



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

Asociación del comportamiento del paciente
pediátrico basado en la "Puntuación Clínica
Respiratoria" con la presencia de virus respiratorios
al ingreso a Urgencias del Hospital Infantil de México
Federico Gómez

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

URGENCIAS PEDIÁTRICAS

P R E S E N T A:

DRA. LOURDES ANAID DÍAZ ESTRADA



TUTORES:
DR. VÍCTOR BALTAZAR OLIVAR LÓPEZ
DR. RICARDO GIL GUEVARA



Ciudad de México, Febrero 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

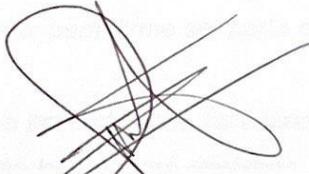
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

Dr. Sabelio Moreno Espinosa
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO


Dr. Víctor Baltazar Olivares López
JEFE DE SERVICIO URGENCIAS PEDIÁTRICAS
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ


Dr. Ricardo Gil Guevara
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE URGENCIAS PEDIÁTRICAS
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos, quiénes han estado presentes en esta y todas mis aventuras, las personas que me han dado su apoyo, su amor incondicional, gracias a ellos por tomarme de la mano hasta el final y nunca soltarme. Gracias a ellos a quiénes les debo toda mi vida.

A mis maestros en esta carrera, cada uno de ellos fueron y serán un gran ejemplo a seguir, gracias por su apoyo profesional y personal, por su dedicación, por su enseñanza, por cada reto, por transmitirme sus conocimientos, porque gracias a ellos he aprendido a ser mejor médico, pero sobretodo mejor persona.

A mis amigos, sin ellos no podría haber sobrevivido a esta aventura llamada residencia, por estar conmigo en las buenas, en las malas y en las peores, por los desvelos, por las risas, gracias por permitirme ser parte de este sueño.

En especial, gracias a todos mis pacientes que se cruzaron en mi camino, gracias a todos ellos porque son y serán los mejores maestros, los mejores seres de luz, por enseñarme que ni la peor enfermedad derrota a un gran corazón.

¡Gracias!

INDICE

Antecedentes.....	7
Marco teórico.....	8
Planteamiento del problema.....	10
Pregunta de investigación.....	11
Justificación.....	11
Hipótesis.....	11
Objetivos del estudio.....	11
Material y métodos.....	12
Descripción de las variables.....	13
Plan de análisis estadístico.	18
Resultados.....	19
Discusión.....	24
Conclusión.....	25
Cronograma de actividades.....	25
Referencias bibliográficas.....	26
Limitaciones del estudio.....	27
Anexos.....	28

Introducción

Las infecciones agudas de vías respiratorias son la primera causa de enfermedad en nuestro país y a su vez el primer motivo de consulta, entre el 80 – 90% la causa es viral (ENSANUD 2012), siendo el virus sincitial respiratorio en primer lugar. (2) Estos agentes presentan comportamientos diferentes, por lo que es importante identificarlos de acuerdo a su gravedad con escalas de evaluación clínica objetivas.

Material y métodos

Estudio observacional descriptivo transversal, se incluyeron niños de 1 mes a 17 años 11 meses, que ingresan al servicio de Urgencias en el Hospital Infantil de México, con fiebre y síntomas respiratorios en el período de octubre 2021 a marzo 2022.

Resultados

Se incluyeron 792 pacientes, a los cuales se les tomó una muestra nasofaríngea para detección de virus mediante un panel viral NxTAG Luminex de 18 virus y 3 bacterias; 449 fueron masculinos (56.7%), con una mediana de 5 años (min 0, max 18). Los virus respiratorios más frecuentes: Rinovirus/enterovirus 250, (31.6%), virus sincitial respiratorio tipo B 126 casos (16%), metapneumovirus 62 casos (7.8%); 16.5% de las muestras presentaron coinfección con 2 o más virus. El VSR B se asocia significativamente ($p < 0.001$) con la Puntuación Clínica Respiratoria, pero no para coinfecciones ($p > 0.452$). El VSR tipo B se asoció con la necesidad de utilización de cánulas de alto flujo al ingreso ($p < 0.001$).

Conclusiones

Encontramos que tener VSR B tendrá posibilidades de presentar valores altos en la puntuación clínica respiratoria, y tiempo de estancia hospitalaria por lo menos 5 días en UTIP. La presencia de coinfección se presenta en casos de letalidad, pero no encontramos una asociación estadísticamente significativa para la puntuación clínica respiratoria.

Asociación del comportamiento del paciente pediátrico basado en la “Puntuación Clínica Respiratoria” con la presencia de virus respiratorios al ingreso a Urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez

INTRODUCCION

Las infecciones agudas de vías respiratorias son la primera causa de enfermedad en nuestro país y a su vez el primer motivo de consulta. De acuerdo con el INEGI se presentaron 1 057 casos de infecciones respiratorias agudas (IRAS) en menores de 5 años para el año 2020; la neumonía se presenta como la causa de mortalidad más importante con el 94.2% de los casos registrados, seguida de la bronquitis y bronquiolitis agudas con 5.1%. A pesar de la disminución de casos gracias a la vacunación, siguen siendo la principal causa de morbimortalidad a nivel global sobre todo en países en vías de desarrollo. La neumonía es responsable de aproximadamente 1,4 a 1,8 millones de casos mortales en niños menores de cinco años en todo el mundo (1). En México, entre el 80 – 90% la causa es viral (ENSANUD 2012), siendo el virus Sincitial Respiratorio en primer lugar. De acuerdo con la literatura en Latino América se dice que a la edad de 2 años cerca del 90% de ellos ya se habrá infectado por este virus (2) otros como rinovirus, adenovirus, influenza también son responsables de estas infecciones.

