



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

"DETECCIÓN DE VIRUS RESPIRATORIOS EN LA NASOFARINGE DE NIÑOS SANOS MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD, SIN SÍNTOMAS RESPIRATORIOS, EN LA UNIDAD DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO."

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. RICARDO LANDA GUTIÉRREZ.

TUTORA: DRA. ROSA MARÍA WONG CHEW  
JEFE DE LA SUBDIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA  
UNAM

CIUDAD DE MÉXICO , NOVIEMBRE 2016.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

Dr. Luis Paulino Islas Domínguez.

JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA Y TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA  
DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

---

Dra. Rosa María Wong Chew.

TUTOR DE TESIS, JEFA DE LA SUBDIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
DE LA FACULTAD DE MEDICINA, UNAM.

---

Dra. María Teresa Chavarría Jiménez.

JEFE DE ENSEÑANZA DE LA UNIDAD DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL  
GENERAL DE MÉXICO.

## AGRADECIMIENTOS.

A mi madre: Por haberme regalado la vida, que sin ella y su amor maternal, siempre procurando lo mejor para mi, aunque eso implicara su máximo esfuerzo. ¡Muchas gracias mamá! ¡Te amo!

A mi abuelo Germán: por ser siempre mi ejemplo y motivación en el estudio y la adquisición de conocimiento, pocas personas conocí en esta vida con tu dedicación y esmero por el prójimo. Te admiro y te recordaré siempre por haber sido un padre para mí.

A mi abuela Angélica: porque me enseñaste que el cariño por la familia y la manera de demostrarlo, es algo invaluable, y no menos importante, por haber educado mi paladar como el de un príncipe, todos tus platillos siempre sabrán a gloria. ¡Ojalá me dures muchos años más!

A mis pacientes, ya que pusieron en mis manos su salud y vida, y me permitieron aprender a partir de ello para llegar hasta aquí.

A mis compañeros: por haberme acompañado en este difícil camino, y en especial a mi querida guardia C, por haber sido mi apoyo en los momentos en los que hubiera deseado rendirme. Por haberme permitido que fueran mi reflejo y mi mejor método de retroalimentación.

A la Dra. Rosa María Wong Chew, por haber confiado en mí, y haberme bautizado en la metodología de la investigación y la búsqueda de literatura científica.

Al Dr. Miguel Leonardo García León, por su apoyo incondicional en la asesoría técnica para la recolección de muestras, procesamiento y el análisis estadístico, siempre mostrándose excepcionalmente cordial y dispuesto a resolver mis dudas.

A la Dra. Teresa Chavarría, por haber cambiado el enfoque de la enseñanza en el servicio de pediatría de nuestro hospital y haberle dado carácter de obligatoriedad a las clases, permitiéndonos mejorar nuestros resultados frente a otras sedes, lo cual es motivo de orgullo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo otorgado para la realización de éste trabajo a través del proyecto SALUD 182274, Investigador Principal Dra. Rosa María Wong Chew.

GRACIAS.

## **Índice**

Presentación	1
Índice	4
Antecedentes	5
Justificación	5
Marco teórico	6
Objetivo general	16
Objetivos específicos	16
Hipótesis	16
Diseño de la investigación	16
Criterios de inclusión	17
Criterios de exclusión	17
Criterios de eliminación	17
Material y métodos	18
Resultados	20
Discusión	23
Conclusión	25
Bibliografía	26

## **1. Antecedentes.**

Según la OMS, la neumonía y la diarrea son las 2 causas infecciosas más frecuentes en niños menores de 5 años en el mundo, responsables de 1.5 millones de muertes anualmente. En el año 2013 correspondieron al 15% y 9% respectivamente, de los 6.3 millones de muertes en niños menores de 5 años. En nuestro país según la Secretaría de Salud, las infecciones respiratorias agudas son la primera causa de enfermedad a nivel nacional constituyendo 27,493, 239 casos reportados en el año 2014 en el que la neumonía ocupa el lugar 19 en las 20 principales causas de enfermedad con 174,748 casos, de los cuales 51,893 casos (29%) son en menores de 5 años, y 21,404 casos (12%) en menores de 1 año. Se estima que hasta en un 70% de los casos de infecciones respiratorias altas y bajas la etiología es viral.

Se han reportado que algunos virus como adenovirus o bocavirus pueden persistir hasta 6 meses después de una infección aguda, sin que los pacientes presenten síntomas respiratorios. Se ha detectado rinovirus hasta 1 mes después de una infección aguda, en niños sin síntomas respiratorios.<sup>1,2,5</sup>

Se desconoce el momento en que los virus entran al organismo y si son comensales de las vías respiratorias o solo causan enfermedad y son eliminados después de una infección aguda.

## **2. Justificación.**

En México existe poca información acerca de la prevalencia de virus respiratorios como causantes de cuadros respiratorios agudos en la población pediátrica, y aún más, no existen estudios que investiguen la presencia de virus respiratorios en pacientes asintomáticos mediante métodos moleculares<sup>3</sup>, lo cual permita dilucidar el papel preciso que puedan tener estos en la patogénesis del cuadro agudo, o su persistencia como patógenos o colonizadores posteriores a la infección previa.

