



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"  
HOSPITAL GENERAL  
"DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

**T E S I S:**

**DETECCIÓN DE PATÓGENOS CAUSANTES DE INFECCIONES RESPIRATORIAS  
AGUDAS POR METODOLOGÍA FILM ARRAY PANEL RESPIRATORIO -BIOFIRE-  
EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA DEL CMN LA RAZA**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

***PATOLOGÍA CLÍNICA***

PRESENTA:

***DRA. ANA KAREN LUNA VARGAS***

ASESORES:

***DRA. MARÍA DEL CARMEN SILVA ESCAMILLA***

***DR. GUSTAVO BARRIGA ÁNGULO***

NÚMERO DE REGISTRO:

**R-2019-3502-105**

Facultad de Medicina



CIUDAD DE MÉXICO, JULIO, 2019.



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3502.  
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 18 CI 08 002 001

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 027 2017101

FECHA Lunes, 15 de julio de 2019

**M.E. MARIA DEL CARMEN SILVA ESCAMILLA**

**PRESENTE**

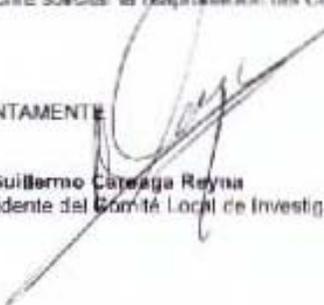
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Detección de patógenos causantes de infecciones respiratorias agudas por metodología Film Array Panel Respiratorio -Biofire-** en el Hospital de Infectología del CMN La Raza que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2019-3502-105

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

  
Dr. Guillermo Carreaga Reyna  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

**IMSS**

SECRETARÍA DE SALUD

DETECCIÓN DE PATÓGENOS CAUSANTES DE INFECCIONES RESPIRATORIAS  
AGUDAS POR METODOLOGÍA FILM ARRAY PANEL RESPIRATORIO -BIOFIRE- EN  
EL HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA DEL CMN LA RAZA.

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN  
E INVESTIGACIÓN

Dra. María Teresa Ramos Cervantes

Coordinación de Educación e Investigación en Salud

U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GRAZA" CMN LA RAZA

Dr. Antonio Quintero Bazaldúa

Profesor Titular de la Especialidad en Patología Clínica

Jefe del Laboratorio de Patología Clínica

U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GRAZA" CMN LA RAZA

Dra. María del Carmen Silva Escamilla

Asesor / Investigador Principal

Vigilancia Epidemiológica del Hospital de Infectología

U.M.A.E. HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA "DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ" CMN LA RAZA

Dr. Gustavo Barriga Ángulo

Asesor / Investigador Asociado

Jefe del Laboratorio Clínico del Hospital de Infectología

U.M.A.E. HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA "DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ" CMN LA RAZA

Dra. Ana Karen Luna Vargas

Residente de 3° de la Especialidad de Patología Clínica

U. M.A.E. HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GRAZA" CMN LA RAZA

## **AGRADECIMIENTOS**

*A la Dra. María del Carmen Silva Escamilla por asesorar este proyecto de tesis aportando conocimientos, valores y constante mejora.*

*Al Dr. Gustavo Barriga Ángulo por permitirme desarrollar este proyecto de importancia patológica-clínica-epidemiológica.*

*Al Dr. Antonio Quintero Bazaldua por su constante apoyo en la realización del proyecto de tesis, además de su dedicación, inspiración y aporte de conocimientos como maestro.*

*A mis compañeros, colegas y amigos, la Dra. Andrea Flores Preciado, el Dr. Edwin Samir Mendieta Bautista y la Dra. Gabriela Velázquez Estrada por compartir sus conocimientos, valores y apoyo durante esta etapa de desarrollo profesional.*

*A la Dra. María Esther Beltrán Acuña, la Dra. Monserrat Hernández Rosas y el Dr. Diego A. Fajardo Godoy por su apoyo incondicional en esto dos años de convivencia.*

*A mi familia por apoyar mis decisiones, contribuyendo en mi desarrollo personal y profesional.*

## **INDICE**

<b>CONTENIDO</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>ANTECEDENTES CIENTÍFICOS</b>	<b>2</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>7</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>8</b>
<b>OBJETIVOS E HIPÓTESIS</b>	<b>9</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>10</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>17</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>32</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>34</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>35</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>42</b>

## RESUMEN

### **Detección de patógenos causantes de infecciones respiratorias agudas por metodología Film Array Panel Respiratorio -Biofire-**

**Introducción:** Las infecciones respiratorias agudas representan un problema de salud pública, con una alta tasa de mortalidad. El uso de la prueba reacción en cadena de la polimerasa múltiple (PCR) como herramienta diagnóstica de cribado, radica en la detección de 20 patógenos respiratorios con solo una muestra y con resultados en 65 minutos.

**Objetivo:** Determinar el diagnóstico de infecciones agudas respiratorias mediante el uso de FilmArray Panel Respiratorio –Biofire- en el Hospital de Infectología CMN La Raza.

**Material y métodos:** Se realizará un estudio descriptivo, retrospectivo y abierto en muestras de hisopado nasofaríngeo en pacientes pediátricos y adultos con enfermedad respiratoria del Hospital de Infectología CMN La Raza, de enero de 2018 a marzo de 2019, con aplicación del instrumento FilmArray Panel Respiratorio –Biofire-.

**Análisis estadístico:** El cálculo de frecuencias simples con intervalos de confianza al 95%, prueba estadística Z para diferencia de proporciones entre los diferentes grupos con intervalos de confianza al 95% y valores de p igual o menor a 0.05.

**Resultados:** El FAPR detectó el 88% (n=220) de los patógenos respiratorios, mostró que el grupo de edad con mayor frecuencia comprendió de RN a 10 años con 164 aislamientos (65.6%). El 50.4% de los resultados, se presentaron en el género masculino, los principales agentes virales responsables de IRA fueron: Rinovirus/Enterovirus en el 21.2% (n=53), Virus Sincicial Respiratorio en 16.4% (n=41), Virus de la Influenza A H1 2009 en 13.2% (n=33) y Virus de la Parainfluenza tipo 3 en 10.8% (n=27); Bordetella pertussis en el 4.4% (n=11) fue el principal agente etiológico bacteriano. El panorama clínico principal, mostró a la Fiebre (77.2%), Tos (67.6%), Dificultad Respiratoria (36.4%), Rinorrea (34.8) y Cefalea (18%) como los síntomas más frecuentes

**Conclusiones:** FAPR es un método molecular efectivo para realizar el diagnóstico de infecciones de vías respiratorias agudas, sin embargo, por el momento, se carece de esta herramienta en la mayoría de los hospitales de todos los niveles de atención

**Palabras Clave:** *Infecciones respiratorias agudas, FilmArray Panel Respiratorio, PCR*

## **ANTECEDENTES CIENTÍFICOS**

Las Infecciones agudas de las vías respiratorias (IRA) se clasifican en Infecciones de vías respiratorias superiores, bronquitis aguda y neumonía. Para realizar el diagnóstico oportuno de etiología vírica, Film Array Panel Respiratorio -Biofire- (FAPR) permite la detección de los principales patógenos víricos, evitando la prescripción inadecuada de antibióticos, promoviendo la resistencia bacteriana.<sup>1</sup>

El virus de la Influenza es causante de infecciones respiratorias graves, representando a nivel mundial el 37% de los ingresos hospitalarios, cuya tasa estimada de ingreso hospitalario es de 9.5 por 1,000 al año en Inglaterra.<sup>2</sup>

En México, las IRA se atribuyen en un 80% a virus respiratorios, representan entre 30-50% de la consulta externa y 20-40% de los ingresos hospitalarios, son consideradas como una de las principales causas de mortalidad en niños.<sup>3</sup>

La Dirección General de Epidemiología reportó 1,662 casos confirmados de Influenza estacional en el período 2018-2019, los grupos etarios con mayor número de casos positivos a influenza fueron: el de 1 a 9, seguido del de > 60 y 40 a 49 años. Se observó la circulación de influenza A H1N1 (83%), Influenza B (11%), Influenza A H109 (5%) e Influenza A H3N2 (1%). Los estados con mayor número de defunciones por influenza son: Puebla, Oaxaca, Veracruz, Hidalgo y Sonora; con el 46.6% de las defunciones por influenza. Las entidades con mayor número de casos confirmados son Oaxaca, Veracruz, Guerrero, Ciudad de México y Chihuahua (38.6%).

A nivel nacional se notificaron 534 casos nuevos de IRA por cada 100,000 habitantes. La tasa de incidencia en menores de un año es de 13,914 casos y en el grupo de 1 a 4 años es de 8,981. La razón de tasas de incidencia hombre: mujeres es de 1.2. El 56% de los casos se presentaron en el sexo femenino.