Estos agentes presentan comportamientos diferentes, por lo que es importante identificarlos de acuerdo con su gravedad con escalas de evaluación clínica. El objetivo de este estudio es determinar el comportamiento clínico con la escala respiratoria pediátrica en asociación con la presencia de diferentes especies de virus respiratorios, su coinfección y comorbilidades. El conocimiento que nos brinda nuestra investigación puede dar pie a cambios en la planificación de estrategias de prevención, infraestructura y una mayor comprensión de los patrones de morbimortalidad de estos agentes.

ANTECEDENTES

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), las infecciones de las vías respiratorias inferiores son la cuarta causa de mortalidad a nivel mundial, mientras que para los países en vías de desarrollo se encuentra en segundo lugar con un total de 740, 180 muertes en menores de 5 años para el 2019, representando el 22% de todas las muertes a esta edad.

En América Latina, los estudios epidemiológicos de virus respiratorios se iniciaron a finales de los años ochenta tras la introducción del diagnóstico rápido por inmunofluorescencia para confirmar casos, derivado de esto se realizaron varios estudios con importantes datos epidemiológicos, estacionalidad, factores de riesgo y presentación clínica de la enfermedad, en Argentina, Chile, Uruguay y Brasil antes del año 2000. (2)

Desde algunos años, se sabe que el conocer la etiología de una infección respiratoria permitiría a los médicos facilitar el manejo de estos pacientes reduciendo la indicación de otras pruebas de diagnóstico y el uso de antibióticos; a su vez se podría reducir la incertidumbre del médico, la ansiedad de los pacientes y sus familiares a conocer la causa de su enfermedad (3). Es por esto que los primeros estudios tenían como objetivo identificar los virus más frecuentes, usando el cultivo viral, considerándose como el método estándar de oro para detectar virus respiratorios, sin embargo, era complejo, costoso, con obtención de resultados a largo plazo, además de requerirse una experiencia especializada, lo que dio pie a que se crearan métodos de detección rápida de antígenos que identificaban solamente un agente viral.

Actualmente existen los ensayos moleculares multiplex, se basan en la detección de ácidos nucleicos virales, brindan resultados rápidos con alta sensibilidad y especificidad, llegando a identificar hasta 20 tipos de virus y 4 bacterias (4). La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) permite la detección de múltiples virus a la vez y se considera más confiable y conveniente que los cultivos virales. A su vez, existen métodos más nuevos, como la reacción en cadena de la polimerasa multiplex y la

secuenciación de próxima generación que están produciendo resultados más precisos y rápidos para identificar estos organismos. (5). Entre los virus más frecuentemente detectados se encuentran virus sincitial respiratorio, influenza tipo A y tipo B, parainfluenza (tipos 1, 2, y 3) y adenovirus (6).

MARCO TEÓRICO

En el 2004, Noyola y colaboradores, determinaron la contribución de las infecciones virales en niños hospitalizados con infecciones respiratorias inferiores en el estado de San Luis Potosí, obteniendo un total de 285 pacientes menores de 15 años, a quienes se les realizó un hisopado nasal para la identificación de virus a través de ensayos de inmunofluorescencia directa, de estas muestras 125 (47.2%) resultaron positivas. Incluyen menores de 1 año que son los más susceptibles a hospitalización y a presentar bronquiolitis. Los virus que fueron identificados incluyeron virus sincitial respiratorio (VSR) en 107 (85,6%), influenza en 9 (7,2%) y parainfluenza tipo 3 en 9 (7,2%). Noyola y cols se apoyaron con radiografía de tórax, relacionándose con la especie de virus (7), sabiendo que los resultados de estudios de imagen son operadores dependientes, lo que puede sesgar los resultados.

En el estado de Sonora (Cano y cols, 2010) llevaron a cabo la identificación de virus respiratorios en pacientes menores de 2 años edad. Se recolectaron 161 muestras, identificándose al virus sincitial respiratorio en el 87%, influenza A (8.4%), adenovirus (2.5%), utilizándose el paquete de inmunofluorescencia directa. (8) Este estudio únicamente arroja la frecuencia de estos virus y su descripción estacional. En el universo de esta población quedan excluidos un grupo importante de pacientes pediátricos que también son afectados por estos virus.

Para el 2010 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, Wong Chew y cols describieron la características clínicas y frecuencia de virus respiratorios siendo un hospital de tercer nivel, se recolectaron 986 muestras nasofaríngeas en un período de 2 años, se analizaron por medio de inmunofluorescencia indirecta (IFI), 138 (14%) fueron

positivas, con VSR como el principal agente asociado a neumonía y bronquiolitis en menores de 3 años, sólo un caso de coinfección y 11 muertes (8%), tres de ellas por adenovirus. (9) Cabe mencionar la importancia del análisis por medio de alguna escala para la clasificación de gravedad que no fue realizada en este estudio.

Cebey-López y colaboradores publicaron en 2016 un estudio realizado como parte de un multicéntrico en España que incluye 13 hospitales terciarios españoles de la red GENDRES (Genetic, vitamin D and Respiratory infections Research) quienes correlacionaron la presencia de una coinfección viral con el fenotipo clínico en niños que fueron admitidos con infecciones respiratorias agudas, utilizando reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR), con un total de 97 pacientes, este estudio fue comparado contra una cohorte independiente recopilada en el Reino Unido. (10) Concluyeron que los virus no se correlacionaban con ningún marcador de severidad, pero sí una sobreinfección bacteriana con mayor tiempo de estancia hospitalaria, admisión a la unidad de terapia intensiva, puntajes altos en la escala de evaluación clínica y requerimiento de oxígeno. Es probable que exista un sesgo de selección ya que los pacientes considerados con infección bacteriana eran únicamente por criterio médico.

