



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY  
MEDICAL CENTER I.A.P.

“EPIDEMIOLOGIA DE LAS INFECCIONES AGUDAS DE LAS VÍAS  
RESPIRATORIAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE CENTRO  
MEDICO ABC A QUIENES SE LES APLICO EL MULTIPANEL  
RESPIRATORIO FILMARRAY”

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:  
PATOLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTA:

**DRA. SUSANA OJEDA PALACIOS**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PATOLOGÍA CLÍNICA Y ASESOR DE TESIS:  
DR. LUIS CARLOS MORENO LÓPEZ

ASESORES:

DR. ARMANDO TORRES GÓMEZ, MSC, FACS  
DR. VIRGILIO MELGAR MANZANILLA  
DRA. MARÍA DEL ROCÍO MUNIVE LIMA



CIUDAD DE MÉXICO OCTUBRE 2016



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.

---

**Dr. José Halabe Cherem**  
Jefe de Enseñanza Centro Medico ABC

---

**Dr. Luis Carlos Moreno López**  
Profesor Titular del Curso de Patología Clínica Y Asesor de Tesis

**Asesores de Tesis:**

---

**Dr. Armando Torres Gómez**  
MSc, FACS

---

**Dr. Virgilio Melgar Manzanilla**

---

**Dra. María del Rocío Munive Lima**

---

**Dra. Susana Ojeda Palacios**  
Autor de la Tesis

## **Agradecimientos**

A mi profesores de la especialidad el Dr. Carlos Moreno López, Dr. Pedro Álvarez Sánchez, Dr. Antonio Salas y la Dra. Marcela Núñez por ser una guía no solo académicamente, sino también en aspectos humanos, por tener siempre las puertas abiertas de sus oficinas dispuestos a resolver cualquier problema y sembrar ese amor a la especialidad de Patología Clínica.

A mis asesores de tesis el Dr. Armando Torres Gómez, Dr. Virgilio Melgar Manzanilla y a la Dra. Rocío Munive Lima por todas la horas dedicadas a la elaboración de este proyecto, sus enseñanzas aplicadas con paciencia y esmero.

A mis compañeros de la especialidad, a mi amigo Israel Soriano Flores con cual viví tres años de esta montaña rusa de emociones que es la especialidad, por sus consejos y ayuda hasta el final. Juntos llegamos, juntos nos vamos.

A mis padres por ofrecerme siempre su apoyo y cariño incondicional, por respaldar todos los proyectos en los que me he aventurado y de los cuales son parte, en especial a mi papa que sigue enseñándome cosas e inculcando en mi la perseverancia y el esfuerzo.

A mi prometido Leonel por ser mi compañero en esas jornadas de estudio y apoyarme en mis buenos y malos momentos pero dándome ánimos siempre. Por ayudarme a ser una mejor persona cada día y ver las cosas desde la perspectiva más optimista.

## Índice general

	Página
Índice General.....	1
Resumen.....	2
Abstract.....	4
Introducción.....	6
Marco Teórico	
• Antecedentes .....	10
• Metodología de la prueba.....	18
Justificación.....	31
Pregunta de investigación .....	32
Objetivos.....	32
Hipótesis y propósito .....	33
Material y métodos.....	35
Resultados.....	38
Discusión.....	58
Conclusiones.....	65
Referencias bibliográficas.....	66
Anexos.....	72

## Resumen

**Introducción.** Las infecciones respiratorias agudas en pacientes pediátricos se deben en gran medida a agentes virales. En nuestro país representan una alta tasa de mortalidad de acuerdo al INEGI. Los estudios de laboratorio son de gran utilidad para establecer la etiología de estas infecciones siempre y cuando se puedan proporcionar resultados de forma expedita. Actualmente existe una gama de pruebas con diferente sensibilidad y especificidad para la detección de estos agentes. El cribado más confiable es la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR); con la ventaja de que pueden detectar múltiples agentes en una misma muestra en un sólo tiempo de proceso.

**Material y Métodos.** Se realizó un estudio transversal, retrospectivo y observacional de tipo epidemiológico en pacientes recién nacidos a 18 años de edad con enfermedad respiratoria aguda a quienes se les realizó el multipanel respiratorio Filmarray™. Evaluamos: edad, sexo, estación del año, tiempo de estancia intrahospitalaria, tipo de tratamiento utilizado y familia de antibióticos, y el índice de mortalidad relacionado a las infecciones respiratorias.

**Resultados.** La edad mediana de los pacientes fue de 1.6 años. Predominaron los lactantes del sexo masculino. La duración de los

síntomas previos al diagnóstico fue en promedio de 4 días y la estancia intrahospitalaria tuvo una media de 5 días; estos parámetros no se vieron afectados por el resultado de la prueba. Los virus detectados con mayor frecuencia fueron: VSR en 34%, Rinovirus 27.8%, Metaneumovirus 7.7% y Virus de la Parainfluenza 3 en 7.7%. La estación del año donde se observó el mayor número de detecciones fue en otoño predominando el VSR (47.8%).

En el invierno los virus más frecuentes fueron los virus de Influenza B en 5.6%, Influenza A 3%, Influenza A H1 0.5%, y H3 1.5%. La comorbilidad más frecuente fue la ERGE e infecciones de vías respiratorias de repetición. Observamos coinfecciones entre VSR/Rinovirus y VSR/Rinovirus/Coronavirus NL63. Los antibióticos más usados fueron las cefalosporinas y la combinación de cefalosporina con un macrólido.

Conclusiones. Los virus detectados con mayor frecuencia fueron: VSR, Rinovirus, Metaneumovirus y Virus de la Parainfluenza 3. En otoño se observó el mayor número de detecciones y el agente más frecuente fue el VSR. El multipanel respiratorio Filmarray™ fue capaz de identificar los patógenos con mayor frecuencia en pacientes pediátricos con síntomas respiratorios.

## Abstract

**Background.** Mainly viral agents cause acute respiratory tract infections in pediatric patients. In our country they represent one of the main causes of mortality according to INEGI. Laboratory data provide great aid if these are reported promptly. There are a variety of tests with different sensitivities and specificities for the detection of these agents. The most reliable screening test is Polymerase Chain Reaction (PCR); with the advantage that it can detect multiple agents with a single sample simultaneously.

**Methods.** We performed a cross sectional, retrospective, observational, epidemiologic study in patients whose age ranged from new born to 18 year with acute respiratory tract infections and had nasopharyngeal mucus by the respiratory panel Filmarray™ for the detection of an etiologic agent. We evaluated age, sex, season of the year, and length of stay, treatment, antibiotic use and mortality rate.

**Results.** Median age of patients was 1.6 years. Infant males were more frequent. Symptom duration previous to diagnosis was of 4 days and mean length of stay was 5 days; these parameters where not affected by the test's results. Most frequently detected viruses where: RSV in 34%, Rhinovirus 27.8%, Metapneumovirus 7.7% and Parainfluenza Virus 3 7.7%. The season in which more



detections where observed was fall, predominating RSV (47.8%). During winter the most frequent viruses were influenza B in 5.6%, Influenza A 3%, A H1 0.5% and A H3 1.5%. The most frequent comorbidity was GERD. We observed coinfections with RSV/Rhinovirus and RSV/Rhinovirus/Coronavirus NL63. The most prescribed antibiotics were cephalosporin and the combination of cephalosporin with a macrolide.

Conclusions. Most frequently detected virus was RSV. During fall we observed the greatest number of detections and the most frequent agent was RSV. Respiratory multipanel Filmarray™ could identify the most frequent pathogens in pediatric patients with respiratory symptoms.

### **Introducción**

Jae Kyung Kim *et al.*, en su artículo “La Epidemiología de las Infecciones Respiratorias Agudas (IRA), mediante PCR Múltiple en Cheonan, Korea (2006-2010)”, afirma que las infecciones de las vías respiratorias agudas son las enfermedades más comunes que se producen tanto en niños como adultos y más del 80% de las infecciones identificadas se atribuyen a los virus respiratorios. Las IRA constituyen el 30-50% de pacientes ambulatorios y el 20-40% de los ingresos hospitalarios pediátricos. <sup>1</sup>

Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud (OMS), informa que las muertes atribuidas a enfermedades respiratorias en América Latina entre 1998-2009 mostraban una tendencia a la baja, reduciéndose de 56.9 muertes por cada 100,000 habitantes a 26.6 muertes hasta el 2008; sin embargo esta tendencia a la baja se detuvo en 2009, probablemente como resultado de la pandemia H1N1; <sup>2</sup> incluso en nuestro país, en la página de internet del Instituto

Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), actualizado en Mayo 2016, indican que la tasa de defunción por influenza y neumonía es de 20,550 casos por año.<sup>3</sup>

Andrew Pavia en su artículo “Las infecciones virales de las vías respiratorias bajas: Viejos Los virus, los nuevos virus, y el papel de Diagnóstico” menciona que se utilizaron cultivos virales para estimar la prevalencia en bebés y niños de edad preescolar y se determinó que experimentan en promedio de 6-10 infecciones virales anualmente y niños en edad escolar y adolescentes de 3-5 enfermedades al año; es necesario hacer notar que algunos virus respiratorios están más fuertemente asociados con síndromes específicos y a menudo es difícil diferenciar entre neumonía bacteriana y viral en los niños.<sup>4</sup>

En las guías de practica clínica para las infecciones respiratorias agudas, mencionan que las pruebas de laboratorio proporcionan una determinación precisa y oportuna de los agentes infecciosos asociados con la enfermedad respiratoria viral son importantes. Una amplia gama de pruebas está disponible para detectar agentes virales respiratorios. Pruebas rápidas de antígeno están disponibles para los virus respiratorios individuales, tales como influenza A, influenza B, y el virus sincicial respiratorio (VSR). Sin embargo, estas pruebas basadas en antígenos tienen una baja sensibilidad y especificidad, la prueba rápida para VSR en

niños menores de 1 año tiene una sensibilidad de 79%, pero en niños mayores de una año solo 52%.<sup>5</sup> Aeron Hurt *et al.* en su estudio “El rendimiento de las pruebas Point of care (POC) en la detección de la influenza A H1N1” dice que las pruebas rápidas para influenza A H1N1, cuentan con buena especificidad pero baja sensibilidad 18.2%, por lo que no se considera adecuada para realizar el diagnóstico, únicamente cuando el virus se encuentra en altas concentraciones.<sup>6,7</sup>

Además, Ellis *et al* en su trabajo “La detección de virus respiratorios y bacterias en los niños utilizando un panel PCR (RT-qPCR)” refieren que los métodos de cultivo virales tienen una baja sensibilidad para algunos virus respiratorios. Por ejemplo, metaneumovirus, bocaviruses , y coronavirus no pueden ser aislados utilizando métodos comunes de cultivo virales. Aunque los rinovirus pueden no crecer en cultivo, la PCR es generalmente un método de detección más sensible para este grupo de virus.<sup>8</sup>

Van de Hoek *et al.* en su investigación “Identificación de nuevos coronavirus” habla acerca de los tres coronavirus humanos que se sabía existían HCoV 229E, HCoV-OC43 y CoV del síndrome respiratorio agudo severo se relacionan con infecciones intrahospitalarias y de cuidados intensivos pediátricos y neonatales, y en pacientes con cardiopatías, en 2004 se describe el surgimiento de un nuevo coronavirus NL63, aunque su genoma sugiere que ya

se encontraba ampliamente distribuido en la población humana, solo se necesitaban métodos más específicos para su diagnóstico. <sup>9,10</sup>

También, Johnston *et al* en su “Estudio de la comunidad de papel de las infecciones virales en las exacerbaciones de asma en niños de 9-11 años de edad” aporta datos tales como que se reportaron infecciones de vías respiratorias superiores asociadas 80-85% a exacerbaciones de asma en niños de edad escolar, y la identificación más frecuente fue por rinovirus. <sup>11</sup>

Lamentablemente en nuestro país, no se cuenta con la suficiente información que permita identificar de manera estadística la epidemiología de los virus respiratorios que se presentan en la población pediátrica mexicana; además en el Centro Médico ABC se atienden a pacientes multiculturales con lo que sería posible aportar elementos referente a las enfermedades respiratorias que pueden tomarse en consideración para orientar el diagnóstico tanto para éste Centro Médico ABC, como para otra instituciones del sector salud.

