



Facultad de Medicina



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

"ETIOLOGIA Y CARACTERISTICAS CLINICAS DE NIÑOS CON NEUMONIA  
MENORES DE 5 AÑOS".

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. MARIA DE LA CRUZ DIAZ HERNANDEZ

TUTORA: DRA. ROSA MARÍA WONG CHEW

PROFESOR TITULAR B

JEFA DE LA SUBDIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE LA FACULTAD DE  
MEDICINA UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, 2020.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

---

Dr. Carlos Fernando Mosqueira Mondragón  
JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA Y TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA  
DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

---

Dra. Rosa María Wong Chew.  
TUTOR DE TESIS, PROFESOR TITULAR B, JEFA DE LA SUBDIVISIÓN DE  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA, FACULTAD DE MEDICINA, UNAM.

---

Dra. María Teresa Chavarría Jiménez  
JEFE DE ENSEÑANZA DE LA UNIDAD DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL  
GENERAL DE MÉXICO.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por darme la oportunidad de vivir este camino. A mi padre, quien físicamente ya no se encuentra conmigo, pero siempre será mi principal fuerza para seguir luchando por mis sueños. A mi madre y hermanos por el gran sacrificio y comprensión a lo largo de los años. A mis maestros Dra. Carmen Espinosa Sotero y Dr. Juan Cruz Vidal quienes con sus lecciones y experiencias contribuyeron a formarme como una persona de bien y preparada para los retos que me ponga la vida. Al Hospital General de México por ser mi escuela y segunda casa. A los niños quienes me permitieron aprender y crecer como Pediatra.

En especial a la Dra. Rosa María Wong Chew por el interés, apoyo y conocimientos brindados, gracias por hacer este proyecto de tesis posible.

## INDICE

Marco teórico	5
Justificación	22
Planteamiento del Problema	23
Pregunta de Investigación	23
Hipótesis	24
Objetivo general	24
Objetivos específicos	24
Diseño de la Investigación	25
Criterios de inclusión	25
Criterios de exclusión	25
Criterios de eliminación	25
Material y métodos	28
Resultados	32
Discusión	39
Conclusión	41
Bibliografía	42

## **MARCO TEORICO**

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) que afectan el tracto respiratorio inferior son una de las principales causas de mortalidad en niños alrededor del mundo, su magnitud y severidad se concentran en los niños < 1 año que residen en países en vías de desarrollo. El promedio de episodios de infección respiratoria al año es de 7 en niños menores de 5 años. La neumonía adquirida en la comunidad (NAC), se define como la neumonía de etiología infecciosa que adquiere un individuo previamente sano, fuera de un hospital, con una duración inferior a 14 días o iniciada en los últimos 14 días, la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideran el diagnóstico presumible de neumonía en los lactantes y niños con fiebre, tos, rechazo de la alimentación y/o dificultad respiratoria.<sup>(4)</sup>

Anualmente se registran entre 140 y 160 millones de episodios nuevos de NAC con un 8% de hospitalización; la tasa anual es de 270 por 100.000, principalmente entre los lactantes < de 2 años. La letalidad promedio es del 4% en los pacientes hospitalizados y de < 1% en los ambulatorios.<sup>(5)</sup>

Se ha estimado que de los 1.8 a 1.9 millones de defunciones reportadas en el año 2000 en niños < de 5 años, el 30% correspondieron a NAC. Esta cifra probablemente subestima la realidad ya que la información se extrajo exclusivamente de las muertes censadas en los hospitales.<sup>(2)</sup>

### **FACTORES DE RIESGO**

Los factores de riesgo se dividen en: Dependientes del hospedero y Ambientales

Entre los factores del hospedero cabe mencionar las enfermedades crónicas, prematuridad, problemática social, malnutrición, asma e hiperreactividad bronquial, infecciones respiratorias recurrentes y antecedentes de otitis media aguda con requerimientos de tubos de timpanostomía.<sup>(1)</sup>

Los factores ambientales incluyen: El hacinamiento debido a que la convivencia y el dormir más de 3 personas en una misma habitación, situación frecuente en los grupos carenciados, favorece la colonización nasofaringea de gérmenes patogénicos. El tabaquismo pasivo o la exposición a contaminantes ambientales que bloquea la actividad ciliar, mecanismo fundamental para la defensa de la vía respiratoria. Los meses fríos debido a que aumentan la diseminación de patógenos respiratorios de persona a persona y disminuye la función mucociliar del hospedero por la resequedad del aire ambiental.

La alimentación exclusiva al seno materno durante los primeros meses de vida es un factor protector contra la NAC severa. La leche materna es la única fuente de IgA 11S secretora, inmunoglobulina que evita la adherencia de virus y bacterias al epitelio respiratorio y funciona como anticuerpo específico. La desnutrición severa disminuye la inmunidad humoral y celular e incrementa la frecuencia de la NAC severa.

Las elevadas coberturas con vacunas contra Hib en casi todos los países y contra *S. pneumoniae* en algunos, redujeron la incidencia de NAC radiológica en 20%, según el estudio de Gambia desarrollado por Klugman y col. <sup>(3)</sup>

## **ETIOLOGÍA**

El diagnóstico etiológico de las neumonías en la infancia es complicado y no se realiza de forma habitual en el ámbito ambulatorio. En el hospital, a pesar del uso de técnicas exhaustivas de laboratorio, debido a la baja sensibilidad y especificidad de algunas de ellas, sólo se consigue identificar el agente responsable en un 30-40% de los casos. La edad es el parámetro que mejor predice la etiología.

Los virus son la causa mas frecuente de NAC en los niños, especialmente en < de 2 años. En los < de 6 meses causan el 40% y entre los 6 meses y 2 años, el 30% de todos los casos. Por el contrario la etiología bacteriana aumenta con la edad: 25 % en < de 6 meses y 40 % en <

de 5 años. La infección mixta o coinfección de virus y bacterias es aproximadamente del 23% en los < de 2; el daño ciliar que producen los virus predispone a la invasión y diseminación bacteriana<sup>(6)</sup>

Actualmente el *S. pneumoniae* es la bacteria predominante. El *Haemophilus influenzae* tipo b era frecuente en < de 2 años antes de la introducción de vacunas conjugadas contra el mismo. La incidencia de *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) aumenta con la edad, especialmente a partir de los 5 años y, la de la *Chlamydomphila pneumoniae* (*C. pneumoniae*) a partir de los 10 años, en particular en la adolescencia. La incidencia de esta última en < de 5 años fue subestimada durante años; actualmente se ha visto que es más frecuente que lo descrito anteriormente. *Chlamydomphila trachomatis* (*C. trachomatis*) es causa frecuente de NAC intersticial afebril en lactantes < de 4 meses de edad; se colonizan y/o se infectan en el canal de parto.

## Virus

Las neumonías de etiología viral, suelen manifestarse con fiebre, tos y afectación del estado general con una gravedad variable. En la auscultación se puede identificar sibilancias o crépitos finos en forma difusa. Comparadas con las de etiología bacteriana, las de etiología viral suelen presentarse con una evolución clínica más prolongada e insidiosa, con componente broncoobstructivo predominante; usualmente están precedidas por una infección de vías aéreas altas seguida de un compromiso de vías respiratorias bajas<sup>(8)</sup>

### ***Virus Sincicial***

El Virus Sincicial (VS), después de su primer aislamiento en un lactante con neumonía en 1956, ha sido reconocido como el principal agente etiológico de la infección del tracto respiratorio bajo en lactantes y preescolares.<sup>(9)</sup> Este virus se clasifica dentro de la familia *Paramixoviridae* y el género *Pneumovirus*. La partícula viral es envuelta y más pequeña que el resto de los paramixovirus, la nucleocápside es de simetría helicoidal y posee como genoma ARN monocatenario de polaridad negativa, no segmentado y codifica para 10

proteínas. La partícula viral es estable, aunque muy lábil o sensible a los cambios de temperatura y pierde más del 90% de su infectividad en un proceso de congelación y descongelación.

En el VS se reconocen dos subgrupos antigénicos que pueden definirse por su reacción con anticuerpos monoclonales. Ambos subgrupos muestran una gran variabilidad antigénica intergrupo e intragrupo. El espectro de trastornos respiratorios producidos por el VS va desde un resfriado común, hasta cuadros de bronquiolitis y neumonía. Este virus es el responsable del 40% de las bronquiolitis y del 25% de todas las neumonías virales, siendo en los lactantes el virus más frecuente en los 6 primeros meses de edad, además que las reinfecciones por este germen suelen ser frecuentes. El período de incubación de la enfermedad es de 4 a 5 días, sin embargo, la excreción viral puede durar hasta 3 semanas.

