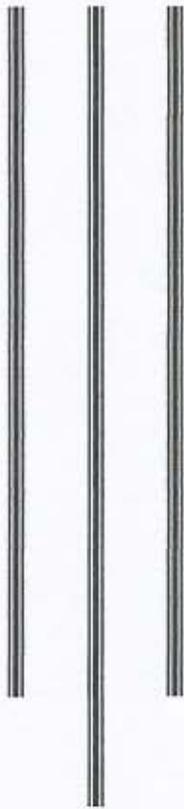




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



Características clínicas de la infección
por Bocavirus Humano 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 :

Dra. Angélica Castillo Romero



TUTOR:
Dra. Dina Villanueva García



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020



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.

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

AUTORIZACIÓN

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico

Director de tesis

Dra. Dina Villanueva García
Jefe de Servicio del Departamento de Neonatología



Asesor de tesis

Dr. José Arellano Galindo
Investigador en Ciencias Médicas D, Departamento de Infectología



Dedicatoria

A los niños de nuestro hospital, quienes nos inspiran a ser mejorando cada día y continuar aprendiendo para luchar con y por ellos.

A mis padres, mis hermanas y mi novio, que siempre estuvieron presentes en el recorrido de estos tres años en busca del sueño de convertirme en pediatra, porque nunca me faltó una palabra de aliento en los momentos difíciles ni tampoco los abrazos en los momentos felices.

ÍNDICE

Resumen	3
Introducción	4
Antecedentes	6
Marco teórico	9
Planteamiento del problema	10
Pregunta de investigación	11
Justificación	11
Objetivos	12
General	12
Específicos	12
Hipótesis	12
Métodos	¡Error! Marcador no definido.
Descripción de variables	13
Plan de análisis estadístico	16
Resultados	17
Discusión	27
Conclusiones	29
Limitaciones del estudio	30
Referencias bibliográficas	31
Anexos	34

Resumen

Introducción. - Las infecciones virales del tracto respiratorio continúan entre los primeros lugares de morbilidad y mortalidad en la población pediátrica, principalmente en menores de 5 años. No en todos los casos se logra identificar el agente causal, uno de los factores importantes para ello es que no se suele realizar búsqueda intencionada de virus no comunes o nuevos como es el caso del bocavirus humano. Se desconoce hasta ahora si existe un cuadro clínico típico asociado a la infección por Bocavirus Humano 1 (HBoV1)

Objetivo. - Establecer las características clínicas asociadas a la infección por Bocavirus Humano 1 en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Metodología. - Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo. Se realizó prueba de reacción de cadena de polimerasa a las muestras de hisopado faríngeo de 2,904 pacientes de 0-18 años de edad con infección de vías aéreas atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, hospitalizados y ambulatorios durante el periodo de 2009 a 2010, para identificación de HBoV1. Se compararon 3 grupos de 16 pacientes cada uno: Grupo 1 positivo HBoV1, Grupo 2 positivo a VSR y Grupo 3 con panel viral negativo. Se realizó para el análisis de las variables de resultados tablas de frecuencia, distribución, diagramas de caja y prueba exacta de Fisher.

Resultados. – En el Grupo 1 (N=16), se encontró una mediana de edad de 1.2 años. El grupo etario predominante correspondió a los lactantes (56.2%) con un predominio del sexo masculino con una razón de 4.3:1. En las comorbilidades, las cardiopatías representaron la mayor frecuencia (43.8%), seguido de alteraciones neurológicas (18.7%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las características clínicas de la población estudiada (N=48). Se describió un predominio de casos durante la temporada de invierno – primavera con 31.2 y 37.5% de los casos respectivamente. No se identificó ninguna tendencia en los hallazgos descritos en la exploración física o estudios paraclínicos. En cuanto a las medidas de sostén del tratamiento, el 93.7% requirieron del uso de algún dispositivo de oxígeno suplementario durante el evento infeccioso agudo. En promedio los pacientes presentaron una estancia intrahospitalaria prolongada con una mediana de 15 días.

Conclusiones. – El Bocavirus Humano-1 continúa siendo un virus poco conocido incluso. Hasta el momento no se ha logrado identificar un cuadro clínico característico que permita sospechar la presencia de este virus en las infecciones respiratorias agudas. Es necesario realizar más estudios para determinar si existen o no diferencias estadísticamente significativas entre las características demográficas y clínicas de los pacientes con aislamiento de HBoV1.

Introducción

Las infecciones respiratorias agudas son una de las enfermedades infecciosas más frecuentes en el ser humano. En la edad pediátrica se reporta la mayor incidencia, durante la cual se pueden presentar de seis hasta ocho episodios de infecciones respiratorias al año. En los menores de dos años, estas infecciones representan una de las causas más frecuentes de hospitalización. A pesar de nuevos auxiliares diagnósticos y diversas medidas de prevención, de manera global las infecciones de vías respiratorias agudas se continúan reportando entre los primeros lugares de morbilidad y mortalidad de la población mundial menor de 5 años, principalmente en los países no industrializados.^{1,2}

Los virus son los principales agentes etiológicos en las infecciones de vías aéreas, representando alrededor de un 30% del total. Dentro de los más frecuentes se encuentra el virus sincitial respiratorio (VSR), el virus de influenza, el virus de parainfluenza, el adenovirus y los rinovirus.^{3,4}

La mayor parte de las infecciones de vías aéreas de etiología viral suelen limitarse al tracto respiratorio superior, generando síntomas de un cuadro gripal con coriza, tos y ronquera. A la exploración física, es frecuente encontrar datos de rinitis y faringitis y con menor frecuencia otitis. No es raro que las infecciones de vías aéreas superiores se acompañen de síntomas generales como fiebre, letargia e hiporexia, no obstante, no precisan de un tratamiento específico. Suele ser suficiente un tratamiento de sostén con uso de analgésicos y/o antipiréticos para mejorar el estado general del paciente y aliviar la sintomatología para permitir una adecuada ministración de líquidos por vía oral.

Sin embargo, en hasta un tercio de los niños con infecciones respiratorias virales se extenderá la infección al tracto respiratorio inferior, desarrollando síntomas como taquipnea, sibilancias y dificultad respiratoria. Los signos clínicos más comunes que acompañan este cuadro son aleteo nasal, retracción xifoidea e intercostal, cianosis, estertores, *roncus* y disminución de ruidos respiratorios. Dependiendo de las estructuras involucradas predominantemente en cada cuadro clínico se suele hacer distinción entre bronquitis, bronquiolitis y neumonía los cuales afectan la vía aérea proximal, la vía aérea de conducción o el compartimento alveolar, respectivamente. En cuanto al tratamiento y manejo de las infecciones de vías aéreas inferiores, éste va a depender de la gravedad del compromiso respiratorio evaluado mediante la saturación de oxígeno, intercambio gaseoso (O_2 y CO_2) y el grado de dificultad respiratoria.

En el caso de los pacientes con infecciones respiratorias tratadas de manera ambulatoria, no se suele realizar un estudio de diagnóstico virológico. Lo anterior

se encuentra justificado en niños sanos, ya que dicho diagnóstico no suele ser útil para predecir la gravedad o duración de la enfermedad, ni representará un cambio en el tratamiento. Por el contrario, en los pacientes que cuentan con factores de riesgo para desarrollar infecciones de vías aéreas inferiores como lo son la prematuridad y las cardiopatías congénitas, un diagnóstico temprano es de gran utilidad ya que hay algunos virus que producen deterioro clínico con mayor velocidad, requiriendo hospitalización temprana y una monitorización cercana. Con respecto a los pacientes que requieren de manejo intrahospitalario, otras de las razones para realizar una búsqueda intencionada de diagnóstico viral mediante la detección de antígenos o reacción de cadena de polimerasa (PCR) es la prevención de infecciones nosocomiales, así como de limitar el uso de antibióticos en las infecciones virales.

Es frecuente que a pesar de contar con un cuadro clínico sugerente de etiología viral, no se logra identificar el agente causal. Existen cuatro métodos principales de diagnóstico para identificar virus respiratorios: cultivo viral, serología, inmunofluorescencia/detección antigénica (IFA) y estudio basado en PCR/ácidos nucleicos. El cultivo viral se refiere al estudio realizado mediante la inoculación de material obtenido de muestras clínicas a alguna línea celular. En cuanto a la serología, se analizan muestras de sangre en búsqueda de anticuerpos virales específicos o antígenos virales. Una de las principales desventajas de estos dos métodos es que requieren de una labor intensa y se obtienen resultados en un mayor tiempo, por lo que frecuentemente la infección suele resolverse antes de que se defina el agente infeccioso. Por lo anterior no suelen ser usados de manera rutinaria para el diagnóstico, pero son de utilidad en estudios epidemiológicos o para el seguimiento del curso de una infección. La IFA se basa en el uso de anticuerpos monoclonales específicos con lo cual se logra una rápida identificación del virus, mediante el procesamiento de muestras obtenidas por aspirado o lavado nasofaríngeo o exudado nasal. Siguen siendo usados ampliamente por su rapidez sin embargo están siendo remplazados por el método de PCR los cuales han probado tener una mayor sensibilidad⁵.

Como resultado de la implementación de técnicas con mayor sensibilidad y rapidez para el diagnóstico, el perfil viral previamente conocido se ha visto modificado ya que se han logrado identificar nuevos virus respiratorios como son el metapneumovirus, los coronavirus y el bocavirus humano, todos identificados en las últimas dos décadas. Debido a su descubrimiento reciente, aún es escaso el conocimiento acerca de su rol en las infecciones de vías aéreas superiores, por lo que continúan desarrollándose investigaciones acerca de ello.⁵ Por lo que el objetivo de esta investigación fue describir el cuadro clínico producido por la infección del Bocavirus Humano 1 en la población pediátrica estudiada.