## **Marco Teórico**

### **Antecedentes**

Para contar con información de base que permita iniciar el presente trabajo de investigación, se identificaron y analizaron los siguientes artículos médicos nacionales y extranjeros, a manera de Estado del Arte, y tener cierta garantía de que el problema de investigación será analizado de una manera genuina y auténtica:

Tuomas Jartti *et al* en su investigación “Los métodos de detección de virus nuevos molecular y su valor clínico de las infecciones del tracto respiratorio inferior en niños” Informa que el diagnóstico de las infecciones virales respiratorias comenzó en 1933 por el descubrimiento del virus A de la gripe. Durante las siguientes tres décadas, se descubrieron otros virus respiratorios importantes, incluyendo enterovirus, adenovirus, el virus sincicial respiratorio (VSR), el rinovirus, el virus parainfluenza (PIV), y el coronavirus.

Los métodos de detección consistieron en cultivo de virus, la detección de antígenos y la serología.

Estos métodos produjeron un índice de detección global de menos del 40% en niños con enfermedades respiratorias inferiores. En la década de 1990, una nueva era comenzó con el desarrollo de técnicas moleculares basados en la amplificación (PCR, reacción en cadena de la polimerasa) esta no solo revoluciono la sensibilidad y detección de virus conocidos, sino que también permitió el descubrimiento de virus respiratorios totalmente nuevos en el tracto respiratorio, incluyendo las metaneumovirus humano (hMPV), nuevos coronavirus, los bocavirus humanos (HBoV) y poliomaviruses.

Los métodos moleculares detectan actualmente uno o más virus respiratorios en hasta un 95% de los niños con bronquiolitis, sibilancias o asma aguda, y hasta en el 72% de los niños con neumonía. Por otro lado, las tasas de detección de virus en niños asintomáticos también son altos (hasta 68 %) , al igual que las tasas de coinfección en niños sintomáticos (hasta 43 %).<sup>12</sup>

Los virus que infectan el tracto respiratorio muestran varios patrones, de acuerdo a las estaciones del año. Las infecciones por virus sincicial respiratorio (VSR) son prevalentes en todo el mundo durante todo el año. En regiones templadas, las infecciones comienzan en invierno, preferentemente los últimos 4-5 meses, con

un pico de diciembre a marzo y a veces persiste hasta junio. Las infecciones por el virus de la Influenza son frecuentes en la estación fría en las regiones templadas. Estas infecciones pueden ser fatales en los ancianos o los pacientes que ya tienen enfermedades cardiopulmonares. Los niños sin anticuerpos de la gripe muestran altas tasas de infección. Es difícil identificar patógenos virales respiratorias, porque los virus que infectan el tracto respiratorio pueden infectar a otros órganos, y los síntomas iniciales de virus respiratorios son similares entre sí. <sup>1</sup>

Muchos niños con enfermedades respiratorias suelen tener coinfecciones de diferentes virus, hasta cinco especies de virus respiratorios en forma concomitante. Dado que los signos y síntomas clínicos de las infecciones por virus respiratorios se superponen y rara vez son patognomónicos para cualquier virus específico y puesto que la sensibilidad de los métodos convencionales de diagnóstico es baja, la necesidad de pruebas de múltiples virus simultáneamente por PCR se hizo evidente. <sup>12</sup>

Ruggiero *et al* en "Evaluación del panel respiratorio BioFire FilmArray y el panel viral respiratorio GenMark eSensor en muestras del tracto respiratorio inferior" realizan un comparación en sus metodologías y concluyen que la importancia de las infecciones duales no es clara y parece depender de qué virus están presentes, las coinfecciones con Virus Sincial Respiratorio a menudo han sido descritas como causantes de las enfermedades



más graves. Ambos subgrupos de VSR "A" y "B" pueden circular durante una temporada respiratoria dada, y es más probable que ocurran coinfecciones, aunque rara vez se informa, probablemente debido en parte a la falta de discriminación de los métodos de prueba convencionales.<sup>13</sup>

Un estudio reciente informó de un vínculo entre la carga VSR y el riesgo de otitis media en niños pequeños por *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*. En casos de una identificación doble, uno o ambos de los virus detectados pueden ser restos de una infección pasada. Los adenovirus también se encuentran frecuentemente en las coinfecciones respiratorias en cargas virales bajas: al parecer debido a la persistencia o la latencia y se correlaciona pobremente con la gravedad de la enfermedad.<sup>12</sup>

En una auténtica coinfección, dos virus infectan al paciente en aproximadamente el mismo tiempo, estas ocurren en hasta un 43% de los niños con infecciones de vías respiratorias de repetición, estas pueden contribuir a la gravedad de la enfermedad. Curiosamente, algunos virus son más frecuentes en las coinfecciones que otros, por ejemplo, HBoV1 se ha detectado con otros virus en hasta un 78% de los casos. Fiebre, leucocitosis, y el uso de antibióticos son más comunes entre los pacientes con infección dual por VSR que entre los pacientes con una infección causada solo por el VSR.<sup>12</sup>

Las coinfecciones vírica-bacteriana se produce en hasta un 66% de los niños con neumonía adquirida en la comunidad, y con combinación de detecciones múltiples entre el virus y bacterias hasta en el 84% de los casos. Muchos informes han demostrado que las infecciones de gripe mixta (A o B) del virus y *Staphylococcus aureus* pueden causar neumonía mortal en los niños. Los fracasos del tratamiento parecen estar vinculados a neumonías virales-bacterianas en los niños. En los niños con enfermedad neumocócica invasiva, las coinfecciones virales son comunes (34%) y son probablemente asociados con una mayor mortalidad. En los adultos, también hay una relación entre la gravedad de las exacerbaciones del asma (que por lo general están asociados con la infección viral) y la prevalencia de la enfermedad neumocócica invasiva.<sup>12</sup>

Xu et al en el artículo “Aplicación del panel de virus respiratorios FilmArray en un laboratorio central mejora el tiempo de prueba de respuesta y atención al paciente” encontraron que 1 paciente que recibió la vacuna contra la gripe con virus vivos atenuados dentro de los primeros 7 días, la prueba fue positiva tanto para la influenza A y B ; por lo tanto no se recomienda realizar pruebas virales en pacientes recientemente inmunizados con vacunas.<sup>14</sup>

El mayor potencial de beneficio social puede provenir de la reducción en el uso innecesario de antibióticos para la IVRI en niños. Aunque la mayoría de las infecciones respiratorias agudas son

causadas por virus, hasta el 60 % de los niños son tratados con antibióticos, factor que contribuye a la rápida aparición de resistencias. <sup>4</sup>

Schulert et al en su estudio “Papel de un panel viral respiratoria en el manejo clínico de los pacientes pediátricos” encontró a través de una encuesta que los médicos se apegan fuertemente que sus patrones de prescripción y en teoría estarían guiados por los resultados de las pruebas virales rápidas, en la práctica no hubo ningún cambio en el tratamiento con antibióticos cuando los resultados estaban disponibles. <sup>15</sup>

Asimismo Doan *et al* en “Un ensayo aleatorizado y controlado del impacto del diagnóstico temprano y rápido de las infecciones virales de los niños trajo a un servicio de urgencias con enfermedades de las vías respiratorias febriles” indica que el uso de antibióticos en infecciones de origen viral es innecesario y puede reducirse un través de una serie de enfoques, incluyendo la educación del paciente y el medico. Los médicos a menudo son presionados para tratar con antibióticos. La identificación de un virus específico responsable de una enfermedad en el niño puede tranquilizar a la familia y aceptar que el antibiótico no es necesario.

Las potenciales ventajas clínicas y de salud pública de los paneles de detección múltiple son numerosos. La rápida iniciación del tratamiento antibacteriano o antiviral adecuado debería ayudar a reducir la morbilidad causada por el agente infeccioso. Una mejor administración de antibióticos puede lograr la reducción de reacciones o el desarrollo de la diarrea por *Clostridium difficile*. Por último, los costos del cuidado de la salud pueden bajar por la disminución de los costos de los antibióticos, la reducción de los análisis de sangre innecesarios y procedimientos de diagnóstico por imágenes, y la reducción de la longitud de la estancia del paciente en el servicio de urgencias. <sup>8</sup>

- Interpretación clínica del PCR

Clínicamente, las tasas de detección han sido más alta en individuos con síntomas en relación con los asintomáticos. La sensibilidad de la PCR que es generalmente mayor que la de los métodos convencionales, por lo que es probable detectar virus que pueden ocurrir en diferentes fases de infecciones como en la fase incipiente, aguda o pasada.

En un sujeto sintomático, una PCR con resultado positivo puede identificar el agente causante de la enfermedad actual (por ejemplo, VSR), un agente causante de una infección asintomática en curso (por ejemplo, rinovirus), la presencia prolongada de virus a

partir de una infección pasada (por ejemplo, virus del papiloma humano), una infección latente o la colonización (por ejemplo, adenovirus), o reactivación (por ejemplo, el virus de Epstein-Barr y virus del herpes humano).

En general, parece que una carga viral alta está relacionada con la gravedad de la enfermedad y la infección aguda. El multiplex PCR cuantitativa puede proporcionar una estimación de los virus que están activos en este momento y que están emergiendo o en su retirada.<sup>12</sup>

- Aplicabilidad clínica de la PCR

Con excepción de los virus de la influenza, no existe ningún tratamiento o vacuna específica para tratar o prevenir las infecciones por virus respiratorios. Sin embargo, la detección viral tiene importancia práctica en el aislamiento de los pacientes infectados en los hospitales o en centros de atención a largo plazo para prevenir la propagación de la enfermedad contagiosa.

Las coinfecciones bacterianas y virales pueden aumentar la gravedad de la enfermedad sinérgicamente por 1) la destrucción del epitelio respiratorio por la infección viral, lo que puede facilitar la adhesión bacteriana, 2) la inducción de inmunosupresión del virus pueden causar sobreinfecciones bacterianas, y 3) la respuesta

inflamatoria de la infección viral, que puede aumentar la expresión de moléculas que las bacterias utilizan como receptores. <sup>12</sup>

- Metodología de la prueba

Filmarray™ es un método PCR aprobado por la US Food and Drug Administration (FDA). <sup>14</sup>

Anderson *et al* realizaron un estudio comparativo de ensayos realizados por PCR llamado “Comparación de cuatro ensayos de PCR múltiplex para la detección de patógenos virales en muestras respiratorias” en el se realiza una descripción detallada del multipanel Filmarray,™ explica que es un sistema molecular cualitativo que incluye automatización de extracción de ácido nucleico, una transcripción inversa inicial y PCR multiplex , seguido de reacciones de PCR de segunda etapa individuales para la detección de agentes virales específicos en un cartucho de un solo uso.

