



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

VARIABILIDAD GENOTÍPICA DEL ADENOVIRUS Y SU
CORRELACIÓN CLÍNICA EN PACIENTES EN EDAD
PEDIÁTRICA CON INFECCIÓN DE VÍAS RESPIRATORIAS

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA

Dra. Ester Carolina Láscari Jiménez

Director de tesis:

Dra. Dina Villanueva Garcia



Ciudad de México, Febrero 2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



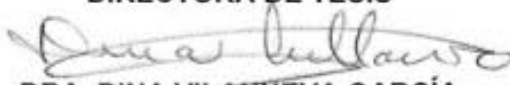
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

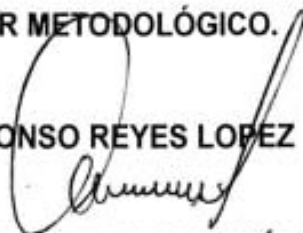
DIRECTORA DE TESIS

DRA. DINA VILANUEVA GARCÍA

JEFA DE SERVICIO DE NEONATOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ASESOR DE TESIS

DR. JOSE ARELLANO GALINDO

INVESTIGADOR EN CIENCIAS MÉDICAS D
DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA, LABORATORIO DE VIROLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ASESOR METODOLÓGICO.

DR. ALFONSO REYES LOPEZ
INVESTIGADOR EN CIENCIAS MÉDICAS
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIAS

A MI FAMILIA, POR ESTAR EN CADA MOMENTO PARA HACER DE LO DIFÍCIL DE LA
VIDA UNA AVENTURA, MIS LOGROS SON POR ELLOS Y DE ELLOS

ÍNDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
MARCO TEÓRICO	7
ANTECEDENTES	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
JUSTIFICACIÓN	14
OBJETIVOS	15
OBJETIVO GENERAL	15
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
HIPOTESIS	15
METODOLOGÍA	15
DISEÑO	15
POBLACION BLANCO	16
CRITERIOS DE SELECCIÓN	16
<i> Criterios de inclusión</i>	16
<i> Criterios de Exclusión</i>	16
<i> Criterios de Eliminación</i>	16
TAMAÑO DE LA MUESTRA	17
MÉTODO DE MUESTREO	17
MÉTODO DE ESTUDIO	17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	19
VARIABLE INDEPENDIENTE	19
VARIABLE DEPENDIENTE	19
CONSIDERACIONES ÉTICAS	20
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES	31
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	32
BIBLIOGRAFÍA	32
ANEXO	35

RESUMEN

OBJETIVO: Establecer la correlación existente entre la sintomatología presente en la infección por adenovirus y los diferentes genotipos y especies del virus para identificar subtipos con mayor virulencia y/o letalidad dentro del mismo género.

PROBLEMA: Las infecciones virales son un problema de salud pues su alta prevalencia las hace de gran relevancia en la población, especialmente en la población pediátrica. Específicamente la infección por adenovirus (HAdV) se ha considerado inocua, pues generalmente cursa con un cuadro clínico de coriza y una infección de vías respiratorias leve indistinguible de otras infecciones de etiología viral, sin embargo, existen casos con un desenlace fatal. Por lo que se plantea en este estudio la identificación genotípica de HAdV en la población ya mencionada para determinar la asociación entre los subtipos de virus HAdV y la gravedad del curso clínico en la infección por los mismos, por lo que se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuáles son los subtipos de adenovirus de acuerdo a su genotipo y especie y la correlación existente con la sintomatología expresado en cada uno de ellos para identificar aquellos con un curso más grave?

METODOLOGÍA: Se realizó un estudio transversal, experimental, descriptivo, analítico, retrospectivo en población pediátrica con aislamiento de Ácido Desoxirribonucléico (ADN) de HAdV en muestra de exudado nasofaríngeo por el método de Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) y secuenciación en el laboratorio de Infectología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. En aquellos resultados positivos se recabó la información de la sintomatología reportada en el expediente clínico.

PLAN DE ANÁLISIS: Se realizó análisis de independencia entre variables cualitativas a través de tablas de contingencia y prueba exacta de Fisher.

INTRODUCCIÓN

El adenovirus (HAdV) es un virus de ADN de doble cadena, desnudo, de forma icosaédrica de 70-90nm de diámetro. Están constituidos por 252 capsómeros, doce de los cuales forman la base de una proyección conocida como filamento, éste es utilizado para unirse a las células epiteliales de los tejidos que infectan¹.

La familia *Adenoviridae* se constituye por más de 100 tipos de adenovirus que forman dos géneros, Mastadenovirus y Aviadenovirus. El género Aviadenovirus se limita a virus de aves mientras que Mastadenovirus afecta varios mamíferos; se han reportado 51 tipos capaces de afectar al hombre. Los tipos de HAdV se han clasificado en 6 especies (A-F) basados en su capacidad de aglutinar eritrocitos, facultad conferida al filamento. Los HAdV producen infecciones íntimamente relacionadas con su tropismo en diversos tejidos; HAdV 8, HAdV 19 y HAdV 37 infectan ojo; HAdV 1, HAdV 2, HAdV 3, HAdV 4, HAdV 5 y HAdV 6 infectan preferentemente vías respiratorias mientras que HAdV 40 y HAdV 41 causan infección en tracto digestivo^{2,3}.

Los HAdV respiratorios son los responsables al menos del 5% de las infecciones respiratorias agudas a nivel mundial. Los síntomas usuales incluyen congestión nasal, tos y coriza, acompañados por malestar general, fiebre, mialgias y dolor de cabeza⁵.

Algunos pacientes pueden presentar inflamación exudativa de amígdalas que la hacen indistinguible de una enfermedad causada por estreptococos del grupo A. Los tipos HAdV 1, HAdV 2, HAdV 5 y HAdV 6 que conforman la especie C, son los más frecuentemente involucrados; los tipos HAdV 3 y HAdV 7 (especie B) son responsables de cuadros faringo-conjuntivales y casos esporádicos de cuadros respiratorios graves. Particularmente en niños muy pequeños pueden ser fatales o asociarse con daños pulmonares crónicos⁶. En pacientes con infección latente por adenovirus se ha mostrado bronquiolitis obliterante caracterizada por atrapamiento de aire, engrosamiento peribronquial con disminución del diámetro y cantidad de los vasos, bronquiectasias y atelectasia cicatrizal con colapsos pulmonares, con la consecuente bronquiolitis constrictiva⁷.

MARCO TEÓRICO

Los virus se han encontrado desde hace millones de años en el planeta. Al tratarse de macromoléculas poco estudiadas hasta hace algunos años, no se les conocía como agentes etiológicos de enfermedades. El estudio de estos ha sido útil para la prevención de las enfermedades que provocan a través del desarrollo de vacunas, vectores virales, entre otros usos. Para tales fines se han utilizado nuevas técnicas de laboratorio, el microscopio electrónico y la inmunohistoquímica, así como el estudio de la genética de los virus a través de la reacción en cadena de polimerasa acoplada a secuenciación^{8, 10}.