En México se realizó un estudio multicéntrico en el año 2017 por Wong Chew y cols, cuyo objetivo fue identificar los virus respiratorios causantes de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en menores de 5 años, con un total de 1404 pacientes con un diagnóstico radiológico de NAC en 11 hospitales del país. Se realizaron hisopados nasales procesados con dos tipos de paneles virales tipo multiplex mediante reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR), de todas las muestras examinadas encontraron 81.6% positivas para virus, encabezando la lista el VSR tipo A y B (23.7%), seguidos de rinovirus/enterovirus (16.6%), metapneumovirus (5.75%), parainfluenza tipos 1 – 4 (5.5%), influenza tipo A y B (3.6%), adenovirus (2.2%). A su vez encontraron coinfecciones con dos o más virus presentes en 22.1% del total. Encontraron factores de riesgo asociados a presentar NAC como lo es uso de biomasa para cocinar, asistir a guardería, ausencia de lactancia y la propia coinfección, no obstante, no mencionan alguna estratificación de la gravedad. (11)

Respecto a las escalas para evaluar la dificultad respiratoria, existen numerosas de ellas, 40 aproximadamente (12). Es sabido que secundario a la dificultad para determinar la gravedad en crisis asmática, se desarrollaron otras puntuaciones para su valoración, a pesar de ello, sólo se enfocan en edades preescolares como el Índice Pulmonar o el Score Pulmonar. La Puntuación Clínica Respiratoria (CRS, por sus siglas en inglés) es una escala que se creó y probó por primera vez en un país de ingresos altos en más de 300 pacientes entre 1 y 18 años que acudieron un servicio de urgencias con síntomas sugerentes de enfermedad respiratoria o asma. Si bien, esta escala no ha sido validada, ha sido utilizada en un hospital de tercer nivel en un país en vías de desarrollo (13), concluyeron que un valor de CRS > 3 presentó una sensibilidad y especificidad para predecir el resultado de 94% (IC 95% 79,8-99,3) y 40% (IC 95% 35-45), respectivamente, con una razón de probabilidad positiva de 1,6 (IC95% 1,31-1,98) y valor predictivo negativo del 94% (95% CI 81-98). Además, esta escala permite utilizar parámetros independientemente del tipo de afección respiratoria que presenten los pacientes (asma, bronquiolitis, neumonía, croup, etc) es así que tiene características similares con nuestro universo estudiado.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el país existen publicaciones acerca de la prevalencia, comportamiento clínico, así como asociación de coinfecciones entre diversas especies de virus respiratorios. En algunos casos se requieren intervenciones avanzadas como lo es la ventilación mecánica invasiva y no invasiva, uso de más medicamentos y otro tipo de insumos para su seguimiento, además de requerir largo tiempo de estancia hospitalaria lo que genera grandes costos en los sistemas de salud. Es necesario contar con evidencia que asocie una escala de gravedad con las diferentes etiologías, para categorizar a los pacientes, tomar decisiones terapéuticas y conocer sus desenlaces.

El Hospital Infantil de México Federico Gómez no cuenta con estadísticas que relacionen la gravedad de la presentación clínica de virus respiratorios al ingreso a urgencias.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la asociación entre la “Puntuación Clínica Respiratoria” con la presencia de diferentes especies de virus respiratorios en el servicio de urgencias pediátricas del hospital infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACION

El Hospital Infantil de México es un centro de referencia a nivel nacional que atiende patologías pediátricas, por lo que los resultados de este estudio pueden aportar conocimientos para la reestructuración de protocolos clínicos, cambios de la infraestructura e insumos terapéuticos en el área de infectología y el cuidado del paciente pediátrico críticamente enfermo.

HIPOTESIS

- La presencia de metapneumovirus, parainfluenza y virus sincitial respiratorio tendrá una asociación con mayor gravedad en la puntuación clínica respiratoria.

OBJETIVOS

General

Determinar la asociación entre la puntuación clínica respiratoria con la presencia de diferentes especies de virus respiratorios aislados al ingreso del servicio de urgencias pediátricas del Hospital Infantil de México durante octubre de 2021 a marzo de 2022.

Secundarios

- Correlacionar las especies de virus respiratorios con la necesidad de ventilación mecánica invasiva o no.
- Asociar la relación entre uno o más virus respiratorios.
- Determinar la asociación entre las diferentes especies de virus y las comorbilidades.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio: Observacional descriptivo transversal

Población:

- **Universo:** Niños de 1 mes de edad a 17 años 11 meses
- **Tamaño de muestra:** por conveniencia, pacientes pediátricos con fiebre, signos y síntomas respiratorios que ingresan al servicio de Urgencias en el Hospital Infantil de México, en el período de octubre 2021 a marzo 2022.
- **Muestreo:** No probabilístico por inclusión consecutiva

Criterios de inclusión:

- Niños de 1 mes a 17 años 11 meses de edad, que ingresan al servicio de Urgencias en el Hospital Infantil de México, en el período de octubre 2021 a marzo 2022.
- Niños con fiebre y síntomas respiratorios (TABLA 1)

Criterios de no inclusión

- Niños que no presentan fiebre ni sin síntomas respiratorios

Criterios de exclusión:

- Muestra insuficiente para panel viral

Recursos materiales

- Ordenador portátil (1 computadora)
- Hoja de recolección de datos
- 1 impresora láser
- Hojas tamaño carta

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Se tomaron las muestras de secreción naso y orofaríngea con un hisopo específico para cada región, depositándose de forma inmediata en un medio de transporte conservándose en refrigeración a -4°C por menos de 24 horas para posteriormente realizarse el análisis de panel viral, en el servicio de biología molecular del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Las muestras se procesaron mediante el panel viral

NxTAG Luminex, una prueba cualitativa que detecta ácidos nucleicos extraídos de muestras de hisopos de varios virus respiratorios y algunas bacterias por medio de una reacción en cadena de polimerasa transcriptasa reversa múltiple. Para la recolección de información se contó con una hoja de captura de datos electrónica incluyendo género de paciente, edad, comorbilidad, resultado de panel viral, tipo de dispositivo de oxigenación requerido y su duración, gravedad de la dificultad respiratoria con la escala de puntuación clínica respiratoria, estancia en terapia intensiva y tiempo de estancia intrahospitalaria, dichos datos se obtuvieron del expediente electrónico.