El total de casos nuevos en el país es de 365,046 y un total acumulado de 9,104,736. En la Ciudad de México se reportaron semanalmente 24,699 casos, el total acumulado en el género masculino es de 300,750 y del género femenino de 398,384 para IRA; para Neumonías y Bronconeumonías el reporte semanal fue de 248, el total acumulado por género masculino 3,490 y femenino 3,270; hasta la semana 17 del 2019.<sup>4</sup>

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) reportó que el 57.7% de la atención médica en segundo nivel es por IRA, con una tasa de incidencia anual en el 2018 de 10588.4 por cada 100,000 habitantes, sin embargo, carecen de herramientas de laboratorio específicas para la detección oportuna del agente patógeno respiratorio.<sup>5</sup>

Estos virus pueden ser identificados usando pruebas de detección rápida de antígenos. La sensibilidad es relativamente baja en la enfermedad tipo influenza (62.3%).<sup>6</sup> La prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAT) puede ser utilizada como alternativa diagnóstica, la desventaja es la dificultad de que un hospital cuente con ello, debido al costo elevado de la prueba.<sup>7</sup>

Los avances en la tecnología de la PCR, como FAPR, han permitido la detección rápida y precisa de patógenos respiratorios, su principal utilidad radica en lograr El diagnóstico de enfermedades complejas de las vías respiratorias superiores en pacientes inmunocomprometidos.<sup>8</sup>

El FAPR, es un ensayo de RT-PCR multiplex capaz de detectar 17 virus patógenos de las vías respiratorias que incluyen: Adenovirus; Coronavirus (229E, HKU1, OC43 y NL63); Metapneumovirus humano; Rinovirus/Enterovirus; Influenza A con detección específica de los subtipos H1, 09H1 y H3; Influenza B, Virus de la Parainfluenza 1, 2, 3, y 4 y por último el Virus sincitial respiratorio. Es capaz de identificar 3 bacterias patógenas respiratorias: *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydomphila pneumoniae*.<sup>9</sup> El empleo de pruebas multiplex rápidas de acuerdo con la FDA disminuyen la estancia hospitalaria; evitan el empleo de otras pruebas diagnósticas, la administración de antibioticoterapia innecesaria que genera complicaciones, efectos adversos, patógenos multirresistentes y aumento en los costos sanitarios.<sup>10</sup>

El FAPR es una prueba que utiliza un disco desechable de reactivos liofilizados (muestra y tampón desnaturalizante) para muestras de hisopados nasofaríngeos; el primer paso es la realización de una lisis mecánica con perlas de circonio y purificación de ácidos nucleicos con perlas magnéticas de sílice.<sup>11</sup> Se realiza la PCR en dos etapas:

1. Multiplex, con 36 pares de primers, ocurre en dos módulos, se realizan 27 ciclos de amplificación y no hay detección de patógenos; el producto de la PCR se diluye y se somete a la segunda etapa.
2. PCR Anidada, un par de primers por pozo (102), se realizan 60 ciclos de amplificación y hay detección de patógenos.

Los resultados se interpretan a partir de curvas de amplificación en el software LC Green Plus; emitiendo el resultado como detectable o indetectable. El tiempo de procesamiento de la muestra hasta la emisión de resultados es de 65 minutos.<sup>12</sup>

El estudio comparativo sobre FAPR y GeneXpert (Xpert Flu) para la detección del virus de la influenza informó que el valor predictivo positivo para FAPR era del 98.3% y Xpert Flu, 100%.<sup>13</sup> Además, un estudio previo sobre FAPR y GeneXpert (Xpert Flu / RSV XC) para la detección de virus de la Influenza y virus sincicial respiratorio informaron que la sensibilidad (95%) y especificidad (92%) de FAPR fueron equivalentes a los de la Xpert Flu / RSV XC).<sup>14</sup> En contraste con lo reportado por Poritz, *et. al*, la sensibilidad y especificidad reportada fue del 94.7% y 99.95%, respectivamente.<sup>15</sup> Chen *et. al*, demostró que la sensibilidad disminuye para el virus Parainfluenza tipo 3 (80%) y Virus Sincicial Respiratorio (83.3%), con un Valor Predictivo Positivo (VPP) de 98.6% y 76.9%, respectivamente.<sup>16</sup>

En el estudio realizado por N. Kaku *et.al*, detectó el 56% de los patógenos en los pacientes ambulatorios adultos. La tasa de detección aumentó a 85% cuando se limitaba a infección de vías respiratorias superiores.

El principal patógeno detectado fue el virus de la influenza en el 28%, Virus Sincitial Respiratorio y Rinovirus Humano en un 12%. FARP identificó los 24 casos de influenza con cultivos positivos, confiriéndoles un VPP del 100%.<sup>17</sup> Stellrecht, *et. al*, detectó el virus de la influenza A (H1, 09H1, H3) en el 94% con FARP y 95% para el virus de la influenza B; con una sensibilidad del 96.7%, especificidad 99.5%, VPP 98.3% y VPN 99.1%.<sup>18</sup> De acuerdo con lo reportado con Chiu *et. al*, FAPR detectó el 86% de los patógenos, 40% virus de la influenza H3, 21.6% rinovirus/enterovirus y 8.3% adenovirus.<sup>19</sup>

M.E. Anderson *et.al*, identificaron un solo patógeno en el 88.4% de las muestras estudiadas; el porcentaje de confección para 2 patógenos fue del 20% y para 3 patógenos del 5%, con una sensibilidad del 71-100%. Algunos agentes fueron detectados por FAPR y no por RT-PCR, incluidos dos rinovirus/enterovirus, tres Virus Sincitial Respiratorio y un adenovirus.<sup>20</sup>

Marcone, *et. al*, detecto con FAPR el 96.8% de los patógenos causantes de infecciones de vías respiratorias, de los cuales el 43.5% fue rinovirus.<sup>21</sup> En contraste con lo reportado con Popowitch, *et.al*, que reportó el 92%, siendo el 57.1% fue adenovirus, con 10% de coinfección para dos patógenos (rinovirus/enterovirus).<sup>22</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Es indiscutible que las infecciones respiratorias agudas son un problema de salud pública, situándose dentro de las principales causas de morbilidad en menores de 5 años y adultos de 60 años y más, así como otros grupos vulnerables como pacientes inmunocomprometidos.

Derivado de lo anterior, es necesario sustentar el diagnóstico de este grupo de patologías con tecnología actualizada, de fácil realización, económico y con la obtención de resultados en corto tiempo (1 hora), con beneficio en la evolución clínica, optimización de costos y uso de antibióticos.

En la mayoría de los hospitales del sector público está limitado el uso de métodos diagnósticos que otorguen resultados específicos y de manera oportuna, por ello resulta indispensable conocer y actualizar anualmente el panorama microbiológico y su contexto clínico en cada unidad hospitalaria.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los patógenos respiratorios causantes de infecciones respiratorias agudas mediante el uso de Film Array Panel Respiratorio, -Biofire- en el Hospital de Infectología del CMN La Raza?

## **JUSTIFICACIÓN**

Las infecciones ocasionadas por patógenos respiratorios generan una carga importante de enfermedad en grupos etarios susceptibles, responsables de causar complicaciones sistémicas, cuya importancia radica a nivel clínico y epidemiológico.

El conocimiento de los patógenos que se encuentran circulando en la población contribuirá a la actualización del panorama microbiológico y establecimiento de guías internas terapéuticas y de medidas de prevención, con resultados oportunos e identificación de microorganismos emergentes y/o reemergentes, a fin de contener y disminuir los efectos que pueden representar una amenaza de salud pública grave.

Las pruebas de laboratorio a base de PCR múltiple son una nueva alternativa diagnóstica que puede facilitar al médico la integración de un diagnóstico oportuno, acortar los tiempos de estancia intrahospitalaria y disminuir los costos hospitalarios.

## **OBJETIVOS**

### **General:**

Determinar los patógenos respiratorios causantes de infecciones respiratorias agudas mediante el uso Film Array Panel Respiratorio –Biofire- en el Hospital de Infectología del CMN La Raza.

### **Específicos:**

- Determinar la frecuencia de patógenos respiratorios causantes de Infecciones de Vías Respiratorias por pacientes de edad pediátrica (0 a 16 años) y edad adulta (17 y más años) con FilmArray Panel Respiratorio (FAPR).
- Conocer el porcentaje de coinfección de patógenos respiratorios por edad y sexo.
- Describir perfil clínico en base a edad, sexo y panorama microbiológico

## **HIPÓTESIS**

La detección de patógenos respiratorios por el método FilmArray Panel Respiratorio –Biofire- corresponderá a 80% de origen viral en el Hospital de Infectología CMN La Raza.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Tipo de Estudio**

Por incluir un grupo de estudio: Descriptivo

Por la manipulación de la maniobra: Abierto

Por las mediciones realizadas: Transversal

Por recuperación de la información: Retrospectivo

### **Población**

Muestras de hisopados nasofaríngeos en pacientes pediátricos y adultos ingresados en el Hospital de Infectología CMN La Raza

### **Criterios de selección**

#### **Criterios de Inclusión:**

- Hisopados nasofaríngeos en transporte viral (300µl) de pacientes con diagnóstico de infección respiratoria aguda en el resumen clínico.