Antecedentes

Debido al limitado conocimiento en cuanto a la etiología de las enfermedades infecciosas del tracto respiratorio, numerosos investigadores se han dado a la tarea de buscar nuevas etiologías subyacentes de este tipo de enfermedad. Resultado de ello, en años recientes se han identificado nuevos virus respiratorios humanos⁶ incluyendo el metapneumovirus humano descubierto en Holanda en el 2001⁷, el coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) descrito en China en el 2003⁸ y el coronavirus asociado al síndrome respiratorio de medio oriente (MERS-CoV) descrito en Arabia Saudita en el año 2012⁹.

Otro ejemplo de estos avances en la identificación de nuevos virus es la identificación del Bocavirus Humano (HBoV), el cual fue realizado por Tobias Allander y col., 2005, mediante nuevas técnicas que incluyeron tratamiento con DNasa para la purificación del material genético, amplificación de iniciadores no específicos y la secuenciación a gran escala de los clones virales obtenidos se logró identificar este nuevo parvovirus. Allander, además reportó que existía una alta homología con la secuencia aminoacídica del parvovirus bovino (BPV) y el parvovirus canino (CPV), miembros relacionados de la familia *Parvoviridae*, subfamilia *Parvovirinae*, género *Bocavirus*. El nombre de este nuevo género se derivó de las especies a las cuales se conoce que los virus relacionados infectan: bovinos y caninos.

En el estudio realizado por Allander, se incluyeron muestras de 540 aspirados nasofaríngeos de pacientes con diagnóstico clínico de infección de vías respiratorias inferiores. El total de los pacientes fue dividido en dos grupos, en el primer grupo se identificó mediante inmunofluorescencia y cultivo viral algún patógeno viral ya conocido (principalmente Influenza A y VSR) correspondiente a 258 de los pacientes (48%) y en el segundo grupo, 282 pacientes (52%) en los que no se logró identificar ningún virus conocido. En todas las muestras se investigó la presencia de HBoV, de las cuales 17 resultaron positivas representando un 3.1% de la población estudiada. Se realizó una revisión de los expedientes de los pacientes positivos para bocavirus humano en la que se reportó una edad entre 5 meses y 4 años, predominio de sexo masculino y antecedente de enfermedad pulmonar previa en más de la mitad (Tabla 1). Los síntomas más frecuentes que reportaron fueron fiebre y diferentes grados de dificultad respiratoria. Catorce de las muestras positivas correspondieron al grupo negativo para otros virus y los tres restantes correspondieron al grupo en el que se detectó otro virus, dos de los casos con VSR y uno con adenovirus, lo cual sugiere que el bocavirus humano es un posible agente etiológico en las infecciones de vías respiratorias sin embargo refieren que se requieren una mayor cantidad de

estudios para confirmar la relación causal entre el virus y los síntomas observados.

Tabla 1 Características clínicas de pacientes positivos para HBoV, N=14.

Age	Sex	Comorbidity	Hypoxia	Tachypnea	Fever >38.5°C	Pathological chest x-ray	Days hospitalized
8 mo	M	Asthma	NA	+	+	ND	1
11 mo	M	Asthma	-	+	+	+	3
17 mo	F	No	+	+	-	+	3
4 yr	M	No	+	NA	+	+	2
12 mo	M	No	-	-	+	ND	2
15 mo	M	Asthma	-	+	+	ND	1
2 yr	M	Asthma	+	+	+	ND	2
14 mo	F	No	-	+	-	+	3
12 mo	M	CLD	-	+	+	ND	4
5 mo	M	No	+	+	+	-	4
2 yr	F	Asthma	+	+	+	ND	2
3 yr	M	Asthma	+	+	+	+	3
13 mo	F	Asthma	-	-	-	ND	2
6 mo	M	CLD	+	+	-	+	8

Hipoxia= saturación de oxígeno >90% sin tratamiento de oxígeno, taquipnea= frecuencia respiratoria >60 rpm en niños de 0-12 meses de edad y >50 rpm para mayores de 12 meses. Radiografía de tórax patológica= infiltrado intersticial bilateral. CLD= enfermedad pulmonar crónica. ND= sin datos disponibles. M= masculino, F= femenino. Mo= meses, yr= años. Tomado de Allander T, et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. PNAS. 6 de septiembre de 2005;102(36):12891-6.

Otra limitante que refieren en su estudio es que únicamente se enfocaron en sintomatología y muestras del tracto respiratorio ya que no contaban con muestras de heces o sangre para continuar investigando la totalidad del potencial patogénico de este virus. Más tarde, se identificó al virus aislado como HBoV1 al ser el primero identificado de su género⁸.

Posterior al trabajo realizado por Allander, múltiples estudios han analizado y descrito algunas características de la enfermedad por bocavirus humano en distintos países del mundo lo cual sugiere una distribución global, principalmente en población pediátrica menor de 5 años.

La mayor parte de los estudios reportan entre el 4 y 6% de muestras positivas para bocavirus humano^{11,12,13}, sin embargo, en otros estudios se han reportado prevalencias tan bajas como 2.8%¹⁴ y tan altas como el 18% en un estudio realizado por Kaplan y col., 2006, en pacientes hospitalizados¹⁵. Una de las principales características identificadas en estos grupos ha sido la presencia del

virus como parte de una coinfección en prácticamente todos los estudios, lo cual fue descrito desde el estudio inicial por Allander en tres de los diecisiete pacientes positivos. En estudios posteriores se ha buscado con mayor especificidad la presencia de otros virus respiratorios frecuentes como el VSR, virus de influenza A y B, virus de parainfluenza, rinovirus y adenovirus en las mismas muestras, reportando tasas de coinfección de un 48% hasta 69%^{16,17,18}. En un estudio realizado en México acerca de la prevalencia de adenovirus y coinfección con bocavirus en niños con neumonía se reportó un 5.4%¹⁹.

Aunque se ha identificado el bocavirus en pacientes de todas las edades, de manera general el grupo etario predominante en los diferentes estudios realizados ha sido la edad pediátrica. Se ha encontrado que las muestras de pacientes positivos suelen corresponder a menores de 2 años en hasta un 75%²⁰.

En cuanto a la estacionalidad del bocavirus, esta suele ser variable de acuerdo al área geográfica del estudio. Algunos autores han mostrado una mayor prevalencia en el invierno, como el estudio realizado en España por García-García y col, 2014²⁰, mientras que en otros no se ha encontrado una estacionalidad predominante, con casos positivos a lo largo de todo el año²¹.

Desde su descripción en 2005, el HBoV1 se ha asociado principalmente a un cuadro clínico correspondiente a infección de vías aéreas altas y bajas. Inicialmente solo se reportó la presencia de fiebre, taquipnea e hipoxia en los primeros casos encontrados. En series de casos posteriores los hallazgos clínicos refieren tos como el signo más frecuente en un 77% a 94%, seguido por fiebre, rinorrea, obstrucción nasal, taquipnea, sibilancias y algún grado de dificultad respiratoria. Con menor frecuencia se reporta malestar general y evacuaciones diarreicas como parte del cuadro clínico¹⁶⁻²². En algunos estudios se ha descrito la presencia de exantema e incluso se ha publicado un reporte de caso y una serie de cinco casos con aislamiento del virus en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki²³. A pesar de que la mayor parte de los investigadores reportan sintomatología limitada al aparato respiratorio, algunos han encontrado evidencia sugerente de que el virus es capaz de ocasionar una infección sistémica al identificarlo no solo en aspirados nasofaríngeos sino también en suero, heces y líquido cefalorraquídeo^{24,25,26}. En cuanto a hallazgos realizados en estudios paraclínicos, lo más frecuente es la presencia de infiltrados intersticiales en la radiografía de tórax^{27,28}.

No se han referido factores de riesgo asociados a la infección por bocavirus humano pero si se han descrito con frecuencia ciertas patologías preexistentes en los pacientes estudiados comunes a otros agentes virales. Las más frecuentes son prematuridad, cardiopatías congénitas y enfermedades pulmonares crónicas,

principalmente asma y displasia broncopulmonar^{21,27,29}. Otras patologías referidas incluyen enfermedades neurológicas y alteraciones neuromusculares^{17,27}.

Marco teórico

El bocavirus humano es clasificado taxonómicamente dentro de la familia *Parvoviridae*. Esta familia fue descrita desde 1950 como un microorganismo de importancia clínica en el reino animal.

Se divide en dos subfamilias, una de ellas afecta vertebrados: *Parvovirinae*, y otra afecta insectos: *Densovirinae*. La subfamilia *Parvovirinae* incluye los géneros Erythrovirus, Parvovirus, Dependovirus y Bocavirus.

Entre los miembros de esta familia se encuentra el Parvovirus Humano B 19, descubierto en 1974 y el cual se consideró por mucho tiempo como el único miembro de esta familia capaz de afectar al hombre.

Los virus de la familia *Parvoviridae* tienen un tamaño de 18 a 26 nm. Al tratarse de los virus de DNA más pequeños, su capacidad genómica para codificar es limitada lo cual implica que la replicación viral dependa de las funciones suministradas por la célula hospedera o por otros virus auxiliares co-infectantes. Sus propiedades principales se enlistan en la Tabla 2.

Ilustración 1 Estructura de HBoV. Tomado de. Gurda BL, et al. Human Bocavirus Capsid Structure: Insights into the Structural Repertoire of the Parvoviridae. J Virol. 2010;84(12):588

En el 2005 se describió otra especie patógena para el ser humano descubierta mediante tamiz molecular, la cual fue denominada HBoV1. Se caracteriza por afectar a las células del tracto respiratorio, lo cual apoya la teoría de que la

Virión	Icosaédrico, diámetro de 18 a 26 nm
Composición	20% DNA, 80% proteínas
Genoma	Monocatenaria de DNA
Proteínas	Principal VP2, Menor VP1
Envoltura	Sin envoltura
Replicación	En el núcleo, dependiente de la división de las células hospederas u otro virus

Tomado de Murray, P., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2015). Microbiología médica. Elsevier Brasil.

infección por el virus resulta en enfermedad de vías aéreas.