### **3. Marco Teórico.**

#### **3.1 Introducción.**

Las últimas técnicas de detección de patógenos mediante la toma y amplificación de material genético han permitido la detección de patógenos anteriormente desconocidos, dentro de los cuales se han identificado virus respiratorios que incluso se encuentran presentes en individuos virtualmente sanos, y no siguen los postulados de Koch.<sup>4</sup>

El método de detección molecular que actualmente ha demostrado su utilidad clínica en la detección de virus respiratorios es la reacción en cadena de polimerasa multiplex en tiempo real, la cual provee de mayor sensibilidad y especificidad y ha desplazado el método de cultivo viral e identificación mediante inmunofluorescencia indirecta, debido a su rapidez y costo.<sup>5,6,7</sup>

El papel de los virus respiratorios como posibles causantes de las infecciones respiratorias agudas se ha descrito y demostrado ampliamente. Por otro lado, algunos virus han sido detectados en las vías aéreas de individuos en ausencia de datos clínicos de infección respiratoria aguda<sup>3,8</sup>, lo cual abre una interrogante acerca de cuál es el papel de estos virus en la patogénesis de enfermedad.

### 3.2 Etiología y prevalencia en México.

Existen algunos estudios mexicanos acerca de la epidemiología de patógenos respiratorios. Cabello y colaboradores reportan 65% de incidencia de infección respiratoria por virus, 13% por bacterias y 22% por ambas en niños menores de 5 años de edad, siendo los virus sincicial respiratorio Influenza A y Parainfluenza los más frecuentes, seguido de adenovirus e Influenza B. Sin embargo, solo tuvieron 38 aislamientos bacterianos y solo describen que *Haemophilus sp* fue el más frecuente<sup>9</sup>.

Noyola y cols. reportan en San Luis Potosí una alta detección de VSR asociado a un gran número de neumonías<sup>10</sup>, con una participación viral de al menos 47% de virus respiratorios en infecciones de vías respiratorias bajas que requieren hospitalización, siendo VSR el más frecuente en niños de 1 a 14 años de edad<sup>11</sup>; y de los niños menores de 3 años de edad encontró VSR en 24.8% en niños con infecciones respiratorias agudas, siendo el 66% menores de 1 año<sup>12</sup>.

En Yucatán encuentran una incidencia de Influenza A en 9% de infecciones respiratorias agudas y un 12% de pacientes hospitalizados por neumonía de la comunidad<sup>13</sup>. En Yucatán también se ha reportado la presencia de Metapneumovirus humano como causante de infecciones respiratorias en niños<sup>14</sup>.

Manjarrez en ciudad Nezahualcóyotl, Estado de México reporta una frecuencia de 56% de virus en niños menores de 1 año de edad con síntomas respiratorios, siendo el Virus Sincicial Respiratorio el virus con mayor prevalencia, y con mayor frecuencia de detección en el periodo de invierno-primavera en población abierta<sup>15</sup>.



El grupo de Noyola en San Luis Potosí ha estudiado la presencia de Metapneumovirus humano en México, el cual es un virus de reciente descripción como un patógeno asociado a infecciones respiratorias en niños, encontrando un 10% de detección en niños menores de 3 años de edad y la segunda causa después de VSR de infecciones respiratorias bajas en menores de 3 años<sup>16</sup>.

Wong y colaboradores reportan en el estado de Veracruz en 525 niños de 1 mes a 15 años de edad, que acudieron a consulta externa por un cuadro de vías respiratorias superiores, y en el que se utilizaron técnicas moleculares multiplex para búsqueda de virus respiratorios, encontrando un 71.6% de positividad a virus, los 2 patógenos más frecuentes fueron VSR en 19.6% y rinovirus 17.5%, seguido de parainfluenza 10.5%, influenza 10.4%, coronavirus 8.7%, adenovirus 7.2%, enterovirus 5.9%, metapneumovirus 5.3% y bocavirus en 2.5%.<sup>17</sup>

A lo largo de América Latina, estudios recientes, concuerdan con lo observado en nuestro país. En el 2014, Florencia Lución y cols. mediante inmunofluorescencia indirecta, encontraron una mayor detección para RSV con un 81.8%, seguido por influenza, parainfluenza, y adenovirus, el 74.2% de los pacientes positivos para RSV fueron menores de 1 año de edad, con una baja letalidad 1.9% y una mayor incidencia estacional durante mayo a julio.<sup>18</sup>

### 3.3 Virus sincicial, el gran responsable.

Los estudios internacionales más recientes, apoyan lo reportado en la literatura nacional y de latinoamérica, enmarcando al Virus Sincicial Respiratorio como el agente observado con mayor frecuencia en los pacientes en este rango de edad que requirieron hospitalización<sup>18,19,20</sup>. Así mismo, se encontró un incremento del riesgo relativo de infección respiratoria aguda en pacientes con detección positiva para dicho virus, seguido de otros virus respiratorios como influenza, parainfluenza, metapneumovirus y rinovirus (HRV), comparado con los controles asintomáticos. Lo cual no fue estadísticamente representativo para aquellos pacientes con detección positiva para adenovirus, bocavirus y coronavirus.<sup>19</sup>

La asociación entre RSV e infección respiratoria aguda que requiere hospitalización, continua siendo más marcada en aquellos pacientes diagnosticados con bronquiolitis, con un 72% de positivos para RSV, seguido de HRV con un 25%, según Mansbach y cols.<sup>20</sup>

Por otra parte, un estudio llevado a cabo con pacientes asintomáticos, que comparó la detección de RSV y HRV, encontró una mayor porcentaje de pacientes positivos para HRV (14.5%), y muy bajo para RSV (1.8%), lo cual, apoya la relación existente entre RSV y la presencia de datos clínicos de infección respiratoria aguda.<sup>21</sup>