#### **Criterios de exclusión:**

- Hisopados nasofaríngeos con resultado inválido por FAPR, por muestra inadecuada.

#### **Criterios de eliminación:**

- Pérdida de la información que identifique al hisopado nasofaríngeo.

## Ubicación Espacio-Temporal

El estudio se llevó a cabo en el laboratorio clínico del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza, en muestras de exudados nasofaríngeos, colectados de enero de 2018 a marzo de 2019.

## CATEGORIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Agente etiológico	Elemento que propicia el desarrollo de una enfermedad	Detección de microorganismo mediante la aplicación del FilmArray Panel Respiratorio - Biofire-®	Cualitativa	Nominal Politómica	Rinovirus/enterovirus Coronavirus (229E, HKU1, OC43, NL63) Adenovirus Influenza (A, H1, 09H1, H3, B) Parainfluenza (1, 2, 3, 4) Metapneumovirus Virus Sincicial Respiratorio  <i>Bordetella pertussis</i> <i>Chlamydothila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Tiempo de vida en el momento del estudio	Cuantitativa	Discreta	Expresado en meses y años
Género	En términos biológicos, se refiere a la identidad sexual de los seres vivos	Femenino: género gramatical; propio de la mujer. Masculino: género gramatical, propio del hombre	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Masculino Femenino

Sintomatología respiratoria	Síntomas causados por patógenos respiratorios causantes de infecciones respiratorias agudas. Son clasificadas en Infecciones de vías respiratorias superiores, bronquitis aguda y neumonía	Sintomatología clínica referida en resumen clínico	Cualitativa	Nominal	Tos productiva Tos seca Tos emetizante Tos cianozante Tos en accesos Disnea Fiebre Dificultad respiratoria Rinorrea hialina Inyección conjuntival Congestión nasal Odinofagia Sibilancias Cefalea Otros
-----------------------------	--	--	-------------	---------	---

### Descripción General del estudio

El estudio se realizó en el Hospital de Infectología del CMN “La Raza” por el IMSS, en la Ciudad de México D.F. por el tesista médico residente de Patología Clínica bajo la colaboración, supervisión y apoyo de los asesores comentados previamente. Después de la autorización del proyecto de investigación por el Comité Local de Investigación, CLIEIS, se procedió a recabar la información correspondiente y se analizaron los resultados de los hisopados nasofaríngeos procesados por FilmArray -Biofire- para la detección de patógenos respiratorios causantes de infecciones de vías respiratorias superiores, los cuales fueron obtenidos durante la hospitalización de pacientes ingresados a la unidad médica durante el periodo de enero de 2018 a marzo de 2019.

## **Método de Laboratorio**

Se obtuvieron los datos del FilmArray Panel Respiratorio de cada una de las muestras en solicitudes con resumen clínico y copia del resultado, de la base de datos de la Jefatura de Laboratorio del Hospital de Infectología. Se calculó la frecuencia de los patógenos por edad, sexo, y diagnóstico clínico.

### Metodología del FARP

1. Preparación de la bolsa de reactivos: Resuspender con 3ml de solución de hidratación, depositar con cánula de metal romo, e insertarla en el puerto de hidratación (Puerto X), hasta romper el septum, llenando los pocillos 2 a 11. La muestra de hisopo nasofaríngeo en medio de transporte viral; se mezcla con buffer para la muestra (300µl) y se carga en el puerto Y. Se identifica en el instrumento automatizado FilmArray la bolsa de reactivos y muestra con los datos del paciente.
2. Proceso de lisis: Mediante la utilización de perlas de cerámicas, los virus y bacterias se rompen mecánicamente a 10,000 revoluciones por milisegundo, la fuerza de este proceso proviene de una barra de metal giratoria ubicada detrás de la bolsa.
3. Purificación de ácidos nucleicos: Se aísla moviendo el lisado obtenido de la muestra a través de perlas magnéticas de sílice, el imán recolecta las perlas magnéticas. Esta interacción es debida a la carga positiva de sílice atrae a los ácidos nucleicos al poseer carga negativa.

4. Después de realizar 3 lavados con buffer (citrato de sodio); con el buffer de elución (pH alto), remueve los ácidos nucleicos de las perlas magnéticas.
5. Síntesis de DNA y PCR multiplex: se produce en el primer módulo de la PCR, el eluido se mezcla con la transcriptasa reversa (54°C). La transcripción reversa consiste en 26 ciclos a 94°C por 4 segundos seguidos de un ciclo a 60°C durante 19 segundos, en movimiento continuo para interactuar con los 36 pares de primers. Al finalizar los ciclos, la reacción se diluye 225 veces.
6. PCR anidada: la mezcla maestra de la PCR diluida se produce en los pozos matriz, cada pozo posee un par de primers (102 pozos), se mezcla a 90°C, hidratando los primers, las condiciones de programa PCR son: 30 ciclos a 94°C por 4 segundos y 30 ciclos a 63°C por 19 segundos. Generando por cada ciclo curvas de amplificación. Después de concluir el ciclo final, la muestra se mantiene a 63°C por 5 segundos, seguida de una rampa lineal de temperatura de 68°C a 95°C a una velocidad de 0.5°/segundo. Las imágenes se adquieren 10 veces por segundo.
7. Detección de patógenos: se realiza con el programa LC Green Plus analizando curvas melting, identificado por triplicado los patógenos y evaluando múltiples genes. Un ensayo es positivo cuando: observamos al menos 2 de las 3 curvas melting, las curvas melting se encuentran dentro del rango o son significativamente similares.

Controles internos:

RNA: *Schizoccharomyces pombe*, para la PCR multiplex

DNA: DNA sintético en cada uno de los 102 pozos para la PCR anidada

## **ASPECTOS ÉTICOS**

De acuerdo con el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, título Segundo de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos Capítulo I Disposiciones comunes, artículo 17, esta investigación es catalogada como *Sin Riesgo*. A continuación, se ilustra dicha categoría.

I. Investigación *Sin Riesgo*: Estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, por lo que no se requiere consentimiento informado por escrito, debido a que se trabajará con el expediente clínico y los resultados de estudios de laboratorio de los pacientes durante y después de su atención médica. Acorde con lo establecido en la Ley Federal de Protección de Datos Personales.

No existen implicaciones éticas para este estudio ya que no se requiere interacción directa con el paciente. Tampoco se contraponen a los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Cálculo de la muestra

$$n = \frac{N Z^2 pq}{d^2 (N - 1) + Z^2 pq} = \frac{1922 (1.96)^2 (0.8) (0.2)}{(0.05)^2 (1922 - 1) + (1.96)^2 (0.8) (0.2)} = \mathbf{218}$$

Donde:

n = tamaño de la muestra

N = tamaño de la población = **1922** (total de egresos Hospital de Infectología CMN La Raza)

Z = valor de Z crítico, nivel de confianza = **1.96**

p = proporción aproximada del fenómeno en la población de referencia = **0.8**

q = proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno en estudio (1 - p) = **0.2**

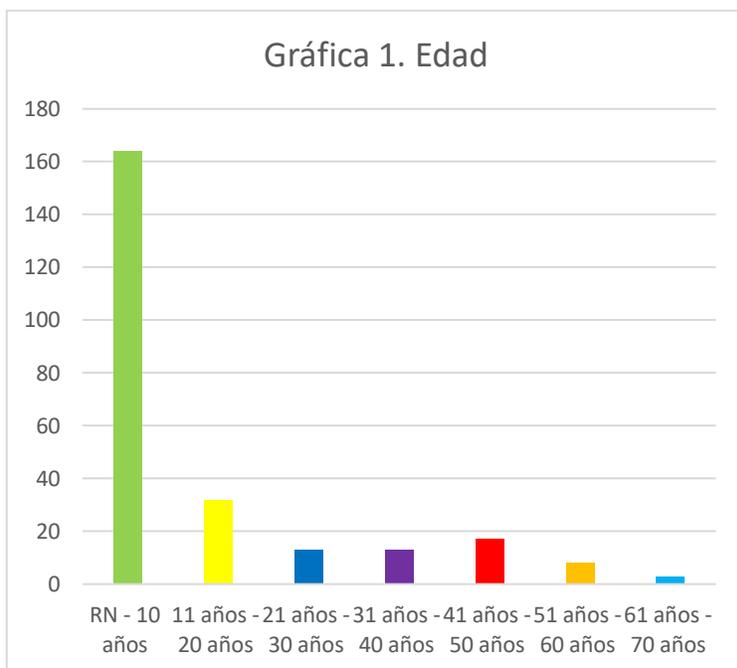
d = nivel de precisión absoluta. Referido a la amplitud del intervalo de confianza deseado en la determinación del valor promedio de la variable en estudio = **0.05**

El análisis estadístico incluye:

- El cálculo de frecuencias simples con intervalos de confianza al 95%.
- La aplicación de la prueba estadística Z para diferencia de proporciones entre los diferentes grupos con intervalos de confianza al 95% y valores de p igual o menor a 0.05.