Los componentes básicos de un virus son:

- Proteínas estructurales, que forman a la partícula viral,
- Proteínas no estructurales, tales como las enzimas.
- Cápside, la cubierta externa, constituida por capsómeros, que son hilos de polipéptidos entrelazados de tal manera que semejan *bolas de lana*. Esta protección también le es útil al virus en la penetración de las células.
- Cápside + ácido nucleico = Nucleocápside.
- Algunos virus tienen una envoltura lipídica cuyo origen es la misma membrana plasmática de la célula hospedera, y que es adquirida al salir las nuevas partículas virales de la célula en un proceso de gemación. Los capsómeros atraviesan esta envoltura como proyecciones tridimensionales de diversas formas y con diferentes funciones.
- La partícula viral completa + envoltura externa (si se encuentra presente) = Virión¹

Por las características propias del HAdV se presenta tropismo por el epitelio respiratorio, por lo cual, uno de los cuadros clínicos más característico de las infecciones por virus es la infección de vías aéreas: rinofaringitis, faringoamigdalitis y otitis media representan la mayor parte de los episodios de infección respiratoria

aguda que cursan sin insuficiencia respiratoria. La rinofaringitis aguda o resfriado común constituye uno de los principales motivos de consulta médica, ausentismo escolar y laboral. El síndrome se caracteriza por congestión nasal, rinorrea, estornudos, lagrimeo, irritación nasofaríngea, tos y malestar general. Puede acompañarse de fiebre. En sujetos adultos predomina alza térmica menor de 38 °C. El resfriado común es considerado de origen casi exclusivamente viral^{5,6} En un estudio realizado en este Instituto 2010 por Wong y cols, 2010; donde se estudiaron 986 muestras de hisopado nasofaríngeo en niños entre 10 meses y 15 años con infección de vías respiratorias, se obtuvieron 138 muestras positivas, se reportó la siguiente distribución¹⁷ (Ver tabla 1):

Tabla 1.

Prevalencia de etiología en infecciones de vías aéreas superiores:

Virus	Frecuencia (%)
Virus Sincitial Respiratorio	80
Parainfluenza 1	8
Parainfluenza 3	5
Adenovirus	2
Influenza A	2
Parainfluenza 2	1
Influenza B	1

Varios subtipos de HAdV son causales de infecciones de vías respiratorias, algunas de ellas graves, el subtipo HAdV B7 ha sido identificado como causal de cuadros que ameritaron estancia en terapia intensiva, seguidos de HAdV B3, B21 y HAdV E4^{7,11}

ANTECEDENTES

El HAdV fue descubierto de manera incidental en 1953, mientras el doctor Wallace Rowe realizaba cultivos de amígdalas y tejido adenoideo humano, en el cual

reconoció que un agente aparentemente transmisible presentaba efecto citopático en las células estudiadas.

La nomenclatura para los HAdV se adoptó en el año 1956. En 1976 la sesión plenaria de Comité Internacional de Taxonomía Viral reconoció, a este virus dentro de la Familia *Adenoviridae* en donde incluyen a los géneros, *Mastadenovirus* agentes virales que producen infecciones en mamíferos y *Aviadenovirus* que causa infecciones en las aves¹³.

El adenovirus es un virus ADN de 60-90 nm de diámetro. Se caracteriza por no poseer cubierta externa. El virión tiene forma icosaédrica y se compone de:

- Una cápside proteica constituida por 252 capsómeros, que representa el 87% del peso.
- Un núcleo que contiene el genoma de ADN viral y 4 proteínas internas.

De los 252 capsómeros, 240 son hexones y 12 son pentones. Los hexones se disponen conformando los lados de la superficie icosaédrica y los pentones conforman los vértices.

Una glicoproteína denominada fibra protruye desde el centro de cada pentón. Tanto los hexones, como los pentones y la fibra están compuestos por proteínas específicas.

El núcleo del virión está formado por un ADN lineal de doble cadena que tiene capacidad para codificar entre 30-40 genes. Además en el núcleo tenemos las siguientes proteínas:

- Proteína terminal (TP), se encuentra al final del genoma y sirve como primer o cebador para la replicación.
- Proteínas básicas V, VII; similares a las histonas y estabilizan el ADN.
- Proteína Mu, proteína pequeña transactivadora⁹. (Ver figura 1)

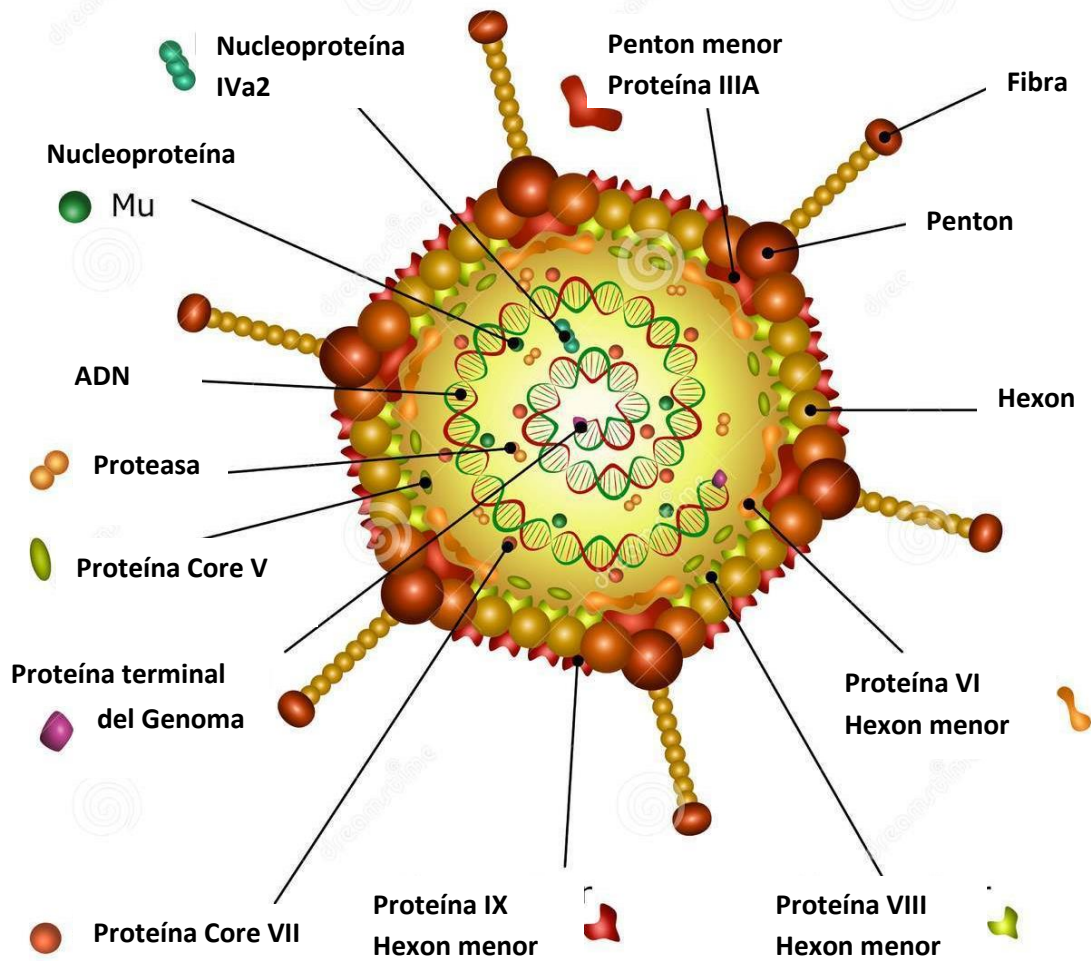


Figura 1. Estructura de Adenovirus⁵

CICLO REPLICATIVO

Se distinguen las siguientes etapas:

1. Unión a la célula. Es lento, y toma varias horas. Implica la interacción de la glicoproteína denominada fibra con receptores celulares (moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I y receptores coxsackie-adenovirus).

2. Internalización. Implica la interacción del pentón con las integrinas V3 y V5. La internalización es regulada por segundos mensajeros celulares, que favorecen la progresión del ciclo celular, y la reorganización del citoesqueleto de actina, el cual a su vez jugaría un rol importante en la penetración del virus (endocitosis mediada por clatrina).

3. Penetración. Se da por endocitosis en vesículas revestidas por clatrina. La membrana de la vesícula fagocítica se rompe por acción tóxica del pentón. Se produce entonces la liberación de la partícula viral dentro del citoplasma, con pérdida de proteínas de la cápside y desnudamiento del ADN viral.