Desde entonces se han descubierto tres especies adicionales encontradas en el aparato gastrointestinal, denominadas HBoV2, HBoV3 y HBoV4.

Los bocaparvovirus comparten una organización genómica similar, compuesta por tres marcos abiertos de lectura del inglés open reading frames (ORFs), el primer y segundo ORF codifican las proteínas NS1 y NP1, dos proteínas no estructurales, mientras que el tercero codifica las proteínas de la cápside VP1 y VP2³⁰. En cuanto a sus funciones, la NS1 es esencial para la replicación y ensamblaje del genoma monocatenario de DNA. La proteína NP1 se encarga de la localización nuclear, bloquea la producción de interferón mediante la interacción con el factor regulador del interferón 3 o INF-3 e induce el arresto celular y la apoptosis en células HeLa. Las proteínas de la cápside VP1 y VP2 se unen a la superficie de las células receptoras, transportan el genoma al núcleo y son blancos para la respuesta inmune. La proteína VP1 también se ha asociado a un efecto patogénico directo a las células del tracto respiratorio humano, mientras que la VP2 representa el mayor determinante antigénico para la serología e inmunización, mediante la producción de IFN-beta³¹.

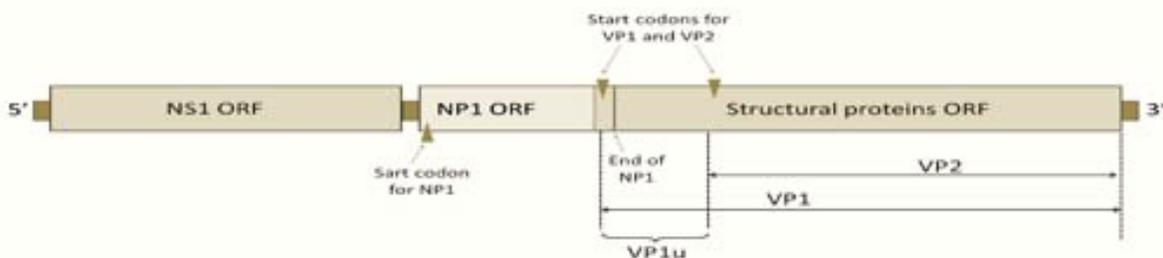


Ilustración 2 Esquema de la organización genómica del HBoV1. Tomado de Adamo, M. Bocavirus Humano 1: su participación en la infección respiratoria aguda y epidemiología en Argentina. Rev. Fac. Cienc. Méd. Córdoba. 2017; 74(2):134-143.

Planteamiento del problema

A partir del desarrollo del campo de la virología, se han logrado identificar numerosos virus causantes de enfermedades contagiosas en el ser humano. Algunos de ellos presentan mayor afinidad a un tejido específico, como es el caso de los denominados virus respiratorios, responsables de infecciones de vías aéreas superiores e inferiores que tienen mayor afinidad a las células del epitelio respiratorio.

Del total de los casos de infecciones de vías aéreas, la etiología más común corresponde a algún agente viral. Se han desarrollado técnicas de diagnóstico molecular que facilitan la identificación de los virus respiratorios frecuentes descritos hasta ahora, sin embargo, en un porcentaje importante no se logra identificar ninguno de los anteriores en las muestras tomadas durante el cuadro clínico del paciente.

Lo anterior ha resaltado que el conocimiento que se tiene acerca de los virus es escaso, por lo que en las últimas décadas se han realizado esfuerzos para lograr identificar una mayor parte de los virus que se encuentran presentes en el organismo humano. Eso ha derivado en la descripción de múltiples virus nuevos, sin embargo, no es suficiente contar con la identificación de estos nuevos agentes virales. Es necesario profundizar en el estudio de ellos para lograr esclarecer si juegan un papel en el desarrollo de las infecciones de vías aéreas superiores e inferiores en este caso o si solo se trata de microorganismos colonizadores del tracto respiratorio.

El conocimiento que se tiene acerca del potencial de patogenicidad de HBoV1 es bastante limitado, por lo que se debe continuar analizando para lograr identificar qué características clínicas podría presentar un cuadro infeccioso asociado a dicho virus.

Pregunta de investigación

¿El bocavirus humano identificado en muestras de aspirado nasofaríngeo en pacientes pediátricos produce un cuadro clínico diferente al descrito por otros virus?

Justificación

Las infecciones de vías aéreas se encuentran entre las primeras causas de hospitalización y mortalidad en la población mundial menor de 5 años, principalmente en los países poco industrializados como México. Por ello es de vital importancia realizar investigaciones para tener un mejor panorama acerca de agentes etiológicos recientemente descubiertos, como es el caso de Bocavirus Humano 1, para implementar medidas de prevención más eficaces y así disminuir la morbi-mortalidad de las infecciones respiratorias en la población pediátrica.

Objetivos

General

Establecer las características clínicas asociadas a la infección por Bocavirus humano 1 en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Específicos

Establecer la prevalencia de HBoV1 en pacientes que ameritaron un panel viral por infección de vías aéreas.

Describir las características demográficas de los pacientes con aislamiento de HBoV1 en panel viral.

Determinar si hay diferencias significativas en las características clínicas de las infecciones producidas por otros virus o de pacientes con panel viral negativo.

Hipótesis

El Bocavirus humano 1 encontrado en muestras de aspirado nasofaríngeo produce un cuadro clínico distinto al ocasionado por otros agentes infecciosos.

Metodos

Diseño: estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.

Previo consentimiento informado, se realizó toma de muestra mediante exudado nasofaríngeo para panel viral a pacientes de 0-18 años de edad con infección de vías aéreas atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, hospitalizados y ambulatorios durante el periodo de 2009 a 2010.

Se formaron tres grupos de pacientes:

Grupo 1, pacientes (N=16) con identificación de Bocavirus Humano 1

Grupo 2, pacientes (N=16) con identificación de Virus Sincitial Respiratorio

Grupo 3, pacientes (N=16) con panel viral negativo

Se realizó una revisión de expedientes clínicos de todos los grupos y se obtuvo información acerca de características demográficas y del cuadro clínico lo cual se recopiló mediante una hoja de captación de datos.

Criterios de inclusión:

Pacientes de 0-18 años con infección de vías aéreas hospitalizados o ambulatorios.

Aceptación del estudio con consentimiento por parte del tutor/responsable del paciente para realizar panel viral.

Panel viral para virus respiratorios de aspirado nasofaríngeo.

Criterios de exclusión:

Exudado nasofaríngeo mal tomado.

Pacientes sin expediente clínico completo disponible.

Descripción de variables

Variable	Definición	Tipo de variable	Categoría
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	Cuantitativa continua	0 meses - ≤18 años
Género	Condición orgánica masculina o femenina	Cualitativa nominal	Masculino o femenino
Días de estancia hospitalaria	Días transcurridos entre la fecha de ingreso y egreso	Cuantitativa discreta	Número de días
Prematuridad	Menos de 37 semanas de gestación al nacimiento	Cualitativa dicotómica	Si/No
Peso al nacimiento	Peso en kilogramos registrado al nacimiento	Cuantitativa discreta	Reportado en kilogramos y gramos
Diagnóstico clínico	Diagnóstico realizado al	Cualitativa categórica	Infección de vías respiratorias superiores,

	ingreso		neumonía, bronquiolitis
Síntomas respiratorios	Presencia de manifestaciones respiratorias	Cualitativa nominal	Tos, rinitis, sibilancias, dificultad respiratoria
Síntomas extra pulmonares	Presencia de manifestaciones extra pulmonares	Cualitativa nominal	Fiebre, vómito, diarrea, conjuntivitis, exantema
Fiebre de bajo grado	Temperatura corporal <39° C	Cualitativa dicotómica	Si/No
Fiebre de alto grado	Temperatura corporal ≥39° C	Cualitativa dicotómica	Si/No
Panel viral	Estudio molecular para identificación de virus respiratorios	Cualitativa dicotómica	Positivo o negativo
Coinfección	Presencia de más de un virus en el panel viral	Cualitativa categórica	HBoV-VSR HBoV-Rinovirus HBoV-Influenza HBoV-Metapneumovirus HBoV-Parainfluenza HBoV-Adenovirus HBoV-Coronavirus
Dificultad respiratoria	Presencia de síntomas de dificultad respiratoria medida por la escala de Silverman-Andersen	Cualitativa categórica	0: sin dificultad respiratoria 1 a 3: leve 4 a 6: moderada 7 a 10: severa
Hipoxia	Disminución del oxígeno disponible medido por oximetría de pulso	Cualitativa dicotómica	<90%: si >90%: no
Oxígeno suplementario	Uso de dispositivos de oxigenoterapia	Cualitativa categórica	Si/No (Modo: puntas nasales, CPAP, ventilador)
Leucocitosis	Cifra de leucocitos por encima de valor para la edad	Cualitativa dicotómica	Si/No
Linfopenia	Cifra de	Cualitativa dicotómica	Si/No

	linfocitos por abajo de valor para la edad		
Neutrofilia	Cifra de neutrófilos por encima de valor para la edad	Cualitativa dicotómica	Si/No
Neutropenia	Cifra de neutrófilos por abajo de valor para la edad	Cualitativa dicotómica	Si/No
Trombocitopenia	Cifra de plaquetas por abajo de valor para la edad	Cualitativa dicotómica	Si/No
Alteraciones radiográficas	Presencia de cambios radiográficos	Cualitativa categórica	Infiltrado intersticial, consolidación, atelectasia, derrame pleural, absceso pulmonar

Extracción de DNA

Se realizó a partir de las alícuotas de hisopado nasofaríngeo mediante un método estándar de la siguiente manera:

A las muestras clínicas se agregó proteinasa K 10 mg/ml y se mantuvo toda la noche para su digestión. Posteriormente el DNA se extrajo usando el método de Fenol-cloroformo. Una vez que la muestra fue digerida, se adicionó fenol-cloroformo (24/24) equilibrado, se centrifugó a 10,000 rpm durante 10 min, posteriormente se recuperó la fase acuosa y a esta se adicionó volumen a volumen cloroformo alcohol isoamílico, se emulsificó y se centrifugó 10,000 rpm durante 10 min, la fase acuosa se recuperó nuevamente y el DNA se sedimentó con acetato de sodio 3M y etanol absoluto, se incubó toda la noche a -20°C, se realizó lavado tres veces con etanol 70% y se hidrató con agua inyectable.