La mortalidad es baja, pero si coexiste con una enfermedad preexistente, la mortalidad puede alcanzar hasta el 37%. Un diagnóstico presuntivo de la infección por VS en niños, debe estar basado en los síntomas clínicos, la edad y otros factores epidemiológicos, pero el diagnóstico definitivo depende del laboratorio y pudiera dividirse en 2 aspectos fundamentales: detección del virus o de sus componentes y los métodos serológicos.

### ***Adenovirus***

Su nombre deriva del descubrimiento de la partícula viral en cultivos de células de adenoide, en el año 1953. Pertenecen a la familia *Adenoviridae*, géneros Mastadenovirus y Aviadenovirus; son virus desnudos de simetría icosaédrica, de 70-100 nm de diámetro, contiene DNA de doble cadena lineal como material genético y la cápside se compone de 252 capsómeros. Se han descrito 51 serotipos mediante neutralización y diversos genotipos, los cuales se asocian a una gran variedad de presentaciones clínicas que van desde infecciones persistentes e inaparentes, especialmente en el tejido linfático, hasta infecciones severas que comprometen la vida de los pacientes. Los serotipos que causan cuadros de neumonía son los 1, 2, 3, 5, 7 y 21. Aproximadamente el 65% de los aislamientos

de Adenovirus se presentan en niños menores de 4 años, causando el 10% de las infecciones respiratorias que requieren hospitalización en este grupo de edad.<sup>(10)</sup> La enfermedad respiratoria aguda se caracteriza por fiebre, tos, faringitis y adenitis cervical.

Es agente importante de neumonías agudas en niños, siendo la manifestación clínica más grave, por ser potencialmente fatal. También se ha asociado con un cuadro clínico parecido al coqueluche, caracterizado por un curso clínico prolongado, debido principalmente al serotipo 5. La infección respiratoria aguda por Adenovirus no difiere inicialmente de la que causan otros virus, especialmente el VRS, aunque determina mayor frecuencia de neumonía con consolidaciones en el parénquima pulmonar, los síntomas catarrales son menos importantes. Se han descrito las secuelas de daño pulmonar residual importante como bronquiectasias y bronquiolitis obliterante.

### ***Rhinovirus***

Los Rhinovirus humanos (RVH) son los agentes causales más frecuentes de resfriado común. Estos virus, descubiertos en 1956, pertenecen a la familia *Picornaviridae* género Enterovirus. Poseen un genoma ARN de cadena simple de 7.2 kb, de polaridad positiva con un único marco de lectura. Es desnudo y de simetría icosaédrica, su capsida está compuesta de 60 capsomeros. Actualmente, existen descritos más de 100 serotipos clasificados en tres especies: A, B y C.

El impacto y la asociación de RVH con diferentes cuadros clínicos han sido subestimados debido a la falta de métodos diagnósticos suficientemente sensibles y específicos. El diagnóstico puede realizarse por aislamiento en cultivo de células, ya que producen efecto citopático y se pueden diferenciar de otros picornavirus por su labilidad al tratamiento con ácido. Sin embargo, algunos serotipos, incluyendo las cepas de la especie C, no crecen en cultivo. Además, el aislamiento en cultivo es costoso, muy laborioso y complejo, e implica la disponibilidad de un área de cultivo celular en el laboratorio de rutina. La detección

directa de antígenos por inmunofluorescencia no puede utilizarse para su diagnóstico, dado que no existen anticuerpos monoclonales específicos para todos los RVH por la alta variabilidad antigénica.<sup>(11)</sup> La incorporación de métodos diagnósticos basados en la transcripción inversa y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) han aumentado la sensibilidad de su detección permitiendo asociar a los RVH con infecciones respiratorias, no sólo del tracto superior sino también del inferior, tales como neumonía y bronquiolitis en niños. Asimismo, se les ha detectado en pacientes con exacerbaciones de asma y exacerbaciones del cuadro respiratorio en pacientes con fibrosis quística. Además, la infección por RVH durante la infancia ha sido identificada como predictor de sibilancias recurrentes, y de posterior desarrollo de asma en niños.<sup>(15)</sup>

### ***Parainfluenza***

Los virus Parainfluenza del ser humano (VPIh) pertenecen a la familia *Paramixoviridae*, al igual que el VRS y el Metapneumovirus. Son de simetría helicoidal con un diámetro de 100-200 nm, son envueltos y tienen como genoma ARN de cadena simple, lineal de polaridad negativa y no segmentado. Contienen aproximadamente 15.000 nucleótidos y se han descrito cinco tipos: 1, 2, 3, 4a y 4b, de los cuales los serotipos 1, 2 y 3 son los más importantes desde el punto de vista médico, ya que ocupan el segundo lugar dentro de las causas de infecciones respiratorias severas en lactantes y preescolares, sólo superados por el VRS. Los VPIh provocan infecciones respiratorias frecuentes y de gravedad variable, donde las manifestaciones clínicas dependen específicamente del serotipo; sin embargo, también es importante la edad del paciente, el estado inmune y el momento epidemiológico del año. Los niños con infección primaria por VPIh de los tipos 1, 2 y 3 pueden presentar cuadros clínicos graves, que varían desde laringotraqueítis y CRUP (particularmente los tipos 1 y 2), hasta bronquitis y neumonía; sobre todo con el tipo 3, el cual produce enfermedad grave en lactantes menores de 6 meses. Estudios serológicos han demostrado que el 60% de los niños a la edad de dos años ya han sido infectados con VPIh tipo 3 y que aproximadamente el 80% ha sido infectado a los 4 años de edad, la mayoría

asintomáticos. Los serotipos 1 y 2 causan epidemias y se presentan con mayor frecuencia en verano y primavera en el hemisferio norte, infectando principalmente a niños preescolares, a diferencia del serotipo 3 que infecta a pacientes de todas las edades; el serotipo 4 es aislado con muy poca frecuencia por lo que ha sido relativamente poco conocido y caracterizado. Este serotipo se asocia usualmente a grados menos severos de la enfermedad, aunque ha sido reportado en enfermedades del tracto respiratorio bajo. La desnutrición, el hacinamiento, el déficit de vitamina A, la falta de lactancia materna y la exposición a humo de tabaco son factores que favorecen la infección.<sup>(12)</sup>

### ***Influenza***

El virus Influenza causa frecuentemente infección respiratoria en los distintos grupos etarios de la población humana en todo el mundo. Puede llevar a enfermedad grave e incluso letal en lactantes, ancianos y pacientes inmunocomprometidos. Pertenece a la familia *Orthomixoviridae* y posee tres géneros A, B y C; formados por los virus influenza A, B y C, respectivamente. La partícula viral tiene un diámetro de 50-120 nm, es envuelta y su manto corresponde a una bicapa lipídica derivada de la membrana celular de la célula hospedera que infectó, de ella sobresalen alrededor de 500 espículas conformadas por las glicoproteínas hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), que son los antígenos de superficie de la envoltura, que determinan su patogenicidad y permite clasificarlos en los diferentes subtipos de virus. La hemaglutinina es la glicoproteína de superficie más abundante (80%); interactúa con receptores específicos de la mucosa respiratoria, permitiendo la adsorción del virus a la célula hospedera (infectividad). En la naturaleza se han descrito variantes (H1-H16), de las cuales sólo las H1, H2 y H3 afectan al hombre. La neuraminidasa es una enzima capaz de romper la unión del ácido neuramínico (siálico) a la proteína, facilitando la liberación viral; se han detectado 9 variantes de N, de las cuales sólo N1 y N2 infectan al humano.

El virus Influenza A es capaz de producir enfermedad en humanos, equinos, porcinos, focas y aves. Los B y C sólo se asocian a enfermedades humanas, aunque se han detectado casos aislados en animales. La infección se disemina por vía aérea a través de aerosoles o por contacto a través de las manos u objetos contaminados. El período de incubación es corto, de horas a 4 días. El cuadro clínico clásico se caracteriza, en adultos y adolescentes, por inicio brusco, con fiebre alta y acompañado de mialgias, cefalea, escalofríos, decaimiento, malestar general y fotofobia. Posterior al inicio de la fiebre, aparece obstrucción nasal, tos no productiva, disfagia, faringitis y rinitis; mientras que en los niños pequeños pueden presentar fiebre alta (generalmente > 39.5°C) con grados variables de compromiso del estado general, rinitis, cefalea y odinofagia. Los menores de 5 años presentan particularmente anorexia y síntomas gastrointestinales como vómitos y diarrea. En los recién nacidos el cuadro clínico es muy inespecífico, con fiebre alta, letargia, rechazo alimentario, piel moteada y apneas. <sup>(13)</sup>

### ***Metapneumovirus***

Es un virus RNA de 150 a 600 nm de tamaño, fue descubierto el año 2001, aunque análisis filogenéticos sugieren su existencia por aproximadamente 50 años. Se relaciona estrechamente con VRS por su genoma, patología celular y presentación clínica. Pertenece a la familia Paramyxoviridae, subfamilia Pneumovirinae, género Metapneumovirus. Hay 2 genotipos, A y B, y varios subgrupos: A1, A2, B1 y B2. El subgrupo A2 a su vez se divide en A2a y A2b, la clasificación anterior se obtiene de las variantes de dos glicoproteínas, una que es responsable de la adherencia (G) y otra involucrada en la fusión (F). Algunos estudios sugieren que el genotipo A produce enfermedad más severa que el B, otros estudios no han mostrado esta diferencia. La infección por un genotipo no confiere inmunidad protectora cruzada. Igual que VRS, las cepas predominantes circulantes varían año tras año.