## RESULTADOS

De los 250 resultados estudiados para la detección de patógenos respiratorios con FAPR, se mostró que el grupo de edad con mayor frecuencia comprendió de Recién nacidos (RN) a 10 años con 164 pacientes (65.6%). (Tabla 1-Gráfica 1).



**Tabla 1. Edad de la población de estudio**

Edad (años)	Frecuencia	Porcentaje
RN-5 años	142	56.8
6 a 10	22	8.8
11 a 15	29	11.6
16 a 20	3	1.2
21 a 25	7	2.8
26 a 30	6	2.4
31 a 35	11	4.4
36 a 40	2	0.8
41 a 45	12	4.8
46 a 50	5	2
51 a 55	2	0.8
56 a 60	6	2.4
61 a 65	1	0.4
66 a 70	2	0.8
<b>Total</b>	<b>250</b>	<b>100</b>

El 50.4% de los resultados, fueron del género masculino. (Tabla 2). El servicio solicitante con 190 (76 %) resultados fue Pediatría (Gráfica 2), de los cuales 137 (54.8%) provenían de Infectopediatría, mientras que 44 solicitudes del servicio de Infectología Adultos (17.6 %). (Tabla3).

**Tabla. Género de la población de estudio**

GENERO	FRECUENCIAS	PORCENTAJE
Masculino	126	50.4
Femenino	124	49.6
<b>TOTAL</b>	<b>250</b>	<b>100</b>

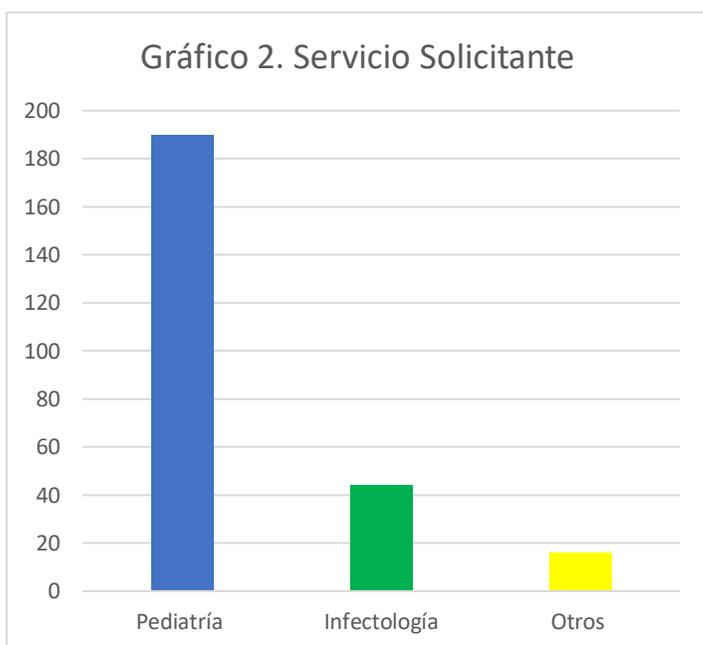


Tabla 3. Servicio Solicitante

Servicio Solicitante	Frecuencia	Porcentaje
Infectopediatría	137	54.8
Infectología	44	17.6
Pediatría	29	11.6
Hematopediatría	9	3.6
Urgencias Adultos	6	2.4
Cardiopediatría	4	1.6
Neumología	4	1.6
UTIP	4	1.6
Endocrinopediatría	3	1.2
Epidemiología	2	0.8
Oncopediatría	2	0.8
UCIR	2	0.8
UPQ	2	0.8
Nefropediatría	2	0.8

El FAPR detectó el 88% (n=220) de los patógenos respiratorios, de los cuales el 93.6% (n=206) son de etiología viral, y cuyos principales agentes de IVRA fueron: Rinovirus/Enterovirus en el 21.2% (n=53), Virus Sincial Respiratorio en 16.4% (n=41), Virus de la Influenza A H1 2009 en 13.2% (n=33) y Virus de la Parainfluenza tipo 3 en 10.8% (n=27); *Bordetella pertussis* en el 4.4% (n=11) fue el principal agente etiológico bacteriano. (Tabla 4)

Del 88% de las detecciones por FAPR, el 45.2% de los patógenos respiratorios corresponde al género masculino y el 42.8% al género femenino. Rinovirus/Enterovirus fue el patógenos más frecuente para el género Masculino 25.4%. En el género Femenino se presentaron en el 16.9% Rinovirus/Enterovirus e Influenza A H1 2009 respectivamente. (Tabla 5).

Tabla 4. Detección de patógenos respiratorios en la población de estudio. (n=250)

PATÓGENOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Adenovirus	21	8.4
Coronavirus		
• 229E	1	0.4
• HKU1	4	1.6
• NL63	6	2.4
• OC43	4	1.6
Metapneumovirus humano	13	5.2
Rinovirus/Enterovirus	53	21.2
Influenza		
• A H1	3	1.2
• A H1 2009	33	13.2
• A H3	22	8.8
• B	22	8.8
Parainfluenza		
• Tipo 1	2	0.8
• Tipo 2	3	1.2
• Tipo 3	27	10.8
• Tipo 4	1	0.4
Virus Sincicial Respiratorio	41	16.4
Bacterias		
• <i>Bordetella pertussis</i>	11	4.4
• <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	1	0.4
• <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2	0.8

Tabla 5. Detección de patógenos virales por género

VIRUS	GENERO	
	MASCULINO (%)	FEMENINO (%)
Adenovirus	11 (8.7%)	10 (8.1%)
Coronavirus 229E	-	1 (0.8%)
Coronavirus HKU1	2 (1.6%)	2 (1.6%)
Coronavirus NL63	4 (3.2%)	2 (1.6%)
Coronavirus OC43	3 (2.4%)	1 (0.8%)
Metapneumovirus humano	8 (6.3%)	5 (4%)
Rinovirus/Enterovirus	32 (25.4%)	21 (16.9%)
Influenza A H1	1 (0.8%)	2 (1.6%)
Influenza A H1 2009	12 (9.5%)	21 (16.9%)
Influenza A H3	6 (4.8%)	16 (12.9%)
Influenza B	12 (9.5%)	10 (8.1%)
Parainfluenza 1	2 (1.6%)	-
Parainfluenza 2	2 (1.6%)	1 (0.8%)
Parainfluenza 3	16 (12.7%)	11 (8.9%)
Parainfluenza 4	1 (0.8%)	-
Virus Sincicial Respiratorio		19 (15.3%)

En el grupo de edad de RN a 10 años se presentó la mayor detección de patógenos virales con el 73.6%, que incluyó: Virus Sincicial Respiratorio en el 16%, Rinovirus/Enterovirus en el 13.6% e Influenza A H1 2009 en el 9.6%. (Tabla 6).

Tabla 6. Detección de patógenos virales de RN a 10 años

VIRUS	EDAD	
	RN a 10 años	
	Frecuencia	Porcentaje (*)
Virus Sincicial Respiratorio	40	16 (18.2)
Rinovirus/Enterovirus	34	13.6 (15.5)
Influenza A H1 2009	24	9.6 (10.9)
Parainfluenza 3	22	8.8 (10)
Adenovirus	14	5.6 (6.4)
Influenza B	13	5.2 (5.9)
Influenza A H3	11	4.4 (5)
Metapneumovirus humano	10	4 (4.5)
Coronavirus NL63	5	2 (2.3)
Coronavirus HKU1	3	1.2 (1.4)
Influenza A H1	3	1.2 (1.4)
Parainfluenza 1	2	0.8 (0.9)
Coronavirus OC43	1	0.4 (0.5)
Parainfluenza 2	1	0.4 (0.5)
Parainfluenza 4	1	0.4 (0.5)
<b>Total</b>	<b>184</b>	<b>73.6 (83.6)</b>

*Porcentaje: Obtenido del total de resultados (n=250).*

*\* Porcentaje específico: Obtenido del total de resultados con patógenos detectados (n=220).*

En el grupo de edad de 11 a 20 años y de 21 a 30 años los agentes virales principales fueron Rinovirus/Enterovirus (2.4% / 1.2%), Influenza B (2%/1.2%) e Influenza A H3 (1.6%/0.8%). (Tabla 7,8). Mientras que de 31 a 40 años fueron Rinovirus/Enterovirus en el 2.4%, Adenovirus, Virus de la Parainfluenza tipo 2 y tipo 3 con el 0.8% respectivamente. (Tabla 9). De los 41 a 50 años el Virus de la Influenza A H3 en el 2.3% fue el principal agente aislado. (Tabla 10). Influenza A H1

2009, Metapneumovirus humano y Rinovirus/Enterovirus fueron los patógenos responsables en pacientes de 51 a 60 años. (Tabla 11).