Detección de virus respiratorios por PCR y cuantificación de bocavirus

A los DNA y RNA de las muestras de hisopado nasofaríngeo, se les realizó un análisis para la identificación de: adenovirus, virus Sincitial respiratorio, influenza y parainfluenza utilizando el sistema Respifinder. Bocavirus Humano-1 se determinó mediante reacción de cadena de polimerasa (PCR). La detección inicial

se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y se confirmó mediante la misma técnica en nuestro laboratorio. La carga viral se realizó con una sonda previamente diseñada en nuestro laboratorio, usando el software primer express, se cuantificó utilizando una secuencia conservada de la fracción NS1 clonada en un plásmido y las corridas se realizaron en un sistema applied biosystems 7000.

Plan de análisis estadístico

Para el manejo de las variables demográficas se utilizaron medidas de tendencia central, media, mediana y porcentaje.

Se realizó para el análisis de las variables de resultados tablas de frecuencia, distribución, diagramas de caja y prueba exacta de Fisher, se consideró significativa una $p < 0.05$ con el paquete estadístico StataMP 14.0.

Resultados

Durante los años 2009 y 2010, se tomaron 3, 217 muestras de hisopado nasofaríngeo a las que se realizó prueba de panel para virus respiratorios. Se excluyeron 313 muestras debido a que no fueron suficientes o adecuadas para realizar el estudio, lo cual resultó en 2,904 paneles virales efectuados. Dichas muestras se resguardaron en el laboratorio de virología y posteriormente se les realizó prueba de PCR para detección de Bocavirus Humano-1. Se identificaron en total 23 pruebas positivas para HBoV-1, de las cuales en siete casos no se contó con el expediente clínico completo disponible por lo que fueron excluidos. El grupo final con HBoV1 positivo correspondió a 16 pacientes. Posteriormente se crearon dos grupos equivalentes en número: el primero con identificación de otro virus (VSR) y el segundo con resultado de panel viral negativo.

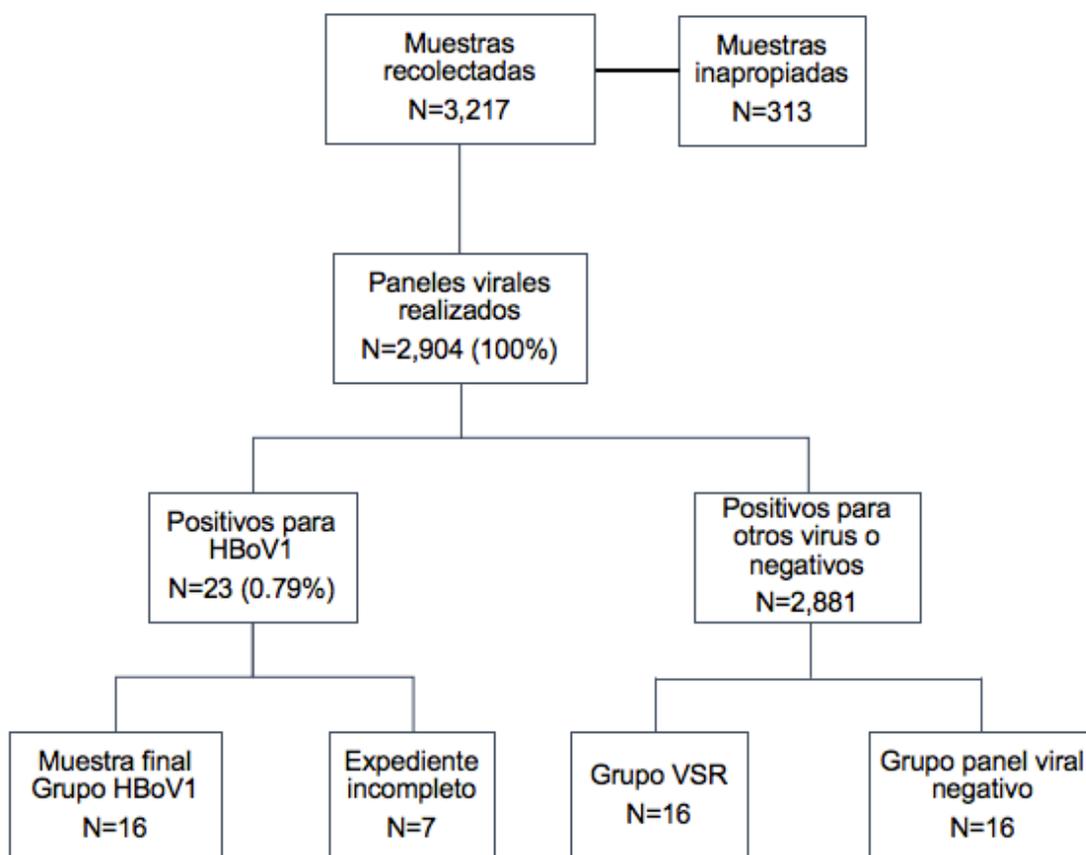
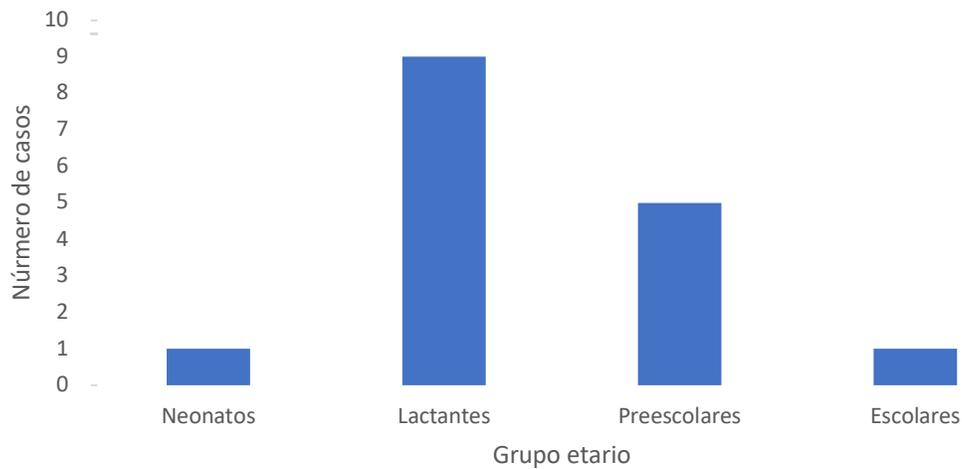


Diagrama de Flujo 1. Muestras de exudado nasofaríngeo para panel viral de pacientes hospitalizados y ambulatorios de 0-18 años. N=2,904

Tabla 3. Características demográficas de pacientes con infección por HBoV1, N=16

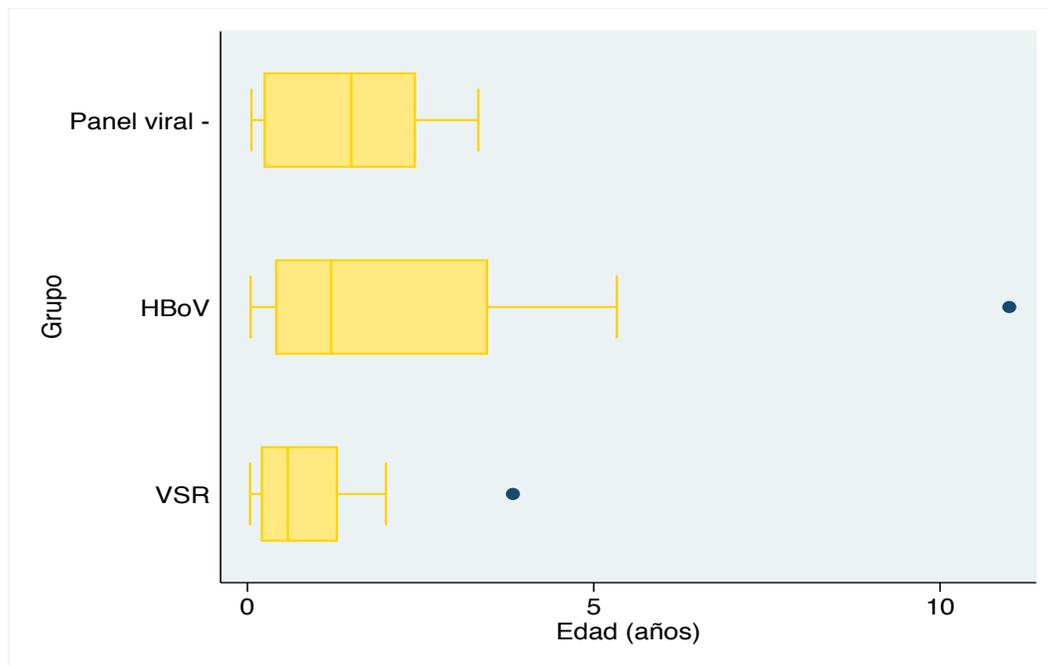
<i>Edad (años)</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>Mediana (max-min)</i>
<i>0 – 2</i>	10	62.5	1.20 (17 días – 11 años)
<i>2 a 5</i>	4	25	
<i>>5</i>	2	12.5	
<i>Sexo</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	
<i>Femenino</i>	3	18.7	
<i>Masculino</i>	13	81.3	
<i>Edad de gestación (SDG)</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	
<i>≤36</i>	5	31.3	38 (32 - 40)
<i>≥37</i>	11	68.7	
<i>Peso al nacimiento (kg)</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	
<i>Adecuado (2.5 – 3.999)</i>	9	56.3	2,850 (1,225 – 3,800)
<i>Bajo (<2.5)</i>	6	37.5	
<i>Muy bajo (<1.5)</i>	1	6.2	
<i>Patología de base</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	
<i>Cardiopatía</i>	7	43.8	
<i>Neumopatía</i>	1	6.3	
<i>Alteración neurológica</i>	3	18.7	
<i>Otra</i>	5	31.2	
<i>Inmunizaciones</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	
<i>Completas</i>	8	50	
<i>Incompletas</i>	8	50	
<i>Estado nutricio</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	
<i>Eutrófico</i>	5	31.3	
<i>Desnutrido</i>	11	68.7	