El MPVh ha sido detectado en 4 a 16% de los pacientes con infecciones respiratorias agudas, tiene distribución mundial y afecta a todos los grupos etarios, los brotes ocurren

principalmente en primavera e invierno. La infección está asociada con un número importante de hospitalizaciones y consultas ambulatorias en niños menores de 5 años, especialmente durante los primeros 12 meses de vida. El mecanismo de transmisión es por gotitas y contacto directo con secreciones; el tiempo de incubación habitualmente dura entre 3 y 5 días. Se excreta por un período que varía entre 1 a 6 semanas. La infección por MPVh produce inflamación perivascular y peribronquiolar. Hasta la fecha no existe evidencia para determinar si la infección por MPVh se limita al tracto respiratorio o causa infección sistémica.<sup>(14)</sup>

Los niños habitualmente presentan síntomas como coriza, tos, fiebre y en menor frecuencia otitis media aguda, conjuntivitis, exantema, diarrea y vómitos. Puede causar bronquiolitis, neumonía y exacerbaciones asmáticas. Las sibilancias son un hallazgo común en múltiples estudios en niños. Existen grupos de riesgo de desarrollar enfermedad severa, entre los que se encuentran lactantes (especialmente prematuros), ancianos, inmunodeprimidos, pacientes institucionalizados y con enfermedades crónicas respiratorias, cardiovasculares o neurológicas.

Se ha observado que la carga viral se relaciona directamente con la severidad de la enfermedad, independiente del genotipo involucrado (12). Mediante reacción de polimerasa en cadena (PCR) en tiempo real se ha detectado MPVh en niños asintomáticos, en los cuales la carga viral fue significativamente menor que la encontrada en niños enfermos. Sin embargo, en un estudio de muestras de aspirados nasofaríngeos de niños hospitalizados, donde también se usó PCR en tiempo real, la carga viral elevada se asoció con algunos síntomas, pero no tuvo un impacto significativo en la gravedad de la enfermedad.

### ***Bocavirus humano***

BoVh pertenece a la familia Parvoviridae, subfamilia Parvovirinae, género Bocavirus. Son

virus ADN de hebra simple, cuya replicación es altamente dependiente de las funciones celulares. El primer BoVh fue descubierto en Suecia el año 2005 por investigadores de la Universidad de Karolinska y fue llamado HBOV1, posteriormente durante el 2010, se descubrieron HBOV2, HBOV3 y HBOV4.

El HBOV1 causa entre 2 a 19% de las infecciones respiratorias, se ha encontrado HBOV1 en todos los grupos etarios, pero predominantemente en niños pequeños. La primoinfección ocurre típicamente entre los 6 a 48 meses de edad, alrededor del 94% de los adultos tiene anticuerpos positivos. Las reinfecciones ocurren a lo largo de la vida. La transmisión e infección ocurre durante todo el año, pero predominantemente durante los meses de invierno y primavera. La presentación clínica incluye rinorrea, tos, otitis media aguda. También se ha asociado con neumonía, sibilancias, exacerbación asmática y bronquiolitis Usando RPC en muestras de secreciones respiratorias se ha detectado ADN de HBOV1 en niños asintomáticos que puede persistir en la nasofaringe por varios meses; este hallazgo generó dudas en relación al rol de este virus, pero estudios mediante serología y RPC han aportado evidencia de que HBOV1 es un verdadero patógeno respiratorio. La carga viral elevada se asocia estadísticamente con síntomas (36,37). Las infecciones por HBOV1 tienden a estar asociadas con altas tasas de coinfección con otros patógenos virales como rinovirus, ADV y VRS y con bacterias como Streptococcus spp y Mycoplasma pneumoniae.

(25)

### ***Coronavirus humanos no severos: HCOV-229E, HCOV-OC 43, HCOV-NL63 Y HCOV-HKU1***

Los CoV son endémicos en el mundo; su prevalencia, distribución regional y patogenicidad no son claras. Afectan a todos los grupos etarios, pero producen enfermedad más severa en ancianos e inmunocomprometidos. Su prevalencia en enfermedad respiratoria varía entre 3.3 y 16%. Sobre el 70% de la población tiene seroconversión para los 4 CoVh, con infección primaria en la infancia y reinfecciones a lo largo de la vida. .<sup>(24)</sup>

La presentación clínica de estos CoV es indistinguible por sus síntomas, comúnmente se manifiesta con rinorrea, odinofagia, tos y fiebre. Habitualmente causan infecciones respiratorias de vía aérea alta o “resfrío común”, pero también pueden producir bronquiolitis, neumonía, exacerbaciones asmáticas y laringitis.

Se han reportado altas tasas de coinfección con otros virus respiratorios como enterovirus, rinovirus y virus parainfluenza. Sin embargo, la evolución clínica de la enfermedad en pacientes que presentan coinfección es similar a los que tienen un solo virus identificado.

## **Bacterias**

Las neumonías y otros procesos invasivos por *S. pneumoniae* siguen siendo causa de mortalidad y morbilidad grave en ambos extremos de la vida. Se ha establecido que en niños representa del 11-15% de todas de las neumonías, mientras que en pacientes hospitalizados puede alcanzar del 37-44%. <sup>(1)</sup>

### ***Streptococcus pneumoniae***

Este agente es un coco Gram positivo de 1.2 a 1.8  $\mu\text{m}$  de longitud, presenta una forma oval y el extremo distal lanceolado. Poseen una cápsula de polisacárido que permite la tipificación con antisueros específicos. Es inmóvil, no forma endosporas y es miembro de la familia *Streptococcaceae*. Es un microorganismo anaerobio facultativo y catalasa negativo. Son residentes normales de las vías respiratorias altas en 5-40% de los seres humanos. Es un patógeno causante de un gran número de infecciones entre las que tenemos (neumonía, bronquiolitis, sinusitis, entre otros) y de procesos invasivos severos (meningitis, sepsis, entre otros. En los niños, los serotipos 6,14,19 y 23 son causa frecuente de neumonía. La distribución de los serotipos de *S. pneumoniae* y su frecuencia relativa varían no sólo según el área geográfica, con marcadas diferencias entre los países desarrollados y en desarrollo, sino que, cuando se les monitorea a largo plazo, también se observan variaciones en el tiempo. <sup>(15)</sup> Las manifestaciones clínicas típicas de estos

pacientes, pueden ser: fiebre elevada con escalofríos, dolor pleurítico y/o abdominal; generalmente con tos de intensidad variable, la auscultación puede ser normal, o presentar hipoventilación, crépitos y/o soplo tubárico.

### ***Staphylococcus aureus***

Conocido comúnmente como Estafilococo dorado, por formar colonias de color amarillo en los medios de cultivo donde crece; pertenece a la familia *Micrococaceae*, es un coco Gram positivo, anaerobio facultativo, productor de catalasa y coagulasa, inmóvil, manitol positivo, no esporulado y productor de hemolisina. Gran parte de la importancia médica del *S. aureus* se debe a que es capaz de sobrevivir en medios con altas concentraciones de sales y temperaturas relativamente altas, es capaz de resistir a la desecación por meses. Se encuentra ampliamente distribuido por todo el mundo, coloniza en forma intermitente la piel y la mucosa de la mayoría de los humanos desde el momento mismo del nacimiento, y hasta en una tercera parte de los casos, dicha colonización es prolongada o permanente; estimándose que una de cada tres personas está colonizada.

Las infecciones pulmonares causadas por *S. aureus* pueden originarse por aspiración o diseminación hematógena desde otro sitio. La neumonía por este microorganismo tiende a presentarse como una enfermedad aguda y grave, en especial porque muchos antibióticos usados para tratar las NAC no proporcionan una cobertura apropiada para este agente. Los hallazgos radiológicos incluyen infiltrados alveolares, los cuales pueden coalescer y originar grandes áreas de consolidación y cavitación. La destrucción de las paredes bronquiales pueden dar lugar a la formación de empiemas o neumatoceles en más del 50% de los casos. <sup>(16)</sup> Aunque la aparición de los neumatoceles puede ser dramática, una vez que la infección es controlada, se resuelven completamente en unos pocos meses. A pesar de su baja frecuencia, estas neumonías precisan ser tratadas conociendo el antibiótico adecuado con base en resultados de antibiograma, pues este germen puede tener cepas meticilino-resistentes, que obligan al uso de fármacos de mayor espectro.