4. Migración. El core migra desde el citoplasma al núcleo vía microtúbulos y el ADN viral entra al núcleo a través de los poros nucleares. Una vez en el núcleo el ADN viral es convertido en un complejo histonas celulares- ADN viral, y pueden iniciar la replicación

5. Replicación. La replicación del ADN ocurre en el núcleo, la proteína terminal (TP) actúa como primer o cebador. Dos proteínas más codificadas por el virus participan en la replicación: Ad DBP y Ad ADN pool. Además tenemos proteínas celulares en el núcleo que participan en la replicación del genoma viral. Se producen además durante la replicación viral las siguientes proteínas:

- Proteínas tempranas inmediatas: E1A.
- Proteínas tempranas: E1B, E2A, E2B, E3, E4.
- Proteínas tardías: proteínas virales.

6. Ensamblaje del virión. Previo al ensamblaje se sintetizan las proteínas estructurales, las cuales son sintetizadas a partir de los genes virales tardíos (transcritos sólo del ADN viral replicado), siendo los genes virales tempranos responsables de la síntesis de productos que modifican el metabolismo celular y de factores de virulencia. El ensamblaje ocurre en el núcleo, pero empieza en el citoplasma, donde polipéptidos individuales se ensamblan en capsómeros (hexones y pentones). Las cápsides inmaduras y vacías son ensambladas en el núcleo celular, donde el core es formado por el ADN genómico y proteínas core asociadas. Las partículas virales tienden a asociarse en el núcleo.

Los adenovirus son transmitidos por contacto directo, por vía fecal-oral, por vía inhalatoria y ocasionalmente a través de aguas estancadas.

Tiene especial predilección por las células epiteliales, afectando a casi todas las mucosas. Se describen 3 tipos de interacciones entre el adenovirus y la célula huésped:

- Infección lítica. Se da el ciclo replicativo completo.

Se producen entre 10,000 y 1'000,000 de virus por célula, de los cuales 1-5% son infecciosos. Se da en células epiteliales.

- Infección latente. Es una infección crónica y se da principalmente en células linfoides⁹.

Dicha infección puede reactivarse en pacientes inmunocomprometidos. La infección latente produce la transcripción de factores que favorecen la producción de citocinas inflamatorias (IL 8, ICAM 1, FNT alfa), con la consiguiente amplificación del proceso inflamatorio a dicho nivel¹⁰.

Además se ha visto que los HAdV inducen a células quiescentes entrar a la fase S del ciclo replicativo e inhibir la apoptosis de las células huéspedes.

- Transformación oncogénica. Se dan sólo los pasos iniciales de la replicación viral. Algunos productos de los genes tempranos virales inhiben a los antioncogenes. El ADN viral es aparentemente integrado y replicado con el ADN celular, no se producen viriones infecciosos.

Se ha demostrado en modelos animales. La proteína E1A se une a proteínas celulares alterando sus funciones (p105-RB, p53) e inhibe apoptosis por alteraciones del bcl-2⁷.

Una vez que el adenovirus se pone con células de alguna mucosa del organismo, se ponen en marcha los mecanismos de defensa temprana:

- Acción del sistema mucociliar.
- Mecanismos celulares y humorales, como IgA secretoria y acción de células linfoides en amígdalas y adenoides, macrófagos y otras células fagocíticas.
- Respuesta sistémica temprana con la síntesis de citocinas.

La finalización del ciclo replicativo en la célula epitelial implica por lo general lisis celular, con liberación de viriones infecciosos los cuales al alcanzar el torrente sanguíneo permiten su diseminación a otros órganos de la economía (primera viremia). Tomando como modelo la infección de las vías respiratorias bajas el virus alcanza a las células del epitelio bronquiolar, donde se replica y finalmente produce destrucción celular, respuesta inflamatoria local y síntesis de inmunoglobulinas específicas, principalmente IgM e IgG. Los viriones producidos en este nuevo ciclo replicativo al alcanzar el torrente sanguíneo producen una segunda viremia, la cual se da entre el segundo y tercer día luego de la infección y coincide con el inicio de las manifestaciones clínicas. Si bien es cierto que el HAdV se replica en las células bronquiolares, se ha demostrado que el HAdV alcanza a los macrófagos alveolares cuando es administrado por vía inhalatoria en algunos modelos animales, postulándose además que el macrófago alveolar desempeñaría una función importante en la resistencia a la infección tanto por su acción fagocítica como por

su rol en la producción de citocinas. Los pacientes pediátricos con enfermedades pulmonares crónicas causadas por HAdV tienen alteraciones en la función pulmonar caracterizada por obstrucción severa y distensibilidad pulmonar disminuida que no responde a la ministración del albuterol o bromuro de ipratropio^{3,7,11}.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Varios subtipos de adenovirus humanos son causales de infecciones de vías respiratorias, algunas de ellas graves, El subtipo HAdV-B7, el cual puede causar infección de vías respiratorias grave ha sido identificado como causal de cuadros que amerita estancia en terapia intensiva. Seguidos de HAdV-B3, B21 y HAdV-E4.

Los adenovirus (HAdV) están ampliamente distribuidos en el mundo, infectan millones de personas causando diversas manifestaciones clínicas tales como queratoconjuntivitis, cistitis hemorrágica, gastroenteritis y afectan seriamente vías respiratorias altas y bajas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el cuadro clínico de los subtipos de adenovirus y cuál es el subtipo específico de adenovirus que cursa con un cuadro de mayor gravedad en población pediátrica de acuerdo a la virulencia que le confiere la variabilidad genética del mismo?

JUSTIFICACIÓN

Los Adenovirus son responsables de al menos el 5% de las Infecciones Respiratorias Agudas en el mundo. Generalmente producen infecciones de vías respiratorias medias que regularmente son autolimitadas. Sin embargo, algunos pueden inducir enfermedad respiratoria con alta morbilidad dependiendo de ciertos tipos de HAdV y el estado inmunológico del paciente.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar cuál de los subgrupos de adenovirus se asocia con mayor gravedad en la presentación clínica de la enfermedad respiratoria viral

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir el cuadro clínico relacionado con cada subtipo de adenovirus

Correlacionar el estado de gravedad de los pacientes a través de la evolución intrahospitalaria

Comparar los días de estancia que requirió la población con cada subtipo de adenovirus

HIPOTESIS

- ▶ Alguno de los subtipos virales está asociado con mayor gravedad en el cuadro clínico de infección de vías aéreas en la población de nuestra institución
- ▶ Ninguno de los subtipos virales presenta mayor gravedad en la forma de presentación clínica en la población infantil estudiada en nuestra institución

METODOLOGÍA

DISEÑO

Estudio transversal, experimental, descriptivo, analítico, retrospectivo en población pediátrica con cuadro de vías aéreas en quien se encuentre aislamiento de ADN de HAdV en muestra de hisopado nasofaríngeo por el método de PCR en el laboratorio de Infectología (área de Virología) del Hospital Infantil de México Federico Gómez. En aquellos resultados positivos se describirá la sintomatología reportada en el expediente clínico.

POBLACION BLANCO

Población pediátrica con cuadro de vías respiratorias a quien se le haya realizado hisopado nasofaríngeo y se encuentre aislamiento de ADN de HAdV.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- 1.- Muestras de secreción nasofaríngea obtenidas de pacientes pediátricos (en niños de 3 meses a 14 años) con infección de vías respiratorias altas o bajas del Hospital Infantil de México Federico Gómez en los años 2009 – 2010, previamente diagnosticadas positivas.
- 2.- Muestras que con el método PCR sean positivas para Adenovirus.
- 3.- Muestras que con el método de PCR secuenciación sea posible determinar genotipo y especie del mismo
- 4.-Se cuente con el historial clínico completo.

Los pacientes incluidos en este estudio tuvieron un consentimiento informado para la toma de muestra de secreción faríngea y posterior estudio el cual fue aceptado y firmado.

Criterios de Exclusión

- 1.- Pacientes que bajo criterio médico no tengan sospecha de infección de vías respiratorias de etiología viral.
- 2.- Pacientes cuyo panel viral haya sido negativo.