Tabla 7. Detección de patógenos virales de 11 a 20 años

VIRUS	EDAD	
	11 a 20 años	
	Frecuencia	Porcentaje (*)
Rinovirus/Enterovirus	6	2.4 (2.7)
Influenza B	5	2 (2.3)
Influenza A H3	4	1.6 (1.8)
Influenza A H1 2009	3	1.2 (1.4)
Adenovirus	2	0.8 (0.9)
Parainfluenza 2	2	0.8 (0.9)
Parainfluenza 3	2	0.8 (0.9)
Coronavirus OC43	1	0.4 (0.5)
Metapneumovirus humano	1	0.4 (0.5)
Virus Sincicial Respiratorio	1	0.4 (0.5)

*Porcentaje: Obtenido del total de resultados (n=250).*

*\* Porcentaje específico: Obtenido del total de resultados con patógenos detectados (n=220).*

Tabla 8. Detección de patógenos virales de 21 a 30 años

VIRUS	EDAD	
	21 a 30 años	
	Frecuencia	Porcentaje (*)
Rinovirus/Enterovirus	3	1.2 (1.4)
Influenza B	3	1.2 (1.4)
Influenza A H3	2	0.8 (0.9)
Influenza A H1 2009	1	0.4 (0.5)
Adenovirus	1	0.4 (0.5)
Parainfluenza 2	1	0.4 (0.5)
Parainfluenza 3	1	0.4 (0.5)

*Porcentaje: Obtenido del total de resultados (n=250).*

*\* Porcentaje específico: Obtenido del total de resultados con patógenos detectados (n=220).*

Tabla 9. Detección de patógenos virales de 31 a 40 años

VIRUS	EDAD	
	31 a 40 años	
	Frecuencia	Porcentaje (*)
Rinovirus/Enterovirus	6	2.4 (2.7)
Adenovirus	2	0.8 (0.9)
Parainfluenza 2	2	0.8 (0.9)
Parainfluenza 3	2	0.8 (0.9)
Influenza A H1 2009	1	0.4 (0.5)
Influenza B	1	0.4 (0.5)

*Porcentaje: Obtenido del total de resultados (n=250).*

*\* Porcentaje específico: Obtenido del total de resultados con patógenos detectados (n=220).*

Tabla 10. Detección de patógenos virales de 41 a 50 años.

VIRUS	EDAD	
	41 a 50 años	
	Frecuencia	Porcentaje (*)
Influenza A H3	5	2 (2.3)
Influenza A H1 2009	2	0.8 (0.9)
Coronavirus OC43	2	0.8 (0.9)
Metapneumovirus humano	2	0.8 (0.9)
Rinovirus/Enterovirus	2	0.8 (0.9)
Adenovirus	1	0.4 (0.5)
Coronavirus 229E	1	0.4 (0.5)
Coronavirus HKU1	1	0.4 (0.5)
Coronavirus NL63	1	0.4 (0.5)

*Porcentaje: Obtenido del total de resultados (n=250).*

*\* Porcentaje específico: Obtenido del total de resultados con patógenos detectados (n=220).*

Tabla 11. Detección de patógenos virales de 51 a 60 años

VIRUS	EDAD	
	51 a 60 años	
	Frecuencia	Porcentaje (*)
Influenza A H1 2009	2	0.8 (0.9)
Metapneumovirus humano	2	0.8 (0.9)
Rinovirus/Enterovirus	2	0.8 (0.9)
Adenovirus	1	0.4 (0.5)

*Porcentaje: Obtenido del total de resultados (n=250).*

*\* Porcentaje específico: Obtenido del total de resultados con patógenos detectados (n=220).*

Se detectó que en los servicios de Pediatría el Virus Sincicial Respiratorio fue el principal agente viral aislado con 41 (16.4%), mientras que en el servicio de infectología Rinovirus/Enterovirus con el 4.4%. (Tabla 12).

Tabla 12. Principales patógenos respiratorios por Servicio Solicitante

VIRUS	SERVICIO		
	Pediatría	Infectología	Otros
Virus Sincicial Respiratorio	41	-	-
Rinovirus/Enterovirus	39	11	3
Influenza A H1 2009	27	4	2
Parainfluenza 3	23	2	2
Influenza B	18	2	2
Influenza A H3	15	6	1
Adenovirus	15	5	1
Metapneumovirus humano	10	2	1
Coronavirus NL63	5	-	1
Coronavirus HKU1	3	-	1
Influenza A H1	3	-	-
Parainfluenza 2	3	-	-
Coronavirus OC43	2	2	-
Parainfluenza 1	2	-	-
Parainfluenza 4	1	-	-
Coronavirus 229E	-	-	1

El patógeno bacteriano aislado principalmente fue *Bordetella pertussis* en el género masculino fue del 1.6%(n=4) y en el femenino 2.8% (n=7). (Tabla 13). El grupo de edad de RN a 10 años se presentó en el 2.8% de los aislamientos. (Tabla 14). Sin embargo, en los grupos de edad que comprendieron de 11 a 21 años y de 31 a 40 años se presentó en el 0.8% respectivamente. Los 11 aislamientos provenían de los servicios de Pediatría. (Gráfica 3).

Tabla 13. Detección de patógenos bacterianos por Género.

BACTERIA	GENERO	
	MASCULINO (%)	FEMENINO (%)
<i>Bordetella pertussis</i>	4 (1.6)	7 (2.8)
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	1 (0.4)	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1 (0.4)	1 (0.4)

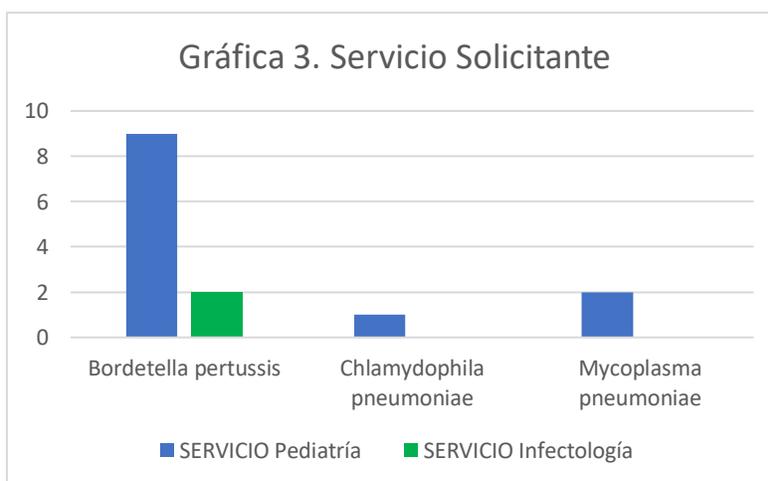
Porcentaje: Obtenido del total de resultados (n=250).

Tabla 14. Detección de patógenos bacterianos de RN a 10 años.

BACTERIA	EDAD	
	RN a 10 años	
	Frecuencia	Porcentaje (*)
<i>Bordetella pertussis</i>	7	2.8 (3.2)
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	1	0.4 (0.5)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2	0.8 (0.9)

Porcentaje: Obtenido del total de resultados (n=250).

\* Porcentaje específico: Obtenido del total de resultados con patógenos detectados (n=220).



El género que presentó mayor porcentaje de coinfección de patógenos respiratorios fue el Masculino con el 9.2%, sin embargo, ambos géneros en el 8% la coinfección se debió a dos patógenos. (Tabla 15). El grupo de edad RN a 10 años, la coinfección con dos patógenos fue del 13.6% y de tres patógenos del 0.8%. (Tabla 16) El servicio solicitante con coinfección de dos y tres patógenos fue Pediatría (15.6%).

Tabla 15. Coinfección de patógenos respiratorios

COINFECCIÓN DE PATÓGENOS	GENERO	
	MASCULINO	FEMENINO
2 PATÓGENOS	20	20
3 PATÓGENOS	3	1
TOTAL	23	21

Tabla 16. Coinfección de patógenos respiratorios por grupo de edad.

EDAD	COINFECCIÓN	
	2 patógenos (%)	3 patógenos (%)
RN a 10 años	34 (13.6)	2 (0.8)
11 a 20 años	3 (1.2)	-
21 a 30 años	-	-
31 a 40 años	2 (0.8)	1(0.4)
41 a 50 años	1(0.4)	1(0.4)
51 a 60 años	-	-
TOTAL	40(16)	4(1.6)

*Porcentaje: Obtenido del total de resultados (n=250).*

La coinfección de dos patógenos respiratorios en los resultados obtenidos por el método de FAPR fue del 16% (n=40) del total de aislamientos, mostrando como principales coinfecciones virus-virus Influenza A H1 2009 con Virus Sincial Respiratorio en el 2.4%, Adenovirus con Rinovirus/Enterovirus en 1.6% e Influenza B con Virus de la Parainfluenza tipo 3 en el 1.2%.

