



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

COMPORTAMIENTO EPIDEMIOLOGICO DE LOS VIRUS
RESPIRATORIOS ASOCIADOS A INFECCION
RESPIRATORIA INFERIOR, EN UNA
TEMPORADA INVERNAL POST COVID-19

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA PEDIATRICA

P R E S E N T A:

Edson Erwin Bernal Pérez

Tutores:

Dra. Martha J. Avilés Robles



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJAS DE FIRMAS

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DIRECTORA DE TESIS:

DRA MARTHA J. AVILÉS ROBLES
JEFA DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIAS

A Dios y a la vida por permitirme desarrollar este objetivo anhelado en mi carrera profesional.

Al grupo de adscritos del departamento de infectología por haberme aceptado en el proceso de selección, y por su apoyo constante en el desarrollo del mismo.

A la Dra. Martha Avilés por aceptar ser mi tutora y por ser la persona que me ha brindado un apoyo académico invaluable en la ejecución de este trabajo.

A mi familia por apoyarme durante este proceso.

ÍNDICE

Antecedentes.....	5
Marco teórico	6
Planteamiento del problema.....	10
Preguntas de investigación.....	11
Justificación.....	12
Hipótesis.....	13
Objetivos.....	14
Métodos.....	15
Análisis estadístico.....	18
Descripción de variables.....	19
Resultados del estudio.....	21
Discusión.....	38
Conclusión.....	42
Cronograma de actividades.....	43
Referencias bibliográficas.....	44
Limitaciones del estudio.....	47

ANTECEDENTES

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son enfermedades respiratorias comunes en la infancia. Las infecciones respiratorias son la principal causa de morbilidad, hospitalización, muerte en niños y causa de pérdidas económicas para las familias y la sociedad. Los virus son los principales agentes infecciosos de IRA, entre los cuales se encuentra el virus sincitial respiratorio, rinovirus, metapneumovirus, parainfluenza, influenza, coronavirus humano, adenovirus y bocavirus siendo causantes de cerca del 70% de las IRAs. En menores de 5 años se ha descrito algunos virus respiratorios como agentes etiológicos de infecciones del tracto respiratorio inferior, dentro de los cuales se han encontrado que influenza, parainfluenza, adenovirus, y coronavirus son los patógenos virales más comúnmente responsables de infecciones del tracto respiratorio inferior (1) (2). Las infecciones respiratorias son la segunda causa más frecuente de consulta con el especialista (3)

Virus sincitial respiratorio es también un agente etiológico común de infección respiratoria inferior y la mayor causa de hospitalización en niños menores de 5 años (2) (3). Su carga está estimada en 33.1 millones de episodios, con cerca de 3.2 millones de hospitalizaciones y 59.600 muertes a nivel mundial en el 2010 (3).

Existe escasa información disponible en relación con la prevalencia, estacionalidad de los virus respiratorios, y los signos clínicos asociados con cada uno de ellos (3). Considerando a la administración regular de antibióticos debido al diagnóstico probabilístico y el impacto de los virus respiratorios en la población infantil, es importante implementar estrategias preventivas y terapéuticas eficaces para brindar un mejor manejo clínico y uso racional de los antibióticos (3).

MARCO TEORICO

Desde que la Organización Mundial de la Salud declaró la pandemia de COVID-19 el 11 de marzo del 2020, varias medidas restrictivas han sido introducidas globalmente para contener la diseminación del SARS-CoV-2 las cuales han ocasionado una reducción en la circulación de otros virus respiratorios, así como baja incidencia de infección respiratoria en la temporada fría (4) (5). Dentro de estas medidas estuvieron por ejemplo el aislamiento de casos conocidos, la cuarentena de sus contactos, cierre estatal e internacional de las fronteras para viajes no esenciales, viajeros mantenidos en cuarenta hotelera o domiciliaria durante 14 días, restricción de viajes y visitas locales a hospitales, residencias de ancianos y discapacitados, aplicación de medidas de distanciamiento físicas y sociales mediante la limitación de reuniones interiores y exteriores, reforzando el uso de lavado de manos, fomentando el uso de máscaras faciales, cancelación de clases presenciales en los colegios, así como emitiendo órdenes de estancia en casa, entre otras (5).

En el 2020 aumentó globalmente el número de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 y se reportó una reducción de 73-88% del número de niños en los servicios de emergencia consultando por enfermedad aguda en comparación con los años 2018 y 2019 (6). De otro lado se reportó en el Reino Unido e Irlanda consultas retrasadas hasta de 14 días, de niños con enfermedades críticas como la cetoacidosis diabética y malignidad; también se hizo evidente la presencia de menos niños que acudían a los servicios de emergencia con infecciones comunes como gastroenteritis, varicela, otitis media aguda, fiebre escarlatina y tos ferina (6); adicionalmente la iniciativa IRIS (Invasive respiratory Infection Surveillance) publicó datos de 26 países que demostraban que a principios del 2020 también hubo una reducción sostenida en las atenciones hospitalarias con enfermedades bacterianas invasivas debidas a *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenza*, en comparación con el año 2018 y 2019 (6).

Al mismo tiempo surgía la preocupación de la falta de estimulación inmune dada la exposición reducida a la circulación común de patógenos y que esto pudiera conducir a una disminución de la inmunidad en la población dando lugar a retrasos y más grandes picos cuando se levantaran las medidas de restricción (6).

Existía una estacionalidad predecible de los virus respiratorios en pediatría, con picos en invierno debido a enfermedades respiratorias como bronquiolitis, neumonía, entre otras. Se han identificado al menos nueve virus distintos como agentes causantes comunes de infecciones del tracto respiratorio. Virus de la Influenza, el coronavirus humano, y el virus sincitial respiratorio muestran claramente incidencias altas en los meses de invierno; por el contrario, el adenovirus, bocavirus, metapneumovirus humano y el rinovirus pueden detectarse durante todo el año. (7). La frecuencia de detección en el enterovirus aumenta en primavera y otoño, y el virus parainfluenza muestra un patrón específico de tipo de circulación estacional. El virus de la influenza y el virus sincitial respiratorio no comparten picos durante el mismo periodo, aunque ambos prevalecen en el invierno (7).

Mes	Junio	Julio	Ago.	Sep.	Oct.	Nov.	Dic.	Ene.	Feb.	Mar.	Abr.	Puede
virus de invierno						Virus de la gripe						
						HCoV						
						RSV						
Virus todo el año	Adenovirus/HBoV											
Específico del tipo	PIV3		PIV1									
Primavera	hMPV											
Fin de la primavera	rinovirus											
virus de verano	Enterovirus no rinovirus											

Fig.: 1: Tomado de: doi.org/10.1146/annurev-virology-012420-022445

Tras la aparición del COVID-19 a nivel global se entró en confinamiento a finales de marzo 2020, que es un periodo que coincide con el otoño del hemisferio sur en el cual las cifras de VSR, Influenza y bronquiolitis generalmente comienzan a aumentar; sin embargo, en septiembre 2020, se documentaron datos del hemisferio sur que demostraron grandes reducciones en las hospitalizaciones por VSR, Influenza y bronquiolitis durante el invierno de 2020 (6). En Australia occidental la detección de VSR e influenza mediante PCR (reacción en cadena de polimerasa) en niños menores de 16 años se redujo en un 98% y un 94% respectivamente en comparación con los 8 años anteriores (6). También hubo en ese mismo periodo abril a junio 2020 una reducción correspondiente a las hospitalizaciones por bronquiolitis (85.9%), la asistencia a urgencias por enfermedad respiratoria aguda (70.8%) y los ingresos en la UCIP (unidad de cuidado intensivo pediátrico) por bronquiolitis (89.1%) (6). El rinovirus continuó circulando a niveles anteriores a la pandemia de COVID 19 durante este periodo, que puede estar explicado por la ausencia de envoltura en el rinovirus por lo cual no es tan susceptible a las medidas como lavado de manos al compararlo con los virus con envoltura (SARS CoV 2, VSR, Influenza) (6).

Posteriormente la implementación a gran escala de campañas de vacunación, asociado a la flexibilización de las medidas de restricción contra COVID-19 que iniciaron a nivel mundial en la primavera de 2021, ocasionaron una reemergencia del Virus Sincitial Respiratorio en diferentes países incluidos los Estados Unidos, Francia, Japón, que puede estar relacionado probablemente como una consecuencia del gap inmunológico causado por la escasa circulación de virus respiratorios endémicos en invierno del 2020-2021 (4) (6-10).

Los virus respiratorios pueden ser transmitidos en secreciones respiratorias por diferentes vías como son el contacto físico directo, contacto con gotas o aerosoles, así mismo de manera indirecta mediante el contacto con superficies contaminadas u objetos (fómites) (5). Los mecanismos subyacentes a la naturaleza estacional de las infecciones virales respiratorias se han examinado y debatido durante muchos años. Los dos principales factores que contribuyen son los cambios en los parámetros ambientales y el

comportamiento humano (7). La temperatura y la humedad juegan un papel determinante en la estabilidad del virus respiratorio y las tasas de trasmisión (7) (9). Los factores ambientales afectan la susceptibilidad del huésped al modular los mecanismos de defensa de las vías respiratorias y afectan la viabilidad y transmisión de los virus respiratorios.