### 3.4 Nuevos patógenos: bocavirus.

El diagnóstico molecular ha agregado nuevos agentes al catálogo de virus respiratorios, uno de ellos recientemente estudiado en Latinoamérica es el Bocavirus (HBoV), del cual Deluca y cols. describieron una frecuencia del 7.4% en muestras de pacientes con infección respiratoria aguda, con un patrón estacional durante junio a septiembre e identificándose como patógeno único en el 50% de los casos, predominantemente en el grupo etario de 6 a 18 meses.<sup>22</sup>

De acuerdo a lo reportado con la literatura internacional, se observan resultados similares, y una asociación entre la carga viral y la severidad de los síntomas en la infección por bocavirus, Principi y cols. reportan una frecuencia del 5.7%, con HBoV como único agente causal en el 54.8% de los casos, y un grupo etario predominante (53.8%) entre los 12 y 24 meses, en este estudio correlacionaron la severidad de los síntomas con la carga viral, a mayor carga viral, más días de hospitalización y uso de aerosoles.<sup>23</sup>

Por otro lado, Zhou y cols. concluyeron que la presencia de una carga viral mayor, se asoció a la ausencia de coinfección y nuevamente a mayor severidad de los síntomas, es decir, apoyando la posibilidad de que la detección de HBoV sea la causa del cuadro respiratorio.<sup>24</sup>

### 3.5 Rinovirus: Genotipo y severidad, y su relación con cronicidad.

En América Latina, desde la introducción de los métodos de diagnóstico molecular, se ha logrado demostrar lo descrito a nivel internacional con respecto a la variabilidad clínica que presentan diversos genotipos de virus, específicamente rinovirus (HRV), en el cual se ha descrito la presencia de presencia de fiebre, hiporexia y malestar general asociado al genotipo B, y la asociación con severidad por mayor requerimiento de oxígeno y días de hospitalización con el HRV tipo C.<sup>25</sup>

Jartti y cols, describen la relación existente entre la infección por rinovirus y la presencia de sibilancias y mayor severidad en el cuadro inicial de la bronquiolitis por dicho agente, sin embargo, también encontraron una menor duración de los días de estancia hospitalaria.<sup>26</sup>

Por otro lado, a diferencia de otros virus asociados a persistencia, como adenovirus, en rinovirus no se ha demostrado la persistencia de infección por más de 28 días.<sup>27</sup>

### 3.6 Adenovirus: ¿distribución geográfica, coinfección o estado de portador?

De acuerdo a los reportes recientes de detección de virus respiratorios en países africanos, se ha encontrado una mayor prevalencia de adenovirus asociados a infección de vías respiratorias. Lekana-Douki y cols., describen una frecuencia del 17.5%, seguido de parainfluenza, enterovirus, virus sincicial respiratorio, e influenza en infección de vías respiratorias similar a influenza<sup>2</sup>. Así mismo, Kenmoe y cols., reportan una frecuencia del 27.3% para adenovirus, seguido de RSV, HRV, HBoV, influenza y parainfluenza, coronavirus y metapneumovirus.<sup>28</sup>

Otro estudio más, realizado por Esposito y cols. en Italia, reportó que este agente no se encuentra frecuentemente asociado a infecciones severas, por poco involucro de la vía respiratoria inferior, menor hospitalización y presencia de sibilancias en comparación con los casos negativos para AdV.<sup>29</sup>

Esto contrasta con el hecho de que se ha reportado como coinfección en algunas series, como colonizador hasta por 6 meses, y tal y como lo encontramos en el reporte de nuestro hospital, presente predominantemente en individuos asintomáticos.

### 3.7 Coronavirus: un asesino emergente.

En los años 60's se describieron los coronavirus. Estos incluían 3 grupos serológicos principalmente, de los cuales el grupo I la cepa 229E y del grupo II la cepa OC43 han sido los más estudiados hasta la aparición del SARS-CoV en 2002.

Los coronavirus son virus de RNA de cadena simple de sentido positivo<sup>30</sup>. En otoño del 2002 en la provincia de Guandong en China apareció un nuevo virus respiratorio. La enfermedad se asociaba a hipoxia y falla respiratoria rápida designada síndrome respiratorio agudo severo (SARS). Se encontró que un coronavirus nuevo era la causa de ésta enfermedad, SARS-CoV<sup>31,32,33</sup>. Entre noviembre de 2002 y julio del 2003, el SARS-CoV infectó más de 8000 personas y causó 800 muertes en 32 países. No hay evidencia serológica de infecciones previas en personas sanas, lo que sugiere que el SARS-CoV es un virus emergente en los humanos. La manifestación primaria es fiebre, neumonía, con alteración pulmonar difusa e hipoxia importante. Otras manifestaciones son diarrea, linfopenia y alteraciones hepáticas. La mortalidad en adultos es de 10% a 17%<sup>34</sup>.

La enfermedad es mucho más leve en niños, en una serie reportada de 10 niños con SARS no hubo muertes, todos presentaron fiebre y linfopenia, y 9 de 10 tuvieron radiografías alteradas. Todos recibieron esteroides y el cuadro cedió en 48 horas. Solo 1 niño requirió ventilación mecánica<sup>35</sup>. La infección por SARS-CoV en niños es al parecer relativamente leve comparada con adultos. Se han observado 2 patrones de enfermedad. Los niños pequeños presentan rinorrea importante, tos y diarrea, mientras que niños mayores presentan malestar, mialgias y escalofríos semejante a los adultos. Se observa fiebre, linfopenia, y anomalías radiográficas en todas las edades. No hay predominancia de género y todos los niños se recuperaron completamente sin secuelas a largo plazo<sup>30</sup>.