### ***Streptococcus pyogenes***

Es un coco Gram positivo en cadena que pertenece a la familia *Streptococcaceae*, anaerobio facultativo, inmóvil,  $\beta$ -hemolítico, perteneciente al grupo A según clasificación del sistema de grupo Lancefield. Su principal factor de virulencia es un antígeno de la superficie celular llamado Proteína M, estas son proteínas fimbriales, estables al ácido, termoestables y lábiles a la tripsina y está asociada con la superficie externa de la pared celular. La proteína M está unida a la membrana celular y se extiende a través de la capa de peptidoglicano, proyectándose desde la superficie de la célula bacteriana, presentando propiedades antifagocíticas, siendo los subtipos M 1, 3, 12 y 28 los más frecuentemente asociados a infecciones graves en pacientes con *shock* y falla multiorgánica. Se han identificado tres tipos de exotoxinas estreptocócicas: A, B y C. La exotoxina A (más frecuente en Estados Unidos de Norteamérica) y la B (más frecuente en Suecia y Reino Unido) se encuentran en la mayor parte de los pacientes con infecciones graves por *S. pyogenes*.

Es el principal agente bacteriano aislado en faringitis aguda, ocasionalmente es el agente causal de neumonía o bacteriemia, generalmente asociado a infecciones virales (Influenza, Sarampión) o a infección por *Bordetella pertusis*. La neumonía por *S. pyogenes* puede ocasionar compromiso parenquimatoso pulmonar y en algunos casos derrame pleural purulento. El microorganismo entra en el pulmón mediante inhalación o microaspiración, en raras ocasiones secundario a diseminación hematológica. Pueden presentarse brotes en ambientes de hacinamiento o en guarderías. El estado de portador de *S. pyogenes* grupo A (SGA) es posible en un pequeño porcentaje de la población sana, siendo transitorio sin ser epidemiológicamente relevante. Los mecanismos patogénicos involucrados en la infección grave por *S. pyogenes* han sido parcialmente esclarecidos, donde interactúan los mecanismos de defensa del hospedero y los factores específicos de virulencia del microorganismo que son fundamentalmente la proteína M y las exotoxinas.<sup>(17)</sup>

## **CUADRO CLÍNICO**

A grandes rasgos se puede decir que las manifestaciones clínicas dependen de si la neumonía es con condensación o típica, o si es de compromiso intersticial, o atípica. Esta terminología ha perdido vigencia pero aún se utiliza en la práctica diaria.

### **Neumonía Típica o Consolidada**

Es de instalación aguda, con fiebre elevada, tos y taquipnea con tiraje marcado.

La OMS diseñó un programa para el manejo estandarizado de las IRA. Está dirigido a todos los integrantes del equipo de salud y la comunidad con el objetivo de capacitar sobre el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de la NAC. Ha contribuido significativamente al descenso de la mortalidad. Define la presencia de taquipnea de acuerdo a la frecuencia respiratoria según el grupo etario: más de 40 rpm en niños > de 1 año; más de 50 rpm entre 2 meses y 1 año; más de 60 rpm en < de 2 meses de edad. Para los niños de 3 o más años la frecuencia respiratoria debe ser < 30. Es importante señalar que estos puntos de corte tienen sensibilidad y especificidad mayor de 80% para el diagnóstico de NAC en ausencia de sibilancias (que expresan obstrucción de los pequeños bronquiolos). La frecuencia respiratoria se debe medir en el niño tranquilo, sin llanto y durante un minuto. El tiraje es signo de riesgo e indicación de atención hospitalaria.

La taquipnea es la respuesta fisiopatológica a la hipoxemia producida por la alteración del intercambio gaseoso a nivel del alvéolo; cuando ésta aumenta se traduce clínicamente como dificultad respiratoria con retracción del tórax o tiraje. Este inicialmente es subcostal, luego intercostal y supraesternal con compromiso de otros grupos musculares. Si no se compensa la hipoxia, el niño presentará cianosis y aleteo nasal que son signos de mal pronóstico. La taquipnea y tiraje, signos cardinales señalados por OMS, demostraron tener alto valor predictivo para el diagnóstico de NAC, según los estudios clásicos de Shann, Spooner y Levental en < de 2 años.<sup>(18,19)</sup> El tiraje se manifiesta como una retracción de la

base del tórax en inspiración; cuando el cuadro se agrava el paciente suele presentar aleteo nasal y quejido espiratorio, signos tardíos de hipoxia; la presencia de cianosis y reacciones de alarma como taquicardia o bradicardia, hipertensión o hipotensión arterial, obnubilación, convulsiones y coma, expresan un riesgo alto de muerte. Otros compromisos del estado general incluyen: somnolencia o irritabilidad, malestar, palidez, fascies ansiosa, vómitos, epigastralgia y distensión abdominal.

La tos, síntoma no siempre presente en < de 2 años, puede tornarse productiva con esputo denso y aún herrumbroso en niños > de 8 años; en estos casos es frecuente que el paciente refiera dolor torácico, en particular durante la inspiración (puntada de costado). Con menor frecuencia se han descrito otros signos: meningismo, esplenomegalia y exantemas entre otros; ello dependerá de la etiología o del número de órganos y sistemas comprometidos por el patógeno. Cuando la NAC se localiza en la base derecha del pulmón los pacientes pueden presentar dolor en la fosa ilíaca derecha simulando un cuadro apendicular.

En el neonato la NAC puede debutar clínicamente con crisis de apnea, cianosis o con clínica de sepsis: rechazo del alimento, letargia, hipotonía, vómitos, distensión abdominal, palidez, cianosis, hipotermia, y grados variables de compromiso respiratorio como taquipnea, tiraje, aleteo nasal, estridor, quejido espiratorio y descenso de la barbilla. En ocasiones la auscultación pulmonar puede ser normal y la fiebre de bajo grado.

Cuando el paciente requiere hospitalización es importante su monitorización continua con oximetría digital para detectar tempranamente la hipoxia severa (< 90%), y la medición de gases arteriales. En pacientes con  $pO_2$  < de 55 mmHg y  $pCO_2$  > de 60 mmHg. se recomiendan la intubación y la ventilación mecánica electivas.

La semiología se caracteriza por los signos y síntomas del síndrome de condensación: Disminución del murmullo vesicular, generalmente unilateral y predominantemente derecho; estertores finos crepitantes o subcrepitantes y soplo tubario, ambos al final de la inspiración. La matidez a la percusión es poco frecuente en niños; expresa consolidación

parenquimatosa y/o derrame pleural. Todo lo anterior es altamente predictivo de que sea un proceso bacteriano.

Puede ser difícil determinar radiológicamente si una NAC presenta consolidación o se trata de un infiltrado intersticial. La radiografía de tórax es útil para certificar la presencia de neumonía, pero no es imprescindible para decidir el inicio de tratamiento antibiótico ante un cuadro clínico con sospecha alta de NAC bacteriana. Ejemplo: cuando en el centro de salud que recibe al paciente no se cuenta con este recurso diagnóstico.

La mayoría de los casos de NAC con consolidación son causados por bacterias que colonizan habitualmente la vía aérea superior, en particular *S. pneumoniae* y menos frecuentemente Hib. El *S. aureus* predomina en neonatos; es infrecuente como causa de NAC en otras edades. La neumonía estafilocócica se caracteriza por evolucionar rápidamente hacia el deterioro clínico y radiológico. El paciente usualmente luce tóxico y presenta gran dificultad respiratoria. En la Rx. de tórax a menudo se observan: Derrame pleural, neumatocelos, abscesos e infiltrados que tienden a confluír; rara vez se observa broncograma aéreo. El derrame pleural se observa en el 10% al 40% de los casos y usualmente traduce empiema; también se puede observar pnoneumotórax o neumotórax hipertensivo. Debido a la rápida evolución radiológica, es recomendable repetir la Rx de tórax, especialmente cuando el paciente evoluciona mal clínicamente. Cuando el derrame pleural es extenso, el drenaje de tórax es necesario. En conclusión, la detección de un síndrome de consolidación en una determinada área pulmonar es altamente sugestivo de proceso bacteriano.

### **Neumonía Atípica**

La presencia de fiebre, tos, taquipnea, timpanismo a la percusión, espiración prolongada, sibilancias y estertores subcrepitantes difusos (en ambos tiempos respiratorios, cambiantes con la tos y con maniobras kinésicas), orientarán hacia un síndrome bronquiolítico de etiología viral, especialmente a VSR durante el invierno y en lactantes <

de 1 año de edad. Otros virus causales pueden ser: Adenovirus, Influenza, Parainfluenza. Los infiltrados generalmente son de tipo intersticial, difusos y bilaterales. En algunos casos no es posible diferenciar clínica ni radiológicamente los procesos virales de los bacterianos. Este cuadro puede estar dado también por bacterias atípicas como *M. pneumoniae*, *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, entre otros.<sup>(7)</sup>

La neumonía intersticial afebril con tos persistente en infantes < de 4 meses orientará a *C. trachomatis* (colonizante del tracto genital materno) como agente etiológico, especialmente si existe historia de conjuntivitis neonatal.