Criterios de Eliminación

- 1.- Pacientes cuya muestra haya sido insuficiente para realizar PCR.
- 2.-Pacientes que aunque hayan firmado carta de consentimiento y cuya muestra resulte positiva no cuenten con historial médico completo.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se consideraran todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión en el periodo 2009- 2010 y cuya muestra se encontraba resguardada en el Laboratorio de Infectología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

MÉTODO DE MUESTREO

Recolección de muestra con hisopos de alginato, transportada en sales de Hank's y conservada en refrigeración en caso de no ser procesados de inmediato.

MÉTODO DE ESTUDIO

PCR secuenciación

Es uno de los métodos más utilizados actualmente, por su alta sensibilidad además de que se reportan resultados en muy poco tiempo.

Se han utilizado iniciadores de PCR principalmente para el gen del hexon, o el gen de la fibra o regiones II de forma viral asociada ARN I, estos generalmente son utilizados por que presentan áreas que son altamente conservadas.

La tipificación por PCR se realizó con iniciadores degenerados y los productos se secuenciaron mediante electroforesis capilar. El análisis y clasificación se realizó mediante programas de bioinformática (BLAST).

Para la amplificación, se utilizaron oligonucleótidos externos Hex 1 y Hex 2 deg, dando un producto de 301 pb, este producto se utiliza en la secuenciación y en el diagnóstico clínico. Se utilizaron también oligonucleótidos anidados Hex 3 deg y Hex 4 deg, formando un producto de 171 pb. Todas las secuencias de cebadores son encontrados entre la posición de par de base 21 y la posición 322 en la región de codificación del gen hexon.

Para las amplificaciones se estandarizó la técnica de PCR para la primera reacción, quedando la siguiente mezcla de reacción de 50 µl, que contenían 5 µl de buffer de lisis (10 mM), 1.5 µl de MgCl₂ (50 mM), 5 µl de DNTP's (2.5 mM), 1 µl del oligonucleótido Hex 1, 2 µl del oligonucleótido Hex 2, 30.5 µl de H₂O y 0.1 µl de Taq ADN polimerasa (Promega Corporation, Madison, Wis.), un total de 45 µl de la

reacción, se añadió a la mezcla de reacción 5 µl del DNA de interés o 3 µl para el control positivo, se colocaron en un termociclador (*Axigen Maxigene gradient*), se llevó 1 ciclo a 94°C durante 3 min, inmediatamente seguido por 35 ciclos de 94°C durante 30 s, 58°C durante 30 s, y 72°C durante 1 min. El último ciclo tenía un tiempo de extensión prolongada de 5 min.

Para la segunda reacción la mezcla de reacción es la siguiente: 50 µl, que contenían 5 µl de buffer de lisis (10 mM), 0.5 µl de MgCl₂ (50 mM), 5 µl de DNTP's (2.5 mM), 0.8 µl del oligonucleótido Hex 3, 1 µl del oligonucleótido Hex 4, 32.7 µl de H₂O y 10.1 µl de Taq ADN polimerasa (Promega Corporation, Madison, Wis.), un total de 45 µl de la reacción, se añadió a la mezcla de reacción 5 µl del DNA de interés o 3 µl para el control positivo, se colocaron en un termociclador (*Axigen Maxigene gradient*), se llevó 1 ciclo a 94°C durante 3 min, inmediatamente seguido por 35 ciclos de 94°C durante 30 s, 58°C durante 30 s, y 72°C durante 1 min. El último ciclo tenía un tiempo de extensión prolongada de 5 min.

Se tomó parte de la mezcla de PCR 5 µl del producto de amplificación, se sometió a PCR *anidada* en una mezcla idéntica pero con cebadores *anidados* Hex 3 y Hex 4. Del producto de PCR *anidado*, se tomó 10 µl se sometió por electroforesis en un gel de agarosa al 2% se corrieron a 100 voltios por 45 min, las bandas se visualizaron por tinción con 0,25 mg/ml de bromuro de etidio y la inspección se realizó con luz UV

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

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

Para las variables de resultados se realizó análisis de independencia entre variables cualitativas a través de tablas de contingencia y prueba exacta de Fisher utilizando el programa de estadística STATA 13.0

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable Independiente.

Genotipo: se refiere a la identificación de virus de acuerdo a la taxonomía reconocida por el Comité Internacional de Taxonomía Viral con base en sus características genómicas y secuencia genómica completa.

Especie: se refiere a la información genética viral en forma de ADN, la cual incluye numerosas variaciones o polimorfismos genéticos, lo cual se usa para determinar qué variaciones específicas existen entre las especies de virus.

Variable dependiente.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR DE MEDICION
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	A través de la revisión de expedientes se determinó edad del paciente al momento de la infección	Numérica cuantitativa	Meses
Genero	Identidad sexual, especialmente en relación con la sociedad o la cultura.	A través de la revisión de expedientes se recabó información sobre el género de los pacientes.	Categórica	Masculino Femenino
Estado Nutricional	Relación de Peso para la Talla	A través de la revisión de expedientes se determina el porcentaje de talla para la edad respecto al p50 para la edad	Numérica	Porcentaje
Fiebre	Temperatura de 38.3 en cualquier medición, ó temperatura entre 38 y 38.3 en dos mediciones separadas al menos por una hora ²⁰ .	A través de la revisión de expedientes se recabó información sobre la temperatura corporal central sobre 38°C.	Numérica O cuantitativa.	Grados Centígrados.

Días de estancia	Al número de días transcurridos desde el ingreso del paciente al servicio de hospitalización hasta su egreso.	A través de la revisión de expedientes se determinó el total de días de estancia intrahospitalaria de un paciente.	Numérica o cuantitativa.	Días
Necesidad de ventilación mecánica	Modalidad ventilatoria en la que el paciente requiere apoyo de mecanismo externo para realizar el ciclo de ventilación	A través de la revisión de expedientes se determinó si existió necesidad de ventilación mecánica invasiva	Nominal dicotómica	Si o no
Días de ventilación mecánica	Tiempo transcurrido desde la intubación de un paciente hasta su extubación selectiva.	A través de la revisión de expedientes se determinó el total de días en los cuales fue necesaria ventilación mecánica invasiva.	Numérica o cuantitativa	Días
Coinfección bacteriana	El proceso infeccioso resultante de participación de bacterias en el huésped	A través de la revisión de expedientes se recabó información de aislamiento de bacterias.	Nominal dicotómica	Si o no
Defunción	Cese de las funciones vitales del individuo.	A través de la revisión de expedientes se recabó información de muerte ocurrida relacionada a infección por HAdV.	Nominal dicotómica	Si ó No
Sepsis	Presencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica más un foco infeccioso identificado.	A través de la revisión de expedientes se recabó información de presencia de sepsis.	Nominal dicotómica	Si o no