La coinfección virus-bacteria principalmente fue Rinovirus/Enterovirus con Bordetella pertussis en el 1.6%. (Tabla 17). La coinfección de tres patógenos se presentó en el 1.6% de los aislamientos; virus-virus-virus en el 0.8% (Coronavirus NL63, Virus Sincicial Respiratorio y Rinovirus/Enterovirus), y virus-virus-bacteria en el 0.4% (Virus de la Parainfluenza tipo 3, Rinovirus/Enterovirus y Bordetella pertussis). (Tabla 18).

Tabla 17. Frecuencia de coinfección de dos patógenos

Virus - Virus	Frecuencia	Porcentaje específico	Porcentaje general
Influenza A H1 2009 + Virus Sincicial Respiratorio	6	15.0	2.4
Adenovirus + Rinovirus/Enterovirus	4	10.0	1.6
Influenza B + Parainfluenza tipo 3	3	7.5	1.2
Coronavirus NL63 + Virus Sincicial Respiratorio	2	5.0	0.8
Rinovirus/ Enterovirus + Virus Sincicial Respiratorio	2	5.0	0.8
Metapneumovirus humano + Rinovirus/Enterovirus	2	5.0	0.8
Rinovirus/ Enterovirus + Parainfluenza tipo 3	2	5.0	0.8
Parainfluenza tipo 4 + Virus Sincicial Respiratorio	1	2.5	0.4
Influenza A H1 2009 + Parainfluenza tipo 3	1	2.5	0.4
Influenza A H1 + Rinovirus/Enterovirus	1	2.5	0.4
Influenza B + Rinovirus/Enterovirus	1	2.5	0.4
Parainfluenza tipo 3 + Virus Sincicial Respiratorio	1	2.5	0.4
Coronavirus NL63 + Influenza A H3	1	2.5	0.4
Adenovirus + Influenza A H1 2009	1	2.5	0.4
Metapneumovirus humano + Influenza A H1 2009	1	2.5	0.4
Adenovirus + Influenza A H3	1	2.5	0.4
Adenovirus + Influenza B	1	2.5	0.4
Coronavirus OC43 + Parainfluenza tipo 3	1	2.5	0.4
<b>Virus- Bacteria</b>			
Rinovirus/Enterovirus + Bordetella pertussis	4	10.0	1.6
Influenza A H1 + Mycoplasma pneumoniae	1	2.5	0.4
Influenza A H3 + Chlamydomphila pneumoniae	1	2.5	0.4
Parainfluenza tipo 3 + Bordetella pertussis	1	2.5	0.4
Adenovirus + Mycoplasma pneumoniae	1	2.5	0.4
<b>TOTAL</b>	<b>40</b>	<b>100.0</b>	<b>6.0</b>

*Porcentaje: Obtenido del total de resultados (n=250). \* Porcentaje específico: Obtenido del total de resultados con patógenos detectados (n=220)*

Tabla 18. Frecuencia de coinfección de tres patógenos.

Virus – Virus - Virus	Frecuencia	Porcentaje específico	Porcentaje general
Coronavirus NL63 + Virus Sincicial Respiratorio + Rinovirus/Enterovirus	2	50	0.8
Influenza A H1 2009 + Adenovirus + Rinovirus/Enterovirus	1	25	0.4
<hr/>			
Virus – Virus – Bacteria			
Parainfluenza tipo 3 + Rinovirus/Enterovirus + Bordetella pertussis	1	25	0.4
<hr/>			
TOTAL	4	100	1.6

*Porcentaje: Obtenido del total de resultados (n=250).*

*\* Porcentaje específico: Obtenido del total de resultados con patógenos detectados (n=220)*

El panorama clínico principal, mostró a la Fiebre (77.2%), Tos (67.6%), Dificultad Respiratoria (36.4%), Rinorrea (34.8) y Cefalea (18%) como los síntomas más frecuentes registrados en el resumen clínico. (Tabla 19).

Tabla 19. Panorama clínico principal.

SIGNOS Y SINTOMAS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Fiebre	193	77.2
Tos	169	67.6
Dificultad respiratoria	91	36.4
Rinorrea	87	34.8
Cefalea	45	18
Disnea	36	14.4
Odinofagia	29	11.6
Artralgia/Mialgias	27	10.8
Congestión Nasal	25	10
Inyección conjuntival	19	7.6
Sibilancias	12	4.8
Disfagia	6	2.4
Exantema maculopapular	4	1.6
Diarrea	2	0.8

*Porcentaje: Obtenido del total de resultados (n=250).*

El cuadro clínico característico para Adenovirus, Rinovirus/Enterovirus, Coronavirus HKU1, Coronavirus NL63, Coronavirus OC43, Influenza B y *Mycoplasma pneumoniae* fue Tos, Fiebre y Rinorrea. (Tabla 20) Para los patógenos respiratorios Metapneumovirus humano, Virus Sincicial Respiratorio, Influenza A H1 2009, Influenza A H1, Virus de la Parainfluenza tipo 1 y Virus de la Parainfluenza tipo 3 fue Fiebre, Tos y Dificultad respiratoria. (Tabla 21).

Coronavirus 229E presentó Cefalea, Fiebre y Rinorrea en el 100% de los casos, mientras que el virus de la Influenza A H3 Tos (86.4%), Fiebre (68.2%) y Cefalea (31.8%).

El Virus de la Parainfluenza tipo 2 el panorama clínico fue Fiebre (100%), Tos (100%) y Congestión nasal (66.7%). Al igual que el Virus de la Parainfluenza tipo 4, *Bordetella pertussis* manifestaron clínicamente Fiebre, Tos y Disnea. (Tabla 22). *Chlamydomydia pneumoniae* presentó Tos y Fiebre, debido a que solo se detectó en un paciente.

Tabla 20. Panorama clínico de patógenos respiratorios que comparten características clínicas en porcentaje.

Signos y síntomas	VIRUS						BACTERIA
	Adenovirus	Rinovirus/ Enterovirus	Coronavirus HKU1	Coronavirus NL63	Coronavirus OC43	Influenza B	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje
Fiebre	61.9	66	75	66.7	50	77.3	100
Tos	66.7	60.4	75	66.7	75	86.4	100
Rinorrea	28.6	35.8	50	66.7	50	50	50

Tabla 21. Panorama clínico de patógenos respiratorios que comparten características clínicas en porcentaje.

Signos y síntomas	VIRUS					
	Metapneumovirus humano	Virus Sincicial Respiratorio	Influenza A H1 2009	Influenza A H1	Parainfluenza tipo 1	Parainfluenza tipo 3
	Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje
Fiebre	76.9	87.8	100	66.7	100	77.8
Tos	61.5	75.6	66.7	75.8	100	74.1
Dificultad respiratoria	53.8	48.8	66.7	39.4	100	48.1

Tabla 22. Panorama clínico de patógenos respiratorios que comparten características clínicas.

Signos y síntomas	VIRUS	BACTERIA
	Parainfluenza tipo 4	<i>Bordetella pertussis</i>
	Porcentaje	Porcentaje
Fiebre	100	36.4
Tos	100	90.9
Disnea	100	36.4

EL diagnóstico probable en el 35.6 % fue Enfermedad tipo Influenza, seguida en un 17.6% de IVRS y Neumonía atípica en el 16.4%. (Tabla 23).

Tabla 23. Principales diagnósticos probables.

Diagnóstico Probable	Frecuencia	Porcentaje
Enfermedad Tipo Influenza	89	35.6
IVRS	44	17.6
Neumonía atípica	41	16.4
Sx. Coqueluchoide	24	9.6
Neumonía asociada a la comunidad	19	7.6
Bronquiolitis	10	4
Neumonía asociada a la atención en salud	10	4
Exantema febril	7	2.8
Infección por Micoplasma	4	1.6
Fiebre en estudio	2	0.4
TOTAL	250	100

Tabla 24. Diagnóstico probable por detección de patógenos respiratorios

PATÓGENOS RESPIRATORIO	DIAGNOSTICO PROBABLE									
	Enfermedad tipo Influenza (%)	IVRS (%)	Neumonía atípica (%)	Sx. Coqueluchoide (%)	NAC (%)	Bronquiolitis (%)	NAAS (%)	Exantema febril (%)	Infección por Micoplasma (%)	Fiebre en estudio (%)
Adenovirus	4 (1.6)	6 (2.4)	2 (0.8)	4 (1.6)	4 (1.6)			1 (0.4)		
Coronavirus										
• 229E	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)							
• HKU1	1 (0.4)	1 (0.4)								
• NL63	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)		1 (0.4)				
• OC43	3 (1.2)	1 (0.4)								
Metapneumovirus humano	5 (2)	2 (0.8)	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.4)					
Rinovirus/Enterovirus	8 (3.2)	18 (7.2)	9 (3.6)	7 (2.8)	6 (2.4)	2 (0.8)	1 (0.4)			2 (0.8)
Influenza										
• A H1	1 (0.4)	1 (0.4)			1 (0.4)					
• A H1 2009	20 (8)	1 (0.4)	2 (0.8)	5 (2)	3 (1.2)		2 (0.8)			
• A H3	10 (4)	2 (0.8)	7 (2.8)	1 (0.4)				2 (0.8)		
• B	13 (5.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)		3 (1.2)	2 (0.8)			
Parainfluenza										
• Tipo 1	1 (0.4)						1 (0.4)			
• Tipo 2		2 (0.8)	1 (0.4)							
• Tipo 3	11 (4.4)	5 (2)	5 (2)	2 (0.8)		2 (0.8)	1 (0.4)		1 (0.4)	
• Tipo 4						1 (0.4)				
Virus Sincial Respiratorio	7 (2.8)	3 (1.2)	7 (2.8)	6 (2.4)	7 (2.8)	4 (1.6)	2 (0.8)	3 (1.2)	2 (0.8)	
<i>Bordetella pertussis</i>		3 (1.2)	1 (0.4)	6 (2.4)					1 (0.4)	
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>				1 (0.4)						
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1 (0.4)		1 (0.4)							

Porcentaje: Obtenido del total de resultados (n=250).