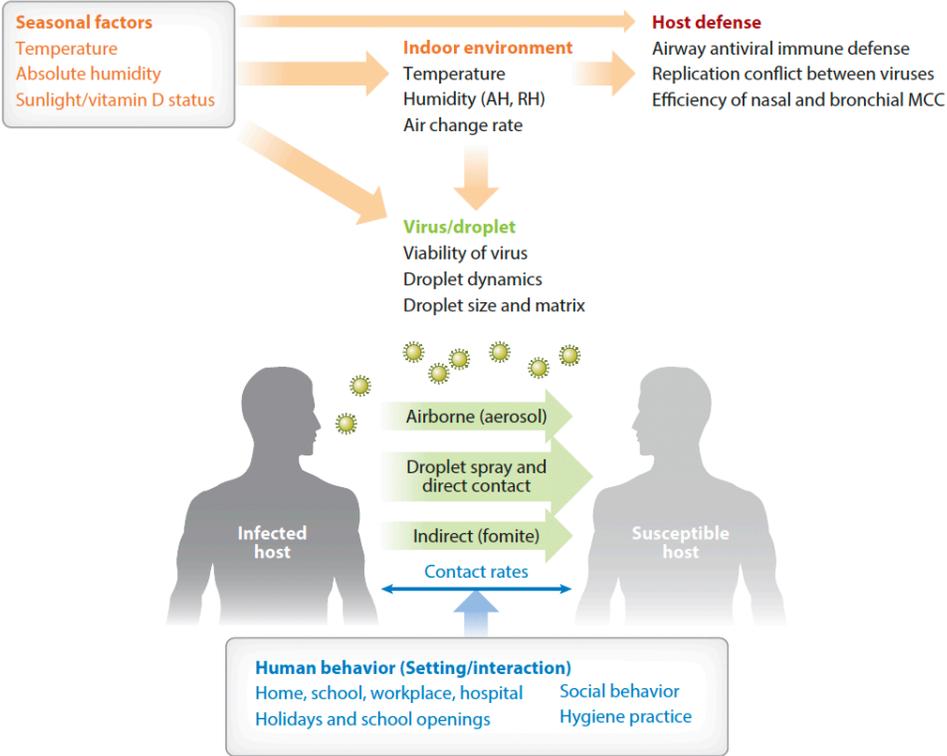


Fig.: 2: Tomado de: doi.org/10.1146/annurev-virology-012420-022445.
Abreviaturas: AH: humedad absoluta, MCC: aclaramiento mucociliar HR: humedad relativa.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las estrategias que ayudaron a mantenernos a salvo del COVID-19 (confinamiento, distanciamiento físico, uso de mascarillas, lavado de manos, etc.) también ayudaron a limitar la diseminación de otros virus. A medida que se levantaron las estrategias de prevención, incluyendo regreso a las escuelas y lugares de trabajo, se ha observado la tendencia del regreso de los virus respiratorios con mayor fuerza. Se ha descrito la brecha inmunológica (immunity gap) como una causa probable de este aumento anormal en número de casos, así como el comportamiento estacional inusual de los virus respiratorios como es el caso de la no circulación de influenza estacional en el 2020, retraso de 10 a 20 semanas en temporada de VSR en ambos hemisferios, y el hecho que la temporada estacional de influenza 2022-2023 en México se presentó de manera Inter estacional con una curva epidémica por arriba de las curvas epidémicas de las ultimas cinco temporadas observando una alta transmisión en las semanas epidemiológicas 44 a la 52, teniendo un pico adelantado en la semana epidemiológica 47-48.

Las infecciones del tracto respiratorio inferior, tales como neumonía y bronquiolitis son un problema de salud pública y son una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños menores de 5 años. La etiología de las infecciones del tracto respiratorio inferior son diversas y pueden variar según el género, edad, y la estación. Los virus respiratorios tienen un rol importante en la etiología de la infección del tracto respiratorio inferior. Sin embargo actualmente no es claro como la etiología viral y las características clínicas epidemiológicas cambiaron entre los niños hospitalizados con infección del tracto respiratorio inferior posterior a la pandemia por COVID-19.

PREGUNTAS DE INVESTIGACION

1. ¿Se modificaron las características epidemiológicas y clínicas de los virus respiratorios implicados en la etiología de la infección respiratoria inferior en los niños de 0 a 18 años, en el periodo post-pandemia de COVID-19?
2. ¿Las modificaciones pueden tener algún impacto en pacientes con infección del tracto respiratorio inferior sobre la necesidad de ventilación mecánica y/o mayor riesgo de complicaciones en algunas condiciones subyacentes?

JUSTIFICACION

Existen pocos estudios de cómo los patógenos respiratorios y sus características epidemiológicas y clínicas cambiaron posterior a la pandemia de COVID-19 en México y el mundo; particularmente los asociados a infecciones del tracto respiratorio inferior. Dado este posible cambio epidemiológico, es importante determinar si existieron estas modificaciones epidemiológicas y clínicas, en la prevalencia de los virus respiratorios implicados en la etiología de las infecciones respiratorias inferiores. Esta información, nos permitirá ejecutar estrategias de control epidemiológico y abordaje terapéutico, disminuyendo el riesgo de complicaciones y mitigando los desenlaces fatales.

HIPOTESIS

1. La frecuencia de los de los virus respiratorios y sus características clínicas epidemiológicas en infecciones del tracto respiratorio inferior han sido modificadas por las medidas restrictivas implementadas durante la pandemia de COVID-19; presentándose un adelanto de los picos respiratorios de influenza y virus sincitial respiratorio.
2. Como consecuencia de la brecha inmunológica, el virus sincitial respiratorio se presentará de forma más frecuente en niños mayores a 1 año de edad.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Describir la frecuencia y las características clínicas de las infecciones por virus respiratorios entre pacientes pediátricos, con infección respiratoria inferior atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Objetivos específicos

1. Describir y comparar el porcentaje de pacientes diagnósticos con ITRI de etiología viral en medio hospitalario versus ambulatorio.
2. Analizar el comportamiento de los virus respiratorios por grupos de edad.
3. Determinar si la condición subyacente o el tipo de virus respiratorio tiene relación con el riesgo de ventilación mecánica.

METODOS

Tipo de investigación: Observacional longitudinal

Enfoque de investigación: Cuantitativo

Nivel: descriptivo

Población y muestra

Población: Pacientes admitidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), un instituto de tercer nivel de complejidad en la atención de pacientes pediátricos en Ciudad de México, en el periodo comprendido entre octubre 2022 a febrero 2023.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes de 0 a 18 años, ambos géneros con infección del tracto respiratorio inferior la cual fue definida siguiendo las directrices emitidas por la OMS en el año 2014: (1) Al menos uno de los siguientes signos/síntomas: tos, expectoración, respiraciones cortas, auscultación pulmonar anormal (sibilancias, estertores, crepitantes), taquipnea, dolor torácico. (2) Al menos una de las siguientes manifestaciones de infección aguda: Fiebre confirmada (38°), diferencial anormal de leucocitos, leucocitosis (conteo mayor a 10.000/ml), o leucopenia (conteo menor a 4000/ml), y escalofríos.
2. Presentar un aislamiento respiratorio a uno o más virus en panel respiratorio realizado mediante técnica de biología molecular.

Criterios de exclusión:

Pacientes con información incompleta en el expediente.

Tamaño de la muestra: Muestreo por conveniencia de casos consecutivos durante el periodo de estudio, con diagnóstico de infección del tracto respiratorio inferior.

Técnica de recolección de datos:

Los datos demográficos y clínicos de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión durante el periodo de octubre 2022 a febrero 2023 fueron obtenidos de los expedientes electrónicos (sistema Hartmoni) así como expedientes físicos según correspondió el caso.

Instrumento: Los datos fueron consignados de manera programada en una base electrónica del programa STATA 14, previamente diseñada y estructurada acorde a los objetivos deseados, donde estaban representadas las variables categóricas (tipo de virus, sexo, admisión a unidad de cuidado intensivo, muerte), y variables continuas (edad, tiempo de estancia hospitalaria).

La identificación viral se realizó mediante el panel de virus respiratorios Luminex® NxTAG®, que es un ensayo aprobado por IVD (In Vitro Diagnostics) para la detección e identificación simultáneas de ácidos nucleicos de 18 virus y 3 patógenos bacterianos atípicos de muestras tomados en hisopados nasofaríngeos (adenovirus, bocavirus, coronavirus 229E, coronavirus OC43, coronavirus NL63, coronavirus HKU1, rinoenterovirus, influenza A, influenza A H1, influenza A H3, Influenza B, metapneumovirus, parainfluenza PIV1, parainfluenza PIV2, parainfluenza PIV3, parainfluenza HPIV4, VSR-A, VSR-B, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. Adicionalmente a los pacientes se les realizaba de manera separada PCR para SARS CoV 2.



Luminex® NxTAG®

Veriti 96 Well Thermal Cycler/
applied biosystems



El ácido nucleico extraído de 200 uL de muestra sin procesar con el extractor easyMAG® se agrega directamente a los reactivos de perlas liofilizadas preplacados, donde se produce RT-PCR multiplexada y la hibridación con las microesferas MagPlex-TAG dentro de un pozo de reacción sellado usando un Programa de ciclismo único. La adquisición de datos se realiza en el instrumento MAGPIX® que lee y clasifica los productos de reacción directamente desde el pozo sellado luego de la transferencia de la placa de ensayo desde el termociclador (Veriti 96 Well Thermal Cycler / applied biosystems)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS OBTENIDOS:

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central para caracterizar a la población estudiada. Para evaluar y analizar la asociación entre las variables cualitativas usamos prueba de Chi cuadrado de Pearson una prueba de bondad de ajuste, con intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Realizamos un análisis mediante la determinación de razón de momios (OR) utilizando una regresión logística para identificar los factores de riesgo para ventilación mecánica, ingreso a UTIP y mortalidad, con un nivel de confianza del 95 %. Se usó el programa estadístico STATA versión 14.0. Se asumió un nivel de significación estadística $p < 0.05$.