Dentro de la muestra estudiada, se encontraron pacientes entre 17 días hasta 11 años sin embargo la mediana fue de 1.2 años. El grupo etario predominante correspondió a los lactantes, con una N=9 representando un 56.2% (Gráfica 1). Se realizó una comparación de las edades de los pacientes de los tres grupos estudiados, en la cuál se observó que la mayor parte tienen menos de 5 años. El grupo de VSR tiene a los pacientes más pequeños y el grupo de HBoV es el que tiene el rango de edad más amplio (Gráfica 2). Se reportó un predominio del sexo masculino con una razón de 4.3:1 sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas referentes a la distribución por sexo con los grupos control (p 0.087). En cuanto a la edad de gestación, 11 de los 16 pacientes (68.7%) correspondieron a recién nacidos de término. Dentro de los recién nacidos pretérmino, la edad menor encontrada fue de 32 SDG en dos de los pacientes. El peso al nacimiento fue adecuado en 9 pacientes (56.3%), bajo peso



Gráfica 1. Distribución de pacientes con HBoV1 por grupo etario, N=16

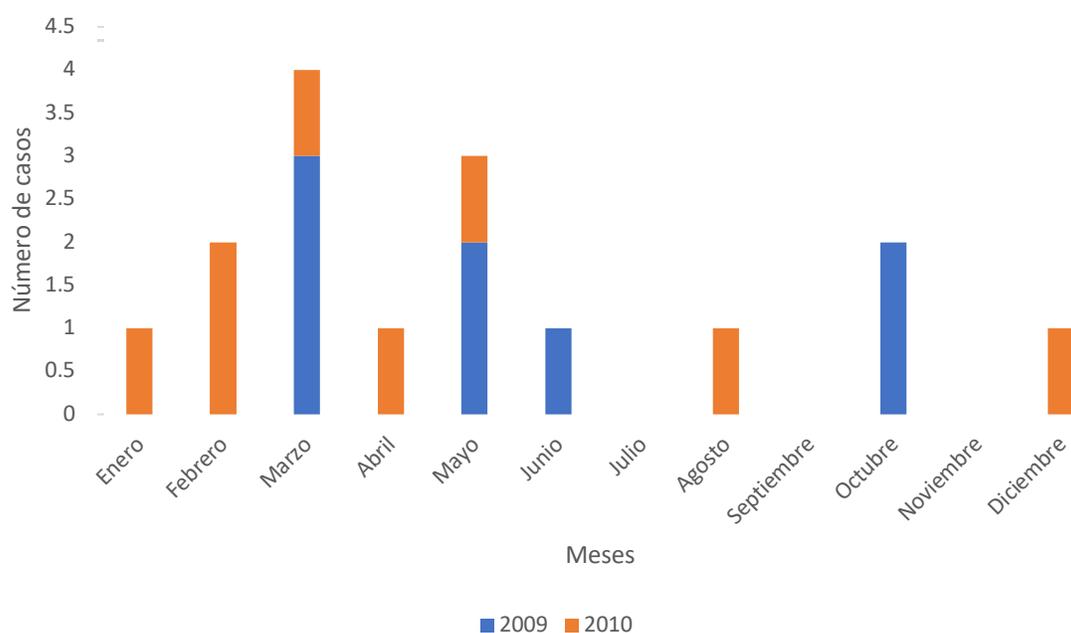
al nacimiento en 6 (37.5%), muy bajo al nacimiento en un 1 (6.2%) y no se encontraron pacientes con peso extremadamente bajo al nacimiento. En las comorbilidades, las cardiopatías representaron al mayor grupo con 7 casos (43.8%), principalmente se trató de cardiopatías de flujo pulmonar aumentado, seguido de alteraciones neurológicas en 3 casos (18.7%).



Gráfica 2. Distribución de pacientes por edades, N=16 por grupo

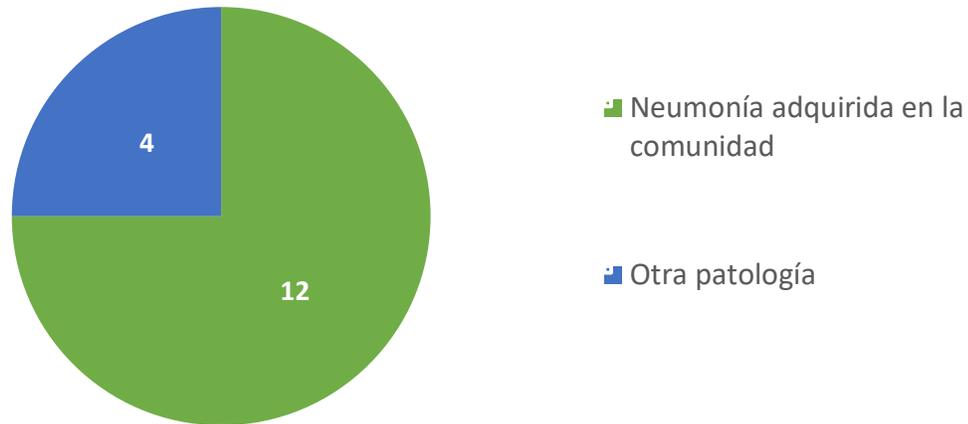
Otras comorbilidades encontradas fueron hipotiroidismo congénito, leucemia e infección por virus de inmunodeficiencia humana en menor proporción. El 50% de los pacientes contaban con un esquema de vacunación completo. Se observó que más de un tercio de la muestra se encontraban en un estado de desnutrición (68.7%), evaluado con las gráficas de percentiles correspondientes a peso y talla en niños (as) por edad de la CDC.

En el año 2009, el mayor número de casos se reportó durante la temporada de primavera con un 37.5% correspondiente a 6 casos, mientras que en el 2010 predominaron los casos durante el invierno con un 31.2% equivalente a 5 casos (Gráfica 3).



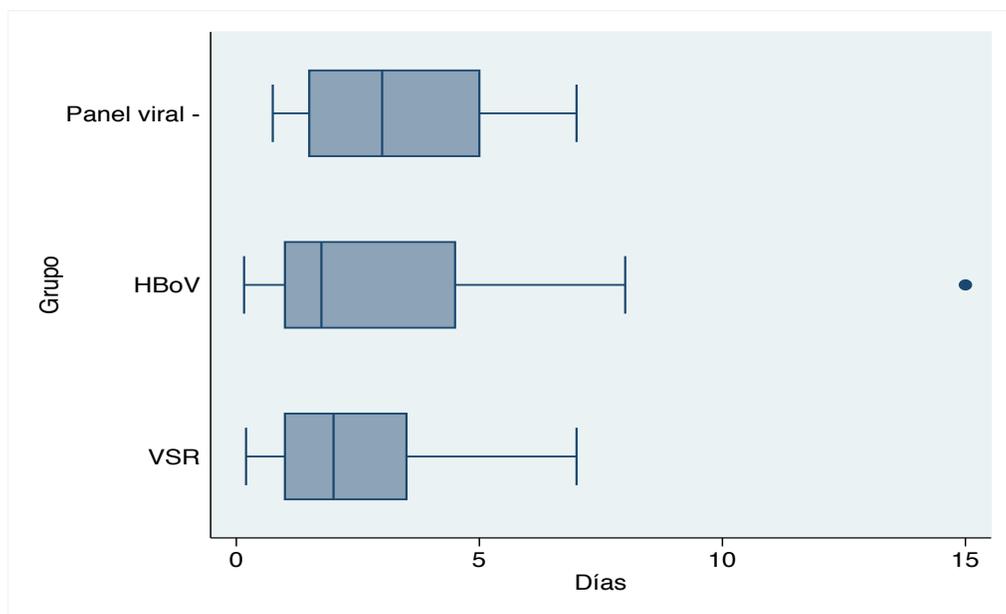
Gráfica 3. Distribución de pacientes con HBoV1 por temporalidad, N=16

En 12 de los 16 pacientes (75%) identificados con panel viral positivo para HBoV, el motivo por el cuál ingresaron a hospitalización correspondió a neumonía adquirida en la comunidad. El resto cursaron con al menos una infección de vías respiratorias bajas a lo largo de su internamiento durante la cual se les realizó el panel para virus respiratorios (Gráfica 4). Otras patologías de ingreso fueron cardiacas y tumor abdominal.



Gráfica 4. Motivo de ingreso del grupo con HBoV1, N=16

En cuanto a las características clínicas observadas en el grupo de pacientes con identificación positiva para HBoV-1, el padecimiento actual al momento de la toma de la muestra para panel viral en los casos correspondientes a neumonías adquiridas en la comunidad, o del momento de la realización del panel viral en el caso de las neumonías nosocomiales tuvo una duración mínima de 4 horas y una máxima de 15 días, el cuál correspondió a un paciente trasladado con sintomatología respiratoria de larga evolución. La mediana de la duración del padecimiento actual fue de 1.75 días. El grupo con panel viral negativo presentó un tiempo de evolución mayor al momento del diagnóstico de neumonía (Gráfica 5).