El panel de virus respiratorio realizado en Filmarray™ es capaz de detectar 15 agentes virales y 3 bacterias a partir de una muestra respiratoria: Adenovirus, Coronavirus 229E, Coronavirus HKU1, Coronavirus NL63, Coronavirus OC43, Metaneumovirus humano, Influenza A, Influenza A subtipo H1 y H3, influenza B, Virus de la Parainfluenza 1, Virus de la Parainfluenza 2, Virus de la Parainfluenza 3, Virus de la Parainfluenza 4, Rinovirus humano/

Enterovirus, Virus Sincicial Respiratorio, *Bordetella pertussis*, *Chlamydomphila pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*.<sup>17</sup>

La prueba requiere 65 minutos de tiempo de instrumentación. Se puede completar en aproximadamente 90 minutos, un tiempo de prueba más corta que muchas otras pruebas múltiples de destino disponibles comercialmente. <sup>14</sup>

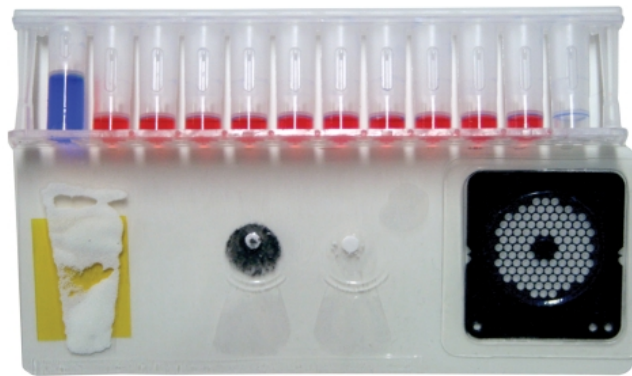
Un biológico de la muestra (no procesada) se somete a purificación de ácido nucleico, transcripción inversa, y una reacción combinada de anidamiento y multiplicación de la PCR (50-60 ciclos) junto con análisis de la curva de fusión del ADN para detectar y distinguir múltiples patógenos simultáneamente.

Las reacciones bioquímicas están encerrados en una bolsa desechable, lo que minimiza el riesgo de contaminación de PCR. Filmarray™ tiene el potencial de detectar más de 100 dianas de ácido nucleico diferentes a la vez. <sup>13</sup>

## La bolsa

Cada bolsa Filmarray™ se compone de un depósito de inyección de polipropileno, sus medidas son 120 mm de largo, 10 mm de ancho, 25 mm de alto. Soldado a dos hojas en una película de poliéster/polipropileno que contiene un copolímero con capa adhesiva. Figura 1

Figura 1. Bolsa Filmarray™



Mark A. Poritz et al describen en su artículo "FilmArray, un sistema automatizado de PCR anidada de multiplexado para Multi-Patógeno de detección: Desarrollo y Aplicación de la infección del tracto respiratorio" los componentes del equipo que procesa el múltipanel Filmarray™. Las hojas de película se soldan entre sí mediante placas calentadas para formar el patrón de canales y "ampollas" ("C" a través de "H") que comprende las estaciones de procesamiento de la muestra y un área que contiene una matriz de 102 pocillos para la segunda etapa de la PCR. El accesorio contiene



12 depósitos de agua (6 mm de diámetro interno de 9 mm de separación) que contienen los reactivos bioquímicos. La bolsa contiene tres reactivos adicionales que se insertan en las ampollas de la bolsa y la película se sella al vacío. Los granos de cerámica insertan la muestra en el blister de lisis "C". Figura 2 <sup>18</sup>

Un pellet liofilizado de perlas de sílice-magnético se inserta en blister "E". Un pellet liofilizado de los oligonucleótidos es usado en la primera etapa de PCR multiplex y se inserta en blister "G".

Figura 2. Estaciones de procesamiento

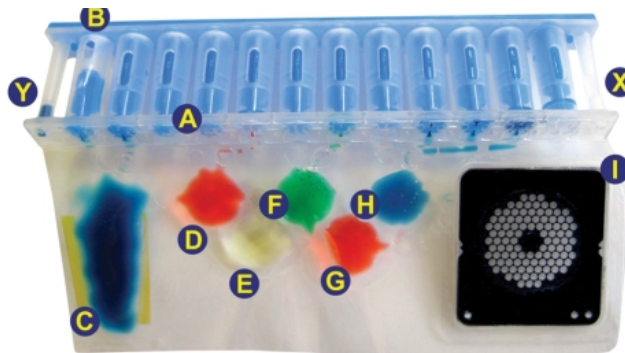
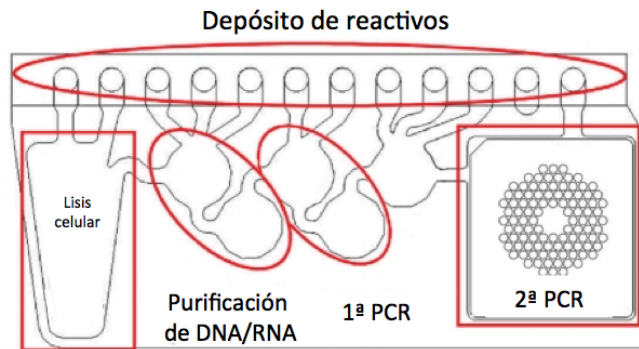


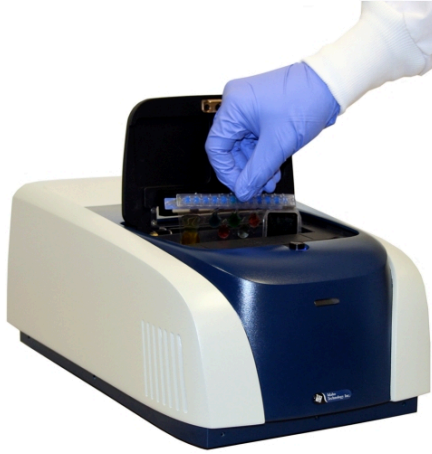
Figura 3. Areas funcionales de la bolsa



### El Instrumento

El instrumento Filmarray™ es de 39,1 cm de largo x 25,4 cm de ancho x 16,3 cm de alto, pesa 8,2 kg ( Figura 3 ) y se enciende con 120 a 220 V de energía de corriente alterna. Se comunica con el software de lado de la PC a través de USB. El instrumento contiene dos dispositivos Peltier de termociclo en la primera y segunda etapa de la reacción de PCR, un LED azul para iluminar la matriz en la segunda etapa de PCR y una cámara digital que registra la fluorescencia generada en la segunda etapa de PCR. <sup>18</sup> Figura 4

Figura 4. Instrumento Filmarray™



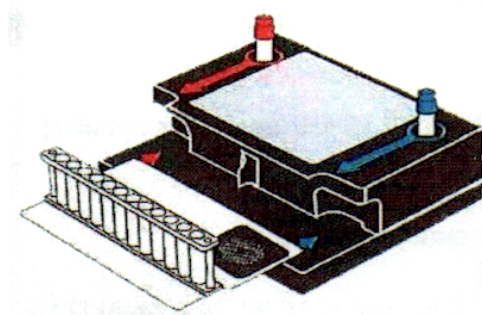
El movimiento del líquido a través de la bolsa está controlada por tres elementos neumáticos dentro del instrumento. Se deprimen los pistones en la parte superior del accesorio y así inyectan los reactivos desde el montaje en la bolsa. Vejigas de silicona se inflan en la bolsa para mover líquido entre ampollas. Los pistones ( "sellos de disco duro"), situadas sobre los canales que conectan las ampollas controlan el movimiento de líquido entre las ampollas. Válvulas controladas electrónicamente activan los pistones, vejigas y sellos duros en un patrón coordinado para regular el flujo de líquido a través de la bolsa. <sup>18</sup>

**Descripción del procesamiento de multipanel respiratorio Filmarray™ por PCR. Para evitar la contaminación y favorecer las buenas practicas de laboratorio.**

Paso 1. Preparación del Pouch. Figura 5

- a. Saca el pouch de empaque metálico y plástico
- b. Al abrir el empaque se debe de escuchar un sonido que indica que no se ha perdido el vacío
- c. Colocar el pouch en la estación de carga
- d. Colocar el vial del buffer de muestra (tapa roja) dentro del pozo rojo
- e. Colocar la solución de hidratación (tapa azul) dentro del pozo azul

Figura 5. Preparación del pouch

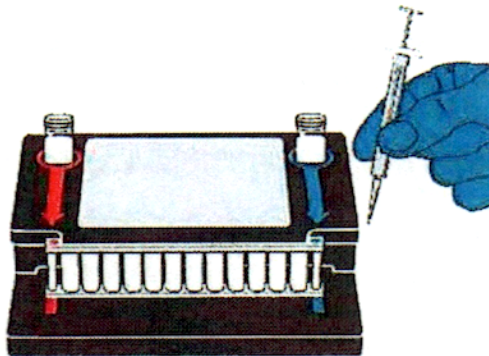


Tomada de la guía rápida Filmarray™, Biomeriux Company.

Paso 2. Hidratación del pouch. Figura 6

- a. Destapar el vial de la solución de hidratación
- b. Destapar la jeringa de hidratación y tomar 1 ml de la solución de hidratación
- c. Inserte la jeringa dentro de la columna de hidratación del pouch, localizada directamente debajo de la flecha azul
- d. Ejercer un poco de presión hasta que el líquido sea succionado por si solo. NO PRESIONAR EL EMBOLO DE LA JERINGA
- e. Esperar a que la solución de hidratación se distribuya a través de todo el pouch

Figura 6. Hidratación del pouch

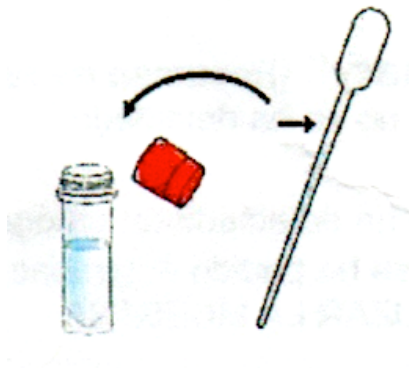


Tomada de la guía rápida Filmarray™, Biomeriux Company.