CONSIDERACIONES ÉTICAS

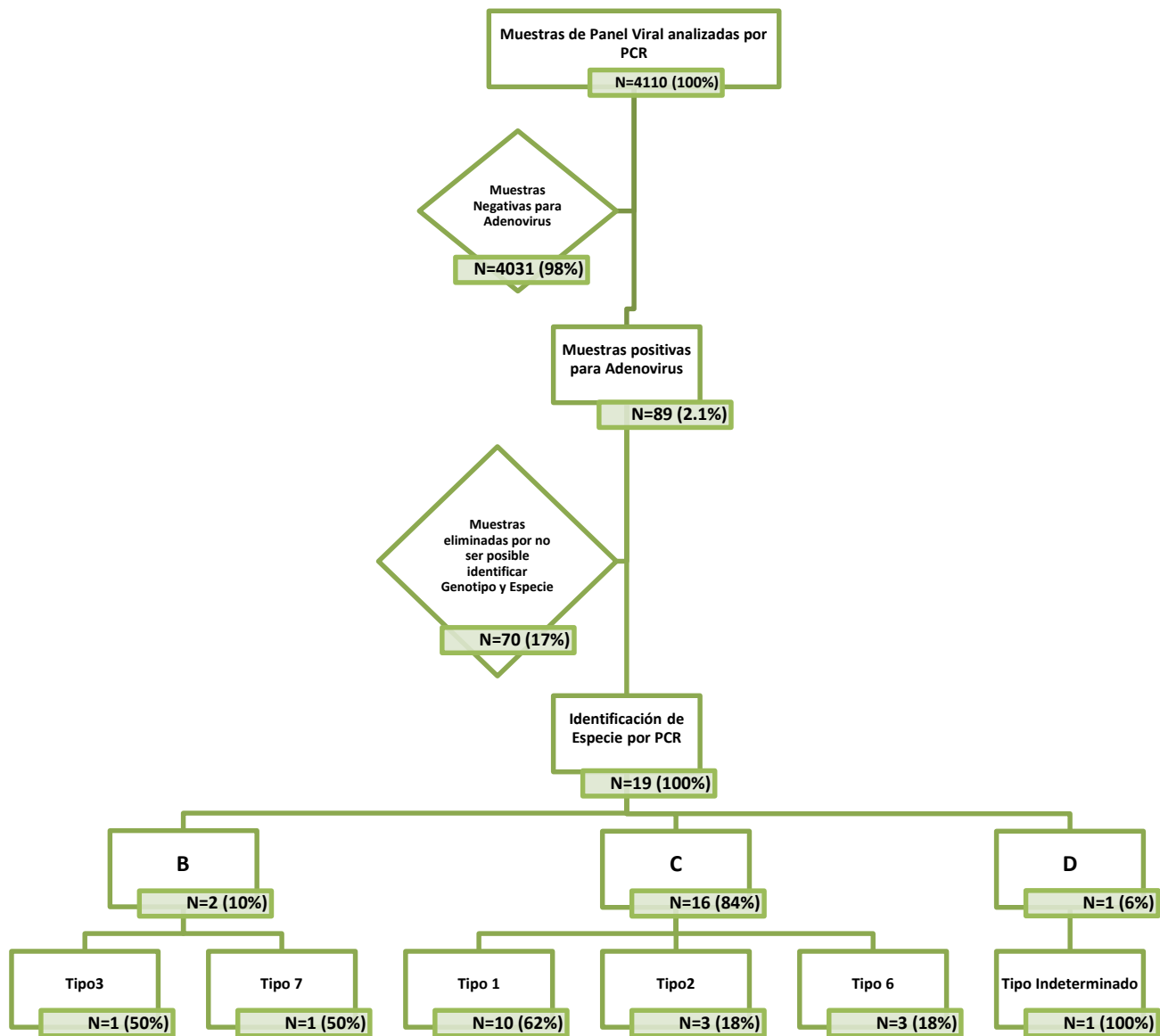
Las muestras fueron tomadas bajo consentimiento informado del paciente o de su familiar bajo la declaración de Helsinki, se respetó la decisión del paciente o familiar que no desearon participar en el estudio, se le informó que su decisión de no participación no afectaría su atención médica en este instituto y la confidencialidad de los resultados obtenidos, y que su nombre se mantendría en el anonimato.

RESULTADOS

Se analizaron 4110 muestras de exudado nasofaríngeo utilizando un método inmunológico PCR, se obtuvieron 89 muestras positivas para presencia de HAdV, lo que corresponde a 2.1% de las muestras analizadas, posteriormente se realizó identificación del Genotipo y Especie de HAdV de las muestras positivas. Al realizar el análisis de las 89 muestras, fue posible la identificación de tipo y especie en 19 de ellas. (Ver diagrama de flujo 1)

- Especie C 16/19 (84%)
 - Tipo 1: 10 (62%)
 - Tipo 2: 3 (18%)
 - Tipo 6: 3 (18%)
- Especie B 2/19 (10%)
 - Tipo 3: 1 (50%)
 - Tipo 7: 1 (50%)
- Especie D: 1/19 (6%)
 - Tipo Indeterminado 1(100%)

Diagrama de flujo 1. Población de estudio con infección de vías respiratorias
N=4110



En la tabla 3, se muestra la comparación de características demográficas, en la que se encontró que el 31% corresponde al sexo masculino (6 pacientes de todos los grupos) con el predominio resultante del sexo femenino con 13 pacientes (69%). Los pacientes mostraron igual distribución entre los grupos de menores de un año y pacientes entre uno a tres años, en conjunto el 68% (13 pacientes) fueron menores de 3 años con lo que se sugiere es más frecuente la infección en etapa de lactante y preescolar; al aplicar medidas de tendencia se encontró que la edad promedio fue de 3 años con 4 meses, por el sesgo de contar con pacientes adolescentes que inclinan la tendencia hacia mayor edad, sin embargo la mediana fue 6 meses y la moda fue de 6 meses. El 63% del total de pacientes cursó con desnutrición al momento del diagnóstico, sin diferencia entre los grupos de estudio, de manera más frecuente se encontró desnutrición moderada, lo cual confiere riesgo de adquirir infecciones por inmunocompromiso.

TABLA 3.
ASPECTOS DEMOGRAFICOS DE ACUERDO AL TIPO DE HAdV N=19

	ESPECIE C			ESPECIE B		ESPECIE D
	HAdV 1 N=10 (%)	HAdV 2 N=3 (%)	HAdV 6 N=3 (%)	HAdV 3 N=1 (%)	HAdV 7 N=1 (%)	Tipo indeterminado N=1 (%)
Masculino	4 (40)	0	2 (66)	0	0	0
Edad (meses)						
<12	5 (50)	1 (33)	0	0	0	1 (100)
12 a 36	2 (20)	1 (33)	1 (33)	1 (100)	1 (100)	0
>36	3 (30)	1 (33)	2 (66)	0	0	0
Grado de desnutrición						
• Leve	3 (30)	0	1 (33)	0	0	0
• Moderada	2 (20)	3 (100)	1 (33)	1 (100)	1 (100)	0
• Grave	0	0	0	0	0	0

En la tabla 4 se describen las enfermedades previamente conocidas en los pacientes; las enfermedades identificadas con mayor frecuencia son cardiopatías y eventos quirúrgicos, los cuales se presentaron en 6 pacientes (31% del total de los casos) y la presencia de patología oncológica en el 15% de los pacientes, solo un paciente, que corresponde al 5% del total, presentó neumopatía previo a la infección por adenovirus. Se puede observar en esta tabla que existió mayor número de eventos que número de pacientes, lo cual se explica por presencia de más de una enfermedad coexistiendo en un mismo paciente.

TABLA 4.
ENFERMEDAD DE BASE DE ACUERDO AL TIPO DE HAdV N=19

	ESPECIE C			ESPECIE B		ESPECIE D
	HAdV 1 N=10 (%)	HAdV 2 N=3 (%)	HAdV 6 N=3 (%)	HAdV 3 N=1 (%)	HAdV 7 N=1 (%)	Tipo indeterminado N=1 (%)
Neurológica	0	1 (33)	1 (33)	0	0	0
Pulmonar	0	0	1 (33)	0	0	0
Cardiológica	1 (10)	2 (66)	1 (33)	1 (100)	1 (100)	0
Hepática	2 (20)	0	0	0	0	0
Renal	2 (20)	0	0	0	0	0
Urológica	1 (10)	0	0	0	0	0
Quirúrgica	5 (50)	0	0	0	1 (100)	0
Oncológica	2 (20)	0	0	0	0	1 (100)
Otras	1 (10)	0	1 (33)	0	0	0

En la Tabla 5 se muestran las características clínicas y complicaciones relacionadas a la infección por adenovirus, es necesario mencionar que el cuadro clínico de los pacientes incluidos en este estudio fue compatible con neumonía y todos ameritaron hospitalización, sin embargo, algunos permanecieron por complicaciones de sus patologías de base, por lo que no se consideró como una variable los días de hospitalización para eliminar dicho sesgo. En la sintomatología encontrada, el 73% del total de pacientes presentó fiebre, el 57% presentó algún grado de dificultad respiratoria, el 47% presentó disminución de la presión de saturación de oxígeno, resultando similar la proporción entre los grupos analizados. La diferencia más remarcable radica en que los pacientes que ameritaron ingreso a

terapia intensiva fueron en los que se identificó los Subtipos HAdV C2, HAdV B3 y HAdV B7 en contraste con aquellos con Subtipo HAdV C1 que a pesar de contar con más número de pacientes, no lo requirieron. Los pacientes que ameritaron uso de aminas pertenecen a los Subtipos HAdV C1, HAdV C2 y HAdV B7, mismos con que cumplieron criterios para integrar cuadro de choque.