Durante la edad escolar, la presencia de tos intensa, irritativa, a menudo dolorosa, acompañada a veces de mialgia, cefalea, fiebre, con presencia o no de sibilancias, orientará a *M. pneumoniae* y a *C. pneumoniae*.

La tos de tipo coqueluchoide en lactantes y niños de corta edad, o las crisis de cianosis, apnea, o convulsiones en lactantes de los primeros meses de vida, orientarán a otros agentes etiológicos de la neumonía, como la *B. pertussis* (Bp). Debe pensarse en este germen cuando existen antecedentes epidemiológicos familiares e intradomiciliarios. En adolescentes y adultos la causa más frecuente de tos persistente y prolongada es Bp. La Rx de tórax es inespecífica; se pueden observar infiltrados hiliofugales, intersticiales, bronconeumonía confluyente segmentaria, imágenes pericárdicas poco densas con aspecto “espinoso” que corresponden a pequeñas atelectasias.

Los niños > de 5 años con NAC y compromiso pleural (complicación frecuente de la neumonía bacteriana) pueden referir dolor torácico homolateral que se exacerba durante la inspiración profunda (pleurodinia). En estos casos es frecuente hallar matidez, disminución del murmullo vesicular, ausencia de las vibraciones vocales en la base pulmonar afectada, principalmente si hay derrame pleural.

## JUSTIFICACION

Las infecciones respiratorias son el principal motivo de consulta por patología infecciosa en la consulta pediátrica. La neumonía adquirida en la comunidad sigue siendo una enfermedad común, la elevada incidencia y potencial gravedad de las neumonías originan gran preocupación y consumo de recursos.

La incidencia global de neumonía en los países desarrollados es elevada, oscila entre 10 y 45 casos nuevos/1000 niños/año y afecta sobre todo a los menores de 5 años (30-45 casos/1000 niños/año). En los países en vías de desarrollo el problema es más importante, ya que es una de las principales causas de mortalidad infantil.

El diagnóstico etiológico comienza en 1933 con el descubrimiento del virus influenza A, posteriormente en la década del 90 con el desarrollo de técnicas de biología molecular se produce un aumento explosivo en el conocimiento de nuevos virus. Mejores pruebas de identificación viral han ayudado a reducir el uso exagerado de antibióticos y han contribuido a disminuir las infecciones intrahospitalarias.

Los cambios epidemiológicos en los microorganismos implicados y la elevada resistencia a los antimicrobianos obliga a plantear medidas preventivas eficaces, a hacer un uso racional de los antibióticos y a utilizar los medios sanitarios disponibles con rigor científico. Todo ello justifica su revisión y puesta al día.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La determinación de la etiología de las neumonías es de gran utilidad ya que permite realizar intervenciones oportunas para brindar un adecuado manejo al paciente pediátrico. La determinación de la etiología viral mediante RT-PCR Anyplex Multiplex (RV16, RV7G01Y, DPO/TOCE Seegene) para 16 virus respiratorios, permitirá la detección de la etiología viral para así brindar una terapéutica específica con lo que disminuiría el uso indiscriminado de antibióticos y así disminuir el costo de la estancia hospitalaria.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la etiología en pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de Pediatría del Hospital General de México “Dr Eduardo Liceaga”?

## **HIPÓTESIS**

Los niños menores de 5 años tendrán mayor probabilidad de presentar un cuadro de neumonía de etiología viral que de etiología bacteriana

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

- Determinar la etiología en pacientes menores de 5 años con diagnóstico de Neumonía adquirida en la comunidad mediante la técnica de PCR multiplex del Hospital General de México

### **Objetivos Específicos**

- Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes afectados por neumonía dentro de nuestra población pediátrica.
- Describir los factores de riesgo para neumonía en la población pediátrica con neumonía del Hospital General de México
- Determinar los días promedio de hospitalización de los pacientes con diagnóstico de neumonía

.

## **DISEÑO DE LA INVESTIGACION**

Se trata de un estudio observacional, transversal, descriptivo.

### **Población de estudio**

Se incluyeron niños de 1 mes a 5 años de edad, con el diagnóstico clínico y/o radiológico de neumonía que ingresen al área de Hospitalización de Urgencias y Terapia Intensiva del Servicio de Pediatría del Hospital General de México

### **Criterios de inclusión**

Niños de 1 mes a 5 años de edad

Que sean hospitalizados en el servicio de Pediatría del Hospital General de México

Con diagnóstico de neumonía ya sea clínico o radiográfico

Contar con el consentimiento informado de los padres o tutores

### **Criterios de exclusión**

Que no se cuente con el consentimiento de los padres o tutores

### **Criterios de eliminación**

Que no se cuente con una muestra adecuada para PCR multiplex

Que no se cuente con los datos del paciente

## **VARIABLES**

### **Variables independientes**

- 1) Bacterias (Gram positivos, gram negativos o bacterias atípicas aislados de hemocultivo o exudado faríngeo o detectadas mediante PCR multiplex)

2) Virus (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,C, Bocavirus, y Enterovirus) detectados mediante PCR multiplex

### **Variables dependientes**

- 1) Frecuencia respiratoria
- 2) Temperatura
- 3) Saturación de oxígeno
- 4) Crepitaciones
- 5) Tiempo de hospitalización

### **Variables demográficas**

- 1) Edad
- 2) Género
- 3) Peso
- 4) Talla
- 5) Estado socioeconómico

### **Variables clínicas**

- 1) Distermia
- 2) Polipnea
- 3) Dificultad respiratoria
- 4) Patrón radiográfico
- 5) Estado de nutrición
- 6) Esquema de vacunación

### **Factores asociados a neumonía**

- 1) Estado de nutrición
- 2) Lactancia materna
- 3) Tabaquismo intrafamiliar
- 4) Asistencia a guardería
- 5) Hacinamiento

## MATERIAL Y METODOS

### **Procedimiento del estudio**

#### ***Reclutamiento de pacientes.-***

Se invitó a las madres de los niños internados en Urgencias o terapia del servicio de Pediatría del Hospital General de México con sospecha de neumonía a que sus hijos participaran en el estudio; en caso de aceptar su inclusión, se obtuvo el consentimiento informado de los padres o tutores.

El estudio se realizó en el área de Hospitalización de Urgencias y Terapia Intensiva del Servicio de Pediatría del Hospital General de México. El procesamiento de muestras se realizó en el laboratorio de Infectología, Microbiología e Inmunología clínica, del Departamento de Medicina Experimental de la Facultad de Medicina de la UNAM ubicado en el Hospital General de México.

Se incluyeron niños hospitalizados con neumonía diagnosticada en forma clínica y que presenten uno o más de los siguientes síntomas: fiebre, tos, disnea, taquicardia, taquipnea, sudoración, dolor torácico, dificultad respiratoria; y/o un patrón radiográfico sugestivo de neumonía. Estas muestras se enviaron en forma periódica al laboratorio para su procesamiento.

Se realizó una evaluación clínica, se llenó una historia clínica y un formato especialmente diseñado para éste estudio en donde se registraron todos los datos clínicos del paciente incluyendo el estado de nutrición. Se inició tratamiento empírico para la neumonía.

Se tomó un lavado nasal para determinación de virus respiratorios mediante RT-PCR Anyplex Multiplex (RV16, RV7G01Y, DPO/TOCE Seegene) para 16 virus respiratorios y 6

bacterias causantes de neumonía mediante PCR multiplex (PneumoBacter ACE Detection, Seeplex). Se tomó una placa de tórax para documentar el tipo de infiltrado pulmonar.

#### ***Lavados nasales.-***

Los pacientes se ubicaron en posición semi sentada, sobre una camilla o sostenidos por la madre. Mediante una jeringa, se instiló 1 a 1.5 ml de suero salino estéril en una narina, mientras se inmovilizó 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 aspiró el fluido instilado. Este se colocó en un tubo que contiene medio viral. El mismo procedimiento se realizó en la narina opuesta. Una vez finalizado el lavado se agregó un estabilizador viral que contiene anfotericina B 2.5 mg/mL, penicilina G 10,000 UI/mL, sulfato de estreptomina 50,000 Mg/mL y albúmina bovina al 0.5%. Se cerró el tubo con una tapa rosca, se agitó varias veces para mezclar la muestra con el estabilizador y se depositó en un recipiente con hielo para su transporte al refrigerador y su envío al laboratorio.