Paso 3. Preparación del mix de muestra. Figura 7

- a. Destapar el vial del buffer de muestra
- b. Usando la pipeta de transferencia tomar la muestra hasta la tercera línea de la pipeta (300uL)
- c. Agrega la muestra al vial del buffer de muestra. Mezcla suavemente subiendo y bajando la solución con la pipeta

Figura 7. Preparación de la muestra

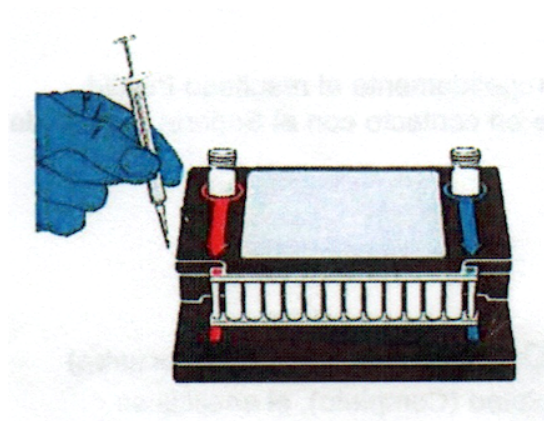


Tomada de la guía rápida Filmarray™, Biomeriux Company.

Paso 4. Cargar la muestra. Figura 8

- a. Destapar la jeringa de carga de muestra
- b. Tomar 0.3mL del mix de muestra
- c. Inserta la jeringa dentro de la columna de mix de muestra del pouch, localizada directamente debajo de la flecha roja
- d. Ejercer un poco de presión hasta que la muestra sea succionada por si sola. NO PRESIONAR EL EMBOLO DE LA JERINGA

Figura 8. Carga de la muestra

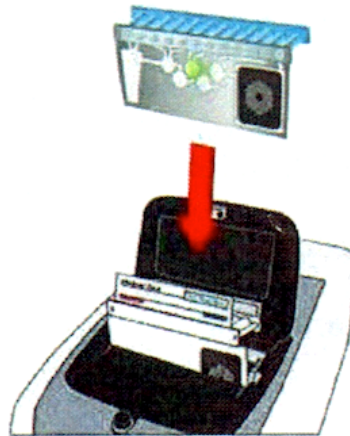


Tomada de la guía rápida Filmarray™, Biomeriux Company.

Paso 5. Cargar y correr el pouch. Figura 9

- a. Sacar el pouch de la estación de carga
- b. Una vez prendido el equipo y la PC, abrir la tapa del instrumento
- c. Insertar el pouch dentro del instrumento en la posición que indica la figura
- d. Asegurarse que quede bien colocado escanear el código de barras y cerrar
- e. Seguir las instrucciones del software: colocar nombre de la muestra ("sample ID"), escribir nombre de usuario y clave y comenzar corrida ("start run")
- f. Leer resultados

Figura 9. Cargar y correr el pouch



Tomada de la guía rápida Filmarray™, Biomeriux Company.



La sensibilidad y especificidad del multipanel Filmarray™ RP es de 89,4% y 99,6% respectivamente. Según la FDA en 2013 un resultado positivo de PCR para cualquiera de los objetivos específicos indica la presencia del organismo respecto al espécimen. Un resultado negativo indica la ausencia de ADN detectable en la muestra, pero no descarta la infección con estos u otros patógenos entéricos. <sup>19</sup>

Los resultados falsos negativos pueden ocurrir debido a la inhibición de PCR (conocido tasa de inhibición de <1%). Clasifica la sensibilidad y especificidad por virus y bacteria detectada por el panel. <sup>19</sup>

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad por agente detectado en el multipanel Filmarray™

<b>Virus</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>
<b>Adenovirus</b>	88.9%	98.3%
<b>Coronavirus HKU1</b>	95.8%	99.8%
<b>Coronavirus NL63</b>	95.8%	100%
<b>Coronavirus 229E</b>	100%	99.8%
<b>Coronavirus OC43</b>	100%	99.6%
<b>Influenza A</b>	90.0%	99.8%
<b>Influenza A H1</b>	100%	100%
<b>Influenza A H1 2009 (N1)</b>	100%	99.6%
<b>Influenza A H3</b>	100%	100%
<b>Influenza B</b>	100%	100%
<b>Metaneumovirus</b>	94.6%	99.2%
<b>Parainfluenza 1</b>	97.1%	99.9%
<b>Parainfluenza 2</b>	100%	99.8%
<b>Parainfluenza 3</b>	95.8%	98.8%
<b>Parainfluenza 4</b>	100%	99.9%
<b>Virus Sincicial Respiratorio</b>	100%	89.1%
<b>Rinovirus/Enterovirus</b>	92.7%	94.6%
<b>Bacteria</b>		
<b>Bordetella pertussis</b>	94.6%	99.9%
<b>Chlamydophila pneumoniae</b>	100%	100%
<b>Mycoplasma pneumoniae</b>	84.4%	100%

Valores presentados frecuencia absoluta (%).

## Justificación

Este estudio se desarrollara en población pediátrica por ser la más vulnerable en enfermedades infecciosas de la vía respiratoria ya que según las guías de practica clínica CENETEC 2009, la infección aguda de vías aéreas superiores (IAVAS) es la primer causa de enfermedad en México; igualmente es el primer motivo por el cual se busca atención medica.

La enfermedad se presenta en todos los grupos etéreos; sin embargo, dos terceras partes de los casos observados en la población general ocurren en pacientes pediátricos; aproximadamente una tercera parte suceden en menores de 4 años de edad. La etiología de la IAVAS es viral en el 99.5% de los casos, de acuerdo a la información epidemiológica de nuestro país. Solo 0.5% son reportados como de etiología estreptocócica.

Las determinaciones por PCR se realizan con elevada sensibilidad y especificidad, esto acompañado de signos y síntomas sugestivos de infección respiratoria ayudan en el diagnóstico si se utilizan en conjunto con otra información clínica y epidemiológica. Dentro de estos métodos diagnósticos modernos, la utilización de multipaneles para la detección de virus ha sido de gran ayuda para disminuir el tiempo de diagnóstico, reducir el tratamiento con antibióticos y la estancia hospitalaria.

## **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la epidemiología de las infecciones respiratorias agudas en pacientes pediátricos atendidos en Centro Médico ABC a quienes se les aplicó en multipanel respiratorio Filmarray™ y el impacto clínico del resultado del mismo?

## **Objetivos**

- **Objetivo general**

Describir la epidemiología de las infecciones respiratorias agudas en pacientes pediátricos atendidos en Centro Médico ABC a quienes se les aplicó en multipanel respiratorio Filmarray™ y el impacto clínico del resultado del mismo.

- **Objetivos específicos**

1. Describir la frecuencia con la que se presentan los diferentes agentes etiológicos según el grupo etarios
2. Describir los patrones estacionales de los distintos agentes etiológicos
3. Describir el patrón de prescripción antimicrobiano
4. Describir la frecuencia y los agentes etiológicos involucrados en las infecciones por agentes múltiples viral/bacteriano detectados por el multipanel respiratorio Filmarray™

### **Hipótesis**

Debido a que para el presente trabajo se cuenta con un universo de datos estadísticos originados en años anteriores, en los que se aplicó la nueva tecnología PCR multipanel Filmarray™ resulta conveniente realizar un estudio retrospectivo, observacional y epidemiológico, lo que restringe el planteamiento de una hipótesis.

### **Propósito**

En consecuencia, el propósito del presente trabajo es poder contar con una herramienta que permita a los médicos tratantes apoyarse en datos cuantitativos seleccionados y analizados de los virus respiratorios que se presentan en la población pediátrica de Centro Medico ABC, los que pueden dar firmeza y orientación a su diagnóstico presuntivo y que a través de pruebas de laboratorio con múltiples detecciones con una misma muestra y tiempo de procesamiento, y que además posean una alta sensibilidad y especificidad para conceder certeza del agente infectante; así mismo disminuir el uso de antibióticos en infecciones de origen viral y por lo tanto de la resistencia bacteriana.

En cuanto a la estructura del presente trabajo de investigación, en la primera parte, los antecedentes, aportan información acerca de la historia de los virus y como a través de tecnologías cada vez mas

sofisticadas se han ido descubriendo una nueva gama de virus respiratorios.

En la segunda parte se construye el Marco Teórico y Metodológico, en el que se detallan conceptos técnicos que se utilizan, así como la metodología que se aplico para la determinación de los agentes, acerca de la sensibilidad y especificidad que ofrece la prueba por virus de manera individual.

En la tercera parte se hablará de los resultados del estudio, donde reportaremos la epidemiología de los virus clasificada por grupo de edad, época estacional, enfermedades que predisponen a una colonización por agentes específicos, las coinfecciones encontradas y que grupo de agentes se encuentran involucrados y por último el patrón de tratamiento con o sin antibiótico y cuales con los mas utilizados.

En la cuarta parte que se denomina “discusión” aquí se analizan los resultados obtenidos y se realiza una comparación con estudios similares para evaluar el aporte de nuestra investigación.

Por último se exponen las conclusiones a las que se arribaron.

## **Material y métodos**

- **Criterios de inclusión**

La toma de muestras se realizó en el servicio de urgencias de Centro Medico ABC en los pacientes pediátricos recién nacidos hasta los 18 años de edad. Todas la tomas se recolectaron de hisopado nasofaríngeo por personal de laboratorio. El método utilizado fue el multipanel respiratorio por PCR de el 1 de Junio de 2015 al 30 de Abril del 2016 y que presentaran en el momento de la determinación síntomas de enfermedad respiratoria.

Las edad de los pacientes se clasificó en: Neonato (0 a 28 días) 2. Lactante (1 mes a 1 año 11 meses) 3. Preescolar (2 a 5 años 11 meses) 4. Escolar (6 a 11 años 11 meses) 5. Adolescente (12 a 18 años)

- Criterios de exclusión

Se excluyeron a todos los adultos.

En el caso de más de una muestra recogida en un paciente, sólo se tomo en cuenta la primera para el procesamiento.

En los casos en que la muestra resultó indeterminado/equívoca, la prueba se excluyó del análisis.

- Colección de Datos

Los datos se recolectaron del Sistema Institucional de Expediente Electrónico (TIMSA) se clasificaron de acuerdo a la edad de los pacientes, sexo, número y tipo de agentes identificados y estación del año en que fue positivo el panel.

Como información adicional se tomó la prescripción de antibiótico antes de realizar la prueba y posterior a ella, el tiempo de estancia hospitalaria, las enfermedades de base que presentaban los pacientes, las determinaciones dobles y triples, la frecuencia en el uso de antibióticos por familia y la mortalidad relacionada a la infección respiratoria.



El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Centro Medico ABC.

- Análisis de Datos

Las variables continuas fueron sometidas a pruebas de normalidad, las variables paramétricas se describen como media (Desviación Estándar); las no paramétricas como mediana (Rango intercuartil, mínimo - máximo); las variables categóricas se presentan como frecuencias absolutas (porcentaje). Las frecuencias de las variables categóricas fueron comparadas con una prueba RxC de Chi al cuadrado.

## Resultados

- Características demográficas

Se tomaron en cuenta para este estudio las determinaciones virales por Panel Respiratorio Filmarray™ en un total de 251 pacientes pediátricos del 01 de Junio 2015 al 30 de Abril del 2016. La edad promedio fue de 1.6 años de edad, el número de pacientes neonatos (0-28 días de edad) fue de 2, Lactantes ( 1mes -2 años) 131, Preescolar (2 - 5 años) 69, Escolar (6-11 años) 38 y Adolescente (12-18 años) 11. Se mostro un predominio en la población masculina 142 (56.6%) en relación a la femenina 109 (43.4%).