En 2004 2 grupos holandeses reportaron simultáneamente otro nuevo coronavirus humano llamado HCoV-NL, que fue cultivado de especímenes respiratorios colectados de niños con bronquiolitis<sup>36</sup>, éste virus pertenece al grupo I y tiene relación estrecha con el 229E. Se han reportado en varios estudios una prevalencia desde 1% hasta 7%<sup>36,37,38,39</sup>. La edad de presentación más frecuente es de 6 meses con un rango de 1 día a 5 años. Los síntomas más frecuentes son tos, rinorrea, fiebre, taquipnea y alteraciones pulmonares, frecuentemente con anomalías radiográficas.

### 3.8 Co-infección: ¿Un factor protector?

En España, Martínez-Riög y cols. describieron una relación inversamente proporcional entre el número de virus detectados en el aspirado nasofaríngeo, y la necesidad de oxigenoterapia y los días de hospitalización<sup>40</sup>. Lo anterior plantea la pregunta de si las infecciones por virus respiratorios se producen ante la presencia de un solo agente causal, o hay una verdadera asociación que favorezca la aparición de enfermedad.

Sakwinska y cols, describen una situación similar, encontrando una relación entre la mayor diversidad y menor población de microbiota bacteriana en pacientes que se encontraron sanos. Planteando la hipótesis de que esto podría formar parte de un factor que protege del sobrecrecimiento de otros agentes bacterianos, tal como sucede a nivel del aparato gastrointestinal<sup>41</sup>.



#### **4. Objetivo general:**

Determinar si se detectan virus respiratorios en la nasofaringe de niños menores de cinco años, sin patología respiratoria.

#### **5. Objetivos específicos:**

1. Determinar qué tipo de virus existen en el tracto respiratorio de niños sanos.

Preguntas de investigación:

- ¿Existen virus en el tracto nasofaríngeo de niños sanos menores de 5 años de edad sin síntomas respiratorios?
- ¿Qué tipos de virus pueden estar presentes en las vías respiratorias de los niños sanos menores de 5 años?

#### **6. Hipótesis:**

Se encontrarán virus respiratorios probablemente rinovirus y adenovirus en niños menores de 5 años sin síntomas respiratorios..

#### **7. Diseño de la investigación:**

Estudio clínico, observacional, descriptivo, transversal.

## **8. Criterios de Inclusión:**

Niños de 1 mes a 5 años de edad pacientes del Hospital General de México.

Hospitalizados en el Servicio de pediatría para cirugía electiva.

Ausencia de síntomas respiratorios en al menos 15 días previos a la toma de la muestra.

## **9. Criterios de exclusión:**

Labio y paladar hendido.

Pacientes programados para cirugía de amigdalectomía o adenoidectomía.

Pacientes con adenitis mesentérica.

## **10. Criterios de eliminación:**

Muestra insuficiente para determinar virus respiratorios

## **11. Material y métodos.**

### **11.1 Procedimiento del estudio**

Se incluyeron niños de 1 mes a 5 años de edad, pacientes del Servicio de Pediatría del Hospital General de México, que estuvieran hospitalizados para cirugía electiva, sin síntomas respiratorios por lo menos 15 días antes de la hospitalización, mediante la recolección de muestras de casos consecutivos. Se invitó a los padres o tutores para que su hijo participara en el estudio firmando una carta de consentimiento informado. Se llenó un formato de datos diseñado para este estudio.

Se realizó un lavado nasal para la identificación de material genético viral (PCR multiplex en tiempo real).

### **11.2 Lavados nasofaríngeos**

Los pacientes se ubican en posición semi sentada, sobre una camilla o sostenidos por la madre. Mediante una jeringa, un operador instila 1 a 1.5 ml de suero salino estéril en una narina, mientras se inmoviliza la cabeza del niño ligeramente inclinada hacia atrás, sosteniéndola por la frente. Utilizando una punta de plástico roma conectada a una jeringa, después de instilar la solución fisiológica inmediatamente después se aspira el fluido instilado. Este se coloca en un tubo que contiene medio viral y otro tanto en un medio con solución fisiológica. El mismo procedimiento se realiza en la narina opuesta. Una vez finalizado el lavado se agrega un estabilizador viral que contiene anfotericina B 2.5 mg/mL, penicilina G 10,000 UI/mL, sulfato de estreptomicina 50,000 Mg/mL y albúmina bovina al 0.5%. Se cierra el tubo con una tapa rosca, se invierte varias veces para mezclar la muestra con el estabilizador y se deposita en un recipiente con hielo para su transporte al refrigerador y su envío al laboratorio.

### **11.3 Determinación de virus respiratorios mediante RT-PCR multiplex**

Las muestras de lavados nasales fueron procesadas en el Laboratorio de Infectología de la Unidad de Medicina Experimental, UNAM mediante la técnica de RT-PCR Anyplex Multiplex (RV16, RV7G01Y, DPO/TOCE Seegene) para 16 virus respiratorios: influenza A, influenza B, parainfluenza 1, 2, 3 y 4, adenovirus, virus sincicial respiratorio A y B, metapneumovirus, coronavirus NL63, 229E, OC43, rinovirus A,B, bocavirus, y enterovirus.