DESCRIPCION DE VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE DIMENSION
Género	Caracteres sexuales secundarios de las pacientes registradas en el expediente.	Masculino Femenino	Cualitativa Nominal Dicotómica	0.- Femenino 1.- Masculino
Edad cronológica	Tiempo en años que han transcurrido desde el nacimiento hasta la valoración del paciente.	Tiempo en años que presenta el paciente al momento del ingreso a la unidad de urgencias	Cuantitativa Discreta	Años
Estancia en Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica	Tiempo en días que permanece en el hospital.	Tiempo en días que el paciente permanece en el hospital desde su ingreso en urgencias.	Cuantitativa Continua	Más de 5 días y menos de 5 días
ADENOVIRUS	Virus no encapsulados de ADN bicatenario de la familia de virus Adenoviridae	Medición cualitativa mediante PCR-RT de adenovirus tomada de muestra nasofaríngea al ingreso del paciente a urgencias.	Cualitativa policotómica	Presente / Ausente

BOCAVIRUS	Virus de ADN del género Bocaparvovirus de la familia de virus Parvoviridae	Medición cualitativa mediante PCR-RT de bocavirus tomada de muestra nasofaringea al ingreso del paciente a urgencias.	Cualitativa policotómica	Presente / Ausente
CORONAVIRUS 229E	Virus ARN monocatenario positivos perteneciente a la familia Coronaviridae subgrupo 229E	Medición cualitativa mediante PCR-RT de coronavirus tipo 229E tomada de muestra nasofaringea al ingreso del paciente a urgencias.	Cualitativa policotómica	Presente / Ausente
CORONAVIRUS OC 43	Virus ARN monocatenario positivos perteneciente a la familia Coronaviridae subgrupo OC43	Medición cualitativa mediante PCR-RT de coronavirus tipo OC43 tomada de muestra nasofaringea al ingreso del paciente a urgencias.	Cualitativa policotómica	Presente / Ausente
CORONAVIRUS NL63	Virus ARN monocatenario positivos perteneciente a la familia Coronaviridae subgrupo NL63	Medición cualitativa mediante PCR-RT de coronavirus tipo NL63 tomada de muestra nasofaringea al ingreso del paciente a urgencias.	Cualitativa policotómica	Presente / Ausente
CORONAVIRUS HKU1	Virus ARN monocatenario positivos perteneciente a la familia Coronaviridae subgrupo HKU1	Medición cualitativa mediante PCR-RT de coronavirus tipo HKU1 tomada de muestra nasofaringea al ingreso del paciente a urgencias.	Cualitativa policotómica	Presente / Ausente
RINOVIRUS/ENTEROVIRUS	Virus de ARN de cadena simple de la familia Picornaviridae.	Medición cualitativa mediante PCR-RT de rinovirus /enterovirus tomada de muestra nasofaringea al ingreso del paciente a urgencias.	Cualitativa policotómica	Presente / Ausente

INFLUENZA TIPO A	Virus de ARN de la familia Orthomyxoviridae tipo A	Medición cualitativa mediante PCR-RT de virus de la influenza tipo A tomada de muestra nasofaringea al ingreso del paciente a urgencias.	Cualitativa policotómica	Presente / Ausente
INFLUENZA A H1.	Virus de ARN de la familia Orthomyxoviridae tipo A H1	Medición cualitativa mediante PCR-RT de virus de la influenza tipo H1 tomada de muestra nasofaringea al ingreso del paciente a urgencias.	Cualitativa policotómica	Presente / Ausente
INFLUENZA A H3	Virus de ARN de la familia Orthomyxoviridae tipo H3	Medición cualitativa mediante PCR-RT de virus de la influenza tipo H3 tomada de muestra nasofaringea al ingreso del paciente a urgencias.	Cualitativa policotómica	Presente / Ausente
INFLUENZA_B	Virus de ARN de la familia Orthomyxoviridae.tipo A tipo B	Medición cualitativa mediante PCR-RT de virus de la influenza tipo B tomada de muestra nasofaringea al ingreso del paciente a urgencias.	Cualitativa policotómica	Presente / Ausente
METAPNEUMOVIRUS	virus de ARN monocatenario de sentido negativo de la familia Pneumoviridae.	Medición cualitativa mediante PCR-RT de metapneumovirus tomada de muestra nasofaringea al ingreso del paciente a urgencias.	Cualitativa policotómica	Presente / Ausente
PARAINFLUENZA PIV1	Virus de ARN de polaridad negativa de la familia de Paramyxoviridae tipo 1	Medición cualitativa mediante PCR-RT de Parainfluenza tipo 1 tomada de muestra nasofaringea al	Cualitativa policotómica	Presente / Ausente

		ingreso del paciente a urgencias.		
PARAINFLUENZA PIV2	Virus de ARN de polaridad negativa de la familia de Paramyxoviridae tipo 2	Medición cualitativa mediante PCR-RT de Parainfluenza tipo 2 tomada de muestra nasofaringea al ingreso del paciente a urgencias.	Cualitativa policotómica	Presente / Ausente
PARAINFLUENZA PIV3	Virus de ARN de polaridad negativa de la familia de Paramyxoviridae tipo 3	Medición cualitativa mediante PCR-RT de Parainfluenza tipo 3 tomada de muestra nasofaringea al ingreso del paciente a urgencias.	Cualitativa policotómica	Presente / Ausente
PARAINFLUENZA HPIV4	Virus de ARN de polaridad negativa de la familia de Paramyxoviridae tipo 4	Medición cualitativa mediante PCR-RT de Parainfluenza tipo 4 tomada de muestra nasofaringea al ingreso del paciente a urgencias.	Cualitativa policotómica	Presente / Ausente
VIRUS SINCIAL RESPIRATORIO A	virus de cadena simple de ARN en sentido negativo de la familia de los paramixovirus tipo A	Medición cualitativa mediante PCR-RT de virus sincial respiratorio tipo A adenovirus tomada de muestra nasofaringea al ingreso del paciente a urgencias.	Cualitativa policotómica	Presente / Ausente
VIRUS SINCIAL RESPIRATORIO B	virus de cadena simple de ARN en sentido negativo de la familia de los paramixovirus tipo B	Medición cualitativa mediante PCR-RT de virus sincial respiratorio tipo B tomada de muestra nasofaringea al ingreso del paciente a urgencias.	Cualitativa policotómica	Presente / Ausente