La duración de los síntomas previos al diagnóstico fue en promedio 4 días, con un mínimo de 0 en pacientes que presentaron síntomas el mismo día del diagnóstico y un máximo de 90, en pacientes tratados previamente con medicamento de manera empírica para diferentes agentes etiológicos bacterianos. La estancia

intrahospitalaria tuvo una duración media de 5 días, con un mínimo de 0 en pacientes diagnosticados de manera ambulatoria y un máximo de 50 días.

La frecuencia de los pacientes tratados con antibiótico previo a su diagnóstico en urgencias fue de 14.3%, y de manera hospitalaria los pacientes que recibieron tratamiento con antibióticos fue de 53.5% y solo el 46.5% fue tratado de manera sintomática. Tabla 2.

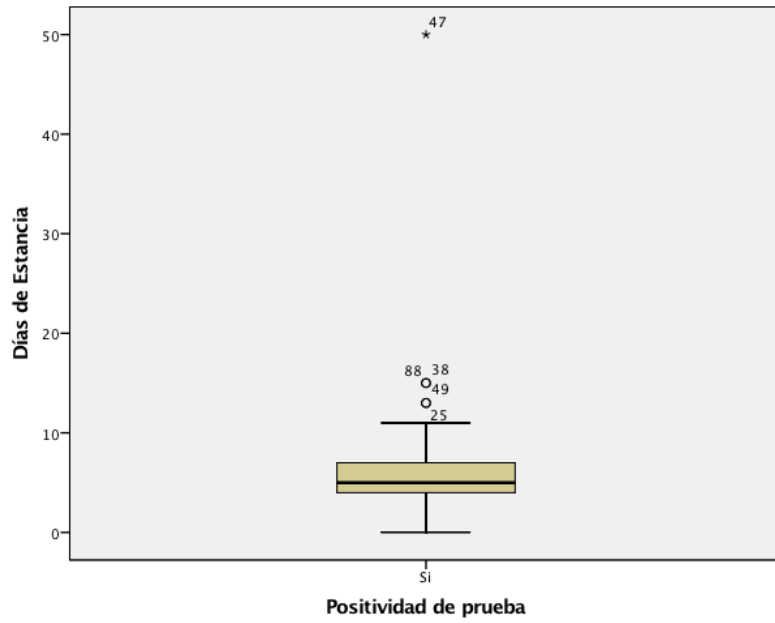
Tabla 2. Características de la población.

Característica	Valor
Edad (años)	1.67 (4.3, 0.02 - 17.75)
Edad pediátrica	
Neonato	2
Lactante	131
Preescolar	69
Escolar	38
Adolescente	11
Sexo	
Femenino	109 (43.4%)
Másculino	142 (56.6%)
Duración de los sx (días)	4 (4, 0 - 90)
Estancia IH (días)	5 (3, 0 - 50)
Antibiótico previo	36 (14.3%)
Antibiótico IH	
Si	91 (53.5%)
No	79 (46.5%)

Valores presentados en: mediana (RIC, min. - máx.), frecuencia absoluta (%)

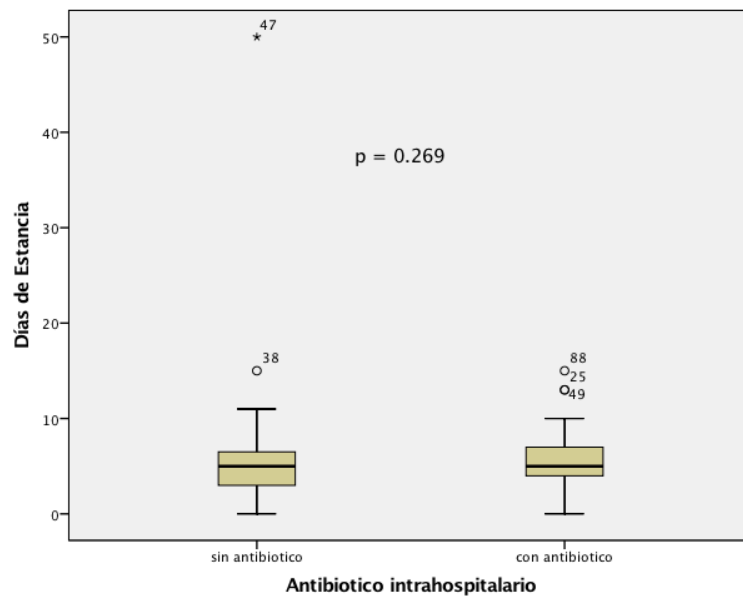
En los pacientes que tuvieron al menos una determinación positiva presentaron una mediana de 5 días de estancia intrahospitalaria. Figura 10.

Figura 10. Días de estancia hospitalaria en pacientes con al menos una prueba positiva.



Los pacientes ingresados al hospital que fueron tratados de manera sintomática y con antibiótico no mostraron diferencias en el tiempo de internamiento, con una  $p = 0.269$  que es estadísticamente no significativa. Figura 11.

Figura 11. Días de estancia en relación a haber recibido antibiótico intrahospitalario o no.



- Prevalencia viral según la edad pediátrica

El virus aislado con mayor frecuencia fue el Virus Sincicial Respiratorio 66 (33.5%), seguido de Rinovirus 54 (27.4%), Metaneumovirus 15 (7.6%), Parainfluenza3 15 (7.6%), Influenza B 11 (5.5%), Adenovirus 10 (5%), Influenza A 6 (3.0%), Coronavirus NL63 5 (2.5%), Coronavirus HKU1 3 (1.5%), Influenza A H3N1 3 (1.5%), Parainfluenza4 3 (1.5%), Parainfluenza1 2 (1%), y con solo una determinación virus de la Parainfluenza2, Influenza A H1N1, Mycoplasma y Coronavirus OC43. Estos agentes fueron más frecuentes en pacientes lactantes con 72.5% de las pruebas realizadas en este grupo de edad, preescolares 66.7%, escolar 57.8%, Adolescente 54.5% y Neonato con un 50% de prueba positiva realizada a niños RN a 1 mes de edad. Tabla 3.

Tabla 2. Prevalencia viral de acuerdo a la edad pediátrica

	<b>Neonato</b>	<b>Lactante</b>	<b>Preescolar</b>	<b>Escolar</b>	<b>Adolescente</b>
Pruebas positivas	1 (50%)	95 (72.5%)	46 (66.6%)	22 (57.8%)	6 (54.5%)
ADV (n=10)	0 (0)	6 (5.3)	2 (3.8)	2 (8.3)	0 (0)
Rinovirus (n=54)	0 (0)	29 (25.4)	18 (34.6)	5 (20.8)	2 (33.3)
Influenza B (n=11)	0 (0)	1 (0.9)	4 (7.7)	5 (20.8)	1 (16.7)
VSR (n=66)	1 (50%)	46 (40.3)	15 (38.8)	3 (12.5)	1 (16.7)
hMPV (n=15)	0 (0)	9 (7.9)	3 (5.8)	3 (12.5)	0 (0)
PIV 1 (n=2)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)	1 (4.2)	0 (0)
PIV 2 (n=1)	0 (0)	0 (0)	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)
PIV 3 (n=15)	0 (0)	12 (10.5)	3 (5.8)	0 (0)	0 (0)
PIV 4 (n=3)	0 (0)	2 (1.8)	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)
Influenza A (n=6)	0 (0)	1 (0.9)	2 (3.8)	2 (8.3)	1 (16.7)
H1N1 (n=1)	0 (0)	0 (0)	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)
H3N1 (n=3)	0 (0)	0 (0)	1 (1.9)	1 (4.2)	1 (16.7)
CoV HKU1 (n=3)	0 (0)	2 (1.8)	0 (0)	1 (4.2)	0 (0)
CoV NL63 (n=5)	0 (0)	5 (4.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
CoV OC43 (n=1)	0 (0)	0 (0)	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)
Mycoplasma (n=1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)	0 (0)
Pruebas negativas	1	36	23	16	5
Total	2(100%)	131(100%)	69(100%)	38(100%)	11(100%)

Valores presentados en: frecuencias absolutas (%)





- Infecciones virales y enfermedades predisponentes.

La asociación entre las enfermedades respiratorias producidas por virus y las enfermedades concomitantes que favorecen la colonización en los niños se observaron en un 43.1% de los casos, ocupando el primer lugar la Enfermedad por reflujo gastroesofágico (19.3%), seguida de las infecciones de vías respiratorias de repetición (7.1%), enfermedades cardíacas (6.6%), asma (4%), las asociaciones de infecciones de vías respiratorias de repetición más enfermedad por reflujo gastroesofágico 2.5%, infecciones de vías respiratorias de repetición más asma 2% y solo un 1.5% en prematuros. Con un mayor porcentaje (56.8%) los pacientes diagnosticados con el multipanel viral sin ningún tipo de enfermedad de base. Tabla 4.

Tabla 3. Enfermedades de Base.

	ERGE	Asma	IVR de repetición	Prematuro	Enf. Cardíaca	IVR de repetición + ERGE	IVR de repetición + Asma	Sin Enf de base
Adenovirus (n=10)	2	1	0	0	1	0	0	6
Rinovirus (n=54)	9	3	6	1	4	1	1	29
Influenza B (n=11)	1	0	1	0	1	0	0	8
VSR (n=66)	14	1	5	1	3	3	0	39
hMPV (n=15)	3	1	0	0	1	0	2	8
PIV 1 (n=2)	0	0	0	0	0	0	1	1
PIV 2 (n=1)	0	0	0	0	0	0	0	1
PIV 3 (n=15)	2	1	1	0	1	0	0	10
PIV 4 (n=3)	1	0	0	1	0	0	0	1
Influenza A (n=6)	3	0	0	0	0	0	0	3
H1N1 (n=1)	1	0	0	0	0	0	0	0
H3N1 (n=3)	0	1	1	0	0	0	0	1
CoV HKU1 (n=3)	0	0	0	0	1	1	0	1
CoV NL63 (n=5)	1	0	0	0	1	0	0	3
CoV OC43 (n=1)	0	0	0	0	0	0	0	1
Mycoplasma (n=1)	1	0	0	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>38(19.3%)</b>	<b>8 (4%)</b>	<b>14(7.1%)</b>	<b>3(1.5%)</b>	<b>13(6.6%)</b>	<b>5 (2.5%)</b>	<b>4(2%)</b>	<b>112(56.8%)</b>

Valores presentados frecuencia absoluta (%)

- Distribución estacional

En este estudio se mostro una frecuencia evidente en otoño con mayor número de casos en el mes de Octubre y Noviembre con 34 y 30 detecciones positivas respectivamente, y el agente responsable en 47.8% fue el Virus Sincial Respiratorio que resulto estadísticamente significativo con una  $p = <0.001$ . El segundo en frecuencia ocurrió en invierno y los agentes predominantes fueron influenza B (9.3%)  $p = 0.023$ , Influenza A (8%)  $p = 0.002$ , Influenza A H3N1 y Coronavirus HKU1 ambas con 4% y  $p = 0.068$ . En primavera el rinovirus se presento en 18.1% y el virus de la parainfluenza 3 en 11.3%, el Virus Sincial Respiratorio y Metaneumovirus ambos en 9%. En verano el virus más aislado fue Virus Sincial Respiratorio 30% y Rinovirus 22.5%. Tabla 5.