El material genético viral (RNA /DNA) de las muestras se obtuvo empleando el kit de extracción ribospinrVD (Geneall). Los virus respiratorios se detectaron empleando el método de DPO/TOCE Seegene. Brevemente, utilizando una RT-PCR multiplex se amplificaron las regiones virales humanas (control) y virales de interés, los productos de PCR se trataron con Exo/Sap para remover el exceso de nucleótidos y oligos. Posteriormente se llevó a cabo una segunda PCR empleando oligos marcados con diferentes fluorocromos específicos para cada uno de los virus, finalizada la reacción se reveló empleando el sistema de PCR en tiempo Real CFX96 (Bio-Rad) utilizando el software de análisis SeegeneViewer.

### **11.4 Análisis estadístico**

Se utilizó estadística univariada con porcentajes y medias para describir las características sociodemográficas. El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS edición 22.

## **12. Resultados.**

Se incluyeron 22 pacientes hospitalizados para cirugía electiva en el Servicio de Pediatría del Hospital General de México. El 50% de la población fueron masculinos, la edad promedio fue de 25 meses, con un peso promedio ( $\pm$ DE) de  $8.6\pm 3.2$  kg, y una talla promedio ( $\pm$ DE) de  $76\pm 12$  cm. (Tabla 1).

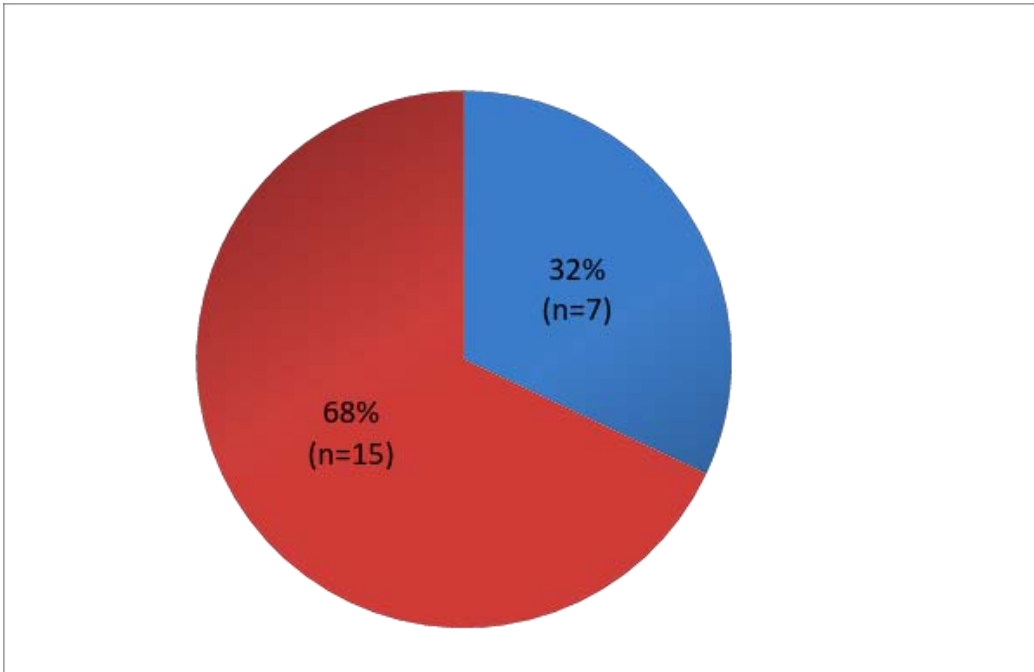
	Hospital General de México
	n= 22
Femenino n (%)	11 (50)
Masculino n (%)	11 (50)
Edad X $\pm$ DE (meses)	25 $\pm$ 16
Peso X $\pm$ DE (Kg)	8.6 $\pm$ 3.2
Talla X $\pm$ DE (cm)	76 $\pm$ 12

**Tabla 1. Características demográficas de los sujetos de estudio.**

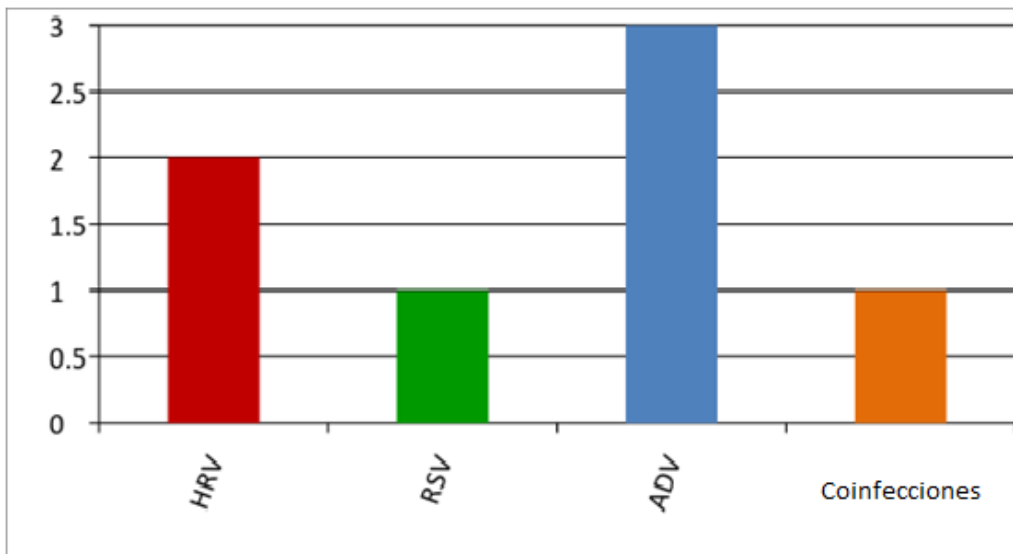
En nuestra muestra de pacientes estudiados, se encontró un 32% de pacientes con detección positiva de virus respiratorios en las muestras de lavados nasales (Figura 1).