MYCOPLASMA PNEUMONIAE	Bacteria muy pequeña de la clase Mollicutes	Medición cualitativa mediante PCR-RT de Mycoplasma Pneumoniae tomada de muestra nasofaringea al ingreso del paciente a urgencias.	Cualitativa policotómica	Presente / Ausente
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE	bacteria intracelular obligada de la familia Chlamydiaceae		Cualitativa policotómica	Presente / Ausente
LEGIONELLA PNEUMOPHILA	Bacteria gram negativa de la familia Legionellaceae		Cualitativa policotómica	Presente / Ausente
Comorbilidad	Patología preexistente en el paciente a la infección por Covid 19	Neurológica, Cardiológica, Gastrointestinal, Neumológica, Endocrinológica, Hematooncológica	Cualitativa policotómica	Presente/Ausente
Puntuación clínica respiratoria	Escala que evalúa la gravedad de la dificultad respiratoria en leve, moderada o grave	Leve Moderado Grave	Cuantitativa continua	1 – 3 leve 4 – 7 moderado 8 – 12 grave
Dispositivo oxigenación	Dispositivo de oxigenación adicional colocado en el paciente	Puntas nasales, mascarilla con reservorio, puntas de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva, ventilación mecánica invasiva.	Cualitativa politómica	Presente/Ausente
Lugar de destino	Espacio físico al que se traslada el paciente.	Espacio físico del hospital en donde permanece el paciente durante su hospitalización.	Cualitativa nominal	1. Hospital 2. UTIP 3. Domicilio

RT-PCR para SARS-CoV2	Reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa que detecta ARN de SARS-CoV2 y se realiza por medio de hisopado nasofaríngeo.	Prueba PCR realizada mediante hisopado nasofaríngeo que mide los genes Orf-1ab y proteína N del virus SARS-CoV2	Cuantitativa discreta	CT
------------------------------	--	---	-----------------------	----

ASPECTOS ETICOS

El presente protocolo se apega a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente acerca de investigación en seres humanos.

RIESGOS DE LA INVESTIGACION

De acuerdo con lo establecido en el reglamento y conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, título II, capítulo I, artículo 17, el estudio se considera de riesgo mínimo. Se realizó la descripción y análisis de los datos de forma grupal y no de forma individual, por lo que se respetó el derecho de confidencialidad.

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Análisis Descriptivo

Se realizó un análisis descriptivo de la población para obtener las medidas de tendencia central y dispersión en variables cualitativas con frecuencias y porcentajes; cuantitativas por mediana y rangos mínimo y máximo.

Análisis inferencial

Se utilizó el programa IBM SPSS Statistics Subscription, se emplearon medidas de tendencia central (mediana y media) para determinar la distribución de la muestra, prueba de Kolmogorov–Smirnov para establecer la normalidad de esa distribución. Debido a que se obtuvo una distribución asimétrica, se emplearon pruebas no paramétricas con U de Mann-Whitney para la representación de las medidas de

resumen, considerando el nivel de significación estadística con $p < 0.05$. Respecto a las variables cualitativas categóricas, sus valores se expresaron en porcentajes.

En el caso de variables cualitativas contra cuantitativas realizamos una asociación lineal para aquellas que presentaron asociaciones estadísticamente significativas.

RESULTADOS

Se incluyeron 792 pacientes con síntomas respiratorios en el servicio de Urgencias Pediátricas de Hospital Infantil de México Federico Gómez, a los cuales se les tomó una muestra nasofaríngea para detección de virus mediante un panel viral de 18 virus y 3 bacterias. Del total, 449 fueron masculinos (56.7%), el rango de edad de 0 a 17 años 11 meses, con una mediana de 5 años (min 0, max 18). Las comorbilidades más encontradas fueron aquellos que presentaron más de una enfermedad (16.7%), enfermedad hemato-oncológica (13%) y neurológicas (8.8%). (Tabla 1 y 2). Se presentaron tres defunciones, femenina de 18 años con leucemia linfoblástica aguda con adenovirus y rinovirus/enterovirus; femenina de 7 años con tumoración intracraneal y rinovirus/enterovirus; femenina de 5 meses cardiópata con parainfluenza tipo 3; las tres pacientes presentaron valores mayores de 6 en la puntuación clínica respiratoria, que si bien estos agentes virales fueron aislados, no podemos atribuir la causa de defunción a su presencia, sino la existencia de otros factores asociados como su estado de inmunocompromiso.

Tabla 1 Caracterización sociodemográfica de población estudiada

Característica	N =791	Porcentaje		
<i>Sexo</i>	Femenino	341	43.2	
	Masculino	448	56.8	
<i>Edad (Años)</i>	Mediana (Intercuartil)	5 (8)		
<i>Panel viral</i>	Positivo	507	64.1	
	Negativo	284	35.9	
<i>Comorbilidades</i>	Presentes	558	70.5	
	Sano	233	29.4	
	No reportado	3	0.4	
<i>Dispositivo de oxígeno al ingreso</i>	Ninguno	523	66.1	
	Puntas nasales	110	13.9	
	Mascarilla reservorio	135	17.1	
	Cánula nasal de alto flujo	4	0.5	
	Ventilación no invasiva	7	0.9	
	Ventilación invasiva	10	1.3	
	No reportado	2	0.25	
	<i>Manejo</i>	Ambulatorio	493	62.3
		Hospitalización	264	33.4
	<i>UCI</i>		28	3.5
<i>Defunción</i>		1	0.4	