Tabla 4. Estación del año y epidemiología de los virus

	PRIMAVERA	VERANO	OTOÑO	INVIERNO	p*
	21 Mar - 20 Jun	21 Jun - 22 Sep	23 Sep - 20 Dic	21 Dic - 20 Mar	
Adenovirus (n=10)	3 (6.8%)	3 (7.5%)	4 (4.3%)	0 (0%)	0.147
Rinovirus (n=54)	8 (18.1%)	9 (22.5%)	25 (27.2%)	12 (16%)	0.333
Influenza B (n=11)	3 (6.8%)	1 (2.5%)	0 (0%)	7 (9.3%)	0.023
VSR (n=66)	4 (9.0%)	12 (30%)	<b>44 (47.8%)</b>	6 (8%)	<0.001
MPVh (n=15)	4 (9.0%)	0 (0%)	4 (4.3%)	7 (9.3%)	0.155
PIV 1 (n=2)	1 (2.2%)	0 (0%)	1 (1.1%)	0 (0%)	0.525
PIV 2 (n=1)	0 (0%)	1 (2.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0.151
PIV 3 (n=15)	5 (11.3%)	2 (5%)	5 (5.4%)	3 (4%)	0.406
PIV 4 (n=3)	0 (0%)	2 (5%)	1 (1.1%)	0 (0%)	0.096
Influenza A (n=6)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>6 (8%)</b>	0.002
H1N1 (n=1)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.3%)	0.502
H3N1 (n=3)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>3 (4%)</b>	0.068
CoV HKU1 (n=3)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>3 (4%)</b>	0.068
CoV NL63 (n=5)	1 (2.2%)	1 (2.5%)	3 (3.26%)	0 (0%)	0.502
CoV OC43 (n=1)	1 (2.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.193
Mycoplasma (n=1)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.3%)	0.502
Negativos	14 (31.8)	9 (22.5%)	5 (5.4%)	26 (34.6%)	
<b>Total</b>	<b>44 (100%)</b>	<b>40 (100%)</b>	<b>92 (100%)</b>	<b>75 (100%)</b>	<b>0.149</b>

Valores presentados como frecuencias absolutos (%). \*Prueba de Chi al cuadrado.

La frecuencia de pruebas positivas (67.7%) respecto a las negativas (32.3%) se observa en todas las estaciones del año, con una  $p = 0.149$ . La época estacional con mayores determinaciones positivas fue otoño (70 positivos - 22 negativos) seguida de invierno (45 positivos - 30 negativos), primavera (28 positivos - 16 negativos) y verano (27 positivos - 13 negativos). Figura 13.

Figura 13. Pruebas positivas por época estacional

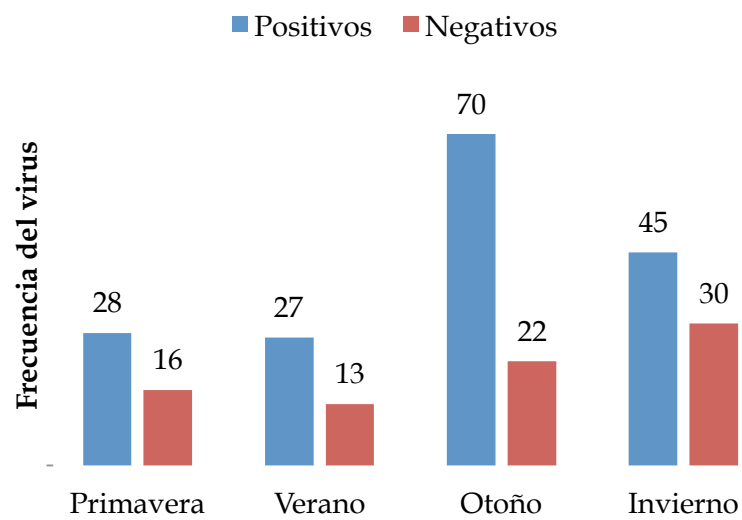
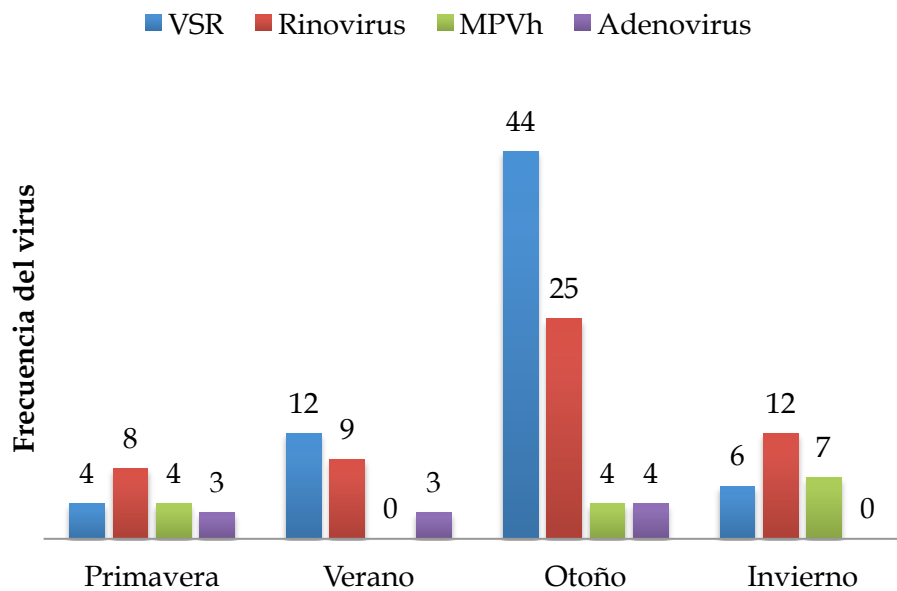


Figura. 4.1, 4.2, 4.3 y 4.4 Frecuencias estacionales por virus detectado con multipanel Filmarray™

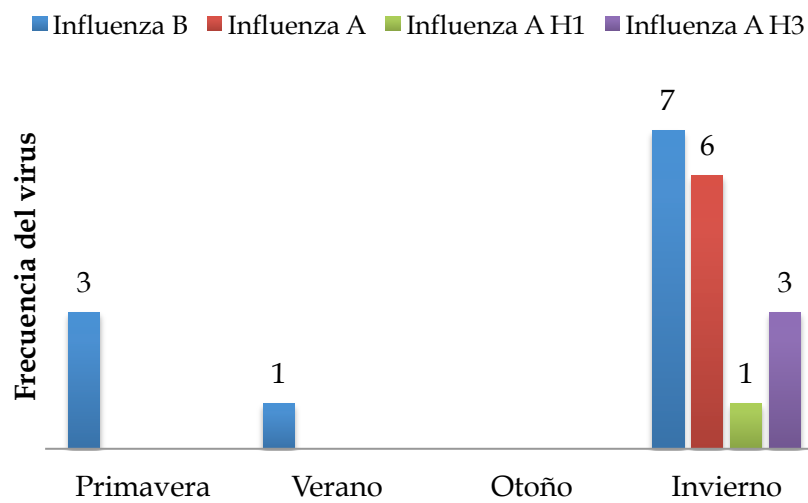
Los virus aislados con mayor frecuencia fue Virus Sincial Respiratorio (66 positivos)  $p < 0.001$ , Rinovirus (54 positivos)  $p = 0.333$ , Metaneumovirus (15 positivos)  $p = 0.155$  y Adenovirus (10 positivos)  $p = 0.147$ . Figura 14

Figura 14. Virus aislados con mayor frecuencia por estación del año



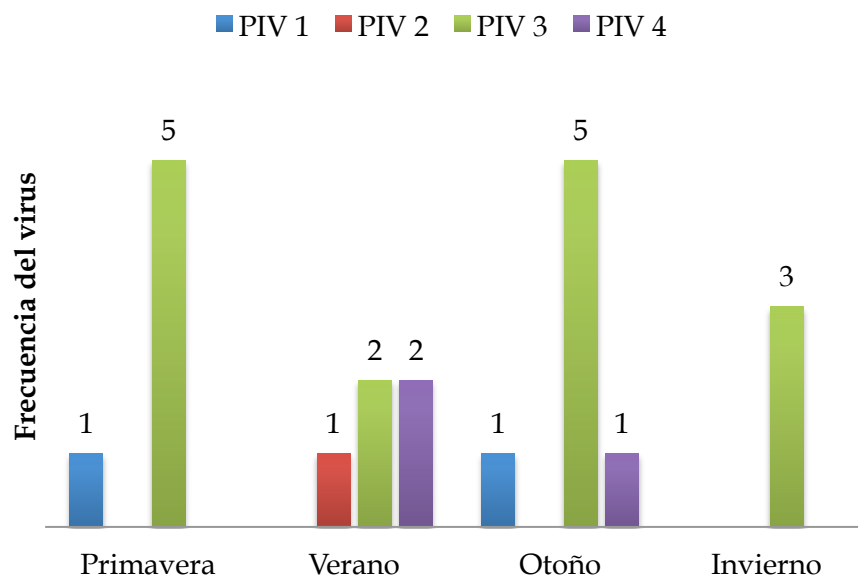
Los virus de la influenza se presentaron significativamente en invierno, el de mayor frecuencia el virus de la influenza B (11 positivos)  $p = 0.023$ , influenza A (6 positivos)  $p = 0.002$ , influenza A H3 (3 positivos)  $p = 0.068$  y la influenza A H1 (1 positivo)  $p = 0.502$ .  
Figura 15

Figura 15. Detección estacional de los virus de la Influenza



Los virus de la parainfluenza no presentaron prevalencia en alguna época del año, pero si un mayor número de casos de lo esperado, el virus de la parainfluenza 1 (2 positivos)  $p = 0.525$ , parainfluenza 2 (1 positivo)  $p = 0.151$ , parainfluenza 3 (15 positivos)  $p = 0.406$  y parainfluenza 4 (3 positivos)  $p = 0.096$ . Figura 16

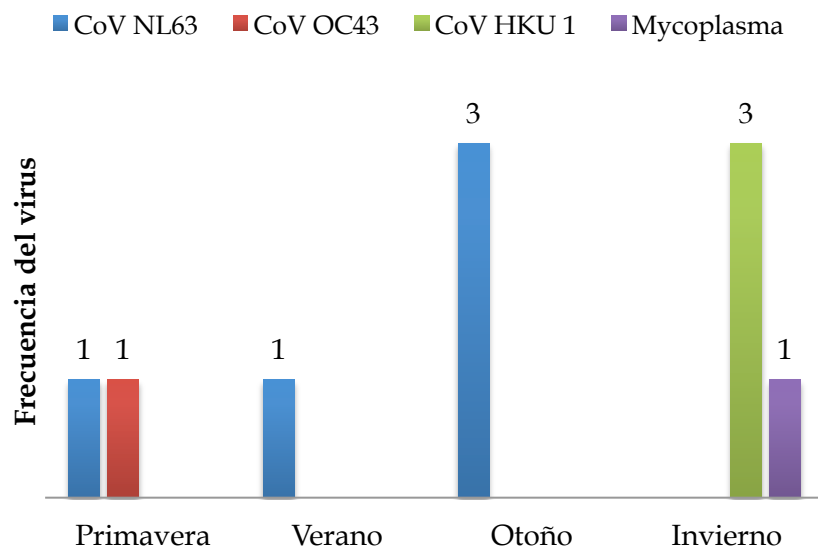
Figura 16. Detección estacional de los virus de la Parainfluenza





Los coronavirus y la única determinación bacteriana fueron los agentes aislados con menor número de casos y no mostraron un claro predominio por alguna estación del año. Coronavirus NL63 (5 positivos)  $p = 0.502$ , Coronavirus OC43 (1 positivo)  $p = 0.193$ , Coronavirus HKU 1 (3 positivos)  $p = 0.068$  y Mycoplasma (1 positivo)  $p = 0.502$ . Figura 17

Figura 17. Virus aislados con menor frecuencia por estación del año



- Coinfecciones virales por edad pediátrica

Las determinaciones positivas fueron 170 de un total de 251 pruebas realizadas. Las determinaciones de agentes únicos fue de 144, (57.4%) con un predominio en lactantes y preescolares. La detección de agentes dobles y triples se presento en 25 (9.9%) y 1 (0.4%) respectivamente. El resto fue negativo 81 (32.3%). Tabla 6

Tabla 5. Distribución por edades pediátricas.