DESCRIPCION DE VARIABLES

Definición de las variables operativa de resultado

Nombre	Definición operativa	Tipo de variable
Coinfección viral	Presencia de dos o más aislamientos virales identificados por panel de virus respiratorio (PCR)	Cualitativa dicotómica.
Infección viral respiratoria grave	Cuadro respiratorio que ameritó soporte ventilatorio invasivo o no invasivo, con o sin estancia en unidad de cuidados intensivos.	Cualitativa dicotómica
Estacionalidad de virus respiratorios	Distribución y frecuencia que presentaron los 18 virus respiratorios que identifica el panel de virus respiratorios de nuestro laboratorio institucional en los 5 meses analizados 2022-2023.	Cualitativa nominal
Caracterización de síntomas de acuerdo con tipo de virus	Conjunto de signos y síntomas que presentó el paciente al momento de realizarse el panel de virus respiratorio	Cualitativa dicotómica
Defunción	Cese de las funciones vitales	Cualitativa dicotómica
Mortalidad	Número de defunciones en cierto grupo de personas en determinado período.	Cuantitativa discreta

Tipo de variable:

•Variables independientes:

Variables demográficas (edad y sexo)

•Variables dependientes o de resultado:

Coinfección viral, cuántos y cuáles fueron los aislamientos de virus respiratorios, uso de ventilación mecánica invasiva, muertes relacionadas

Escala de medición:

Escala nominal: Sexo: Masculino 1 Femenino 2, Hospitalización Si/No, ameritó estancia en UTIP Si/No, requirió oxígeno Si /No, el paciente falleció Si/No, Coinfección Si/No, presentó fiebre Si/No, presentó tos Si/No, presentó congestión nasal Si/No, presentó rinorrea Si/No, presentó producción secreción Si/No, odinofagia Si/No, sibilancias Si/No, estertores Si/No, dolor torácico Si/No, escalofríos Si/No, taquipnea Si/No, vómito Si/No, leucocitosis Si/No, Mialgias Si/No, Leucopenia Si/No

Escala ordinal: Aislamientos virales más frecuentemente (primero, segundo y tercer lugar) por grupo de edad, por mes, por año.

Escala de intervalos: Duración en días de ventilación mecánica invasiva.

Escala de razón: Número de días que permaneció hospitalizado en urgencias, en terapia intensiva y en sala de hospitalización.

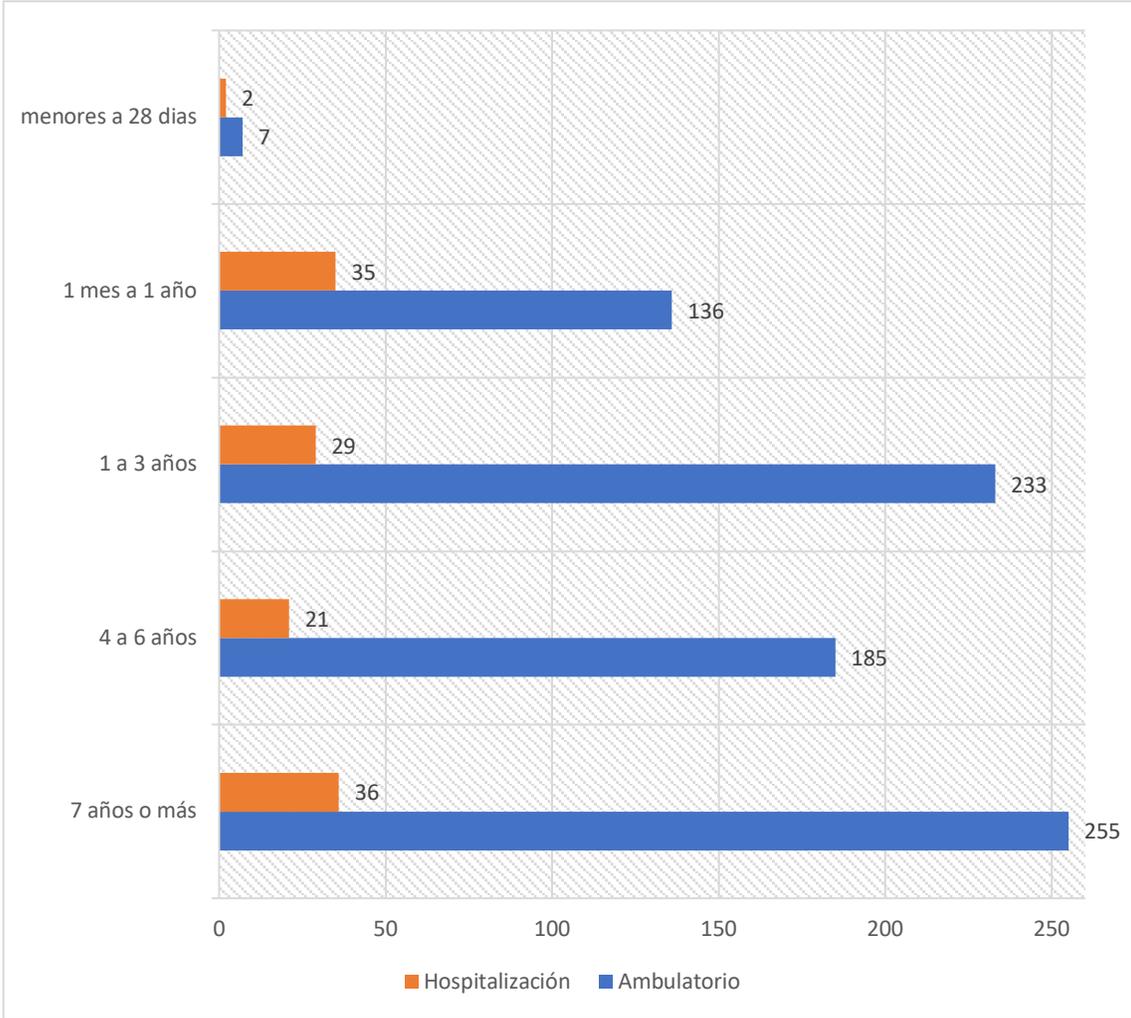
RESULTADOS DEL ESTUDIO

Durante el periodo de estudio, se incorporaron 1138 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales 642 (56.4%) fueron hombres y 496 (43.5%) fueron mujeres. Los pacientes se distribuyeron en grupos etarios de la siguiente manera: 0-28 días: 1% (12 pacientes), 1 mes a 1 año: 17.6% (201 pacientes), 1 a 3 años: 27.4% (312 pacientes), 4-6 años: 21% (239 pacientes), 7 años o más: 32.8% (374 pacientes). Dentro de las patologías subyacentes que presentaron los pacientes están: sanos (21.1%), oncológicos (15.3%), Neurológico (13.06%), Cardiópata (12.1%), neumopata (7.3%), renal (4.28%), hematológico (3.24%), inmunocomprometido (2.3%), hepática (1.67%), metabólica (1.46%), otros (18%).