Tabla 2. Frecuencia de comorbilidades

Comorbilidad	N = 791	Porcentaje
Múltiples (Sindromáticos)	132	16.7
Hemato-Onco	102	13
Neuropatías	70	8.8
Enf. Inmunoalergicas	69	8.7
Otras	10	1.3
Cardiopatías	42	5.3
Enf. Quirúrgicas	32	4.0
Neumopatías	40	5.1
Nefropatías	22	2.8
Gastropatías	25	3.2
Enf. Reumatológicas	16	2.0
Endocrinopatías	20	2.5

Los virus respiratorios más frecuentes: Rinovirus/enterovirus 250, (31.6%, virus sincitial respiratorio tipo B 126 casos (16%), metapneumovirus 62 casos (7.8%), parainfluenza tipo 3 con 60 casos (7.6%), influenza AH3 38 casos (4.8%). De todos los paneles virales, 36% resultaron positivos a un tipo de agente exclusivo; 16.5% de las muestras presentaron coinfección con 2 o más virus (ejemplo: rinovirus/enterovirus + metapneumovirus + virus sincicial respiratorio), en dos casos se presentaron coinfección de 4 agentes: bocavirus, rinovirus/Enterovirus, parainfluenza y SARS-cov2, mientras que en el segundo: influenza A, influenza AH3, parainfluenza tipo 2 y SARS-cov2. De las coinfecciones el rinovirus/enterovirus fue el agente que se presentó con mayor frecuencia. Debido a cuestiones de pandemia también se reportó la presencia de SARS-coV2 en 164 pacientes, de ellos únicamente 13 mostraron una coinfección con otro agente viral. (Tabla 3)

Al hacer un análisis de la asociación entre la presencia del virus y de la puntuación obtuvimos que el VSR tipo B tiene una asociación significativa ($p 0.001$) por lo que se realizó adicionalmente una regresión lineal simple en la que se encontró también correlación. Mientras que no fue así para las coinfecciones ($p 0.452$). Se analizaron las asociaciones de VSR tipo B, PIV 3, rinovirus/enterovirus y metapneumovirus por ser los más frecuentes y tener una frecuencia más alta en las variables de gravedad, pero ninguno de estos presentó una asociación estadísticamente significativa a la puntuación clínica respiratoria. (Tabla 4) El VSR tipo B se asoció con la necesidad de utilización de cánulas de alto flujo al ingreso ($p 0.001$).

Tabla 3. Distribución de virus respiratorios respecto a la población estudiada

Virus Respiratorio	Frecuencia	Porcentaje
Rinovirus/Enterovirus	250	31.6
Virus sincitial Respiratorio B	126	16
Metapneumovirus	62	7.8
Parainfluenza tipo 3	60	7.6
Influenza AH3	38	4.8
Influenza A	35	4.4
Adenovirus	30	3.8
Bocavirus	24	3.03
Virus sincitial Respiratorio A	18	2.3
Coronavirus 229E	12	1.52
Parainfluenza tipo 4	4	0.5
Coronavirus NL63	2	0.25
Influenza B	1	0.13

Tabla 4. Relación especie de virus con la Puntuación Clínica Respiratoria.

GRADOS PUNTUACION CLINICA RESPIRATORIA	VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO (VSR)			PARAINFLUENZA 3 (PIV3)			RINOVIRUS/ ENTEROVIRUS			METAPNEUMOVIR US			COINFECCIONES		
	NUM	%	p*	NUM	%	p*	NUM	%	p*	NUM	%	p*	NUM	%	p*
0	63	50	>0.001	38	63.3	0.810	152	60.8	0.109	36	58.1	0.187	82	62.6	0.452
1	6	4.8		2	3.3		8	3.2		1	1.6		2	1.5	
2	3	2.3		7	11		12	4.8		5	8.1		10	7.6	
3	2	1.6		0	0		2	0.8		1	1.6		1	0.8	
4	10	7.9		3	5		16	6.4		3	4.8		9	6.9	
5	8	6.3		4	6.7		11	4.4		2	3.2		5	3.8	
6	14	11		2	3.3		17	6.8		4	6.5		7	5.3	
7	6	4.8		1	1.7		14	5.6		2	3.2		4	3.1	
8	7	5.6		2	3.3		11	4.4		3	4.8		8	6.1	
9	4	3.2		0	0		4	1.6		2	3.2		2	1.5	
10	2	1.6		0	0		3	1.2		3	4.8		1	0.8	
11	1	0.8		1	1.7		0	0		0	0		0	0	
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					

*Se realizó análisis estadístico por medio de la U de Mann Whitney y se consideró significativa un $p < 0.05$

NUM= número; VSR= virus sincitial respiratorio; PIV3= parainfluenza 3

En relación con el tiempo de estancia en UTIP obtuvimos que la presencia de VSR B tiene una asociación estadísticamente significativa para permanecer en una unidad de

terapia intensiva pediátrica más de 5 días. Cabe mencionar que todos los pacientes en quienes se corroboró una infección por virus respiratorios requirieron ventilación mecánica invasiva en 27 de los casos y no invasiva en 23 de los casos. (Tabla 5 y 6)

Tabla 5. Relación tiempo de estancia hospitalaria en UTIP y virus respiratorios.

	DIAS DE ESTANCIA EN UTIP		p*
	MENOS DE 5 DIAS	MAS DE 5 DIAS	
	Núm	Núm	
VSR B	3	8	<0.001
PIV3	3	2	0.810
RINO/ENTERO	11	2	0.109
META	2	1	0.187
COINFECC	1	3	0.452
*Se realizó análisis estadístico por medio de la U de Mann Whitney y se consideró significativa un $p < 0.05$			
VSR B= virus sincitial respiratorio tipo B; PIV3= parainfluenza 3; RINO/ENTERO= rinovirus/enterovirus; META= metaneumovirus; COINFECC= coinfección entre dos o más virus			

Tabla 6. Asociación entre dispositivos de oxigenación al ingreso y virus respiratorios.