No. Agentes Identificados	Neonato (n=2)	Lactante (n=131)	Preescolar (n=69)	Escolar (n=38)	Adolescente (n=11)	Total (n=251)
Único	1 (50%)	77 (58.8%)	40 (58.0%)	20 (52.6%)	6 (54.5%)	144 (57.4%)
Doble	0 (0%)	17 (13%)	6 (8.7%)	2 (5.3%)	0 (0%)	25 (9.9%)
Triple	0 (0%)	1 (0.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.4%)
Negativo	1 (50%)	36 (27.4%)	23 (33.3%)	16 (42.1%)	5 (45.5%)	81 (32.3%)

Valores presentados frecuencia absoluta (%).

## Frecuencia de las coinfecciones

En las infecciones dobles la asociación más vista fue con Virus Sincial Respiratorio y Rinovirus (46%), y el único caso de infección triple (3.8%) involucro Rinovirus, Virus Sincial Respiratorio y Coronavirus NL63, la mayoría de los casos se presentó en pacientes neonatos. Tabla 7

Tabla 7. Determinaciones múltiples

Co-infecciones	Número de Casos
Rinovirus, VSR, y CoV NL63	1
Rinovirus - VSR	12
Rinovirus - ADV	2
Rinovirus - Mycoplasma	1
Rinovirus - Influenza A	1
Rinovirus-PIV 3	2
VSR - CoV	2
VSR - PIV 3	1
hMPV - ADV	1
hMPV - CoV	1
hMPV- Influenza B	1
hMPV-PIV 1	1

Valores presentados frecuencia absoluta (%).

- Antibióticos IH utilizados

Los pacientes con determinaciones virales positivas fueron tratados en un 46.5% de manera sintomática. Los que recibieron antibiótico fue de 53.5%, el preferido fueron las cefalosporinas en 28.2% de los casos, seguido de cefalosporina con macrólido 9.4%, con antibiótico no especificado 5.9%, macrólido 4.7%, cefalosporina con quinolona 2.9% y penicilinas solo en 2.4%. Tabla 8

Tabla 8. Antibióticos más utilizados

Antibiótico	No. de pacientes
Tratamiento sintomático	79 (46.5%)
Cefalosporinas	48 (28.2%)
Penicilinas	4 (2.4%)
Macrólido	8 (4.7%)
Cefalosporina y macrólido	16 (9.4%)
Cefalosporina y quinolona	5 (2.9%)
Antibiótico no especificado	10 (5.9%)

Valores presentados frecuencia absoluta (%).

- Mortalidad

Solo se presento un caso de fallecimiento, sin embargo la principal causa de este no fue la infección respiratoria por Adenovirus, el diagnóstico principal fue una falla orgánica múltiple secundaria a una sepsis y neumonía asociada a ventilación mecánica.

## I. DISCUSIÓN

El estudio más representativo realizado en nuestro país lo llevo a cabo la Dra. Rosa María Wong en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en 2004-2006 “Frecuencia de virus respiratorios y características clínicas de niños que acuden a un hospital en México” donde reporto un porcentaje de virus detectados 14%, comparado con el nuestro de 78.4%, este porcentaje puede ser explicado por la metodología utilizada para la detección de los virus, multipanel respiratorio Filmarray™ el cual tiene una mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica (92%) que la Inmunofluorescencia (IFI) (57%), además de contar con la ventaja de detectar múltiples virus y bacterias en una misma muestra en la misma en un solo tiempo de proceso.<sup>20</sup>

Un trabajo realizado por Fagbo *et al* “Infecciones respiratorias virales agudas entre los niños de MERS-endémica Riad, Arabia Saudita, 2012-2013” expuso que las detecciones virales fueron más frecuentes en pacientes lactantes 72.5% y preescolares 66.7% de las determinaciones realizadas en cada grupo de edad. La tendencia de las infecciones virales en vías respiratorias a infectar más a población masculina ha sido descrita por varios autores, y un aumento en la mortalidad a causa de las mismas, esto a hasta los 5 años de edad y posteriormente se igualan las tasas de infección sin distinción de sexo.<sup>21</sup> En nuestro estudio se presentó esta

distribución conforme al sexo con un 56.6% de infectados hombres, respecto a 43.4% en mujeres.

Concluimos que los días de estancia intrahospitalaria no varía si la determinación viral es positiva o negativa, con una media de 5 días y estancias IH máximas de 50 días en casos aislados donde los pacientes presentaban complicaciones independientes de la infección respiratoria. Resulto con pobre significancia estadística la correlación de los días de internamiento con el uso o no de antibióticos en el tratamiento.

Vizcarra *et al* en su estudio “La Admisión Unidad de Cuidados y tasas de mortalidad de lactantes ingresados por el Virus Sincicial Respiratorio tracto respiratorio inferior infección en México” afirma que el VSR es la causa más común de hospitalizaciones por IRAs en niños, nuestros hallazgos coinciden mostrando una marcada prevalencia de Virus Sincicial Respiratorio en 66 casos, la mayoría en lactantes y predomina entre los meses de Septiembre y Noviembre, se presento con mayor frecuencia en niños con antecedentes de enfermedades de vías respiratorias de repetición, ERGE y cardiopatías. <sup>20,22,32</sup>

Mientras que el Dr. Moreno con su investigación “Detección y caracterización de los virus respiratorios causantes de infección respiratoria aguda y el asma en los niños durante la exacerbación de tres diversa estación (2011-2014) en la Ciudad de México” observo

que los pacientes en pacientes asmáticos el principal virus relacionado con signos clínicos de asma y dificultad respiratoria era el Rinovirus. En el presente estudio en Centro Médico ABC se determinó que el segundo virus más frecuente fue el rinovirus 54 casos en otoño a diferencia de estudios mexicanos donde prevalece en invierno.<sup>23</sup> El Metaneumovirus y el virus de Parainfluenza 3 se detectaron con un total de 15 casos cada uno, estos son regularmente poco diagnosticados, ya que los paneles respiratorios utilizados por la mayoría de los hospitales no los incluyen.

Ren *et al* afirman en su artículo “Virus de la parainfluenza tipo 4 infección humana en niños chinos con infecciones del tracto respiratorio inferior: un estudio comparativo” que el VSR y Parainfluenza 3 se presenta sobre todo en niños menores a un año de edad, con una marcada disminución in su incidencia después de los 5 años de edad.<sup>24,25</sup> Las estadísticas del presente estudio sugieren una tendencia similar a lo reportado con una baja detección de estos agentes en los escolares y adolescentes.

Realizamos una comparación entre los agentes detectados y las enfermedades de base o concomitantes que presentaban los niños, y encontramos que la predisposición más frecuente es la enfermedad por reflujo gastroesofágico, aunque en el área de urgencias el ERGE está sobre diagnosticado, ya que todos los



pacientes que presentan al menos un vómito reciben tratamiento con procinético e inhibidor de bomba de protones.

Mientras que Tulloh *et al* mencionan en “Prevención y profilaxis del virus respiratorio sincicial en cardiología pediátrica: una perspectiva del Reino Unido” que los pacientes con cardiopatías congénitas e infecciones virales del tracto respiratorio tienen hasta un 20% mayor probabilidad de ser hospitalizados además de presentar una mortalidad y morbilidad elevada. Nosotros concluimos que las infecciones de vías respiratorias de repetición y las enfermedades cardiacas también son frecuentes, debido probablemente a la gran población de pacientes pediátricos con cardiopatías por el programa CARDIAS que se lleva a cabo en el hospital.<sup>26</sup>

La prevalencia de los virus de la influenza fue mayor en pacientes >2 años y no se encontró ningún caso en recién nacidos y lactantes. Se sabe que estos virus se presentan sobretodo en niños más grandes y pacientes adultos.<sup>27</sup> Con una notable distribución en el invierno con un número marcado de casos en el mes de Diciembre, aunque solo presentan una tendencia ligera a ser estadísticamente significativa, esto tal vez por el pequeño número de pacientes de la muestra, lo cual fue una de las limitaciones de nuestra investigación, por la reciente adquisición del equipo que procesa el multipanel respiratorio Filmarray.

Gagneur *et al* en “Coronavirus relacionado con infecciones virales respiratorias nosocomiales en una unidad de cuidados intensivos neonatales y pediátricos” explican que los Coronavirus NL63 (2.5%), Coronavirus HKU1 (1.5%) y Coronavirus OC43 regularmente se encuentran asociados en la literatura a infecciones de tipo nosocomial, se observaron en este estudio con una ligera predilección en pacientes con patología cardíaca, secundario a las estancias prologadas en las unidades de cuidados intensivos. Los coronavirus han sido implicados en infecciones respiratorias virales nosocomiales en prematuros hospitalizados. <sup>28</sup>

La frecuencia de pruebas positivas (67.7%) respecto a las negativas (32.3%) se observa en todas las estaciones del año, hay que tomar en cuenta que las el cribado se solicita solo en pacientes con síntomas sugestivos de enfermedad respiratoria.

Las coinfecciones se presentaron en la mayoría de los casos entre VSR y Rinovirus, esta asociación se relaciona con cuadros respiratorios más graves, Martínez *et al* en el artículo “Coinfección vírica en las infecciones respiratorias infantiles” reporta esta asociación entre VSR/Rinovirus como la mas frecuente y concluyen que existe una relación inversamente proporcional entre el número de virus detectados y la necesidad de hospitalizaciones más prologadas. Aunque en nuestro estudio no se observo tal tendencia, solo la fuerte asociación y prevalencia en conjunto de estos virus. <sup>30</sup>

Los antibióticos más frecuentemente utilizados son las cefalosporinas, principalmente la ceftriaxona, este tipo de cobertura es realizada en la sala de urgencias por los médicos pediatras de manera profiláctica para la cobertura de neumococo que es un agente frecuente en edad pediátrica. Así pues que no se toma en cuenta la resistencia que existe actualmente a las penicilinas y cefalosporinas y que no obstante el tratamiento con antibiótico debe ir de la mano no solo de la sospecha clínica, asimismo hay que tener en cuenta las pruebas de laboratorio que nos indiquen el agente específico y la sensibilidad al medicamento. No obstante la prescripción de antibióticos empieza por la consulta externa lo que dificulta el diagnóstico microbiológico a la llegada a urgencias del paciente. <sup>31,33</sup>

Hay que tener en cuenta que los resultados de la prueba en Centro Médico ABC son entregadas en aproximadamente 90 minutos y que la muestra es fácil de obtener.