#### ***Detección de virus respiratorios por RT-PCR Anyplex multiplex***

Las muestras 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,C, Bocavirus, y Enterovirus.

El material genético viral (RNA /DNA) de las muestras obtenidas se obtuvo empleando el kit de extracción GeneAll (Seegene). 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 específicos marcados con diferentes fluorocromos específicos para c/u de los virus, finalizada la reacción se reveló empleando el sistema de PCR en tiempo Real CFX96 (Bio-Rad) utilizando el software de análisis MoDx.

La prueba RV16 Detection de (V1.1) es un ensayo cualitativo in vitro para la detección de virus respiratorios en muestras de aspirados nasofaríngeos, hisopados nasofaríngeos y lavados bronquio-alveolares de pacientes sintomáticos.

La prueba Anyplex II RV16 (V1.1) consiste en dos reacciones de PCR (set A y set B).

El Set A es un ensayo multiplex que permite la amplificación simultánea del ácido nucleico objeto de 8 virus respiratorios.

El Set B es un ensayo multiplex que permite la amplificación simultánea del ácido nucleico objetivo de 8 virus respiratorios.

Set A	Set B
Influenza A (Flu A)	Virus sincitial respiratorio A (RSV A)
Influenza B (Flu B)	Virus sincitial respiratorio B (RSV B)
Adenovirus humano (Adv)	Metapneumovirus (MPV)
Parainfluenza 1 (PIV1)	Coronavirus 229E (229E)
Parainfluenza 2 (PIV2)	Coronavirus NL63 (NL63)
Parainfluenza 3 (PIV3)	Coronavirus OC43 (OC43)
Parainfluenza 4 (PIV4)	Bocavirus 1/2/3/4 (HBoV)
Rinovirus A/B/C (HRV A/B/C)	Enterovirus (HEV)

Flu A: Los primers detectan todos los subtipos del virus de influenza A, incluyendo el subtipo H5N1, el cual ocasiona gripa aviar altamente contagiosa y el nuevo subtipo de influenza A (H1N1) de origen porcino que fue detectado por primera vez en abril del 2009.

AdV: Los primers están diseñados para detectar la mayoría de los tipos B, C y E y algunos tipos de A, D Y F de adenovirus humanos.

HEV: los primers están diseñados para detectar todos los tipos A, B y algunos C, D de Enterovirus humanos.

### ***Detección de bacterias causantes de neumonía por PCR multiplex***

Los lavados nasales que se procesaron en el laboratorio de Infectología del Departamento de Medicina Experimental de la UNAM para virus respiratorios, también fueron procesados para la búsqueda de bacterias mediante PCR multiplex con el kit PneumoBacter ACE Detection (Seeplex) que detecta *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis* y *Mycoplasma pneumoniae*. Una vez que fué extraído el material genético de los lavados nasales, las bacterias se detectaron empleando el método de DPO PCR multiplex. Utilizando un PCR multiplex se amplificaron las regiones bacterianas de interés. Se reveló con un gel de agarosa y la banda que se desarrolló se consideró positiva para el patógeno bacteriano.

## **RESULTADOS**

Se estudiaron 43 pacientes hospitalizados con diagnóstico de Neumonía en el área de Pediatría del Hospital General de México, los cuales contaban con los siguientes datos demográficos, clínicos y factores de riesgo.

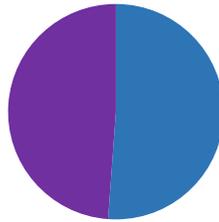
**Tabla 1. Características sociodemográficas y factores de riesgo para neumonía.**

<b><u>VARIABLE</u></b>	<b><u>RESULTADO</u></b>
<b>SEXO</b>	MACULINO 51% FEMENINO 49%
<b>EDAD</b>	1-60 MESES MEDIA 19 MESES
<b>PESO</b>	3.4-21 KG MEDIA 10.5 KG
<b>TALLA</b>	50-116 CM MEDIA 78 CM
<b>NIVEL SOCIOECONOMICO</b>	BAJO 90.6% MEDIO 9,3%
<b>DESNUTRICION</b>	PRESENTE 32.5% AUSENTE 67.4%
<b>ESQUEMA DE VACUNACION</b>	COMPLETO 60.4% INCOMPLETO 39.5%
<b>TABAQUISMO PASIVO</b>	POSITIVO 27.9% NEGATIVO 72.1%
<b>ASISTENCIA A GUARDERIA</b>	SI 20.9% NO 79%
<b>LACTANCIA MATERNA</b>	MATERNA 19% FORMULA 30.9% MIXTA 50%

De los 43 pacientes ingresados en el estudio el 51% corresponde al sexo masculino y el 49% al femenino (Grafica 1), siendo el rango de edad de 1 a 60 meses con un promedio de edad de 19 meses. El peso y talla promedio son de 10.5 kg y 78 cm. Un 90.6% pertenece a un nivel socioeconomico bajo, así como un 32.5% presenta desnutrición (Grafica 2). El 60.4% cuenta con un esquema de vacunación completo y un 27.9% presenta antecedente de tabaquismo pasivo.

□

### SEXO

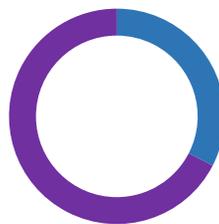


■ Hombres ■ Mujeres

**Grafica 1. Sexo de niños hospitalizados con neumonía**

□

### DESNUTRICION

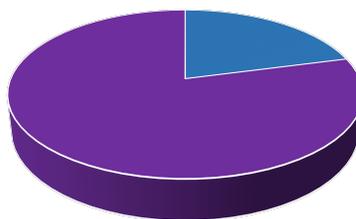


■ Si ■ No

**Grafica 2. Presencia de desnutrición en niños hospitalizados con neumonía**

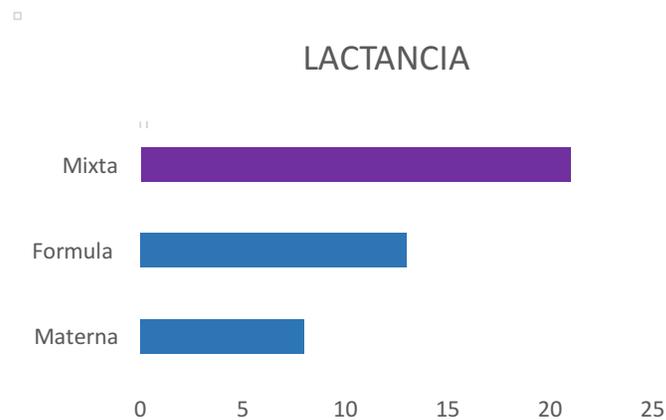
□

### ASISTENCIA A GUARDERIA



■ Si ■ No

**Grafica 3. Asistencia a la guardería de niños hospitalizados con neumonía**

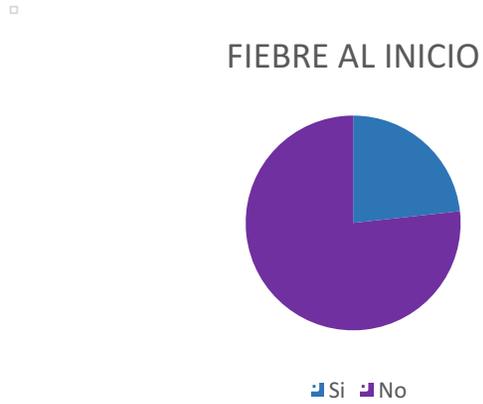


**Grafica 4. Tipo de Lactancia en niños con neumonía**

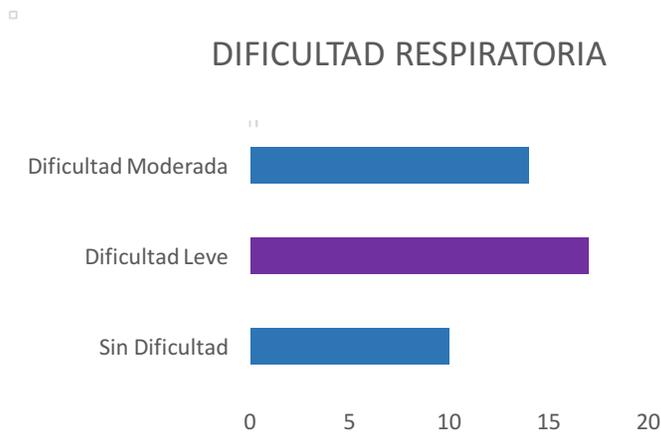
**Tabla 2. Características clínicas de niños hospitalizados con neumonía**

VARIABLE	RESULTADO
FIEBRE AL INICIO (TEMP A 38.3º)	SI 23.2% NO 76.7%
ESTERTORES AL INICIO	SI 67.44% NO 32.5%
DIFICULTAD RESPIRATORIA	SIN DIFICULTAD 24.3% DIFICULTAD LEVE 41.4% DIFICULTAD MODERADA 34.1%
SATURACION DE OXIGENO	MAYOR A 90% 9.7% MENOR A 90% 90.2%