TABLA 5.
PRESENTACIÓN CLÍNICA Y COMPLICACIONES DE ACUERDO AL TIPO DE HAdV N=19

	ESPECIE C			ESPECIE B		ESPECIE D
	HAdV 1 N=10 (%)	HAdV 2 N=3 (%)	HAdV 6 N=3 (%)	HAdV 3 N=1 (%)	HAdV 7 N=1 (%)	Tipo indeterminado N=1 (%)
Fiebre	8 (80)	3 (100)	1 (66)	1 (100)	0	1 (100)
Dificultad respiratoria	5 (50)	2 (66)	2 (66)	1 (100)	1 (100)	0
Silverman - Anderson						
• 1-3	3 (30)	2 (66)	1 (33)	0	0	0
• 4-6	2 (20)	0	1 (33)	1 (100)	1 (100)	0
• 7 ó +	0	0	0	0	0	0
Broncoespasmo	3 (30)	2 (66)	0	0	1 (100)	1 (100)
Disminución de pSO₂*						
• 80-89%	2 (20)	0	1 (33)	1 (100)	1 (100)	0
• 70-79%	2 (20)	0	0	0	0	0
• <70%	0	0	1 (33)	0	0	1 (100)
COMPLICACIONES PRESENTES						
Sepsis	6 (60)	1 (33)	1 (33)	1 (100)	0	1 (100)
Choque	2 (20)	1 (33)	0	0	1 (100)	0
Aminas	2 (20)	1 (33)	0	0	1 (100)	0
• Días	0.7	1.6	0	0	3	0
Ingreso a UTIP**	0	1 (33)	0	1 (100)	1 (100)	0
*pSO ₂ : Presión de saturación de oxígeno						
**UTIP Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica						

En la tabla 6 se describen los cambios presentes en la biometría hemática, los Subtipos HAdV C6, HAdV B3, HAdV B7 presentaron linfopenia, sin alteración en el resto de la serie blanca y el paciente con aislamiento de HAdV D presentó leucopenia y neutropenia. El 50% de los pacientes con HAdV C1 presentaron Linfopenia, mientras que sólo uno presentó Leucopenia, el 30% del mismo grupo presento neutrofilia y 20% bandemia. No se incluye la descripción en los cambios en hemoglobina y plaquetas, ya que las alteraciones encontradas fueron en los pacientes con padecimiento oncológico como consecuencia de la administración de quimioterapia reciente.

TABLA 6.
DATOS EN SERIE BLANCA DETECTADOS EN BIOMETRÍA HEMÁTICA DE ACUERDO AL TIPO DE HAdV N=19

Variable ⁴	ESPECIE C			ESPECIE B		ESPECIE D
	HAdV 1 N=10 (%)	HAdV 2 N=3 (%)	HAdV 6 N=3 (%)	HAdV 3 N=1 (%)	HAdV 7 N=1 (%)	Tipo indeterminado N=1 (%)
Leucocitosis	1 (10)	1 (100)	0	0	0	0
Leucopenia	2 (20)	0		0	0	1 (100)
Neutrofilia	3 (30)	2 (66)	0	0	0	0
Neutropenia	0	0	0	0	0	1 (100)
Bandemia	2 (20)	2 (66)	0	0	0	0
Linfocitosis	1 (10)	1 (33)	0	0	0	0
Linfopenia	5 (50)	1 (33)	2 (66)	1 (100)	1 (100)	0

En la Tabla 7 se presenta el uso de recursos materiales; el 100% de los pacientes incluido en este estudio ameritó hospitalización, 63% / n=12 ameritó oxígeno suplementario. El 78% / n=15 cursó con cuadro clínico sugerente de infección bacteriana por lo que se inició tratamiento con antibióticos, sin embargo no se identificaron bacterias en ninguno de los casos. Los pacientes con HAdV C1 no ingresaron a terapia intensiva, mientras que los pacientes con HAdV C2, HAdV B3 y HAdV B7 si lo requirieron. En el paciente con Subtipo HAdV B7 se usó aminas, ventilación mecánica, oxígeno suplementario por más días que el resto de los pacientes (18 días en comparación con el resto de los Subtipos que en promedio fue de 3 días).

TABLA 7.
USO DE RECURSOS DE ACUERDO AL TIPO DE HAdV N=19

	ESPECIE C			ESPECIE B		ESPECIE D
	HAdV 1 N=10 (%)	HAdV 2 N=3 (%)	HAdV 6 N=3 (%)	HAdV 3 N=1 (%)	HAdV 7 N=1 (%)	Tipo indeterminado N=1 (%)
Necesidad de ingreso a hospitalización	10 (100)	3 (100)	3 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Necesidad de Oxígeno Suplementario	5 (50)	2 (66)	3 (100)	1 (100)	1 (100)	0
Puntas Nasales (días)	3 (30) (1.5)	1 (33) (1)	2 (66) (0.3)	1 (100) (7)	1 (100) (2)	0 (-)
Mascarilla Facial (días)	4 (40) (0.9)	2 (66) (1)	2 (66) (0.66)	0 (-)	1 (100) (1)	0 (-)
Ventilación Mecánica No Invasiva (días)	2 (20) (0.5)	0 (-)	0 (-)	1 (100) (1)	1 (100) (7)	0 (-)
Ventilación Mecánica Invasiva (días)	3 (30) (1.4)	1 (33) (1.6)	1 (33) (3.3)	1 (100) (1)	1 (100) (8)	0 (-)
Antibióticos	7 (70)	2 (66)	3 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Aminas (días)	2 (20) 0.7	1 (33) 1.6	0 0	0 0	1 (100) 3	0 0
Estancia en UTIP* (días)	0	1 (33)	0	1 (100)	1 (100)	0

*UTIP= Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica

En las figuras 3 y 4 se muestra la prevalencia de los casos analizados de acuerdo a la época de año con un pico evidente en Julio.