La finalidad de este estudio es hacer notar la importancia de esta prueba de laboratorio, y que es posible obtener resultados en corto tiempo, que nos permitan detectar la mayor cantidad de posibles agentes que afectan a nuestra población infantil, sin sacrificar sensibilidad y especificidad en el proceso. Los beneficios que ofrece la identificación viral respiratoria múltiple incluye: el seguimiento epidemiológico de los brotes, la aplicación de medidas de control de infecciones y aislamiento de los pacientes ingresados,

y disminuir el uso de la terapia antimicrobiana innecesaria, cuando sea apropiado.

Una de las desventajas de la prueba es que debido a la similitud genética entre rinovirus humano y Enterovirus, el Filmarray™ no puede diferenciar de forma fiable ellos y que el rendimiento de la detección de la gripe A puede variar si surge un nuevo virus de influenza.

El equipo se validó con controles del American College of Pathologist (CAP) resultado certeras el 100% de las determinaciones, el inconveniente principal de esta prueba es el costo que se encuentra alrededor de los 5,000 pesos y la accesibilidad a ella, ya que es una tecnología nueva que esta disponible solo en algunos hospitales del país.

## Conclusiones

La principal causa de las infecciones respiratorias en Centro Médico ABC al igual que en otros hospitales de la Ciudad de México es viral y el principal agente causal en la población pediátrica es el VSR. La edad predilecta para adquirir estos agentes es en menores de 2 años, sobre todo en los meses octubre y noviembre.

El Centro Médico ABC es un hospital a la vanguardia y la adquisición de nuevas tecnologías que permitan la determinación de agentes potencialmente infecciosos en poco tiempo, no invasivos y abarcando un mayor número de agentes identificados, lo que permita hacer un diagnóstico etiológico de las infecciones virales. El multipanel Filmarray™ es un instrumento que nos brinda una alta especificidad para determinar entre los virus más frecuentes, nos permite ahorrar tiempo en el diagnóstico y número de pruebas a realizar en el paciente y en consecuencia disminuir el uso de tratamiento antibiótico innecesario, resistencias bacterianas y costos hospitalarios por estancias prologadas.

### Bibliografía

1. Kim JK, Jeon JS, Kim JW, Rheem I. Epidemiology of respiratory viral infection using multiplex rt-PCR in Cheonan, Korea (2006-2010). *J Microbiol Biotechnol.* 2013;23(2):267-73.
2. de Souza MeF, Widdowson MA, Alencar AP, Gawryszewski VP, Aziz-Baumgartner E, Palekar R, et al. Trends in mortality from respiratory disease in Latin America since 1998 and the impact of the 2009 influenza pandemic. *Bull World Health Organ.* 2013;91(7):525-32.
3. Estadísticas de mortalidad INEGI. Disponible en: <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=m demo107&s=est&c>
4. Pavia AT. Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. *Clin Infect Dis.* 2011;52 Suppl 4:S284-9.
5. Guías de Práctica Clínica para las Infecciones respiratorias agudas. Disponible en:

<http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/infeccion%20respiratoria.pdf>

6. Ganzenmueller T, Kluba J, Hilfrich B, Puppe W, Verhagen W, Heim A, et al. Comparison of the performance of direct fluorescent antibody staining, a point-of-care rapid antigen test and virus isolation with that of RT-PCR for the detection of novel 2009 influenza A (H1N1) virus in respiratory specimens. *J Med Microbiol.* 2010;59(Pt 6):713-7.
7. Hurt AC, Baas C, Deng YM, Roberts S, Kelso A, Barr IG. Performance of influenza rapid point-of-care tests in the detection of swine lineage A(H1N1) influenza viruses. *Influenza Other Respir Viruses.* 2009;3(4):171-6.
8. Ellis C, Misir A, Hui C, Jabbour M, Barrowman N, Langill J, et al. Detection of respiratory viruses and bacteria in children using a twenty-two target reverse-transcription real-time PCR (RT-qPCR) panel. *World J Pediatr.* 2016;12(2):183-9.
9. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med.* 2004;10(4):368-73.
10. Falsey AR, Walsh EE, Hayden FG. Rhinovirus and coronavirus infection-associated hospitalizations among older adults. *J Infect Dis.* 2002;185(9):1338-41.
11. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in

- exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ*. 1995;310(6989):1225-9.
12. Jartti T, Söderlund-Venermo M, Hedman K, Ruuskanen O, Mäkelä MJ. New molecular virus detection methods and their clinical value in lower respiratory tract infections in children. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14(1):38-45.
  13. Ruggiero P, McMillen T, Tang YW, 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(1):288-90.
  14. Xu M, Qin X, Astion ML, Rutledge JC, Simpson J, Jerome KR, et al. Implementation of filmarray respiratory viral panel in a core laboratory improves testing turnaround time and patient care. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(1):118-23.
  15. Schulert GS, Lu Z, Wingo T, Tang YW, Saville BR, Hain PD. Role of a respiratory viral panel in the clinical management of pediatric inpatients. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(5):467-72.
  16. Doan QH, Kisson N, Dobson S, Whitehouse S, Cochrane D, Schmidt B, et al. A randomized, controlled trial of the impact of early and rapid diagnosis of viral infections in children brought to an emergency department with febrile respiratory tract illnesses. *J Pediatr*. 2009;154(1):91-5.
  17. Anderson TP, Werno AM, Barratt K, Mahagamasekera P, Murdoch DR, Jennings LC. Comparison of four multiplex PCR



- assays for the detection of viral pathogens in respiratory specimens. *J Virol Methods*. 2013;191(2):118-21.
18. Poritz MA, Blaschke AJ, Byington CL, Meyers L, Nilsson K, Jones DE, et al. FilmArray, an automated nested multiplex PCR system for multi-pathogen detection: development and application to respiratory tract infection. *PLoS One*. 2011;6(10):e26047.
  19. FilmArray® Respiratory Panel by multiplex RT-PCR.
  20. Disponible en: [http://geneticassays.com/2001\\_RVBP.pdf](http://geneticassays.com/2001_RVBP.pdf)
  21. Wong-Chew RM, Farfán-Quiroz R, Sánchez-Huerta JL, Nava-Frías M, Casasola-Flores J, Santos-Preciado JI. [Frequency of respiratory viruses and clinical characteristics in children attending a care center in Mexico City]. *Salud Publica Mex*. 2010;52(6):528-32.
  22. Fagbo SF, Garbati MA, Hasan R, AlShahrani D, Al-Shehri M, AlFawaz T, et al. infecciones respiratorias virales agudas entre los niños de MERS-endémica Riad, Arabia Saudita, 2012-2013. *J Med Virol*. 2016.
  23. Vizcarra-Ugalde S, Rico-Hernández M, Monjarás-Ávila C, Bernal-Silva S, Garrocho-Rangel ME, Ochoa-Pérez UR, et al. Intensive Care Unit Admission and Death Rates of Infants Admitted with Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection in Mexico. *Pediatr Infect Dis J*. 2016.
  24. Moreno-Valencia Y, Hernandez-Hernandez VA, Romero-Espinoza JA, Coronel-Tellez RH, Castillejos-Lopez M,

- Hernandez A, et al. Detection and Characterization of respiratory viruses causing Acute Respiratory Illness and Asthma Exacerbation in children during Three Different Season (2011-2014) in Mexico City. *Influenza Other Respir Viruses*. 2015.
25. Xiao NG, Duan ZJ, Xie ZP, Zhong LL, Zeng SZ, Han-Huang, et al. Human parainfluenza virus types 1 to 4 in hospitalized children with acute lower respiratory infections in China. *J Med Virol*. 2016.
  26. Do LA, Bryant JE, Tran AT, Nguyen BH, Tran TT, Tran QH, et al. Respiratory Syncytial Virus and Other Viral Infections among Children under Two Years Old in Southern Vietnam 2009-2010: Clinical Characteristics and Disease Severity. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160606.
  27. Tulloh RM, Bury S. Prevention and prophylaxis of respiratory syncytial virus in pediatric cardiology: a UK perspective. *Future Cardiol*. 2014;10(2):235-42.
  28. Selove W, Rao LV. Performance of rapid SOFIA Influenza A+B test compared to Luminex x-TAG respiratory viral panel assay in the diagnosis of influenza A, B, and subtype H3. *J Investig Med*. 2016;64(4):905-7.
  29. Gagneur A, Sizun J, Vallet S, Legr MC, Picard B, Talbot PJ. Coronavirus-related nosocomial viral respiratory infections in a neonatal and paediatric intensive care unit: a prospective study. *J Hosp Infect*. 2002;51(1):59-64.

30. Martínez-Roig A, Salvadó M, Caballero-Rabasco MA, Sánchez-Buena vida A, López-Segura N, Bonet-Alcaina M. Viral coinfection in childhood respiratory tract infections. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(1):5-9.
31. Prado MA, Le Corre N, Viviani T, Perret C. [Endocarditis caused by *Streptococcus pneumoniae* in children: case report and review]. *Rev Chilena Infectol*. 2005;22(4):361-7.
32. Miernyk K, Bulkow L, DeByle C, Chikoyak L, Hummel KB, Hennessy T, et al. Performance of a rapid antigen test (Binax NOW® RSV) for diagnosis of respiratory syncytial virus compared with real-time polymerase chain reaction in a pediatric population. *J Clin Virol*. 2011;50(3):240-3.
33. Brink AJ, Van Wyk J, Moodley VM, Corcoran C, Ekermans P, Nutt L, et al. The role of appropriate diagnostic testing in acute respiratory tract infections: An antibiotic stewardship strategy to minimise diagnostic uncertainty in primary care. *S Afr Med J*. 2016;106(6):554-61.

Anexos

*Aprobación del Comité de Investigación del Centro Medico ABC*



CIUDAD DE MEXICO MAYO 16, 2016

**DRA. SUSANA OJEDA PALACIOS**  
**RESIDENTE DE PATOLOGIA CLINICA**  
**CENTRO MEDICO ABC**  
**PRESENTE**

ME PERMITO INFORMARLE QUE EL PROTOCOLO PARA TESIS DE GRADUACION QUE USTED PRESENTO Y QUE LLEVA POR NOMBRE.

EPIDEMIOLOGIA DE LAS INFECCIONES DE VIAS RESPIRATORIAS AGUDAS EN PACIENTES PEDIATRICOS DEL CENTRO MEDICO ABC A QUIENES SE LES APLICO EL MULTIPANEL RESPIRATORIO FILMARRAY

TUTOR. DR. ARMANDO TORRES GOMES  
DR. VIRGILIO MELGAR MANZANILLA  
DRA. MARIA DEL ROCIO MUNIVE LIMA

HA SIDO APROBADO PARA SU REALIZACION CON LA CLAVE.  
TABC-17-17

ATENTAMENTE

DR. J. EDUARDO SAN ESTEBAN  
SUBJEFE DE INVESTIGACION  
CMABC