DISPOSITIVO DE OXIGENACION	VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO (VSR)			PARAINFLUENZA 3 (PIV3)			RINOVIRUS/ ENTEROVIRUS			METAPNEUMOVIRUS			COINFECCIONES		
	NUM	%	P*	NUM	%	P*	NUM	%	P*	NUM	%	P*	NUM	%	P*
CANULA NASAL DE ALTO FLUJO	3	2.4	0.001	0	0	0.566	2	0.8	0.428	0	0	0.559	2	0.8	0.102
VENTILACION MECANICA INVASIVA	4	3.2	0.036	3	5.0	0.007	3	1.2	0.913	0	0	0.354	1	0.8	0.316
VENTILACION MECANICA NO INVASIVA	0	0	0.248	0	0	0.447	2	0.8	0.862	0	0	0.439	0	0	0.407
*Se realizó análisis estadístico por medio de la U de Mann Whitney y se consideró significativa un $p < 0.05$															
NUM= número; VSR= virus sincitial respiratorio; PIV3= parainfluenza 3															

DISCUSIÓN

De acuerdo a nuestros resultados, el uso de la Puntuación Clínica Respiratoria no está asociada con la gravedad de una infección respiratoria aguda, así como el tiempo de estancia intrahospitalaria y la necesidad de requerir un soporte ventilatorio avanzado. Únicamente VSR tipo B se relacionó con puntuaciones más altas de la escala al igual que otros estudios como Cebey López en España. La detección de varios virus con este tipo de paneles virales cada vez es más frecuente en nuestro entorno, sin embargo, aún no existe la importancia clínica de estos hallazgos.

En San Luis Potosí, Sonora y Ciudad de México se encontraron un total de 47%, 44% y 14% de paneles virales positivos respectivamente a diferencia de nosotros 36%. En cuanto a la frecuencia de virus, los primeros cinco agentes de nuestro estudio fueron rinovirus/enterovirus, VSR tipo B, metapneumovirus, parainfluenza tipo 3 e influenza AH3; pudiendo observar que no encabeza la lista VSR tipo A como se encontró en el estudio multicéntrico realizado por Wong Chew del 2017, ni el VSR tipo B de acuerdo a Noyola en 2007. ^(7, 8, 9)

Wong Chew y cols en 2010, recolectaron 986 muestras nasofaríngeas en un período de 2 años, a diferencia de nuestro estudio que se recolectaron 784 muestras en un período de 6 meses, con un 14% de resultados positivos, con VSR B como el principal agente asociado a neumonía y bronquiolitis en menores de 3 años, sólo un caso de coinfección y 11 muertes (8%), mientras que en nuestro estudio sólo se reportó un caso de mortalidad. ⁽⁹⁾

De acuerdo a la literatura revisada, en el estudio de Cebey y López ⁽¹⁰⁾ (2016), no encontraron ninguna correlación con algún marcador de severidad, mientras que al contrario nosotros encontramos correlación de puntajes altos en la Puntuación Clínica Respiratoria con la presencia de VSR tipo B, así como uso de cánulas de alto flujo y mayor estancia en terapia intensiva.

CONCLUSIONES

La gravedad y el comportamiento de una infección respiratoria aguda que requirió hospitalización en niños no se correlacionó con la presencia de uno o más virus. Se necesitan estudios futuros para investigar si virus particulares o coinfecciones de virus influyen en el riesgo de mayor estancia hospitalaria o requerimiento de soporte ventilatorio. Nos llama la atención que a pesar de realizar este estudio durante la segunda oleada de la pandemia por SARS-Cov2 fueron pocas las muestras en las que se detectó, pero la alta prevalencia de otros tipos de virus respiratorios sigue presente, tal vez debido a las características del genoma mexicano o de la propia idiosincrasia de cada paciente, estos patrones podrían repetirse o incluso cambiar en los próximos años.

Pudimos observar que el contar con una infección por VSR tipo B tendrá posibilidades de presentar valores altos en la puntuación clínica respiratoria, a su vez, presentarán tiempo de estancia hospitalaria por lo menos 5 días en UTIP.

La presencia de coinfecciones sí se presenta en casos de letalidad, sin embargo, no encontramos una asociación significativamente estadística para la puntuación clínica respiratoria.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	MESES													
	MAY 2021	JUN 2021	JUL 2021	AGO 2021	SEP 2021	OCT 2021	NOV 2021	DIC 2021	ENE 2022	FEB 2022	MAR 2022	ABR 2022	MAY 2022	JUN 2022
Antecedentes bibliográficos														
Planteamiento del problema														
Justificación														
Objetivos														
Hipótesis														
Identificación de variables														
Metodología														
Recolección de datos														
Análisis estadístico, resultados, conclusiones														