Se encontró adenovirus en 3 pacientes, rinovirus en 2 pacientes, virus sincicial respiratorio en un paciente y en un paciente hubo una coinfección de adenovirus y rinovirus (Figura 2).

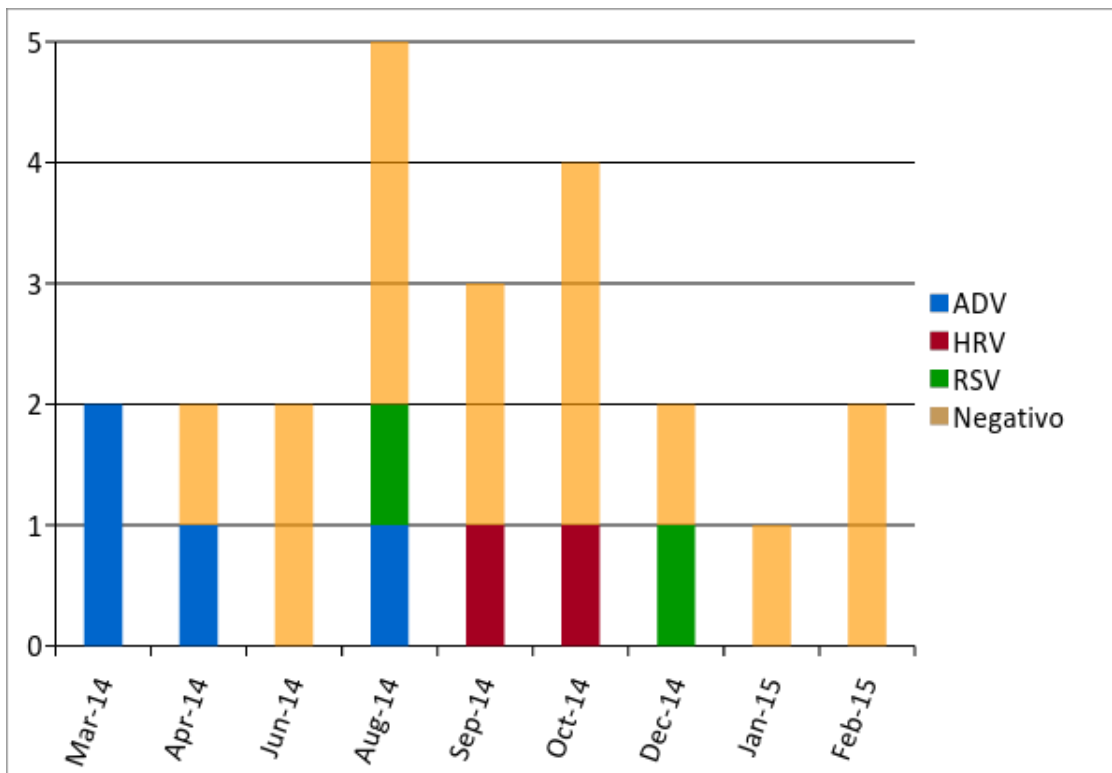
Se observó adenovirus en marzo, abril y agosto, rinovirus en septiembre y octubre y virus sincicial respiratorio en agosto y diciembre (Figura 3).



**Figura 1. Porcentaje de detección positiva viral (azul) en lavados nasales de niños.**



**Figura 2. Número de casos y virus detectados en pacientes sin síntomas respiratorios del Hospital General de México.**



**Figura 3. Temporalidad de virus respiratorios detectados en lavados nasales de pacientes sin síntomas respiratorios. Hospital General de México.**

A pesar de que se buscaron otros virus mediante la técnica de PCR multiplex solo se observaron adenovirus, rinovirus y VSR. Otros virus que también son detectados mediante el kit de PCR multiplex son influenza A, influenza B, parainfluenza 1, 2, 3 y 4, metapneumovirus, coronavirus NL63, 229E, OC43, bocavirus, y enterovirus, mismos que no fueron detectados en ninguna de las muestras estudiadas.

### **13. Discusión.**

Según lo revisado en la literatura actual, la presencia de ciertos virus respiratorios detectados en la nasofaringe de niños sanos, podría tener utilidad clínica al predecir la incidencia de nuevas infecciones. La identificación del patógeno viral específico constituye un determinante en el curso clínico de la infección aguda, ya sea modificando el riesgo de permanencia hospitalaria, de cronicidad, de uso de medicamentos y a su vez, de la persistencia de síntomas crónicos a lo largo de todo el año como en el caso de rinovirus y su asociación con bronquiolitis, sobre todo en pacientes inmunosuprimidos.

Además, parece haber una relación entre la diversidad encontrada en la nasofaringe de niños sanos, con el riesgo de desarrollar infección, lo cual podría permitir, por ejemplo, el uso de vacunas basadas en virus vivos atenuados para disminuir el riesgo de infección y sus complicaciones.