Lugar de diagnóstico infeccioso

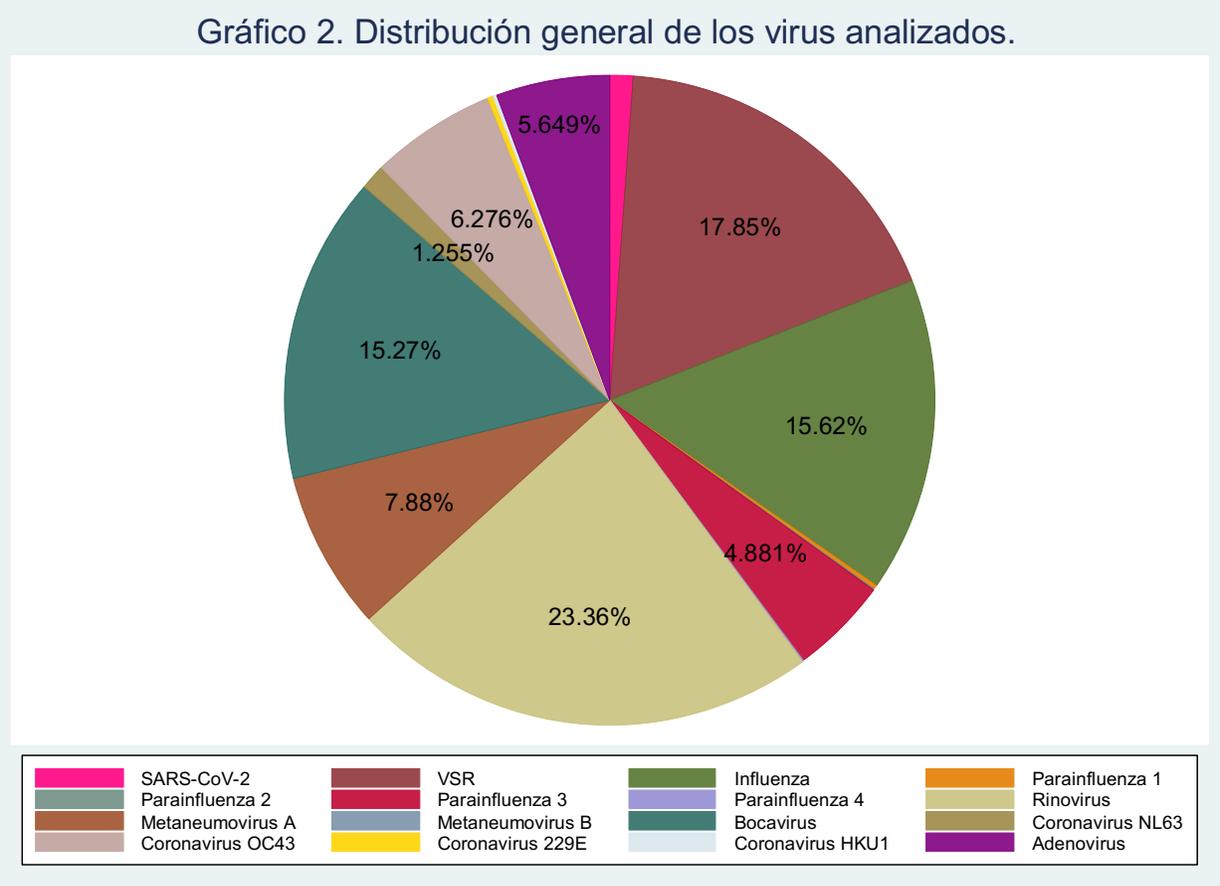
Se documentó el lugar donde los pacientes adquirieron la infección si fue en ámbito intrahospitalario o extrahospitalario, describiendo el número de pacientes de cada uno de los ámbitos por grupo etario. Se evidenció un origen extrahospitalario en 816 (71.7%) pacientes e intrahospitalario en 123 (13%), en 199 pacientes no se logró precisar el ámbito donde se adquirió la infección. La distribución (ambulatoria versus hospitalaria respectivamente) por grupos etarios fue la siguiente: menores de 28 días (7/2), 1 mes a 1 año (136/35), 1 a 3 años (233/29), 4 a 6 años (185/ 21), 7 años o más (255/36). Evidenciando que el origen ambulatorio fue el más frecuentemente observado. (**Grafico 1**).

Gráfico 1 Lugar de diagnóstico infeccioso.



Distribución general de los virus respiratorios analizados.

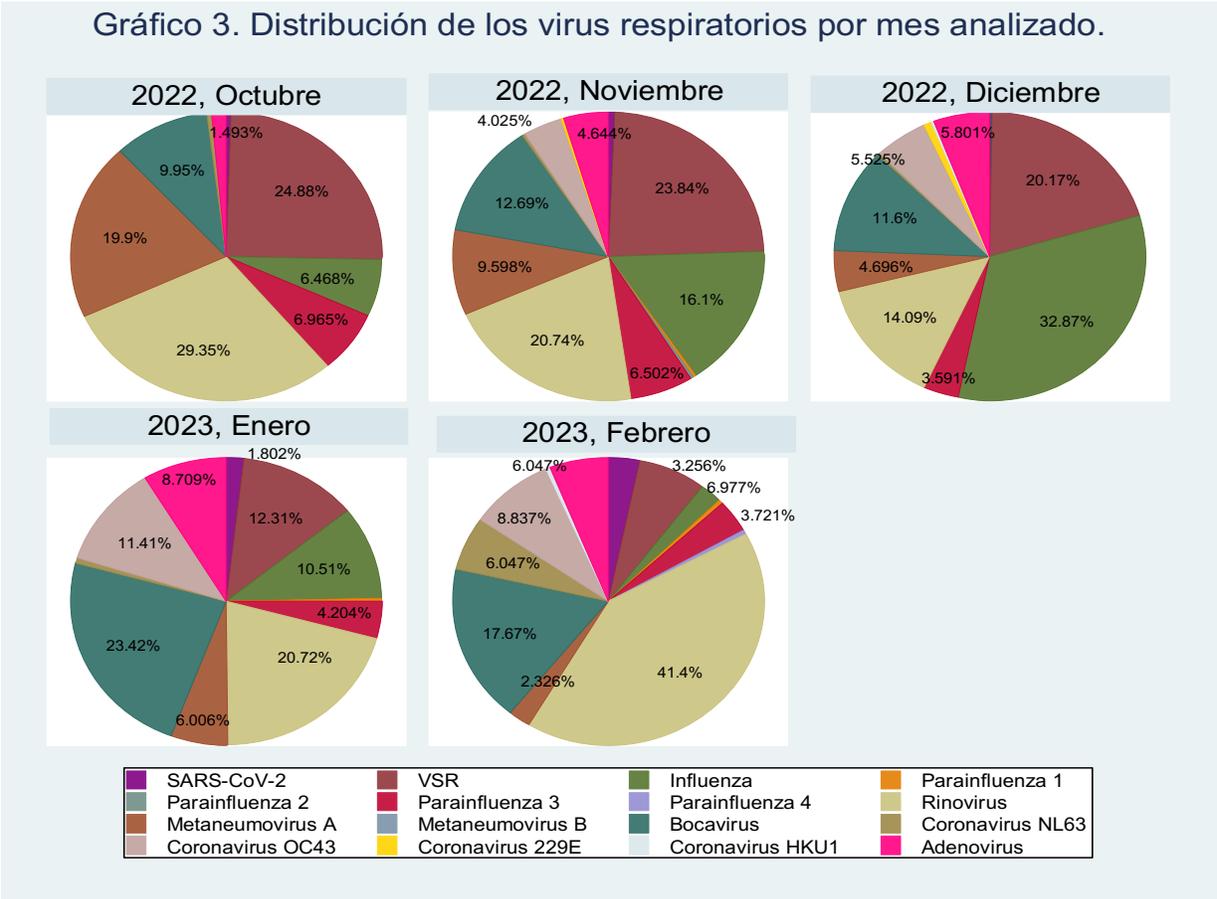
La frecuencia de distribución de los virus analizados fue la siguiente: Rinoenterovirus (23.36%), VSR (17.85%), Influenza (15.62%), Bocavirus (15.27%), Metapneumovirus A (7.88%), Coronavirus OC43 (6.27%), Adenovirus (5.64%), Parainfluenza 3 (4.88%), Coronavirus NL63 (1.25 %). **(Gráfico 2).**



Distribución de los virus respiratorios por mes analizado:

El virus más frecuente por mes analizado se presentó de la siguiente manera. Octubre: rinoenterovirus (23,35%), Noviembre: VSR (23.84%), Diciembre: Influenza (32.87%), Enero: bocavirus (23.42%), Febrero: Rinoenterovirus (41.4%).

La frecuencia de presentación en cada uno de los meses fue la siguiente: **Octubre:** Rinoenterovirus (29.35%), VSR (24.88%), Metapneumovirus A (19.9%), Bocavirus (9.95%). **Noviembre:** VSR (23.84%), rinoenterovirus (20.74%), Influenza (16.1%), Bocavirus (12.69%). **Diciembre:** Influenza (32.87%), VSR (20.17%), rinoenterovirus (14.09%), bocavirus (11.6%). **Enero:** bocavirus (23.42%), rinoenterovirus (20.72%), VSR (12.31%), coronavirus OC43 (11.41%). **Febrero:** rinoenterovirus (41.4%), bocavirus (17.67%), coronavirus OC43 (8.83%), coronavirus NL63 (6.047%). **(Gráfico 3).**