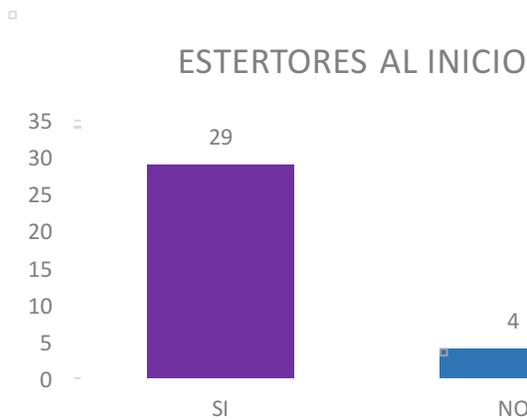
En cuanto a las características clínicas evaluadas en los pacientes, un 76.7% presentaron fiebre (Grafica 5) y 67.4% estertores al inicio del cuadro (Grafica 7). Un 75.6% de los niños presentaron dificultad respiratoria de los cuales un 41.4% se catalogo como leve y un 34.1% como moderada (Grafica 6). Se realizo la toma de saturación de oxigeno la cual en un 90.7% de los pacientes fue menor al 90% (Grafica 8).



**Grafica 5. Fiebre al inicio del cuadro en pacientes hospitalizados con neumonía**

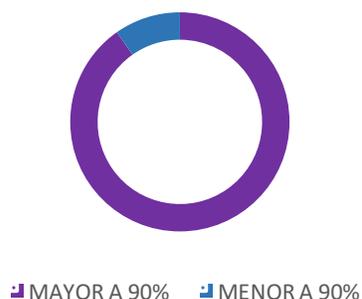


**Grafica 6. Dificultad respiratoria en pacientes hospitalizados con neumonía**



**Grafica 7. Estertores al inicio del cuadro en pacientes hospitalizados con neumonía**

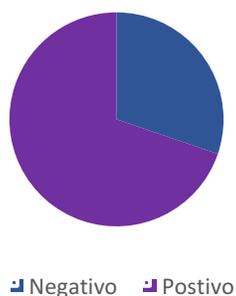
### SATURACION DE O2



**Grafica 8. Saturación de O2 en pacientes hospitalizados con neumonía**

Se procesó la RT-PCR Anyplex Multiplex en los 43 pacientes hospitalizados, reportándose positiva en 69.7% y negativa en un 30.3% (Grafica 9). Se realizaron 44 detecciones de virus, siendo el Rinovirus el más prevalente en un 19.5%, seguido por el Virus sincitial respiratorio y el Adenovirus en un 15.2% respectivamente (Tabla 3). Se encontró que en un 36.6% de los pacientes presentaron coinfección.

### VIRUS

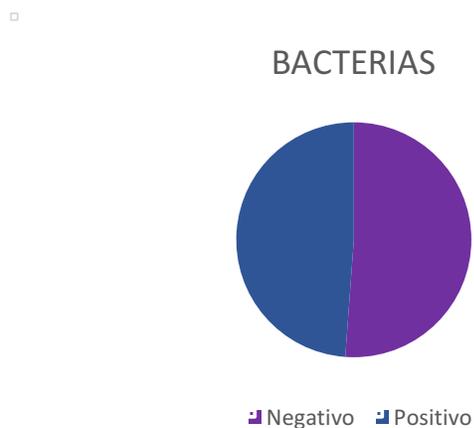


**Grafica 9. RT-PCR Anyplex Multiplex en niños hospitalizados con neumonía**

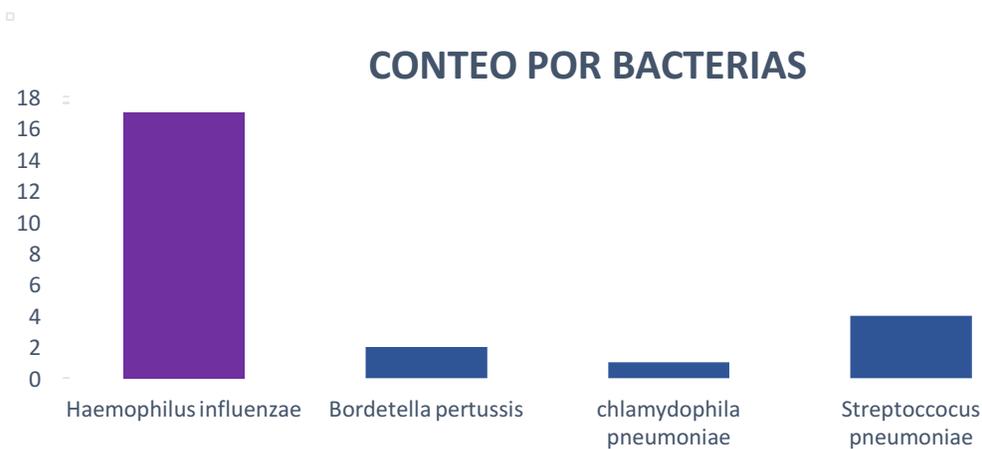
**Tabla 3. Número de casos positivos por virus en niños hospitalizados con neumonía**

<u>VIRUS</u>	<u>NUMERO</u>	<u>PORCENTAJE</u>
RINOVIRUS	9	20.4%
VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO	7	15.9%
ADENOVIRUS	7	15.9%
METAPNEUMOVIRUS	6	13.6%
PARAINFLUENZA 1,3 Y 4	6	13.6%
INFLUENZA AY B	4	9%
CORONAVIRUS OC43, NL63 Y 229E	4	9%
ENTEROVIRUS	1	2.2%

La búsqueda de bacterias se realizó mediante PCR multiplex, reportándose positiva en un 48.8% de los pacientes (Grafica 10), siendo Haemophilus influenzae no tipificable la bacteria mas prevalente en un 72.7% de los pacientes (Grafica 11).

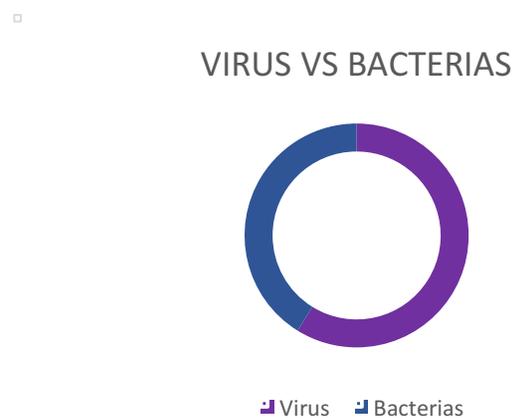


**Grafica 10. PCR multiplex en niños hospitalizados con neumonía**



**Grafica 11. Número de casos positivos por bacterias en niños hospitalizados con neumonía**

De los 43 pacientes incluidos en el estudio, el 83.8% fueron positivos para alguna de las pruebas, mientras que un 16.2% fueron negativos tanto para virus como para bacterias. De estos pacientes 34.8% se reportaron con coinfección por virus y bacterias, así como 34.8% reportaron solo infección por virus y solo un 13.9% positivos solo para bacterias. Se realizó una comparación entre las pruebas positivas para virus y las pruebas positivas para bacterias, encontrándose un 69.7% de pacientes hospitalizados con neumonía positivos para virus contra un 48.8% de pacientes con prueba positiva para bacterias (Grafica 12).



**Grafica 12. Comparativo Virus vs Bacterias en pacientes hospitalizados con neumonía**

## DISCUSIÓN

De las 43 muestras recolectadas de niños menores de 5 años con Neumonía, la detección viral fue positiva en 69.70% de los pacientes, demostrando una mayor prevalencia sobre la detección de bacterias la cual se reportó positiva en un 48.80% de los pacientes hospitalizados. Por orden de frecuencia los virus detectados fueron HRV 20.4%, VSR A y B 15.9%, Adenovirus 15.9 %, Metapneumovirus 13.6%, Parainfluenza 1, 3 y 4 13.6%, Influenza A y B 9%, Coronavirus 9% y Enterovirus 2.2%. Los virus que se reportan en la literatura asociados a neumonía son VSR, adenovirus e influenza; como se puede ver en el estudio realizado en 11 hospitales de Mexico del cual forman parte nuestra población de pacientes, donde los virus detectados con mayor frecuencia fueron los tipos de VSR A y B (23.7%), enterovirus / rinovirus (16.5%), metaneumovirus (5.7%), tipos de PIV 1-4 (5,5%), y los tipos de virus de influenza A y B (3,6%). En contraste en éste estudio se encontró HRV en primer lugar, seguido del VSR y el Adenovirus.