Gráfica 5. Duración en días del padecimiento actual, N=16 por grupo

Los datos correspondientes a la signos, síntomas, resultados de estudios de laboratorio e imagen y tratamiento se reunieron en tres grupos: 1) Panel viral positivo para HBoV1; 2) Panel viral positivo para VSR y 3) Panel viral negativo (Tabla 4). Los síntomas que más se reportaron en los tres grupos fueron los correspondientes al aparato respiratorio ya que el diagnóstico clínico en todos fue de neumonía. El grupo de HBoV1 presentó menor frecuencia de tos con un 50%, comparado con los otros dos grupos (p 0.018). La presencia de rinorrea en los pacientes con bocavirus fue menor comparada con la encontrada en los pacientes con virus sincitial respiratorio con 6 y 9 pacientes respectivamente. Sin embargo en ambos fue mayor que en el grupo con panel viral negativo, aunque la diferencia no fue significativa (p 0.296). En ambos grupos con identificación viral la dificultad respiratoria se presentó en un 62.5%, N=10, mientras que fue más frecuente en el grupo negativo sin embargo no fue estadísticamente significativo. La fiebre en el grupo de HBoV fue un hallazgo frecuente con un 81.2%, no hubo predominio de fiebre de alto (>39°C) o bajo grado (<39°C) ya que se presentaron en el mismo número de pacientes; sin embargo, la mayor frecuencia de fiebre se reportó en el grupo con panel viral negativo, en el hubo predominio de fiebre de bajo grado (p 0.004). Los síntomas extra pulmonares fueron descritos en un número reducido de pacientes de los tres grupos, únicamente se reportaron vómito, diarrea y conjuntivitis. En estudios similares se reportó con cierta frecuencia la presencia de exantema sin embargo no se encontró dicho hallazgo en nuestros pacientes.

Tabla 4. Síntomas pulmonares y extrapulmonares por grupo, N=48

	HBoV1	VSR	Panel negativo	Valor P
	N=16 (%)	N=16 (%)	N=16 (%)	
Tos	8 (50)	14 (87.5)	14 (87.5)	0.018
Rinorrea	6 (37.5)	9 (56.2)	3 (18.7)	0.296
Dificultad respiratoria	10 (62.5)	10 (62.5)	14 (87.5)	0.199
Fiebre	13 (81.2)	7 (43.7)	15 (93.7)	0.004
Vómito	3 (18.7)	3 (18.7)	1 (6.2)	0.194
Diarrea	2 (12.5)	4 (25)	1 (6.2)	0.31
Conjuntivitis	1 (6.2)	3 (18.7)	0 (0)	0.148
Exantema	0 (0)	0 (0)	0 (0)	No aplica

Los hallazgos prevalentes en la exploración cardiopulmonar referida en el expediente clínico fueron taquicardia, taquipnea y las alteraciones en los ruidos respiratorios (Tabla 5). La taquipnea fue el signo más reportado en el grupo de HBoV1 con un 68.7%, sin embargo no fue específico ya que también fue el más frecuente en los otros dos grupos. En los pacientes con HBoV1, en campos pulmonares se reportó mayor prevalencia de sibilancias (56.2%) y en segundo

lugar se encontraron estertores crepitantes, a diferencia de los otros grupos en los que esta frecuencia estuvo invertida, aunque no fue estadísticamente significativo.

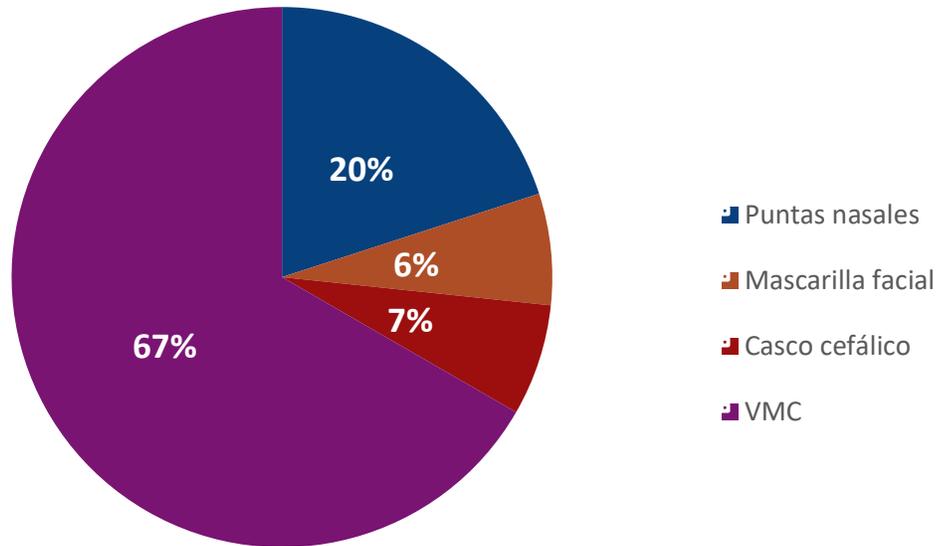
Tabla 5. Alteraciones cardiopulmonares por grupo, N=48

	HBoV1	VSR	Panel negativo	Valor P
	N=16 (%)	N=16 (%)	N=16 (%)	
Taquicardia	9 (56.2)	4 (25)	10 (62.5)	0.075
Taquipnea	11 (68.7)	12 (75)	13 (81.2)	0.717
Estertores crepitantes	5 (31.2)	11 (68.7)	8 (50)	0.105
Sibilancias	9 (56.2)	10 (62.5)	7 (43.7)	0.556

Referente al apoyo ventilatorio, 15 (93.7%) de los pacientes del grupo HBoV1, requirieron del uso de algún dispositivo de oxígeno suplementario durante el evento infeccioso agudo (Tabla 6). Esta frecuencia fue equivalente en los pacientes con neumonía sin aislamiento viral y ligeramente menos usual en los pacientes con VSR, sin diferencia significativa (p 0.194). De los 15 pacientes con uso de oxígeno suplementario con HBoV1, en 10 casos (66.6%) se requirió del manejo con ventilación mecánica convencional (VMC). Otros dispositivos empleados por frecuencia fueron puntas nasales N=3, mascarilla facial N=1 y el casco cefálico N=1. No se reportó el uso de ventilación no invasiva (Gráfica 6).

Tabla 6. Uso de dispositivos para aporte de oxígeno suplementario por grupo, N=48

	HBoV1	VSR	Panel negativo	Valor P
	N=16 (%)	N=16 (%)	N=16 (%)	
Uso de oxígeno suplementario	15 (93.7)	11 (68.7)	13 (81.2)	0.194



Gráfica 6. Tipo de dispositivo para aporte de oxígeno suplementario en pacientes con HBoV1, N=15.

Dentro de los estudios de gabinete realizados, a todos los pacientes de la muestra se les realizó biometría hemática. En los resultados reportados, se presentó un ligero predominio de leucocitosis (25%) en el grupo con HBoV1, comparado con los otros dos grupos estudiados (18.7% en ambos grupos) (p 0.391). La mitad de los pacientes con HBoV1 tuvieron valores mayores del límite superior de neutrófilos totales para la edad aunque no fue significativo en el comparativo (p 0.14). No se observó tendencia a linfocitosis en ninguno de los tres grupos, por el contrario, cerca de un tercio de los pacientes (31.2%) presentaron linfopenia (p 0.90). Las alteraciones en la cuenta plaquetaria fueron más comunes en los pacientes con panel viral negativo, en 9 casos (56.2%).

Tabla 7. Alteraciones en biometría hemática por grupo, N=48

Biometría hemática	HBoV1	VSR	PANEL NEGATIVO
	N=16 (%)	N=16 (%)	N=16 (%)
Leucocitosis	4 (25)	3 (18.7)	3 (18.7)
Leucopenia	1 (6.2)	0 (0)	3 (18.7)
Neutrofilia	8 (50)	3 (18.7)	3 (18.7)
Neutropenia	0 (0)	0 (0)	1 (6.2)
Linfocitosis	1 (6.2)	0 (0)	1 (6.2)
Linfopenia	5 (31.2)	5 (31.2)	5 (31.2)
Trombocitosis	2 (12.5)	5 (12.5)	3 (18.7)
Trombocitopenia	4 (25)	3 (18.7)	6 (37.5)

En cuanto a los cambios radiográficos, la alteración más frecuente en los tres grupos fue la presencia de infiltrado intersticial con el mayor porcentaje en el grupo con identificación de VSR (68.7%). La segunda categoría más frecuente fue sin alteraciones.

Tabla 8. Hallazgos en radiografía de tórax por grupo, N=48

	HBoV1	VSR	PANEL NEGATIVO
	N=16 (%)	N=16 (%)	N=16 (%)
Sin alteraciones	4 (25)	3 (18.7)	5 (31.2)
Infiltrado intersticial	8 (50)	11 (68.7)	9 (56.2)
Consolidación	3 (18.7)	2 (12.5)	1 (6.2)
Derrame pleural	1 (6.2)	0 (0)	1 (6.2)

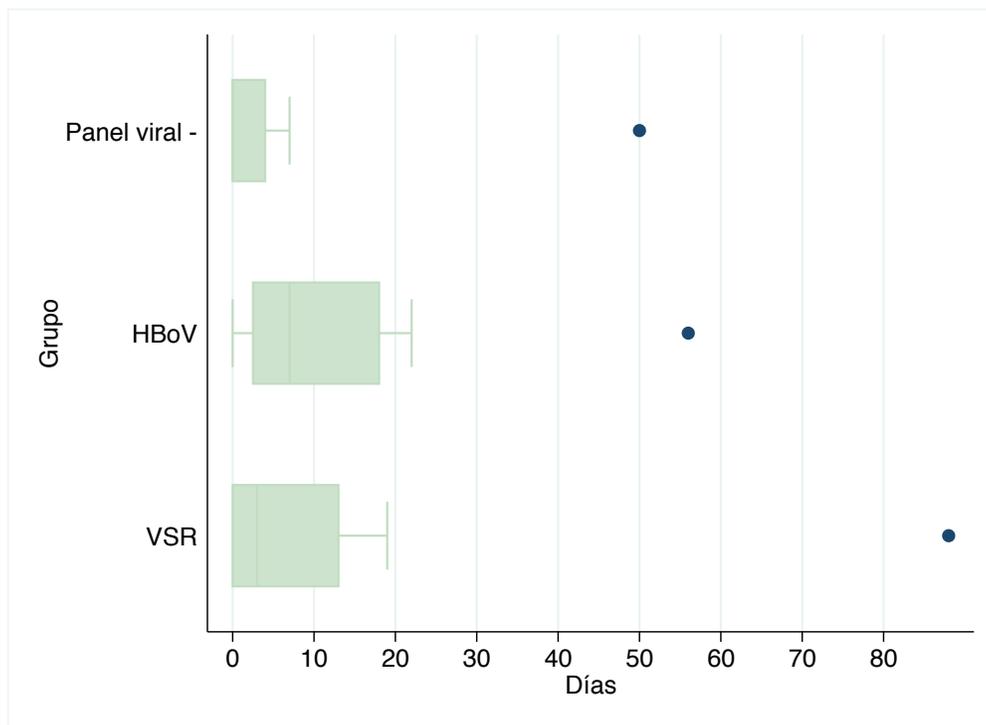
Una parte principal en el tratamiento de los pacientes con infecciones virales corroboradas fue el uso de medicamentos para manejo de broncoespasmo, principalmente con esteroide sistémico y agonista beta 2 adrenérgico, que en ambos grupos tanto de HBoV1 como VSR se reportó en un 62.5%.