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Meskill, S.D., O'Bryant, S.C. (2020). Respiratory Virus Co-infection in Acute Respiratory Infections in Children. *Curr Infect Dis Rep* 22, 3. <https://doi.org/10.1007/s11908-020-0711-8>
2. Bardach, A., Rey-Ares, L., Cafferata, M. L., Cormick, G., Romano, M., Ruvinsky, S., & Savy, V. (2017). Systematic review and meta-analysis of respiratory syncytial virus infection epidemiology in Latin America. *Reviews in Medical Virology*, 24(2), 76–89. doi:10.1002/rmv.1775
3. Gill, P. J., Richardson, S. E., Ostrow, O., and Friedman, J. N. (2017). Testing for respiratory viruses in children: to swab or not to swab. *JAMA Pediatr.* 171, 798–804. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.0786
4. Esposito S, Mencacci A, Cenci E, Camilloni B, Silvestri E and Principi N (2019) Multiplex Platforms for the Identification of Respiratory Pathogens: Are They Useful in Pediatric Clinical Practice? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 9:196. doi: 10.3389/fcimb.2019.00196
5. Kumar N, Sharma S, Barua S, Tripathi BN, Rouse T. (2018) Virological and immunological outcomes of coinfections. *Clin Microbiol Rev.*;31(4):1–39.
6. Pavia AT. (2011) Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. *Clin Infect Dis*;52(Suppl 4):S284–9.
7. Noyola DE, Rodriguez-Moreno G, Sanchez-Alvarado J, Martinez-Wagner R, Ochoa-Zavala JR. (2004) Viral etiology of lower respiratory tract infections in hospitalized children in Mexico. *Pediatr Infect Dis J*;23(2):118–23.
8. Cano M, Espinoza A, Durazo M, Dórame R, Cano M. (2010) Infecciones por virus respiratorios en menores de 2 años atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son*; 27 (1): 4- 8
9. Wong-Chew RM, Farfán-Quiroz R, Sánchez-Huerta JL, Nava-Frías M, Casasola-Flores J, Santos-Preciado JI. (2010) Frecuencia de virus respiratorios y características clínicas de niños que acuden a un hospital en México. *Salud Publica Mex*;52:528-532.
10. Cebey-López M, Pardo-Seco J, Gómez-Carballea A, Martín-Torres N, Martín-Sánchez JM, Justicia-Grande A, et al. (2016) Bacteremia in Children Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infection. *PLoS ONE* 11(2): e0146599. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146599>

11. Wong-Chew, Miguel L. García-Leóna, Daniel E. Noyolab, Luis F. Perez Gonzalezc, Jesús Gaitan Mezad, Alberto Vilaseñor-Sierrae, Gerardo Martinez-Aguilarf, Victor Hugo Rivera-Nuñezg, Oscar A. Newton-Sánchezh, Verónica Firo-Reyesi, Carlos N. Del Río-Almendarezj, Alejandra Pamela González-Rodrígueza, Enrique R. Ortiz-Garcíak (2017) International Journal of Infectious Diseases 62, 32–38
12. Justicia Grande A., Martinon F. (2019) The ReSVinet Score for Bronchiolitis: A Scale for All Seasons. Am J Perinatol;36(suppl S2):S48–S53.
13. Nayani, Kanwal; Naeem, Rubaba; Munir, Owais; Naseer, Naureen; Feroze, Asher; Brown, Nick; Mian, Asad I. (2018). The clinical respiratory score predicts paediatric critical care disposition in children with respiratory distress presenting to the emergency department. BMC Pediatrics, 18(1), 339–. doi:10.1186/s12887-018-1317-2

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Es un estudio con muestreo por inclusión consecutiva en un lapso de 6 meses, no siendo de tipo aleatorizado. Sin embargo, es el primer estudio en México donde se incluyen paciente de 1 mes hasta los 17 años 11 meses de edad, así como asociación a una escala respiratoria para gravedad. A su vez, el panel viral con el que contamos no diferencia la presencia de rinovirus/enterovirus siendo este el primer agente reportado es nuestro estudio que podría sobreestimar alguno de los virus detectados.

ANEXO 1.

Tabla 1. Signos de dificultad respiratoria

Retracción esternal
Aleteo nasal
Tiraje intercostal
Tiraje subcostal

ANEXO 2.



HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

PROTOCOLO: Asociación del comportamiento del paciente pediátrico basado en la "Puntuación Clínica Respiratoria" con la presencia de virus respiratorios al ingreso a Urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez"



Nombre: _____ **Edad:** _____ meses **Registro:** _____

Fecha Ingreso Urgencias: _____ **Fecha Egreso Urgencias** _____ **Fecha Egreso Hospital** _____

Diagnóstico de base: _____ (especificar)

Diagnóstico de Ingreso: _____

Destino: _____

- 1 IVA superiores (otitis, rinofaringitis, faringitis, faringoamigdalitis, sinusitis)
- 2 Neumonía
- 3 Neumonía complicada
- 4 Asma
- 5 Bronquiolitis
- 6 Otro (especificar) _____

- 1 Hospital
- 2 Terapia Intensiva
- 3 UCIN
- 4 Traslado
- 5 Domicilio
- 6 Defunción

Puntaje Escala de gravedad: _____ puntos (leve <3, moderada 4–7, grave 8–12)

Evaluación	Puntaje 0	Puntaje 1	Puntaje 2
Frecuencia respiratoria	Edad 1-5 años: <30 rpm Edad > 5 años: <20rpm	Edad 1-5 años: 30-40 Edad > 5 años: 20-30	Edad 1-5 años: > 40 Edad > 5 años: > 30
Auscultación	Buen movimiento de aire, sibilancias espiratorias dispersas o estertores crepitantes aislados	Disminución en entrada de aire, sibilancias o estertores inspiratorios y espiratorios	Disminución o ausencia de ruidos respiratorios, sibilancias o estertores crepitantes intensos o espiración prolongada marcada
Uso de músculos accesorios	Uso leve o nulo de los músculos accesorios. Retracciones leves o nulas o aleteo nasal al inspirar	Retracciones intercostales moderadas, uso leve a moderado de los músculos accesorios, aleteo nasal	Retracciones intercostales y subesternales graves, aleteo nasal
Estado mental	Normal a levemente irritable	Irritable, agitado, inquieto	Letárgico
SpO2 aire ambiente	> 95%	90–95%	<90%
Coloración	Normal	Pálido a normal	Cianótico

Dispositivo de Oxigenación

Inicial: _____ Días: _____

Segundo dispositivo: _____ días: _____ Tercero: _____ días: _____

1 Ninguno

4 Cánula nasal de alto flujo

2 Puntas nasales simples

5 Ventilación Mecánica No Invasiva

3 Mascarilla reservori

6 Ventilación Mecánica Invasiva

Resultado Panel Viral: Negativo: _____ Positivo: _____ (especificar)

1: _____ Señal Calculada: _____ Punto de corte: _____

2: _____ Señal Calculada: _____ Punto de corte: _____

3: _____ Señal Calculada: _____ Punto de corte: _____

Elaborado por: _____