Los rinovirus humanos (HRV) se consideraron históricamente patógenos de las vías respiratorias superiores. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que causan infecciones en el tracto respiratorio inferior. En el estudio Rudi et al <sup>(20)</sup>, de un total de 452 muestras estudiadas, los ácidos nucleicos de HRV se detectaron en 172 (38,1%), los diagnósticos de alta más frecuentes fueron neumonía (35,2%), bronquiolitis (32,4%) y bronquitis (12,4%). El quince por ciento de los pacientes requirieron ingreso en unidades de cuidados intensivos. Los resultados obtenidos en este estudio demostraron la asociación entre HRV y las hospitalizaciones de niños causadas por infecciones en el tracto respiratorio inferior.

Dentro de las características clínicas al inicio del cuadro cabe destacar la presencia de fiebre la cual se reportó en un 76.4% de los pacientes, así como la auscultación de estertores en un 67.4%. La presencia de dificultad respiratoria acompañada de saturación de oxígeno menor a 90% esta asociada en un 90% de los cuadros de neumonía en niños hospitalizados.

Por lo cual la presencia de dichos síntomas debe seguirse considerando como parte fundamental para el diagnóstico clínico del cuadro de neumonía. En el estudio de Tran et al <sup>(21)</sup>, los niños con infecciones por HRV único presentaron una tasa de hipoxia significativamente mayor que los infectados con el virus sincitial respiratorio o el virus de la parainfluenza, además de mayor tasa de retracción del tórax que el virus de parainfluenza y mayor tasa de sibilancias que la influenza A.

Si bien un 79% de los pacientes incluidos en el estudio no asisten a guardería (Grafica 3), en el 21% de los pacientes que si asiste se reportaron pruebas positivas para virus o bacterias en un 77.7%, con lo cual se muestra una relación entre la asistencia a guardería y las infecciones del tracto respiratorio inferior.

En cuanto a la lactancia materna, solo un 19.9% fueron alimentados con leche materna exclusiva (Grafica 4), sin embargo de los pacientes que solo recibieron alimentación con formula, un 84.6% se encontraron con pruebas positivas para detección tanto de virus como bacterias con lo que se demuestra que la falta de lactancia materna se encuentra asociada a cuadros de neumonía.

Solo un 27.9% de los pacientes incluidos en el estudio cuenta con antecedente de exposición al humo de tabaco, pero es importante destacar que un 83.3% de los pacientes con antecedente de tabaquismo pasivo se reportan positivos para la infección ya sea por virus o bacterias.

## CONCLUSION

Sin duda, en pacientes hospitalizados y con factores de riesgo de desarrollar enfermedad más severa, es necesario encontrar el agente causal, no sólo para enfocar correctamente el manejo, sino para también evitar la transmisión de enfermedades y el uso excesivo de antibióticos por lo que las técnicas moleculares han permitido reevaluar el papel de los virus respiratorios como agentes causales de NAC en el niño, destacan por su sencillez y versatilidad las pruebas de PCR multiplex que pueden llegar a identificar más de 10 patógenos virales en pocas horas y las cuales en un futuro cercano serán un método diagnóstico etiológico útil y accesible.

En éste estudio se detectaron virus en el 69.7% de los niños menores de 5 años con neumonía hospitalizados en el Servicio de Pediatría; en 48.8% bacterias. Un 34.8% de los pacientes presentaron coinfección por virus y bacterias. Por lo que es importante en el manejo inicial tratar de definir con base en las características clínicas y de laboratorio si es necesario el uso de antibióticos. El evitar el uso inadecuado de antibióticos puede contribuir a la disminución de la resistencia bacteriana.

En éste estudio a diferencia de estudios reportados previamente, rinovirus fue el agente viral detectado más frecuentemente.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1.- Martin A, Moreno D, Alfayate S, Couceiro J.A, Garcia M.L, Korta J, Martinez M.I, Muñoz C. (2012). Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas. *Anales de Pediatría* 76 (162,) E1-E18
- 2.- Moëne K. (2013). Neumonias adquiridas en la comunidad en niños: Diagnóstico por imágenes. *Rev. Med, Clin. Condes* 24, 27-35.
- 3.- Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N. Engl. J. Med.* 2003;349:1341-48
- 4.- Morales Olga, Durango H, Gonzalez Y. (2013). Etiología de las neumonias adquiridas en comunidad en la población infantil. *Neumol Pediatr* 8, 53-65.
- 5.- Macias Mercedes y Comité de infecciones respiratorias de la sociedad latinoamericana de infectología pediátrica. *Revista de enfermedades infecciosas en pediatría* XXIV(94): 1-
- 6.- Inostroza E, Pinto Ricardo. (2017). Nuevos virus respiratorios en pediatría. *Rev. Med, Clin. Condes* 28 (1), 83-89.
- 7.- Inostroza E, Pinto Ricardo. (2017). Neumonía por agentes atípicos en niños. *Rev. Med, Clin. Condes* 28 (1), 90-96.
- 8.- Pedraza-Bernal A. M., Rodríguez-Martínez, C. E., & Acuña-Cordero, R. (2015). Predictors of severe disease in a hospitalized population of children with acute viral lower respiratory tract infections. *Journal of Medical Virology*, 88(5), 754–759
- 9.- Reducción de la mortalidad en la niñez, nota descriptiva N° 178, 2012. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs178/es/>
- 10.- Rosete DP, Cabello C, Manjarrez ME. Patogenia de las infecciones respiratorias por

virus. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2012; 15: 239-254

11.- Calvo-Rey C, Casas-Flechab I, Sánchez-Mateosa MF. Papel del rinovirus en las infecciones respiratorias en niños hospitalizados. Anales de pediatría (Barc) 2006; 65: 205-

12.- Vega-Briceño LE, Potin M, Ferres M, Sánchez I. Características clínicas y epidemiológicas de la infección por virus parainfluenza en niños hospitalizados. Rev Chil Infectol 2007; 24: 377-83.

13.- Zamorano J, Budnik I. Manifestaciones clínicas de la infección por virus influenza en niños inmunocompetentes. Neumol Pediatr 2009; 4: 14-8.

14.- Heikkinen, T. (2016). Respiratory viruses and children. Journal of Infection, 72, S29–S33.doi:10.1016/j.jinf.2016.04.019

15.- Weiser JN, Austrian R. Effect of pneumococcal polysaccharide vaccine on nonbacteremic pneumococcal pneumonia. Clin Infect Dis 2007; 44: 1139-40.

16.- Balboa de Paz F RFJ, Blázquez Gamero D. Neumonía estafilocócica. Staphylococcus aureus pneumonia. Acta Pediatr Esp 2008; 66: 111-5.

17.- Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections and their sequelae. Adv Exp Med Biol 2008; 609: 29-42.

18.- Spooner V, Barker J, Tulloch S et al. "Clinical signs and risk factors associated with pneumonia in children admitted to Goroka Hospital, Papua New Guinea" J. Trop Pediatr. 1989;35:295-300

19.-Leventhal J. Clinical predictors of pneumonia as guide to ordering chest

roentgenograms Clin Pediatr. 1982;21:730-734

20.- Rudi, J. M., Molina, F., Díaz, R., Bonet, V., Ortellao, L., Cantarutti, D., ... Kuszniez, G. (2015). The role of rhinovirus in children hospitalized for acute respiratory disease, Santa Fe, Argentina. *Journal of Medical Virology*, 87(12), 2027–2032.doi:10.1002/jmv.24266

21.- TRAN, D. N., TRINH, Q. D., PHAM, N. T. K., PHAM, T. M. H., HA, M. T., NGUYEN, T. Q. N., ... USHIJIMA, H. (2015). Human rhinovirus infections in hospitalized children: clinical, epidemiological and virological features. *Epidemiology and Infection*, 144(02), 346–354.doi:10.1017/s0950268815000953

22.- Wong-Chew R.M, García-León M. L, Noyola D.E, Perez Gonzalez L.F, Gaitan Meza J, Vilaseñor-Sierra A, ... Santos-Preciado J.I. (2017). Respiratory viruses detected in Mexican children younger than 5 years old with community-acquired pneumonia: a national multicenter study. *International Journal of Infectious Diseases*, 62, 32–38.

23.- Úbeda Sansano M.I, Murcia J, Asensi M.T y Grupo de Vías Respiratorias. Neumonía adquirida en la comunidad. (2017). *El pediatra de Atención Primaria y la Neumonía. Protocolo del GVR (publicación P-GVR-8)*. Disponible en: <http://www.respirar.org/index.php/grupo-vias-respiratorias/protocolos>

Gaunt ER, Hardie A, Claas ECJ et al. Epidemiology and Clinical Presentations of the four Human Coronaviruses 229E, HKU1, NL63 and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol* 2010;48:2940-2947.

25.-Debiaggi M, Canducci F, Ceresola ER et al. The role of infections and coinfections with newly identified and emerging respiratory viruses in children. *Virology Journal* 2012;9:247.