Entre las razones por las cuales adenovirus fue el más detectado en nuestra muestra, se plantea la posibilidad de deberse a que la población atendida en el servicio de Pediatría del Hospital General de México acude referida de otras áreas geográficas del país, en la que la temperatura promedio es más alta, lo cual, aparentemente favorece la existencia de adenovirus y disminuye la frecuencia de VSR, esto ha sido reportado en otros estudios en países africanos, donde el clima es predominantemente caluroso y en los patrones epidemiológicos estacionales descritos en la literatura son distintos. De la misma manera, no se ha encontrado un patrón de predominio estacional con respecto a rinovirus a lo largo del año.



Lo anterior, corrobora la presencia de variabilidad de acuerdo a las características demográficas, y de las condiciones climáticas predominantes en los lugares donde habita la población estudiada.

Algo que llama la atención es que no se pudo observar estacionalidad en los virus respiratorios, esto probablemente es por un tamaño de muestra pequeña, probablemente si se incrementa el número de pacientes podría encontrarse algún patrón estacional.

Cabe señalar que se buscaron 16 virus mediante la técnica de PCR multiplex sin embargo solo se detectaron adenovirus, rinovirus y VSR. Los otros virus que también son detectados mediante el kit de PCR multiplex son influenza A, influenza B, parainfluenza 1, 2, 3 y 4, metapneumovirus, coronavirus NL63, 229E, OC43, bocavirus, y enterovirus. Esto podría sugerir que los probables virus que pueden persistir en la nasofaringe de niños sanos sin síntomas respiratorios son adenovirus, rinovirus y VSR. Sin embargo, sería necesario realizar un estudio prospectivo con un seguimiento para detectar si estos virus permanecen a lo largo del tiempo, o si estos pacientes tuvieron una infección previa (más de 1 mes) y que los virus causantes de la infección hayan permanecido ahí durante 15 días.

Se estima que el presente estudio descriptivo puede dar lugar al inicio de una línea o cadena de investigación relacionada por el tema, pues queda pendiente, por ejemplo, conocer cómo la presencia de virus respiratorios pueden afectar la evolución postoperatoria de los niños; las repercusiones de la vacunación frente a estos virus; su influencia en el desarrollo de procesos infecciosos crónicos, entre otros tópicos.

## **14. Conclusiones.**

Se detectó material genético viral en un 32% de niños de 1 mes a 5 años de edad, sin síntomas respiratorios, hospitalizados en el Servicio de Pediatría del Hospital General de México programados para cirugía electiva.

El virus detectado más frecuente fue adenovirus, seguido de rinovirus y VSR. Se encontró una coinfección de rinovirus y VSR en un paciente.

No se logró detectar estacionalidad.

Solo se detectaron 3 virus respiratorios, lo cual podría sugerir que rinovirus, VSR y adenovirus pueden permanecer en la nasofaringe de niños asintomáticos; y que influenza A, influenza B, parainfluenza 1, 2, 3 y 4, metapneumovirus, coronavirus NL63, 229E, OC43, bocavirus, y enterovirus probablemente no permanecen en la nasofaringe.

## **15. Bibliografía.**

1. Jula A, Waris M, Kantola K, Peltola V, Söderlund-Venermo M, Hedman K, & Ruuskanen O. Primary and Secondary Human Bocavirus 1 Infections in a Family, Finland. *Emerging Infectious Diseases*, Vol. 19, No. 8, August 2013.
2. Lekana-Douki, Sonia Etenna et al. "Viral Etiology and Seasonality of Influenza-like Illness in Gabon, March 2010 to June 2011." *BMC Infectious Diseases* 14 (2014): 373.
3. Manjarrez, M. E. et al. "Comparative viral frequency in Mexican children under 5 years of age with and without upper respiratory symptoms" *Med. Microbiol.* (2003) 52(7):579-583
4. Schildgen, Oliver et al. "Human Bocavirus: Passenger or Pathogen in Acute Respiratory Tract Infections?" *Clinical Microbiology Reviews* 21.2 (2008): 291–304.
5. Krause JC, Panning M, Hengel H, Henneke P. The Role of Multiplex PCR in Respiratory Tract Infections in Children. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 639–45.
6. Redhin S et al. "Clinical utility of PCR for common viruses in acute respiratory illness" *Pediatrics* 2014;133:e538-e545
7. Marcone DN et al. "Respiratory viral diagnosis by using an automated system of multiplex PCR (FilmArray) compared to conventional methods" *Rev Argent Microbiol.* 2015 Jan-Mar;47(1):29-35
8. Chen WJ, Arnold JC, Fairchok MP, Danaher PJ, McDonough EA, Blair PJ, Garcia J, Halsey ES, Schofield C, Ottolini M, Mor D, Ridoré M, Burgess TH, Millar EV. Epidemiologic, clinical, and virologic characteristics of human rhinovirus infection among otherwise healthy children and adults: rhinovirus among adults and children. *J Clin Virol*, 2015 Mar; 64:74-82.
9. Cabello C, Manjarrez ME et al. Frequency of viruses associated with acute respiratory infections in children younger than five years of age at a locality of Mexico city. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006;101(1):21-4.
10. Noyola DE, Arteaga-Domínguez G. Contribution of respiratory syncytial virus, influenza and parainfluenza viruses to acute respiratory infections in San Luis Potosi, Mexico. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(12):1049-52.

