responses to respiratory syncytial virus infection in infancy. *Arch Dis Child* 1997; 76:210.
23. Hall CB, Long CE, Schnabel KC. Respiratory syncytial virus infections in previously healthy working adults. *Clin Infect Dis* 2001; 33:792.
24. Shazberg G, Revel-Vilk S, Shoseyov D, et al. The clinical course of bronchiolitis associated with acute otitis media. *Arch Dis Child* 2000; 83:317.
25. Whimbey E, Champlin RE, Englund JA, et al. Combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin for respiratory syncytial virus disease in adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16:393.
26. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 6. Art. No: DOI: 10.
27. American Academy of Pediatrics. Influenza. In: *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 30th ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015. p.476.
28. Dawood FS, Chaves SS, Pérez A, et al. Complications and associated bacterial coinfections among children hospitalized with seasonal or pandemic influenza, United States, 2003-2010. *J Infect Dis* 2014; 209:686.
29. Lahti E, Peltola V, Virkki R, Ruuskanen O. Influenza pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:160.

30. Wong KK, Jain S, Blanton L, et al. Influenza-associated pediatric deaths in the United States, 2004-2012. *Pediatrics* 2013; 132:796.
31. Tolan RW Jr. Toxic shock syndrome complicating influenza A in a child: case report and review. *Clin Infect Dis* 1993; 17:43.
32. Newland JG, Laurich VM, Rosenquist AW, et al. Neurologic complications in children hospitalized with influenza: characteristics, incidence, and risk factors. *J Pediatr* 2007; 150:306.
33. Rennels MB, Meissner HC, Committee on Infectious Diseases. Technical report: Reduction of the influenza burden in children. *Pediatrics* 2002; 110: e80.
34. Hu JJ, Kao CL, Lee PI, et al. Clinical features of influenza A and B in children and association with myositis. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37:95.
35. Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med* 2010; 38: e91.
36. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin Infect Dis* 2013; 57: e22.
37. Hendley JO. Clinical virology of rhinoviruses. *Adv Virus Res* 1999; 54:453.
38. Winther B, Gwaltney JM Jr, Mygind N, et al. Sites of rhinovirus recovery after point inoculation of the upper airway. *JAMA* 1986; 256:1763.
39. Proud D, Naclerio RM, Gwaltney JM, Hendley JO. Kinins are generated in nasal secretions during natural rhinovirus colds. *J Infect Dis* 1990; 161:120.
40. Whiteman SC, Bianco A, Knight RA, Spiteri MA. Human rhinovirus selectively modulates membranous and soluble forms of its intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) receptor to promote epithelial cell infectivity. *J Biol Chem* 2003; 278:11954.
41. Peltola V, Waris M, Osterback R, et al. Rhinovirus transmission within families with children: incidence of symptomatic and asymptomatic infections. *J Infect Dis* 2008; 197:382.
42. Pappas DE, Hendley JO, Hayden FG, Winther B. Symptom profile of common colds in school-aged children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:8.
43. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med* 2015; 372:835.
44. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005; 201:937.
45. Winther B, Gwaltney JM Jr, Mygind N, Hendley JO. Viral-induced rhinitis. *Am J Rhinol* 1998; 12:17.
46. Winther B, Gwaltney JM Jr, Mygind N, et al. Sites of rhinovirus recovery after point inoculation of the upper airway. *JAMA* 1986; 256:1763.

47. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005; 201:937.
48. Segerman A, Atkinson JP, Marttila M, et al. Adenovirus type 11 uses CD46 as a cellular receptor. *J Virol* 2003; 77:9183.
49. Koneru B, Atchison R, Jaffe R, et al. Serological studies of adenoviral hepatitis following pediatric liver transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22:1547.
50. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute respiratory disease associated with adenovirus serotype 14--four states, 2006-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56:1181.
51. Fox JP, Hall CE, Cooney MK. The Seattle Virus Watch. VII. Observations of adenovirus infections. *Am J Epidemiol* 1977; 105:362.
52. Dominguez O, Rojo P, de Las Heras S, et al. Clinical presentation and characteristics of pharyngeal adenovirus infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:733.
53. Louie JK, Kajon AE, Holodniy M, et al. Severe pneumonia due to adenovirus serotype 14: a new respiratory threat? *Clin Infect Dis* 2008; 46:421.
54. Edmond K, Scott S, Korczak V, et al. Long term sequelae from childhood pneumonia; systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e31239.
55. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med* 2015;372(9):835–45.
56. Griffin MR, Mitchel E, Moore MR, et al. Declines in pneumonia hospitalizations of children aged <2 years associated with the use of pneumococcal conjugate vaccines - Tennessee, 1998-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63:995.
57. *Report of the Committee on Infectious Diseases Red Book 2012 AAP 29th Edition.*
58. Berk AJ. Adenoviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:2355-2394.
59. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42:466-472.
60. Vargas SO, Kozakewich HP, Perez-Atayde AR, et al. Pathology of human metapneumovirus infection: Insights into the pathogenesis of a newly identified respiratory virus. *Pediatr Dev Pathol*. 2004; 7:478-4862004. discussion 421.
61. Peiris JSM, Tang W, Chan K, et al. Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9:628-633.
62. Schildgen O, Glatzel T, Geikowski T, et al. Human metapneumovirus RNA in encephalitis patient. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11:467-470.