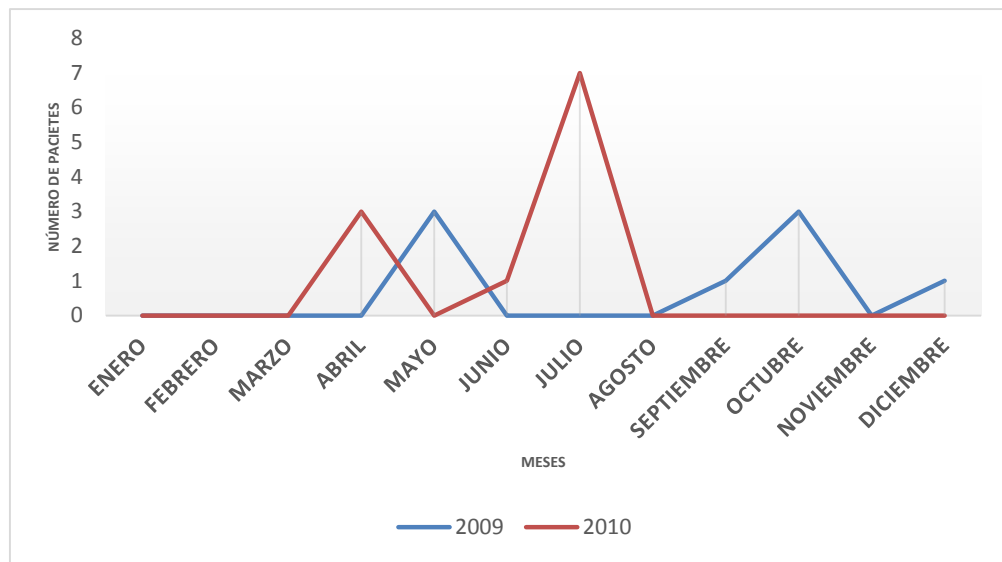


Figura 3. Temporalidad por número de casos de HAdV N=19

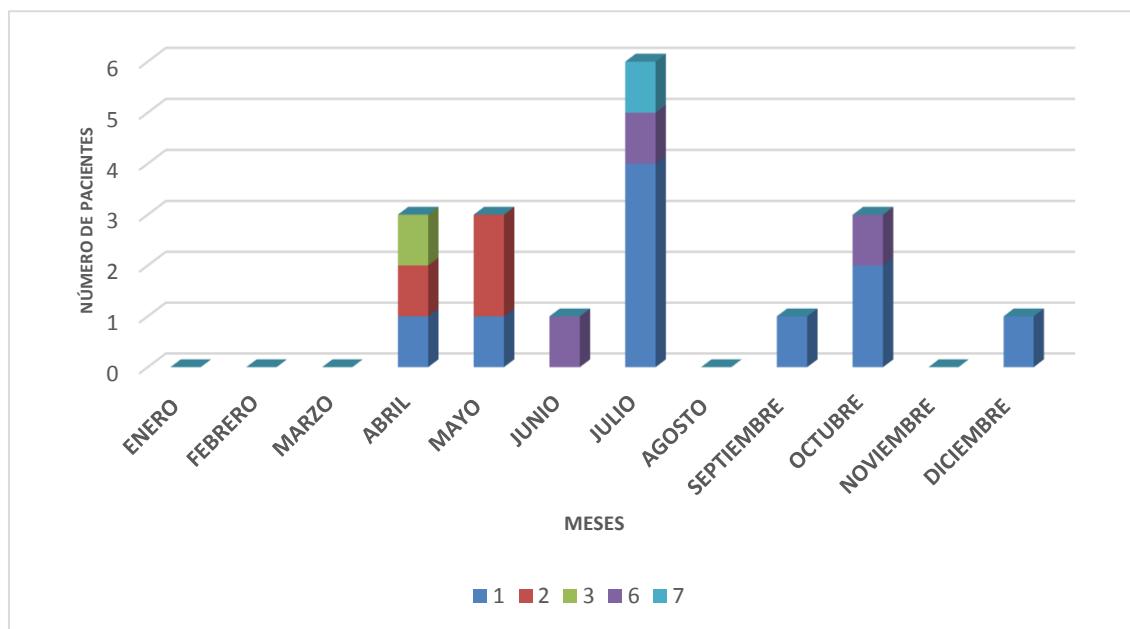


Figura 4. Temporalidad por Genotipo de HAdV N=19

DISCUSIÓN

La prevalencia encontrada de identificación de HAdV como agente causal de infecciones de tracto respiratorio fue en este estudio de 2.1%, lo cual resulta menor a lo reportado en literatura (5%).¹⁷ En el análisis demográfico, las diferencias significativas radican en mayor afectación de pacientes menores tres años y presencia frecuente de desnutrición con distribución similar entre grupos para todos los subtipos de HAdV.

Para la determinar la presencia de HAdV en este estudio y para la identificación del mismo se realizó PCR secuenciación, ya que con otros métodos tales como Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) se reportó el 100% de los pacientes con resultado negativo. Se ha descrito en otros estudios la mayor eficiencia de PCR para el diagnóstico de infecciones por HAdV, Esposito y cols, 2016¹⁶. En otro estudio realizado por Wong y cols, 2010¹⁷, se describe la sensibilidad y especificidad, de la PCR: 92% y 100% respectivamente, en comparación con IFI: 55% y 57% respectivamente y cultivo: 72% y 89% respectivamente. No se puede asegurar con certeza ausencia de coinfección con otros virus, ya que solo se procesó IFI para los mismos.

El adenovirus puede presentarse con diversos cuadros clínicos, tales como conjuntivitis, infecciones renales y de tracto urinario, gastroenteritis e infecciones de vías respiratorias¹⁵. En la literatura se reporta que de acuerdo al subtipo de HAdV presente es el tropismo que adquiere por sus características, tales como los tipos HAdV B3 y HAdV B7, los cuales son responsables de cuadros faringo-conjuntivales y casos esporádicos de cuadros respiratorios severos. En este estudio todos los pacientes de cursaron con cuadro clínico de neumonía con la sintomatología propia de esta entidad. De manera general se presentó alta prevalencia de fiebre y dificultad respiratoria, lo cual cumplió con las características clásicas descritas de los cuadros de infección de etiología viral con dificultad respiratoria leve – moderada, broncoespasmo y disminución en la presión de saturación de oxígeno.

El Subtipo que se describe en otros estudios con mayor prevalencia es el HAdV B3 seguido del HAdV C2 de acuerdo a lo reportado por Ya y cols¹⁸, el cual fue realizado en población de Taiwan. Hasta este momento la información reportada sobre el Subtipo de mayor prevalencia en nuestro país es con la identificación de la especie C,¹⁹ sin embargo, sin identificación del Tipo; en este estudio se encuentra con mayor prevalencia la presencia de HAdV C1, que corresponde con la especie previamente reportada.

Al realizarse el estudio en un hospital de tercer nivel de atención y tratarse de un centro de referencia nacional, la prestación de atención es a pacientes con patologías complejas de base que pueden hacer susceptibles a los mismos para adquirir infecciones por el inmunocompromiso que dichas enfermedades les confiere. Se observó en este estudio que el paciente con cuadro clínico de mayor gravedad por adquisición del Subtipo HAdV B7 se trata de un paciente con cardiopatía de base y procedimiento quirúrgico durante el mismo internamiento. En otros estudios internacionales se ha identificado al Subtipo HAdV B7 como una de las Subespecies que cursan con un cuadro clínico de mayor gravedad.

La población estudiada mostró amplia variabilidad en genotipos identificados por lo que son pocos pacientes en cada grupo, dificultándose el análisis estadístico, sin embargo, bajo la premisa de que el Subtipo HAdV B7 cursa con un cuadro clínico de mayor gravedad, se confirmó que el paciente con identificación de este subtipo presentó un cuadro clínico grave que evolucionó a choque, con mayor duración en el uso de: oxígeno suplementario, días de ventilación mecánica, aminas y estancia en UTIP.

Se reportó como alteración más frecuente en la biometría hemática, la presencia de linfopenia, el único caso en el que se presentó neutropenia fue en un paciente con patología oncológica de base con quimioterapia reciente, lo cual justifica la depleción medular; en algunos casos se presentó neutrofilia a pesar de no haberse encontrado identificación de microorganismos.

Habitualmente se ha desestimado la gravedad de infecciones de vías respiratorias de etiología viral, sin embargo, se puede presentar con un cuadro clínico similar a las infecciones de etiología bacteriana con necesidad de varios dispositivos de oxígeno (puntas nasales, mascarilla facial, casco cefálico, ventilación mecánica) para mejorar el intercambio gaseoso del paciente e incluso uso de aminas, lo cual representó un importante consumo de recursos materiales y humanos.

A diferencia de lo reportado en diversos estudios internacionales en los que se describe mayor temporalidad en la presentación de esta infección viral (invierno y primavera¹⁷), en este estudio se reportó un mayor pico en verano.