11. Noyola DE, Rodriguez-Moreno G, Sanchez-Alvarado J et al. Viral etiology of lower respiratory tract infections in hospitalized children in Mexico. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(2):118-23.
12. Noyola DE, Zuviri-González A, Castro-García JA, Ochoa-Zavala JR. Impact of respiratory syncytial virus on hospital admissions in children younger than 3 years of age. *J Infect* 2007;54(2):180-4
13. Ayora-Talavera G, Gongora-Bianchi RA, Lopez-Martinez I et al. Detection of human influenza virus in Yucatan, Mexico. *Rev Invest Clin* 2002;54(5):410-4.
14. Talavera GA, Mezquita NE. Human metapneumovirus in children with influenza-like illness in Yucatan, Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 2007;76(1):182-3.
15. Manjarrez ME, Rosete DP, Rincon M, Villalba J, Cravioto A, Cabrera R. Comparative viral frequency in Mexican children under 5 years of age with and without upper respiratory symptoms. *J Med Microbiol* 2003;52(Pt 7):579-83
16. Noyola DE, Alpuche-Solis AG, Herrera-Diaz A. Human metapneumovirus infections in Mexico: epidemiological and clinical characteristics. *J Med Microbiol* 2005;(Pt 10):969-74.
17. Wong-Chew, Rosa M et al. "Prevalence of Respiratory Virus in Symptomatic Children in Private Physician Office Settings in Five Communities of the State of Veracruz, Mexico." *BMC Research Notes* 8 (2015): 261. PMC. Web.
18. Florencia Lucion María Et al. "Virus respiratorio sincicial. Patrón clínico epidemiológico en niños internados en un hospital pediátrico durante los años 2000-2013" *Arch Argent Pediatr* 2014; 112 (5): 397-404
19. Shi, Ting et al. "Aetiological Role of Common Respiratory Viruses in Acute Lower Respiratory Infections in Children under Five Years: A Systematic Review and Meta-analysis." *Journal of Global Health* 5.1 010408. PMC. Web.
20. Mansbach, Jonathan M. et al. "Prospective, Multicenter Study of Viral Etiology and Hospital Length-of-Stay in Children with Severe Bronchiolitis." *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 166.8 (2012): 700706.
21. Hasegawa, Kohei et al. "Detection of Respiratory Syncytial Virus and Rhinovirus in Healthy Infants." *BMC Research Notes* 8 (2015): 718. PMC. Web.

22. Deluca GD. et al. "Bocavirus in infants under 5 years with acute respiratory infection. Chaco Province, Argentina, 2014" *Medicina (B Aires)*. 2016;76(3):135-8.
23. Principi N, Alberto Zampiero, Gambino M, Scala A, Senatore L, Lelii M, Ascolese B, Pelucchi C, Esposito S. Prospective evaluation of rhinovirus infection in healthy young children. 2015, Volume 66, Pages 83–89.
24. Zhou et al. "Single detection of human bocavirus 1 with a high viral load in severe respiratory tract infections in previously healthy children" *BMC Infectious Diseases* 2014, 14:424
25. Howard, Leigh M. et al. "Molecular Epidemiology of Rhinovirus Detections in Young Children." *Open Forum Infectious Diseases* 3.1 (2016): ofw001. PMC. Web.
26. Jartti T. et al. " Hospital Length-of-stay Is Associated With Rhinovirus Etiology of Bronchiolitis" *Pediatric Infectious Disease Journal*: August 2014 - Volume 33 - Issue 8 - p 829–834
27. Loeffelholz, Michael J. et al. "Duration of Rhinovirus Shedding in the Upper Respiratory Tract in the First Year of Life." *Pediatrics* 134.6 (2014): 1144–1150. PMC. Web.
28. Kenmoe et al. (2016) Viral etiology of Severe Acute Respiratory Infections in hospitalized children in Cameroon, 2011-2013. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 10(5), 386–393.
29. Esposito, Susanna et al. "Epidemiology and Clinical Characteristics of Respiratory Infections Due to Adenovirus in Children Living in Milan, Italy, during 2013 and 2014." Ed. Dong-Yan Jin. *PLoS ONE* 11.4 (2016): e0152375
30. Williams J. The clinical presentation and outcomes of children infected with newly identified respiratory tract viruses. *Infect Dis Clin N Am* 2005;19:569-584
31. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, Guan Y, Yam LY, Lim W. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1319-25.
32. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Eng J Med* 2003;348:1953-66.

33. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J med* 2003;348:1953-66
34. WHO. "Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003" [http://www.who.int/csr/sars/country/table2004\\_04\\_21/en/](http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/)
35. Hon KL, Ieug CW, Cheng WT, et al. "Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children" *Lancet* 2003;361:1701-3.
36. Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF et al. "Identification of a new human coronavirus" *Nat Med* 2004;10:368-73
37. Fouchier RA, Hartwig NG, Bestebroer TM et al. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:6212-6.
38. Bastien N, Anderson K, Hart L et al. Human coronavirus NL63 infection in Canada. *J Infect Dis* 2005;191:503-6.
39. Esper F, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Evidence of a novel human coronavirus that is associated with respiratory tract disease in infants and young children. *J Infect Dis* 2005;191:492-8.
40. Martínez-Roig, A. et al. "Coinfección vírica en las infecciones respiratorias infantiles" *Arch Bronconeumol* 2015;51:5-9 - Vol. 51 Núm.1
41. Sakwinska, Olga et al. "Nasopharyngeal Microbiota in Healthy Children and Pneumonia Patients." Ed. R. Patel. *Journal of Clinical Microbiology* 52.5 (2014): 1590–1594. PMC. Web.