IVRS: Infección de vías respiratorias superiores, NAC: Neumonía asociada a la comunidad, NAAS: Neumonía asociada a la atención a la salud.

En la tabla 24, se observa que el diagnóstico Enfermedad tipo Influenza los patógenos respiratorios que fueron detectados fueron en el 8% Influenza A H1 2009, el 5.2% al virus de la Influenza B y el 4% a Influenza A H1, El 7.2% de las IVRS fue causado por Rinovirus/Enterovirus; así como Neumonía atípica (3.6%) y Síndrome Coqueluchoide (2.8%). NAC presentó en el 2.8% a Virus Sincial Respiratorio como

patógeno responsable, así como en Bronquiolitis en el 1.6%. Mientras que la NAAS los patógenos principales causantes fueron: Influenza A H1 2009, Influenza B y Virus Sincicial Respiratorio.

*Bordetella pertussis*, en el 2.4% el diagnóstico fue Síndrome Coqueluchoide, mientras que para *Mycoplasma pneumoniae* en el 0.4% fue Enfermedad tipo Influenza y Neumonía atípica.

## DISCUSIÓN

Se reportó en el estudio de Yu Bin, *et.al*, que el grupo de edad con mayor frecuencia de detección de patógenos respiratorios fue de RN a 5 años en el 72.4%<sup>23</sup>, al igual que lo encontrado en este estudio que fue del 73.6% en el grupo de edad de RN a 10 años.

Gamiño, *et. al*, detectó que el 10.7% de las IVRA se debe a Rinovirus, presentándose en el 66.84% en el grupo de edad de RN a 5 años<sup>24</sup>; si bien la frecuencia de presentación en nuestro estudio fue del 21.2% para dicho patógeno, éste también fue el principal agente etiológico identificado, que a diferencia de estos autores, en el mismo grupo de edad la mayor frecuencia presentada en el 16% fue Virus Sincial Respiratorio, seguido de rinovirus con 13.6% e Influenza A H1 2009 en el 9.6%. De acuerdo con lo reportado con Rodríguez, *et.al*, el 9% de las IVRS son causadas por adenovirus, con 3.1% de coinfección con Virus Sincial Respiratorio<sup>25</sup>, sin embargo, en este estudio solo el 6.4% de las IVRS fue causada por Adenovirus y el porcentaje de coinfección con otros patógenos respiratorios fue del 2.4%.

Althouse, *et.al* reportó que el virus de la Influenza A es causante de infecciones respiratorias grave en el 16.6%,<sup>26</sup> en comparación con este estudio que fue del 32% de los cuales el 16.9% de los resultados obtenidos fue por Influenza A H1 2009 predominando en el género femenino.

Cebey M *et.al*, el patógeno más frecuente aislado en muestras de hisopado nasofaríngeo en pacientes pediátricos fue el Virus Sincial Respiratorio con el 52.9%, la más frecuente coinfección observada fue con Rinovirus con el 11.3%<sup>27</sup>, en comparación con este estudio, en el que dicho virus fue detectado en el 16% y como principal coinfección con Influenza A H1 2009 en el 15%.

En el estudio realizado por Zhang S, *et.al*, el 2.41% de los patógenos respiratorios fue Metapneumovirus humano, 1.36% fue Coronavirus OC43, 0.49% Coronavirus NL63, 0.38% Coronavirus 229E y 0.18% Coronavirus HKU1 ; cuyo panorama clínico manifestado para los diferentes tipos de Coronavirus fue tos (83%), fiebre (65.3%) y rinorrea (30.2%)<sup>28</sup>; en consistencia con este estudio que el 5.2% de las detecciones de patógenos respiratorios fue Metapneumovirus humano, 1.6% Coronavirus OC43, 2.4% Coronavirus NL63, 1.6% Coronavirus HKU1 y 0.4% Coronavirus 229E, en donde el panorama clínico fue: fiebre, tos y rinorrea para Coronavirus HKU1, NL63 y OC43.

Pan Y. *et.al*, mostró que el 0.81% de los patógenos respiratorios fueron del virus de la Parainfluenza tipo 1, 0.73% para el tipo 2, 4.48% para el tipo 3 y 0.57% para el tipo 4<sup>29</sup>, en contraste con el presente estudio el cual identifico al Virus de la Parainfluenza más frecuente fue el tipo 3 con el 10.8%, seguido por el tipo 2 con el 1.2%, tipo 1 con el 0.8% y el tipo 4 con el 0.4%.

El principal patógeno bacteriano detectado en este estudio fue *Bordetella pertussis* predominando en el género femenino en el 2.8% en el grupo de edad de RN a 10 años. En contraste con el estudio de Folaranmi T. *et.al*. la prevalencia en México fue del 8%.<sup>30</sup>

M.E. Anderson *et.al*, el porcentaje de confección para dos patógenos fue del 20% y para tres patógenos del 5%<sup>10</sup>, en consistencia con el presente estudio por el método de FAPR fue del 16% para dos patógenos y del 1.6% para tres patógenos.

El panorama clínico general identificado en este estudio fue Fiebre, Tos, Dificultad Respiratoria, Rinorrea y Cefalea, se encontró en aproximadamente el 90% de los pacientes para la mayoría de los virus como principales síntomas identificados tos y fiebre, al igual que lo que se reporta de forma internacional.

## CONCLUSIONES

Los principales patógenos virales detectados en este estudio fueron Rinovirus/Enterovirus (21.2%), Virus Sincicial Respiratorio (16.4%), Virus de la Influenza A H1 2009 (13.2%) y virus de la Parainfluenza tipo 3 (10.8%). El patógeno bacteriano detectado en este estudio fue *Bordetella pertussis* en el género femenino con el 2.8% en el grupo de edad de RN a 10 años.

FAPR en la práctica clínica ofrece numerosas ventajas como una de las técnicas moleculares implementada en los laboratorios clínicos tanto en el sistema de salud público y privado, contribuyendo en la disminución de costo de hospitalización. A pesar, del uso cada vez más frecuente de la biología molecular como herramientas diagnósticas, es importante capacitar e informar sobre ventajas y limitaciones al personal de la salud, permitiendo la interpretación multidisciplinaria de los resultados para el abordaje diagnóstico y terapéutico oportuno.

Con el presente estudio, FAPR es un método molecular efectivo para realizar el diagnóstico de infecciones de vías respiratorias agudas, sin embargo, por el momento, se carece de esta herramienta en la mayoría de los hospitales de todos los niveles de atención.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Silverman M, Povitz M, Sontrop JM, Li L, Richard L, Cejic S, et al. Antibiotic prescribing for nonbacterial acute upper respiratory infections in elderly persons. *Ann Intern Med* 2017; 166:765-775. <https://doi.org/10.7326/M16-1131>.
2. Andres I. Vecino-Ortiz, Simon D. Goldenberg, Sam T. Douthwaite, Chih-Yuan Chenge, Rebecca E. Glover, Impact of a multiplex PCR point-of-care test for influenza A/B and respiratory syncytial virus on an acute pediatric hospital Ward, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2018; 1:1–5, <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.03.013>
3. Ojeda S, Munive R, Moreno L, Torres A, Melgar A, Epidemiología de las infecciones respiratorias en pacientes pediátricos empleando metodología de PCR múltiple, *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* 2016; 63 (4): 190-195.
4. Secretaría de Salud, Boletín Epidemiológico, Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Sistema Único de Información, Dirección General de Epidemiología, 2019; 36 (17): 26-27
5. Cabrera DA, Álvarez I, Grajales C. Infección del nuevo Coronavirus: nuevos retos, nuevos legados. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(2):130-1.