63. Boivin G, De Sarres G, Cote S, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9:634-640.
64. Vicente D, Montes M, Cilla G, et al. Differences in clinical severity between genotype A and genotype B human metapneumovirus infection in children. *Clin Infect Dis.* 2006;42: e111-e113.
65. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Leinonen M. Serologically indicated pneumococcal pneumonia in children: a population-based study in primary care settings. *APMIS* 2003; 111:945.
66. Semple MG, Cowell A, Dove W, et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis.* 2005;191:382-386.
67. Madhi SA, Ludewick H, Kuwanda L, et al. Pneumococcal coinfection with human metapneumovirus. *J Infect Dis.* 2006; 193:1236-1243.
68. Song HD, Tu CC, Zhang GW, et al. Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:2430-5.
69. Becker WB, McIntosh K, Dees JH, et al. Morphogenesis of avian infectious bronchitis virus and a related human virus (strain 229E). *J Virol* 1967; 1:1019-27.
70. Callow KA, Parry HF, Sergeant M, et al. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol Infect* 1990; 105:435-46.
71. Wong KT, Antonio GE, Hui DS, et al. Thin-section CT of severe acute respiratory syndrome: evaluation of 73 patients exposed to or with the disease. *Radiology* 2003;228: 395-400.
72. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003;361: 1767-1772.
73. Wong SF, Chow KM, de Swiet M. Severe acute respiratory syndrome and pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2003;110: 641-2.
74. Chubak J, McTiernan A, Sorensen B, et al. Moderate-intensity exercise reduces the incidence of colds among postmenopausal women. *Am J Med* 2006; 119:937.
75. Baldwin A, Kingman H, Darville M, et al. Outcome and clinical course of 100 patients with adenovirus infection following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:1333.
76. Baldwin A, Kingman H, Darville M, et al. Outcome and clinical course of 100 patients with adenovirus infection following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:1333.

77. Dagan R, Schwartz RH, Insel RA, Menegus MA. Severe diffuse adenovirus 7a pneumonia in a child with combined immunodeficiency: possible therapeutic effect of human immune serum globulin containing specific neutralizing antibody. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3:246.

XII. ANEXOS

a. ANEXO: Operacionalización de variables de estudio.

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Esta variable es importante para determinar la frecuencia en el género.	Cualitativa Dicotómica Nominal	1. Femenino 2. Masculino
Edad	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y el momento del diagnóstico de la neumonía viral.	Cuantitativa Discreta	Meses
Aislamiento viral	Virus aislado mediante PCR-TR.	Cualitativa Politómica Nominal	Nombre del virus aislado en el panel viral.
Coinfección viral	Aislamiento de 2 virus en un mismo momento mediante PCR-TR.	Cualitativa Politómica Nominal	Nombre del virus aislado en el panel viral.
Estacionalidad	Cada uno de los cuatro períodos en que se divide el año comprendidos entre un equinoccio y un solsticio, o viceversa, y caracterizados por determinadas condiciones climáticas, por la longitud del día y otras características.	Cualitativa Politómica	1. Primavera 2. Verano 3. Otoño 4. Invierno

b. ANEXO Cronograma de Actividades (2017-2018)

Actividades	Dic	Ene	Feb	Mar	Abril	May	Jun	Jul	Ago
Búsqueda bibliográfica	x								
Marco teórico Antecedentes	x								
Marco teórico Planteamiento del Problema		x							
Marco teórico Justificación y Objetivos		x							
Material y métodos Análisis estadístico			x						
Entrega de protocolo				x					
Procesamiento de la información					x	x			
Análisis de la información							x	x	
Presentación de la tesis									x