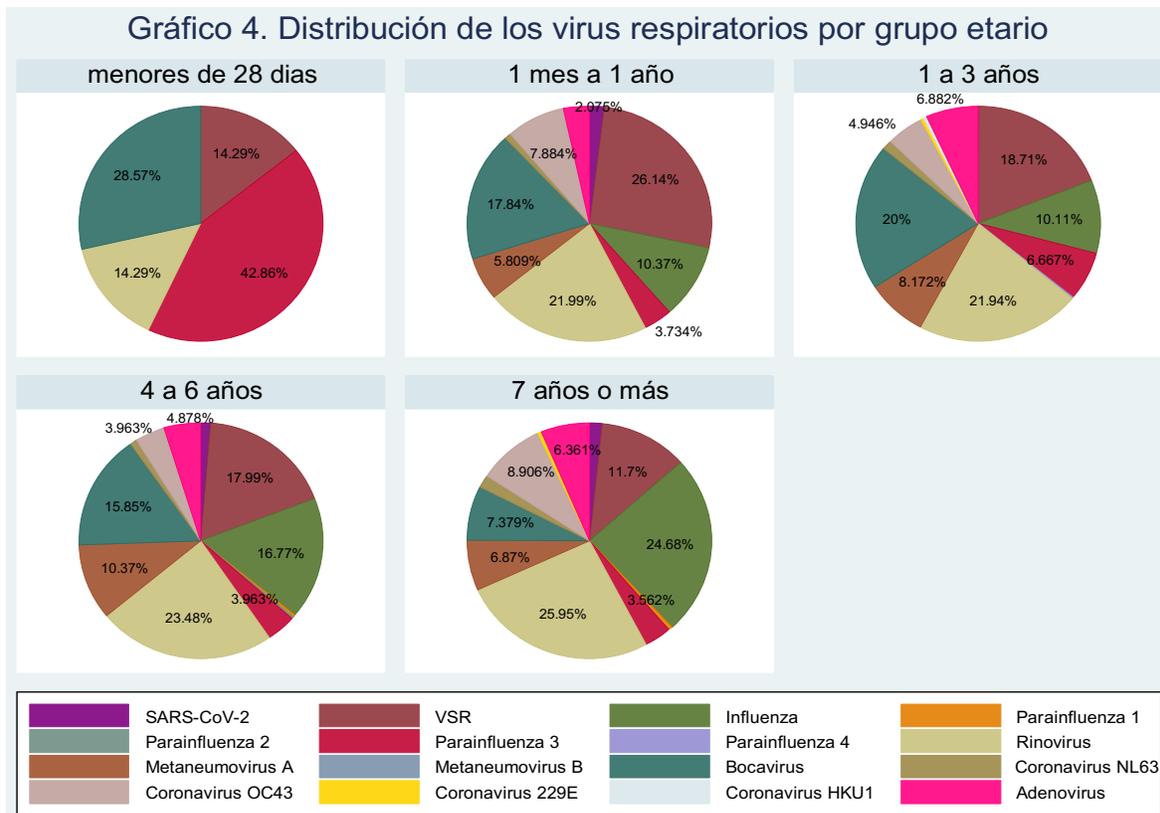


Distribución de los virus respiratorios por grupo etario

El virus más frecuente en menores de 28 días fue el Parainfluenza tipo 3 (42.86%), de 1 mes a 1 año: VSR (26.14%), 1 a 3 años: rinoenterovirus (21.94%), 4-6 años: rinoenterovirus (23.48%), mayores de 7 años: rinoenterovirus (25.95%).

La frecuencia de presentación en cada uno de los grupos etarios fue la siguiente: menores de 28 días: Parainfluenza tipo 3 (42.86%), Bocavirus (28.57%), VSR (14.29%), rinoenterovirus (14.29%). 1 mes a 1 año: VSR (26.14%), rinoenterovirus (21.99%), bocavirus (17.84%), influenza (10.37%). 1 a 3 años: rinoenterovirus (21.94%), bocavirus (20%), VSR (18.71%), influenza (10.11%). 4 a 6 años: rinoenterovirus (23.48%), VSR (17.99%), influenza (16.77%), bocavirus (15.85%),. Mayor a 7 años: rinoenterovirus (25.95%), influenza (24.68%), VSR (11.7%), Coronavirus OC43 (8.90%).

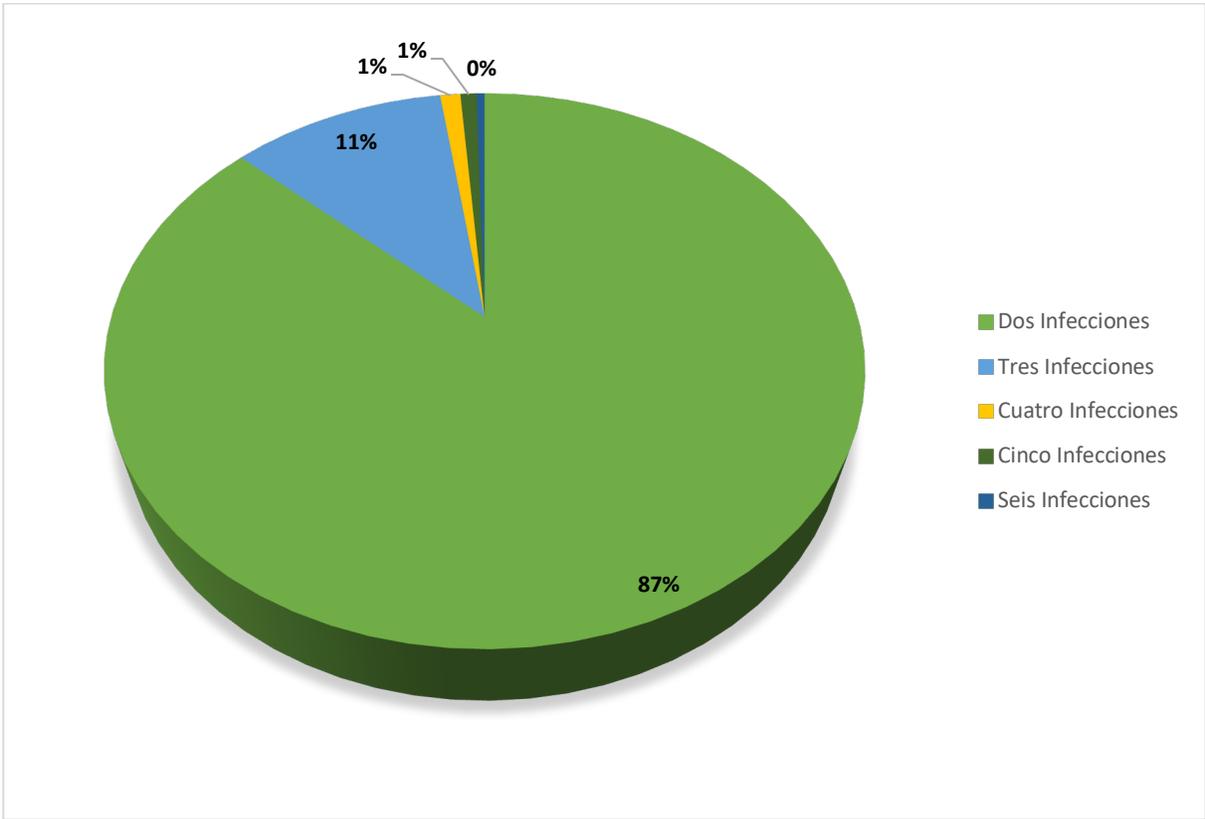
(Gráfico 4)



Distribución de las coinfecciones virales.

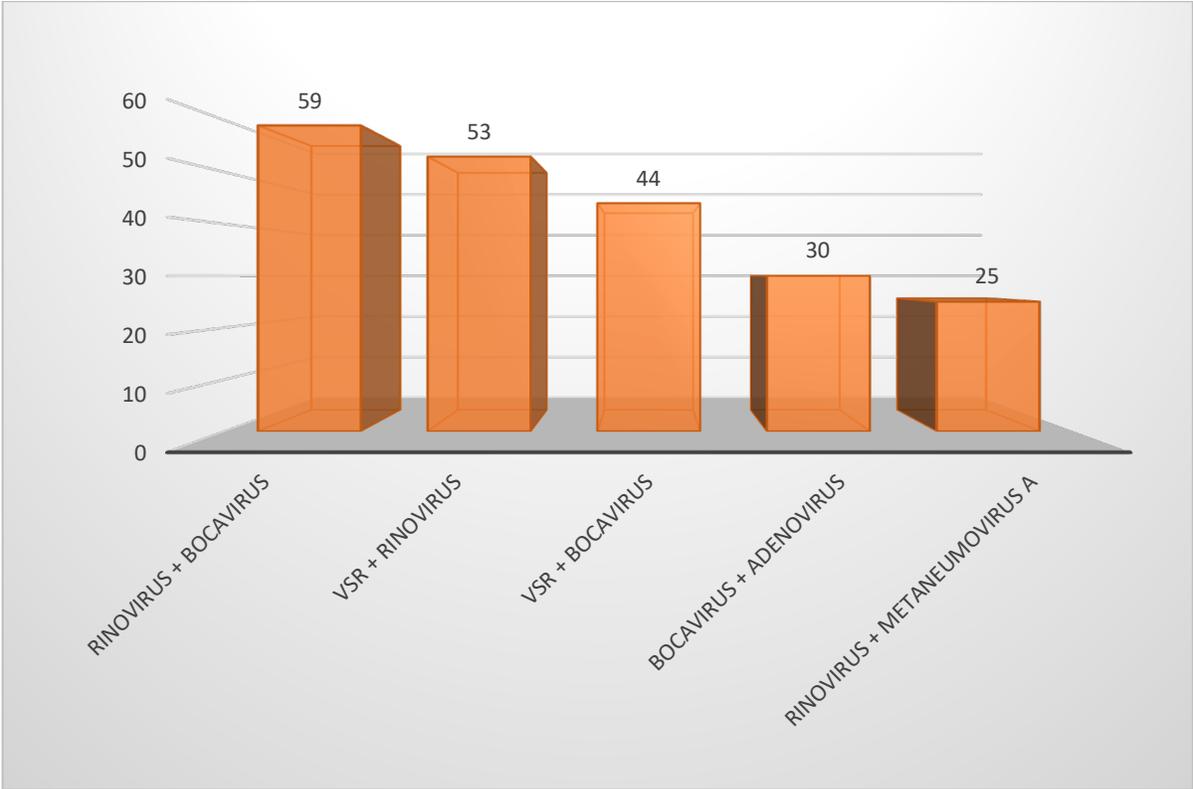
Del total de la población estudiada, las coinfecciones se presentaron en un 33.39% de los casos. La coinfecciones se comportaron de la siguiente manera: coinfección con dos virus (420 casos) 86.7%, coinfección con tres virus (53 casos) 10.95%, coinfección con cuatro virus (5 casos) 1.03%, coinfección con cinco virus o más virus 1.24%(**Gráfico 5**).

Gráfico 5. Distribución de las coinfecciones virales.