CONCLUSIONES

- La prevalencia de infección viral de vías respiratorias por Adenovirus en este estudio fue de 2.1%, menor a lo reportado en la literatura.
- El Subtipo identificado con mayor frecuencia correspondió al HAdV C1.
- El Subtipo de HAdV con cuadro clínico de mayor gravedad fue el HAdV B7 y el HAdV C1 el de menor gravedad.
- La temporalidad en la presentación de esta infección por HAdV que se encontró fue en verano
- En México existe poca información sobre prevalencia y descripción de presentación clínica de la infección por adenovirus, lo que hace necesario realizar mayor cantidad de estudios de investigación para tratar de identificar con mayor precisión la relación entre el Genotipo y el cuadro clínico de cada Subtipo de HAdV, con el fin de enfocar el esfuerzo de investigación para desarrollo de medidas preventivas.
- Por el tamaño de muestra que fue posible incluir en este estudio, no es posible determinar el subtipo que cursa con cuadro clínico de mayor gravedad.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

El estudio no contempló coinfección de otros agentes virales. Las pruebas iniciales se realizaron con Inmunofluorescencia Indirecta con resultado negativo en el 100% de los casos incluso para la detección de HAdV. Posteriormente se decidió el uso del método de PCR en tiempo real por su mayor sensibilidad y especificidad, además de tiempo corto para obtención de resultados, sin embargo, no se puede asegurar con certeza ausencia de coinfección viral ya que para detección de otros agentes virales se realizó únicamente inmunofluorescencia indirecta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wadell G, Allard A, Hierholzer JC. Adenoviruses. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Yolken RH (eds). Manual of clinical microbiology (7ª ed). American Society for Microbiology. Washington DC 1999, pp 970-982.
2. Human Adenovirus Associated with Severe Respiratory Infection, Oregon, USA, 2013-2014.
3. Singh-Naz N, Rodríguez W. Adenoviral infections in children. Adv Pediatr Infect Dis 1996; 11:365-88.
4. Manuel Harriet Lane de Pediatría 20ª edición Ed Elsevier Pp 314
5. OMS. Prevención y control de infección en enfermedades respiratorias agudas con tendencia epidémica y pandémica durante la atención sanitaria. 2007
6. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-024-SSA2-1994, " Para la Prevención y Control de las Infecciones Respiratorias Agudas en la atención primaria a la Salud".
www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/031ssa29.html
7. Zhang Y, Bergelson JM. Adenovirus receptors. J Virol 2005; 79:12125-31.
8. De Jong JC, Wermenbol AG, Verweij-Uijterwaal MW, *et al.* Adenoviruses from human immunodeficiency virus-Infected Individuals, including two

- strains that represent new candidate serotypes Ad50 and Ad51 of species B1 and D, respectively. *J Clin Microbiol* 1999; 37:3940-5.
9. Shenk T. Adenoviridae: The viruses and their replication. En: Fields DM, Knipe PM, Howley *et al.* *Fields Virology*. 3a Edición. Philadelphia. Lippincott Raven Publishers. 1996; 2111-71.
 10. Schmitz H, Wigand R, Heinrich W. Worldwide epidemiology of human adenovirus infections. *Am J Epidemiol* 1983; 117: 455-66.
 11. Cruz J, Caceres P, Cano F, et al. Adenoviruses types 40&41 and rotavirus associated with diarrhea in children from Guatemala. *J Clin Microbiol* 1998; 28:1780
 12. Raty R, Kleemola M, Melen K, et al. Efficacy of PCR and other diagnostic methods for the detection of respiratory adenoviral infections. *J Med Virol* 1999; 59:66-72.
 13. Carroll KC, Morse SA, Mietzer T, et al. *Jawetz, Melnick & Adelberg. Medical Microbiology*. 25 edition. China. Mc Graw Hill. 2011 Chap 32. Pp 429-440
 14. Chen M, Zhu Z, Hueng F, et al. Adenoviruses Associated with Acute Respiratory Diseases Reported in Beijing from 2011 to 2013. Dong-Yan Jin, University of Hong Kong, January 2015 *PLOS ONE* 10(3): e0121375
 15. Robinson CM, Singh G, Henquell C, et al. Computational analysis and identification of an emergent human adenovirus pathogen implicated in a respiratory fatality. *Elsevier. Virology* 409 (2011) 141-147
 16. Esposito S, Zampeiro A, Bianchini S, et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of Respiratory Infections Due to Adenovirus in Children Living in Milan, Italy, during 2013 and 2014. Dong-Yan Jin, University of Hong Kong, March 2016, *PLOS ONE* 11(4): e0152375
 17. Wong C, Farfan R, Sanchez H. Frecuencia de virus respiratorios y características clínicas de niños que acuden a un hospital en México. *Salud Pública en México* Vol. 52 no 6, Noviembre - Diciembre 2010
 18. Ya FW, Fan CS, Shan LW. Molecular Epidemiology and Clinical Manifestations of Adenovirus Respiratory Infections in Taiwanese

Children. Medicine Vol 95, Number 18, May 2016, Medicine 95 (18):e3577

19. Rosete DP, Manjarrez MA, Barrón BL. Adenoviruses C in non-hospitalized Mexican children older than five years of age with acute respiratory infections. Mem Inst Oswaldo Cruz, í de Janeiro, Vol 103(2): 195-200, March 2008
20. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. IDSA Guidelines Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America CID 2011:52 (15 February)

ANEXO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GOMEZ

HOJA CAPTACIÓN DE DATOS

HOJA DE CAPTACION DE DATOS

TEMA: VARIABILIDAD GENOTIPICA DEL ADENOVIRUS Y SU CORRELACION CLINICA EN PACIENTES EN EDAD PEDIATRICA CON INFECCION DE VIAS RESPIRATORIAS

NOMBRE: _____ REGISTRO: _____
 EDAD: _____ SEXO: _____ PESO: _____ °DESNUTRCIÓN: _____
 DX DE BASE _____ DX DE INGRESO _____

(1=Neurológico, 2=Cardiópata, 3=Hepatopata, 4=Nefropata, 5=Uropata, 6=Quirúrgico, 7=Neumópata, 8=Oncológico, 9=Otros)

FECHA DE INGRESO	FECHA DE EGRESO	DIAS DE ESTANCIA	FECHA DE RESOLUCION

FECHA DE TOMA DE PANEL POSITIVO: _____ NUMERO DE PANEL _____
 SUBTIPO: _____

(0=No, 1=Sí) _____

	SI/NO	GRADOS	DÍAS
FIEBRE			
	LEVE 0 A 3	MODERADA 4 A 6	GAVE >7
DIFICULTAD RESPIRATORIA			
	SI/NO	SAT DE OXIGENO	
DESATURACION			
	PN (DIAS)	MF (DIAS)	VMNI (DIAS)
INCREMENTO DE O2 SUPLEMENTARIO			
	SI/NO	FECHA INICIO/TERMINO	BRONCODILATADOR
BRONCOESPASMO			
	SI/NO	FECHA INICIO/TERMINO	
VENTILACION MECANICA			
	VAFO SIN/NO	UTIP SI/NO	SEPSIS
COMPLICACIONES			
	SI/NO (CHOQUE)	FECHA INICIO/TERMINO	AMINA UTILIZADA
AMINAS			
	INFILTRADO SI/NO	CONSOLIDACION SI/NO	ATELECTASIA
RADIOGRAFIA			

SOSPECHA DE INFECCION BACTERIANA (SI/NO) _____

ANTIBIÓTICO	FECHA DE INICIO	FECHA DE TÉRMINO

BIOMETRÍA HEMÁTICA (FECHA _____)

Anemia	Hemoglobina (rango normal)	
	Hematocrito (rango normal)	
Trombocitopenia	Plaquetas (rango normal)	Trombocitosis
Leucopenia	Leucocitos (rango normal)	
Neutropenia	Neutrófilos (rango normal)	Neutrofilia
	Bandas (rango normal)	Bandemia
Linfopenia	Linfocitos (rango normal)	Linfocitosis
Monocitosis	Monocitos (rango normal)	Monocitosis

DEFUNCIÓN: _____