6. Schroeck JL, Ruh CA, Sellick JA, Ott MC, Mattappallil A, Mergenhagen KA. Factors associated with antibiotic misuse in outpatient treatment for upper respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:3848-52. <https://doi.org/10.1128/AAC.00652-15>
7. Mahony JB, Petrich A, Smieja M. Molecular diagnosis of respiratory virus infections. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011;48:217-49. <https://doi.org/10.3109/10408363.2011.640976>.
8. Ruggiero P, McMillen T, Tang Y-W, Babady NE. Evaluation of the BioFire FilmArray respiratory panel and the GenMark eSensor respiratory viral panel on lower respiratory tract specimens. *J Clin Microbiol* 2014;52:288-90. <https://doi.org/10.1128/JCM.02787-13>
9. Richard S. Buller, Molecular Detection of Respiratory Viruses, *Clin Lab Med* 2013; 33:439–460. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2013.03.007>
10. Rogers BB, Shankar P, Jerris RC, Kotzbauer D, Anderson EJ, Watson JR, O'Brien LA, Uwindatwa F, McNamara K, Bost JE. Impact of a rapid respiratory panel test on patient outcomes. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139:636–641. <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2014-0257-OA>

11. Christian Renaud a,b, Janet Crowley a, Keith R. Jerome a,b, Jane Kuypers, Comparison of FilmArray Respiratory Panel and laboratory-developed real-time reverse transcription–polymerase chain reaction assays for respiratory virus detection, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2012; 74: 379–383, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.08.003>
12. Kodani M, Yang G, Conklin LM, Travis TC, Whitney CG, et al. Application of TaqMan Low-Density Arrays for Simultaneous Detection of Multiple Respiratory Pathogens. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 2175–2182.
13. Stellrecht KA, Nattanmai SM, Butt J, Maceira VP, Espino AA, Castro AJ, et al. Effect of genomic drift of influenza PCR tests. *J Clin Virol* 2017; 93:25-9. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.05.016>.
14. Wahrenbrock MG, Matushek S, Boonlayangoor S, Tesic V, Beavis KG, Charnot-Katsikas A. Comparison of cepheid Xpert Flu/RSV XC and BioFire FilmArray for detection of influenza A, influenza B, and respiratory syncytial virus. *J Clin Microbiol* 2016; 54:1902-3. <https://doi.org/10.1128/JCM.00084-16>.

15. Poritz M A, Blaschke AJ, Blyington C L, Meyers L, Nilsson K, Jones D, et al. FilmArray, an automated nested multiplex PCR system for multi-pathogen detection: development and application to respiratory tract infection, PLoS One 2011;6: 26-47
  
16. Huanzhu Chen, Huilan Weng, Meirui Lin, Ping He, Yazhen Li, Qingdong Xie, Changwen Ke, and Xiaoyang Jiao, The Clinical Significance of FilmArray Respiratory Panel in Diagnosing Community-Acquired Pneumonia, Hindawi BioMed Research International 2017; 1:1-6  
<https://doi.org/10.1155/2017/7320859>
  
17. Norihito Kaku, Kohji Hashiguchi, Yuki Iwanaga, Norihiko Akamatsu, Junichi Matsuda, Kosuke Kosai, , Evaluation of FilmArray respiratory panel multiplex polymerase chain reaction assay for detection of pathogens in adult outpatients with acute respiratory tract infection, J Infect Chemother 2018; 1:1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.05.006>
  
18. Kathleen A. Stellrecht<sup>a,b,\*</sup>, Seela M. Nattanmaia, Jumshan Butta, Vincente P. Maceiraa, Alvin A. Espinoaa, Allan J. Castroa, Allen Landesa, Nicolas Dressera, Shafiq A. Butta, Effect of genomic drift of influenza PCR tests, Journal of Clinical Virology 2017: 93:25–29,  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2017.05.016>

19. Shu-Chun Chia, Yung-Cheng Lin, Hsiao-Chi Wang, Jen-Jen Hsu, Ting-Kai Yeh, Hsin-Fu Liu, Jih-Hui Lin, Surveillance of upper respiratory infections using a new multiplex PCR assay compared to conventional methods during the influenza season in Taiwan, *International Journal of Infectious Disease* 2017; 61:97–102, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2017.06.011>
20. Andersson, M, Olofsson S., Lindh M, Comparison of the FilmArray assay and in-house real-time PCR for detection of respiratory infection, *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2014; 46: 897–901, <http://dx.doi.org/10.3109/00365548.2014.951681>
21. Marcone D., Carballal G, Ricarte C, Echeverria M, Diagnóstico de virus respiratorios utilizando un sistema automatizado de PCR múltiples (FilmArray) y su comparación con métodos convencionales, *Rev Argent Microbiol.* 2015; 47:29--35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ram.2014.12.003>
22. Popowitch M, O'Neill S, Miller M, Comparison of the Biofire FilmArray RP, Genmark eSensor RVP, Luminex xTAG RVPv1, and Luminex xTAG RVP Fast Multiplex Assays for Detection of Respiratory Viruses, *Journal of Clinical Microbiology* 2013; 51: 1528–1533. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.03368-12>

23. Yu Bin S, et.al, Etiology and Clinical Outcomes of Acute Respiratory Virus Infection in Hospitalized Adults, *Infect Chemother* 2014;46(2):67-76.  
<http://dx.doi.org/10.3947/ic.2014.46.2.67>
24. Gamiño A *et.al*. Epidemiology and clinical characteristics of respiratory syncytial virus infections among children and adults in Mexico, *Influenza and Other Respiratory Viruses* 2017; 11: 48–56.  
<http://dx.doi.org/10.1111/irv.12414>.
25. Rodríguez C. *et.al*, Respiratory Syncytial Virus, Adenoviruses, and Mixed Acute Lower Respiratory Infections in Children in a Developing Country. *J Med Virol*. 2015; 87(5): 774–781. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.24139>
26. Althouse B *et.al*, Seasonality of respiratory viruses causing hospitalizations for acute respiratory infections in children in Nha Trang, Vietnam, *International Journal of Infectious Diseases* 2018; 75: 18–25.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2018.08.001>
27. Cebey M *et.al*, Viral Co-Infections in Pediatric Patients Hospitalized with Lower Tract Acute Respiratory Infections, *PLOS ONE* 2015; 2: 1-11.  
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0136526>

28. Zhang S. et.al. Epidemiology characteristics of human coronaviruses in patients with respiratory infection symptoms and phylogenetic análisis of HCoV-OC43 during 2010-2015 in Guangzhou. PLOS ONE: 2018; 29: 1-20  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191789>
29. Pan Y, et.al. Human parainfluenza virus infection in severe acute respiratory infection cases in Beijing, 2014-2016: A molecular epidemiological study. Influenza Other Respi Viruses. 2017; 11: 564–568.  
<http://dx.doi.org/10.1111/irv.12514>
30. Folaranmi T, et.al. Systematic review and meta-analysis of pertussis epidemiology in Latin America and the Caribbean: 1980–2015. Rev Panam Salud Publica 2017; 41: 1-13.

## ANEXO 1. RECOLECCIÓN DE DATOS

### Detección de patógenos causantes de infecciones respiratorias agudas por metodología Film Array Panel Respiratorio -Biofire- en el Hospital de Infectología del CMN La Raza

NOMBRE: \_\_\_\_\_ NSS: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_ FOLIO INTERNO: \_\_\_\_\_

AGENTE ETIOLÓGICO	<input type="checkbox"/> Rinovirus/enterovirus <input type="checkbox"/> Coronavirus 229E <input type="checkbox"/> Coronavirus HKU1 <input type="checkbox"/> Coronavirus OC43 <input type="checkbox"/> Coronavirus NL63 <input type="checkbox"/> Adenovirus <input type="checkbox"/> Influenza A <input type="checkbox"/> Influenza A H1 <input type="checkbox"/> Influenza A H1N1 pdm2009 <input type="checkbox"/> Influenza A H3 <input type="checkbox"/> Influenza B <input type="checkbox"/> Parainfluenza 1 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 2 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 3 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 4 <input type="checkbox"/> Metapneumovirus <input type="checkbox"/> Virus Sincicial Respiratorio  <input type="checkbox"/> <i>Bordetella pertussis</i> <input type="checkbox"/> <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <input type="checkbox"/> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Sintomatología	<input type="checkbox"/> Tos productiva <input type="checkbox"/> Tos seca <input type="checkbox"/> Tos emetizante <input type="checkbox"/> Tos cianozante <input type="checkbox"/> Tos en accesos <input type="checkbox"/> Disnea <input type="checkbox"/> Fiebre <input type="checkbox"/> Dificultad respiratoria <input type="checkbox"/> Rinorrea hialina <input type="checkbox"/> Inyección conjuntival <input type="checkbox"/> Congestión nasal <input type="checkbox"/> Odinofagia <input type="checkbox"/> Sibilancias <input type="checkbox"/> Cefalea <input type="checkbox"/> Otros Especificar _____

## ANEXO 2. FLUJOGRAMA DE TRABAJO