En cuanto al uso de antibióticos, éste se utilizó de manera frecuente en los tres grupos. El grupo en el que hubo menor uso de ellos, correspondió a los pacientes con infección por VSR. Por el contrario el grupo con uso de antibióticos en el 100% fue el perteneciente a los pacientes con panel viral negativo. Los antibióticos utilizados con mayor frecuencia fueron los del grupo de beta lactámicos, principalmente ampicilina y cefalosporinas de segunda y tercera generación.

Tabla 9. Uso de antibióticos y broncodilatadores por grupo, N=48

	HBoV1	VSR	PANEL NEGATIVO
	N=16 (%)	N=16 (%)	N=16 (%)
Antibióticos	14 (87.5)	11 (68.7)	16 (100)
Broncodilatadores	10 (62.5)	10 (62.5)	8 (50)

En cuanto al tiempo de estancia hospitalaria, el grupo con HBoV1 fue el que mayor número de días estuvo ingresado con una mediana de 15 días, mientras que el grupo con panel viral negativo tuvo la estancia hospitalaria más corta con una mediana de 4 días. Los pacientes del grupo con VSR se mantuvieron hospitalizados durante una mediana de 9.5 días (Gráfica 7).



Gráfica 7. Duración de la estancia hospitalaria en días, N=16 por grupo

Discusión

De manera global, las infecciones de vías respiratorias inferiores continúan representando una gran carga en los sistemas de salud, tanto por su frecuencia como por las morbilidades que las acompañan ³². Es por ello que se debe prestar mayor atención a la implementación de medidas preventivas que puedan sino evitar, al menos disminuir el número de cuadros que evolucionan a una neumonía grave y/o complicada. Otra de las estrategias que ayudaría a disminuir en un porcentaje importante la cantidad de recursos empleados en esta patología podría ser la adecuada identificación de los cuadros producidos por una etiología viral a las de etiología bacteriana, ya que el uso de antibióticos podría limitarse de una mejor manera ³³. Lo anterior podría lograrse de manera más óptima si se contara con un protocolo específico para la realización del panel viral, lo cuál hasta el momento no se lleva a cabo en nuestra institución ya que no contamos con un algoritmo establecido que determine de manera objetiva a que pacientes se les debe realizar dicho estudio, quedando la decisión a cargo del juicio clínico de cada médico tratante lo cuál puede subestimar el número de neumonías virales ya que no en todos los casos probables se realiza la prueba. Específicamente en el caso de nuestro estudio, no contamos con los datos clínicos que se hayan tomado en cuenta como requisito para realizar el panel viral.

En estudios realizados en diferentes países, se ha reportado una incidencia muy variable que va desde 0.9 hasta el 33% de los pacientes con infecciones respiratorias ³⁴. En nuestro estudio se detectó HBoV1 en 23 de 2,904 paneles virales realizados, lo que corresponde a una incidencia de 0.79% aunque 7 de estos pacientes fueron eliminados por expediente incompleto. Este porcentaje tan bajo puede ser explicada parcialmente a que los pacientes que resultaron positivos, se encontraban hospitalizados, sin tomar en cuenta a los que se les diagnóstico una infección respiratoria y fueron manejados de manera ambulatoria. A lo anterior se suma que los países donde se ha reportado mayor prevalencia, cuentan con un clima tropical que difiere al de la Ciudad de México.

Respecto al sexo, en nuestros pacientes predominó el sexo masculino lo cual concuerda con los datos publicados en la literatura; Kesebir D. et al reportaron en el año 2006 un predominio masculino correspondiente a más de dos tercios de los casos ¹². Referente a la edad de presentación, la mayor proporción de pacientes dentro de los tres grupos de estudio se encontraron como era esperado para las infecciones respiratorias en pacientes pediátricos, en el grupo de edad de menores de 5 años. A pesar de encontrarse en este rango reducido de edad, no hubo una predilección por un subgrupo etario tan claro como el encontrado en los pacientes con VSR el cual corresponde a los lactantes menores.

Se describieron patologías de base similares a las encontradas en otros grupos de estudio, como cardiopatías y enfermedades neurológicas, sin embargo lo anterior puede tener sesgo por ser un centro hospitalario de tercer nivel con mayor proporción de pacientes con patologías previas.

A pesar de que el estudio de panel de virus respiratorios se encuentra disponible durante todo el año, no se detectó la presencia de HBoV1 en todos los meses del periodo estudiado. Es notable que en dos de los tres meses en los cuales no hubo casos reportados, correspondieron a la temporada de verano en la cual se suelen realizar menos pruebas de este tipo; sin embargo al tratarse de una muestra reducida de pacientes, no se puede establecer una estacionalidad certera. Los hallazgos de otros autores han sido variables ya que algunos reportan la circulación del virus a lo largo de todo el año, mientras que en países como Korea se describe un predominio de casos durante los meses con mayor calor y humedad como Junio ¹⁸.

Referente a la duración del padecimiento actual, el grupo con HBoV1 es el que tiene mayor variación lo cual puede asociarse a que el cuadro clínico suele ser más inespecífico al encontrado en el grupo con panel viral negativo que pudiera corresponder a las neumonías de etiología bacteriana.

El cuadro clínico encontrado en el grupo con HBoV1 se caracterizó por el predominio de sintomatología respiratoria sin embargo en general no hubo diferencias significativas con el cuadro clínico producido por el VSR o del de las neumonías sin agente etiológico identificado. El único síntoma en el cual se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos correspondió a la fiebre. Esto debido a que se presentó en cerca del 100% de los pacientes sin aislamiento viral lo cuál apoya la teoría de que estos casos hayan sido ocasionados por agentes bacterianos capaces de producir una respuesta inflamatoria sistémica de mayor magnitud a la desencadenada por los agentes virales estudiados.

Debido a que en la literatura se ha reportado con cierta frecuencia la presencia de manifestaciones extrapulmonares, éstas se buscaron de manera intencionada pero fueron encontradas en una proporción muy baja. Ya que se trata de un estudio retrospectivo, no es posible asegurar que dichas manifestaciones no se hayan presentado y en cambio simplemente no hayan sido reportadas por haber sido considerados hallazgos incidentales por desconocer los síntomas que frecuentemente acompañan a la infección por HBoV1.

En cuanto a la exploración cardiopulmonar, ningún hallazgo fue específico del grupo con bocavirus. Los datos clínicos y radiográficos de broncoespasmo fueron

predominantes del grupo VSR, a pesar de eso no fue concordante con un mayor uso de broncodilatadores. Sin embargo lo anterior probablemente fue el resultado de que no se suele registrar de manera usual los medicamentos de terapia respiratoria ministrados.

Se puede inferir que los pacientes con HBoV1 presentan un daño pulmonar mayor de manera transitoria durante el evento agudo ya que requirieron de forma más frecuente del uso de algún dispositivo para el aporte de oxígeno suplementario con predominio de los dispositivos de alto flujo y ventilación mecánica invasiva.

En los estudios paraclínicos, la biometría hemática con mayor frecuencia se encontró dentro de los rangos de normalidad para la edad e inesperadamente en ninguno de los grupos con identificación viral se documentó linfocitosis o presencia de linfocitos atípicos sin embargo se debe considerar que sólo se tomaron en cuenta los valores de la primer biometría hemática reportada en el expediente clínico, posterior a la realización del panel viral. No es posible descartar que en biometrías hemáticas posteriores de los mismos pacientes, se hayan podido presentar alteraciones con respecto a la biometría inicial.

Como consecuencia de que no se tiene identificado un cuadro clínico sugestivo de muchas infecciones virales en particular como es el caso del HBoV1, el uso de antibióticos sigue siendo elevado en estos casos ya que no es posible atribuir cierta sintomatología a una etiología viral lo cual permitiría que se redujera el uso innecesario de estos medicamentos.

Con relacion a la duración de la estancia intrahospitalaria, los pacientes con neumonías de sospecha de origen bacteriano tuvieron una resolución más rápida del cuadro con una menor duración del tiempo hospitalizados mientras que se observó que los pacientes con neumonías virales comprobadas tuvieron cuadros insidiosos con estancias intrahospitalarias más prolongadas lo cuál tambien puede haberse propiciado por el aumento de comorbilidades en estos pacientes por la concurrencia de mayor número de enfermedades en un mismo paciente.