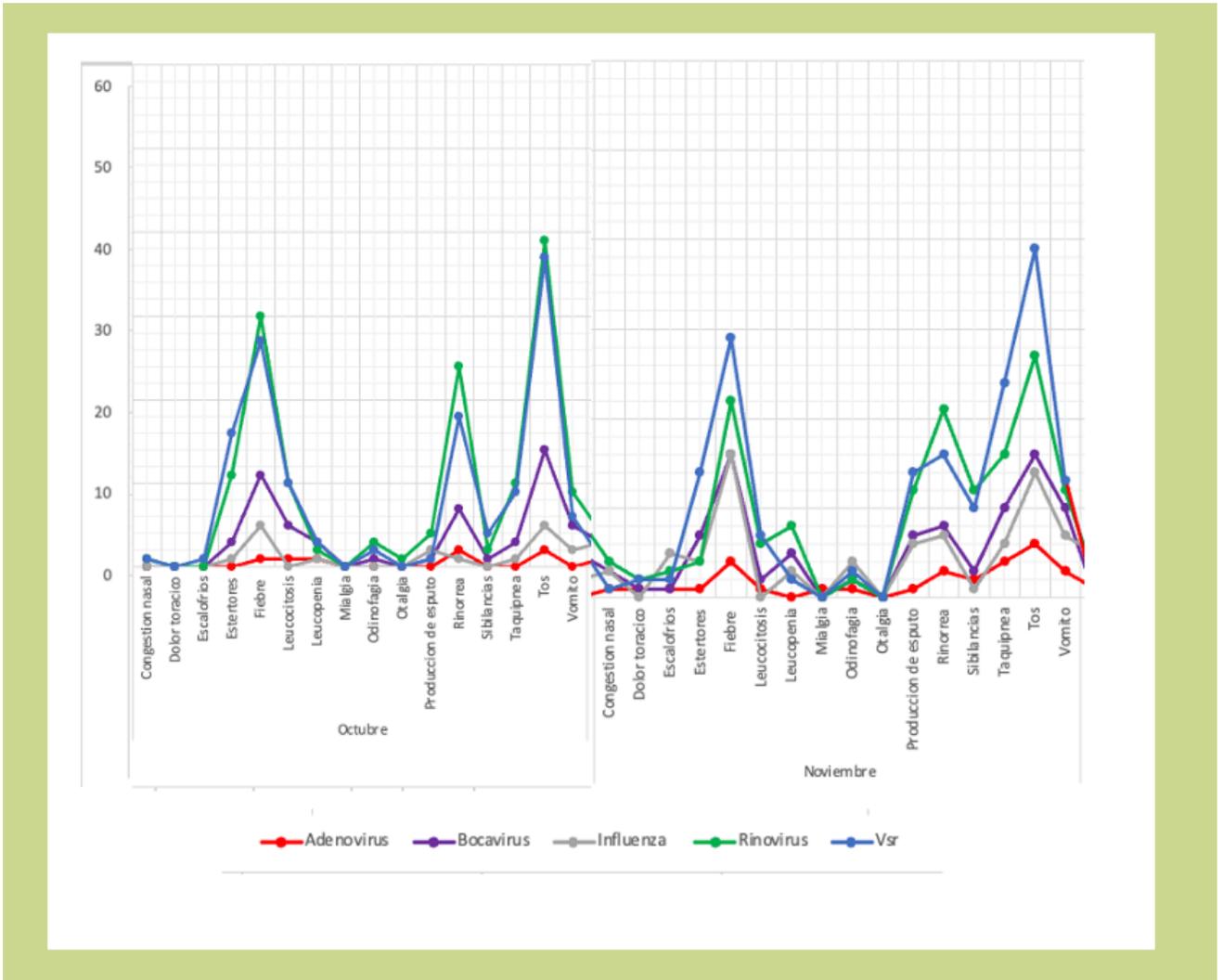
El tipo de coinfección más frecuente durante los cinco meses analizados fue la siguiente: rinoenterovirus con bocavirus (59 casos) 27%, VSR con rinoenterovirus (53 casos) 21%, VSR con bocavirus (44 casos) 17.6%, bocavirus con adenovirus (30 casos) 37%, rinoenterovirus con metapneumovirus (25 casos) 22.12%. (**Gráfico 6**).

Gráfico 6. Tipo de coinfecciones.



Con respecto a las coinfecciones en el trimestre (octubre, noviembre, diciembre) 2022 la coinfección más frecuente se presentó entre VSR con rinovirus (23.7%), VSR con bocavirus (33.9%), Rinovirus con bocavirus (13.5%), y en el bimestre (Enero, Febrero) 2023 fue rinovirus con bocavirus (22.1%), bocavirus con adenovirus (18.1%), VSR con rinovirus (20.3%). (**Gráfico 7**).

Grafica 8. Frecuencia de síntomas respiratorio con relación a virus y mes analizado



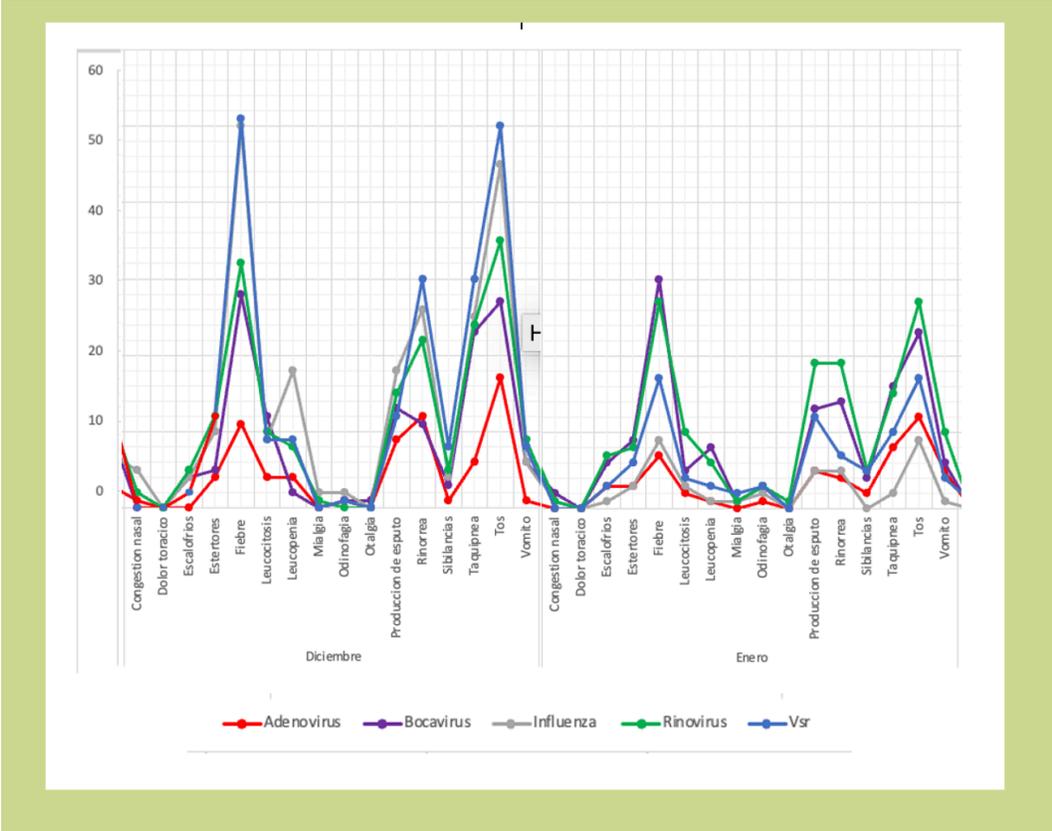


Gráfico 8.1

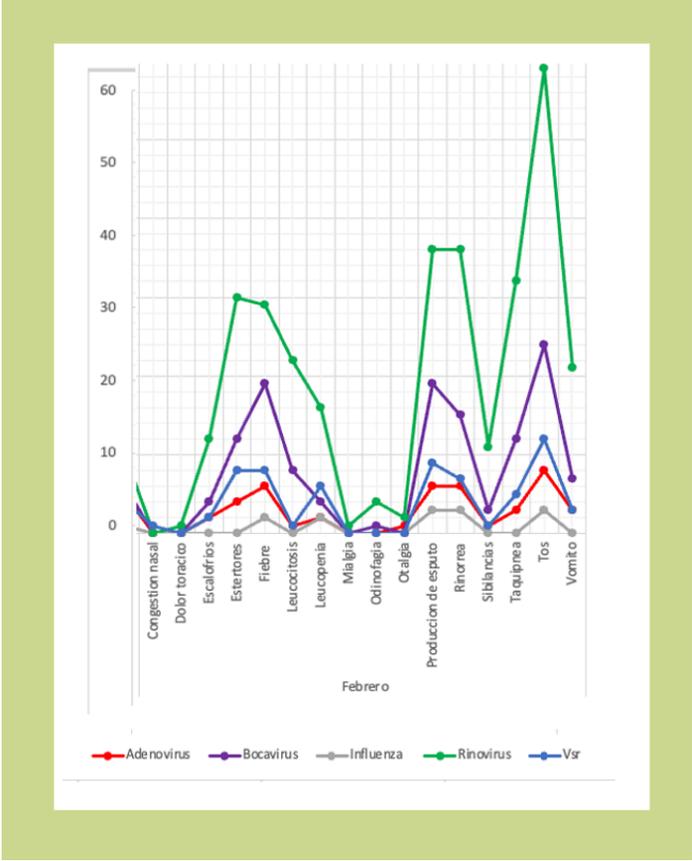
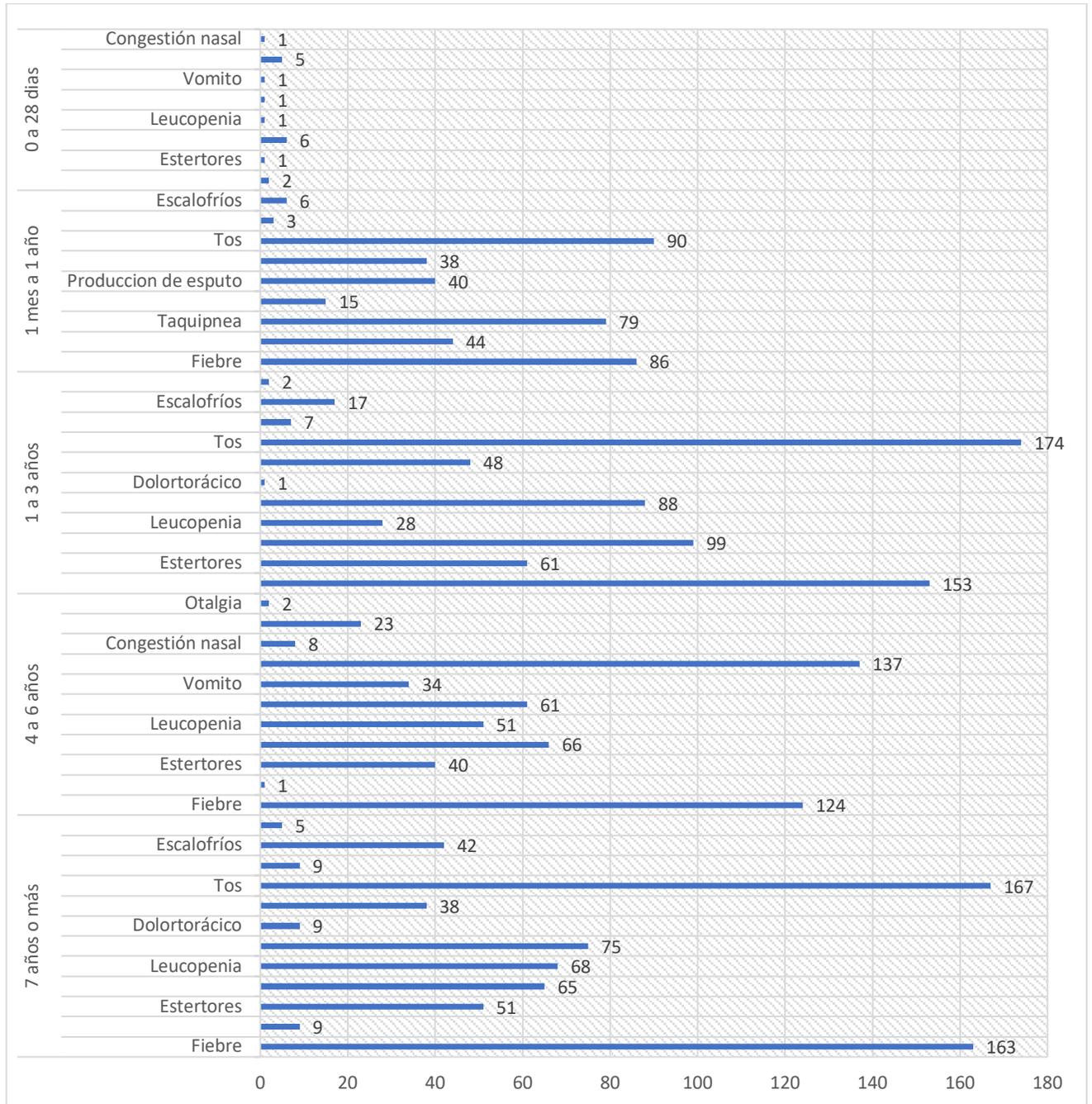


Gráfico 8.2

Grafica 9. Distribución de síntomas por grupo etario.



Factores de riesgo para ventilación mecánica

Al analizar los factores de riesgo para ventilación mecánica, identificamos las variables de interés clínico, de laboratorio, y tipo de virus; se identificaron las variables de significación estadística y mediante un modelo de regresión logística determinamos el riesgo.

Vemos como las variables de interés clínico como son taquipnea, sibilancias, estertores, fiebre, tos, rinorrea; presentaron significancia estadística en el análisis bivariado, como factores de riesgo para ventilación mecánica (**tabla 1**). Al realizar el análisis de regresión logística encontramos que la presencia de taquipnea OR 10.19 (IC 95%, 6.78-15.30, $p < 0.001$), tos OR 2.24 (IC 95%, 1.59-3.15, $p < 0.001$), sibilancias OR 3.80 (IC 95%, 1.83-7.89, $p < 0.001$) y estertores OR 6.40 (IC 95%, 3.96-10.33, $p < 0.001$) sugieren una mayor probabilidad de riesgo para requerir ventilación mecánica. (**Tabla 1.1**).

Tabla 1 : Principales factores de riesgo clínicos analizados y su relación con ventilación mecánica (VM). P*: prueba Chi²

	Requerimiento de VM N: 560	Sin requerimiento de VM N: 578	P*
Taquipnea			
Si	281	34	< 0.001
no	279	544	
Sibilancias			
Si	73	11	< 0.001
No	487	567	
Estertores			
Si	172	25	< 0.001
No	388	553	
Fiebre			
Si	321	207	< 0.001
No	239	371	
Tos			
Si	379	194	< 0.001
No	181	181	
Escalofríos			
Si	45	43	< 0.70
No	515	535	
Rinorrea			

Si	176	147	0.025
No	384	431	
Dolor Torácico			0.18
Si	7	3	
No	553	575	

Tabla 2.1: Razón de Momios para las variables clínicas de significancia estadística para ventilación mecánica.

	OR	IC (95%)	P*
Taquipnea	10.19	6.78-15.30	< 0.001
Tos	2.24	1.59-3.15	< 0.001
Rinorrea	0.66	0.46-0.96	0.031
Sibilancias	3.80	1.83-7.89	< 0.001
Estertores	6.40	3.96-10.33	< 0.001

Posteriormente se analizaron los factores de riesgo de laboratorio y tipo de virus para determinar el riesgo de requerir ventilación mecánica. De esta manera se evidencia que la leucocitosis, el tener al virus sincitial respiratorio como agente etiológico y al virus de la influenza, presentan significancia estadística como factores de riesgo para ventilación mecánica (**Tabla 2**). Al realizar el modelo logístico de regresión, encontramos la leucocitosis OR 2,66 (IC95% 1.66-4.24, p: < 0.001) con significancia estadística como factores asociado a mayor probabilidad de riesgo para necesidad de ventilación mecánica. (**Tabla 2.1**).

Tabla 2 : Principales factores de riesgo de laboratorio y tipo de virus analizados, y asociados al uso de ventilación mecánica. P*: prueba Chi²

	Requerimiento de VM N: 560	Sin requerimiento de VM N: 578	P*
Leucocitosis			
Si	103	37	< 0.001
no	457	541	
Leucopenia			
Si	81	82	0.89
No	479	496	
Influenza			
Si	50	73	0.04
No	510	505	
VSR			
Si	146	104	< 0.001
No	414	474	
Rinovirus			
Si	158	177	0.36
No	402	400	
Metapneumovirus			
Si	58	55	< 0.70
No	502	522	
Adenovirus			
Si	32	49	0.069
No	528	528	
SARS-CoV-2			
Si	10	7	0,60
No	550	499	
Coinfección			
Si	179	201	0.29
no	381	375	

Tabla 2.1: Razón de Momios para las variables de laboratorio y tipo de virus asociados a ventilación mecánica.

	OR	IC (95%)	P*
Taquipnea	10.47	6.92-15.8	< 0.001
Tos	1,65	1.20-2.27	< 0.001
Fiebre	1,98	1.45-2.69	< 0.001
Sibilancias	3.61	1.72-7.59	< 0.001
Estertores	5,82	3.58-9.46	< 0.001
Leucocitosis	2.66	1.66-4.24	< 0.001
Influenza	0.48	0,29-0.78	< 0.001
VSR	1.30	0.90- 1.88	0.150

Se analizaron los factores de riesgo para ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva, dentro de las variables de laboratorio, clínicas y tipo de virus, se evidenció significancia estadística en taquipnea, sibilancias, aislamiento de VSR (**Tabla 3**); al realizar regresión logística se identificó taquipnea OR 3,20 (IC95% 2.23-4.58, p <0.001), leucocitosis OR 1.57 (IC95% 1.00- 2.48, p 0.04),, e infección por VSR OR 1.56 (IC95% 1.05-2.33, p 0.02), como factores asociados a una mayor probabilidad de riesgo para ingreso a Unidad de Terapia Intensiva. (**Tabla 3.**)

Tabla 3: Principales factores de riesgo clínicos, de laboratorio y tipo de virus analizados, y su relación con ingreso a UTIP P*: prueba Chi²

	Ingreso a UTIP N: 161	Sin ingreso a UTIP N: 789	P*
Taquipnea			

Si	93	222	< 0.001
no	68	568	
Sibilancias			
Si	26	58	< 0.001
No	135	732	
Leucocitos			
Si	33	106	0,020
No	128	684	
Leucopenia			
Si	26	136	0.74
No	135	654	
Influenza			
Si	13	93	0.17
No	148	697	
VSR			
Si	48	158	< 0.001
No	113	632	
Rinovirus			
Si	47	242	0.71
No	114	547	
Metapneumovirus			
Si	18	71	0.38
No	143	718	
Adenovirus			
Si	10	57	0.64
no	151	732	
Covid 19			
Si	4	13	0.46
No	157	776	
Coinfección			
Si	57	259	0.52
No	104	530	

Tabla 3.1: Razón de Momios para las variables clínicas, de laboratorio, y tipo de virus con significancia estadística para ingreso a UTIP.