Conclusiones

A pesar de haberse descrito desde hace más de 10 años, el Bocavirus Humano continúa siendo un virus poco conocido incluso entre el personal médico. Tanto en la literatura como en la población evaluada en este estudio, no se ha logrado identifica un perfil epidemiológico o cuadro clínico predominante que nos permita sospechar la presencia de este virus en ciertas infecciones respiratorias agudas. Es necesario realizar más estudios para determinar si existen o no diferencias estadísticamente significativas entre las características demográficas y clínicas de

los pacientes con aislamiento de Bocavirus Humano lo cuál podría ofrecer beneficios como un menor gasto de recursos y disminución de efectos adversos derivados del uso indiscriminado de antibióticos en el manejo inicial del paciente.

Limitaciones del estudio

Al tratarse de un estudio retrospectivo, la información obtenida se limita a lo que fue registrado por el personal médico en el expediente clínico de cada paciente.

Referencias bibliográficas

1. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016; 388:3027-3035.
2. Nair H, Simões EA, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JSF, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2013; 381:1380-1390.
3. Liu T, Li Z, Zhang S, Song S, Julong W, Lin Y, et al. Viral Etiology of acute respiratory tract infections in hospitalized children and adults in Shandong Province, China. *Virol J*. 2015;12:168.
4. Pourakbari B, Mahmoudi S, Movahedi Z, Halimi S, Momeni S, Hosseinpour-Sadeghi R, et al. Viral etiology of acute lower respiratory tract infections in hospitalized young children in a children's referral hospital in Iran. *Turk J Pediatr*. 2014;56(4):354-359.
5. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23(1):74-98.
6. Berry M, Gamiieldien J, Fielding BC. Identification of new respiratory viruses in the new millennium. *Viruses*. 2015; 7(3):996-1019.
7. Brodzinski H, Ruddy RM. Review of New and Newly Discovered Respiratory Tract Viruses in Children. *Pediatr Emerg Care*. 2009;25(5):352.
8. Hoogen BG van den, Jong JC de, Groen J, Kuiken T, Groot R de, Fouchier RAM, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nature Medicine*. 2001;7(6):719-724.
9. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt H-R, Becker S, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1967-1976.
10. Groot RJ de, Baker SC, Baric RS, Brown CS, Drosten C, Enjuanes L, et al. Commentary: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol*. 2013; 87(14):7790-7802.
11. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *PNAS*. 2005;102(36):12891-12896.
12. Kesebir D, Vazquez M, Weibel C, Shapiro ED, Ferguson D, Landry ML, et al. Human Bocavirus Infection in Young Children in the United States: Molecular Epidemiological Profile and Clinical Characteristics of a Newly Emerging Respiratory Virus. *J Infect Dis*. 2006;194(9):1276-82.
13. Catalano-Pons C, Bue M, Laude H, Cattan F, Moulin F, Menager C, et al. Human bocavirus infection in hospitalized children during winter. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(10): 959.

14. Fry AM, Lu X, Chittaganpitch M, Peret T, Fischer J, Dowell SF, et al. Human Bocavirus: A Novel Parvovirus Epidemiologically Associated with Pneumonia Requiring Hospitalization in Thailand. *J Infect Dis*. 2007;195(7):1038-1045.
15. Völz S, Schildgen O, Klinkenberg D, Ditt V, Müller A, Tillmann RL, et al. Prospective study of Human Bocavirus (HBoV) infection in a pediatric university hospital in Germany 2005/2006. *J Clin Virol*. 2007;40(3):229-35.
16. Kaplan NM, Dove W, Abu-Zeid AF, Shamooh HE, Abd-Eldayem SA, Hart CA. Human Bocavirus Infection among Children, Jordan. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(9):1418-20.
17. Von Linstow M-L, Høgh M, Høgh B. Clinical and Epidemiologic Characteristics of Human Bocavirus in Danish Infants: Results from a Prospective Birth Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(10):897.
18. Ahn JG, Choi SY, Kim DS, Kim KH. Human bocavirus isolated from children with acute respiratory tract infections in Korea, 2010–2011. *J Med Virol*. 2015; 86(12):2011-8.
19. Hindiyeh MY, Keller N, Mandelboim M, Ram D, Rubinov J, Regev L, et al. High Rate of Human Bocavirus and Adenovirus Coinfection in Hospitalized Israeli Children. *J Clin Microbiol*. 2008;46(1):334-337.
20. Uribe-Gutiérrez G, Hernández-Santos H, Manjarrez-Zavala ME, Rosete-Olvera DP, Nava-Frías M, Moreno-Espinosa S, et al. Prevalence and genotypes of the adenovirus infection as well detection of co-infection with bocavirus in Mexican immunosuppressed and non-immunosuppressed children with pneumonia. *Clin Lab*. 2014;60(8):1277-85.
21. García-García ML, Calvo CR, Pozo FS, Vázquez MA, González AV, Pérez-Breña P, et al. Human bocavirus infections in Spanish 0-14 year-old: clinical and epidemiological characteristics of an emerging respiratory virus]. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67(3):212-9.
22. Bastien N, Chui N, Robinson JL, Lee BE, Dust K, Hart L, et al. Detection of Human Bocavirus in Canadian Children in a 1-Year Study. *J Clin Microbiol*. 2007;45(2):610-3.
23. Silva PE, Figueiredo CA, Luchs A, Paiva TM de, Pinho MAB, Paulino RS, et al. Human bocavirus in hospitalized children under 5 years with acute respiratory infection, São Paulo, Brazil, 2010. *Arch Virol*. 2018;163(5):1325-30.
24. Santos RA, Nogueira CS, Granja S, Baptista JB, Ribeiro ML, Rocha MG. Kawasaki disease and human bocavirus—potential association? *J Microbiol, Immunol Infect*. 2011;44(3):235-7.
25. Catalano-Pons C, Giraud C, Rozenberg F, Meritet J-F, Lebon P, Gendrel D. Detection of human bocavirus in children with Kawasaki disease. *Clin Microbiol and Infect*. 2009; 13(12):1220-2.
26. Lasure N, Gopalkrishna V. Molecular epidemiology and clinical severity of Human Bocavirus (HBoV) 1–4 in children with acute gastroenteritis from Pune, Western India. *J Med Virol*. 2018; 89(1):17-23.
27. Ergul AB, Altug U, Aydin K, Guven AS, Altuner Torun Y. Acute necrotizing encephalopathy causing human bocavirus. *Neuroradiol J*. 2017;30(2):164-7.

28. Uršič T, Jevšnik M, Žigon N, Krivec U, Beden AB, Praprotnik M, et al. Human bocavirus and other respiratory viral infections in a 2-year cohort of hospitalized children. *J Med Virol.* 2015; 84(1):99-108.
29. Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Human Bocavirus: Prevalence and Clinical Spectrum at a Children's Hospital. *Clin Infect Dis.* 2006;43(3):283-8.
30. Mietzsch M, Kailasan S, Garrison J, Ilyas M, Chipman P, Kantola K, et al. Structural Insights into Human Bocaparvoviruses. *J Virol.* 2017; 91(11):261-17.
31. Broccolo F, Falcone V, Esposito S, Toniolo A. Human bocaviruses: Possible etiologic role in respiratory infection. *J Clin Virol.* 2015; 72:75-81.
32. Zhang S, Sammon PM, King I, Andrade AL, Toscano CM, Araujo SN, et al. Cost of management of severe pneumonia in young children: systematic analysis. *J Glob Health.* 2016;6(1):010408.
33. Tumanan-Mendoza BA, Mendoza VL, Frias MVG, Bonzon DD. Economic Burden of Community-Acquired Pneumonia Among Pediatric Patients (Aged 3 Months to < 19 Years) in the Philippines. *Value Health Reg Issues.* 2017;12:115-22.
34. Vera-Garate MV, Rudi JM, Gómez A, Molina F, Viotti MF, Ortellao L, et al. Detección de bocavirus humano en la población infantil de Tucumán y Santa Fe, Argentina. *Rev Chil Infect.* 2016;33(2):135-40.

Anexos

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DATOS GENERALES

Nombre: _____ REGISTRO: _____

Fecha de nacimiento: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Fecha de ingreso: _____ Fecha de egreso: _____

ANTECEDENTES

Antecedente de asma en familiares: (SI) (NO)

Edad gestacional: _____ Peso al nacer: _____

Enfermedades previas: Displasia broncopulmonar (1) Cardiopatía congénita (2) Otra patología pulmonar (3) Otro (4): ____: _____

CARACTERÍSTICAS DE CUADRO CLÍNICO

Días de inicio de cuadro viral: _____

Síntomas respiratorios

Síntoma	Si	No
Tos		
Rinitis		
Sibilancias		
Dificultad respiratoria		

Síntomas extra pulmonares

Síntoma	Si	No
Fiebre		
Vómito		
Diarrea		
Conjuntivitis		
Exantema		

Otros:

Fecha de panel viral: _____ Resultado panel viral: Positivo (1) Negativo (2)

Días de estancia intrahospitalaria al momento del panel viral: _____

Confección: No (1) Sí (2) Aislamiento: _____

En caso de dificultad respiratoria

Silverman-Anderson 1-3 Leve: _____ 4-6 Moderada: _____ >7 Grave: _____

Hipoxia: Si (1) No (2) Saturación: _____

Uso de oxígeno suplementario: Si (1) No (2) Duración: _____

Dispositivo de O₂:

Puntas nasales _____ Ventilación mecánica no invasiva _____

Casco cefálico _____ Ventilación mecánica invasiva _____

Paraclínicos:

Biometría hemática

Hb: _____ Hto: _____ Plaq: _____ Leu: _____ Linf: _____ Neu: _____ Bandas: _____ Mon: _____

Leucocitosis () Linfopenia () Linfocitosis () Neutrofilia () Neutropenia ()

Trombocitopenia ()

Radiografía de tórax

Cambios radiográficos: Si (1) No (2)

Atelectasia: Si (1) No (2) Atrapamiento aéreo: Si (1)

No (2) Infiltrado: Si (1) No (2) Consolidación Si (1) No (2)

Otros: _____