	OR	IC (95%)	P*
Taquipnea	3.20	2.23- 4.58	< 0.001
Sibilancias	1.61	0.95-2.72	0.07
Leucocitosis	1.57	1.00-2.48	< 0.04
Influenza	0.72	0.38-1.36	< 0.32
VSR	1.56	1.05-2.33	0.02

En el análisis de mortalidad se identificaron tres factores de riesgo que presentaron significancia estadística como son leucocitosis, infección por virus sincitial respiratorio y ventilación mecánica (**Tabla 4**). Al realizar la regresión logística la ventilación mecánica es la que presenta una significativa mayor probabilidad de riesgo de desenlace de mortalidad, OR 12.98 (IC95% 3.03- 55.56, $p < 0.001$). (**Tabla 4.1**)

Tabla 4: Principales factores de riesgo clínicos, de laboratorio y tipo de virus analizados, y su relación con mortalidad P*: prueba Chi²

	Muertos N: 14	Vivos N: 1124	P*
Taquipnea			
Si	10	305	0.12
no	14	809	
Leucocitosis			
Si	6	134	0.05
No	18	980	
Vent. Mecánica			
Si	22	538	<0.001
No	2	576	
UTIP			
Si	7	154	0.10
No	17	773	
Coinfección			
Si	5	375	0.18
No	19	737	
Influenza			
Si	3	120	0.78
No	21	994	
VSR			
Si	1	249	0.03
No	23	865	

Tabla 4.1: Razón de Momios para las variables clínicas y tipo de virus con significancia estadística para mortalidad.

	OR	IC (95%)	P*
Vent. Mecánica	12.98	3.03-55.56	<0.001
VSR	0.12	0.01-0.91	0.04

DISCUSION

La infección respiratoria viral ha sido denotada por la pandemia del COVID-19, ya que los virus respiratorios tienen un impacto relevante en los entornos de atención médica. Aproximadamente el 20% de los pacientes con neumonía asociada a la atención médica tienen infecciones respiratorias virales, con una incidencia que refleja el nivel de actividad del virus dentro de la comunidad (11), en este trabajo encontramos un porcentaje de adquisición intrahospitalaria, es decir, asociada a la atención en salud que se encuentra en el 13%, lo que nos permite señalar que refleja las medidas de prevención que son adoptadas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).

En este estudio el virus respiratorio más frecuentemente aislado fue el Rinoenterovirus que se corresponde con lo descrito por Liu et al y Menghua Xu, quienes describe este mismo virus como el más frecuente en mayores de 12 meses (12) (13), y difiere de lo descrito por Maglione et al quienes mencionan al VSR como el virus más frecuentemente aislado en su trabajo (14). En nuestro estudio la presentación del VSR se presentó en todos los grupos etarios mayores de 1 mes, pero siempre superado en frecuencia por rinoenterovirus, bocavirus dentro de los aislamientos individuales, y mucho más por las coinfecciones. Así mismo, es importante destacar que el porcentaje de VSR en cada uno de los grupos etarios es similar y no se corresponde con lo descrito en periodo prepandemia donde la presentación del VSR era predominantemente en grupos etarios menores de 12 meses, lo anterior puede explicarse por la brecha inmunológica que se ha descrito y que se correlacionaría con la frecuencia de presentación del VRS en este trabajo.

Es relevante además en nuestro trabajo, que el resurgimiento del Rinoenterovirus que se ha informado también en países como Austria, Nueva Zelanda, Reino Unido, Japón, se da considerando que es un virus sin envoltura, siendo menos susceptible a la inactivación por desinfectantes que contienen etanol, así mismo se ha demostrado que las mascarillas faciales quirúrgicas podrían prevenir la transmisión de coronavirus

humanos e influenza, pero no de rinoenterovirus de personas sintomáticas con enfermedad respiratoria aguda a través de gotas o aerosoles respiratorios (12).

El comportamiento de los virus respiratorios en el mes de Diciembre permitió analizar la interacción epidemiológica negativas ya conocidas entre influenza y rinoenterovirus (12), dado que en Diciembre se presentó el virus de la influenza como el virus más frecuente en los aislamientos simples y esto ocasionó especialmente en el mes de diciembre el descenso del rinoenterovirus pasando de ser el más frecuentemente aislado al tercer lugar en frecuencia. El aumento en el número de aislamiento de influenza en el mes de diciembre, se corresponde con lo descrito por el sistema nacional de vigilancia epidemiológica mexicano para la temporada estacional 2022-2023, dado que se presentó un adelanto del pico de influenza presentándose en la semana 47-48 del año y describiéndose una alta tasa de transmisión en las semanas epidemiológicas 44 a la 52 del año.

A diferencia de Rinoenterovirus en este trabajo también se confirma lo descrito por Liu et al evidenciando descenso en la frecuencia de presentación de Parainfluenza, Influenza B, Metapneumovirus, y Adenovirus (12); en el caso particular de Adenovirus no se consideró un problema si lo comparamos con series como la descrita por Gutiérrez Tobar et al en Colombia (15).

En relación a las coinfecciones durante el periodo analizado, en nuestro trabajo la frecuencia de presentación, el rinoenterovirus fue el virus que más se asoció con coinfecciones, y en segundo lugar el VSR; datos que se correlacionan con los datos descritos por Maglione et al (14). Se visualiza un importante aumento en la frecuencia de coinfecciones por dos y tres virus; en el caso aislamientos de dos virus representa un 36.9% del total de aislamientos, siendo extremadamente significativo si lo comparamos con datos de Liu et al (12) quien reporta frecuencias de 0.56% en una población de 2507 pacientes en el año 2020 y 0.98% en el año 2019 para una población de 4600 pacientes.

En el informe 2022-2024 del comité de enfermedades infecciosas de la American Academy of Pediatrics (AAP), se mencionan los síntomas más frecuentes por virus respiratorios; en nuestro trabajo encontramos diferencias ya que para los cuatro virus más frecuentemente aislados (Rinovirus, Bocavirus, VSR-A, Influenza) los tres síntomas con mayor frecuencia presentados fueron fiebre, tos y rinorrea; para el caso particular de rinovirus los síntomas más frecuentemente descritos en el libro rojo (AAP) son dolor de garganta, congestión nasal, secreción nasal (16), y en el caso de influenza la presencia de cefalea no fue un síntoma dentro de los cuatro principalmente presentados en los paciente analizados.

En nuestro trabajo identificamos factores de riesgo clínicos para ventilación mecánica y para el ingreso a UTIP entre los que encontramos para la ventilación mecánica la presencia de taquipnea (OR 10.19), tos (OR 2.24), sibilancias (OR:3.80) y estertores (OR 6.40) y para ingreso a UTIP taquipnea (OR 3.20); así mismo factores de riesgo para las dos como son la presencia de leucocitosis (OR 2.66) y el tener aislamiento del VSR (OR 1.56) como agente etiológico, hallazgos que se corresponden con lo descrito por Michael Jove et al (17), en relación con el VSR como agente etiológico e infección respiratoria inferior aunado a condiciones subyacentes experimentan tasas más altas de hospitalización, mayor necesidad de ingreso a terapia intensiva y ventilación mecánica. Finalmente vemos como la ventilación mecánica (OR 12.98) se comporta como un factor de riesgo en el desenlace de mortalidad.

Este trabajo presenta fortalezas con respecto a los trabajos hasta la fecha publicados en relación a cambios epidemiológicos post pandemia de los virus respiratorios, los cuales se han enfocado en el comportamiento epidemiológico viral, en este trabajo adicionamos variables como son: la descripción de síntomas respiratorios en relación al tipo de virus, análisis de laboratorio, asociación con ventilación mecánica, el tipo de población analizada presenta una amplia gama de patologías subyacentes y no solamente en pacientes sanos, dado que nuestro hospital es un hospital de III nivel de complejidad siendo centro de referencia para toda la República Mexicana, todo lo anterior sumado al número de virus analizados en total 18.

El desarrollo de políticas hospitalarias y ejecución de las mismas encaminadas a la prevención de transmisión de virus respiratorios durante los picos epidemiológicos, permitirá a las instituciones mantener tasas de infecciones asociada a la atención en salud dentro de los porcentajes internacionalmente sugeridos; generando calidad en la atención en salud.

CONCLUSIONES

1. En nuestra población estudiada se logra determinar que si existe cambios en la epidemiología de los virus respiratorios como agentes etiológicos en la infección respiratoria inferior en un periodo post pandemia, encontrando un repunte del Rinovirus y Bocavirus, siendo el Rinovirus un virus que previo a la pandemia se presentaba durante todo el año (7), y no superaba en frecuencia durante la temporada de invierno a VSR.
2. Este trabajo se realizó durante cinco meses (octubre-febrero) que hacen parte del periodo de invierno, donde se observó un pico adelantado de influenza en la temporada 2022-2023.
3. Se logró identificar a través del comportamiento del VSR la posible brecha inmunológica, al hallar una presentación similar en los grupos etarios mayores de un año, sabiendo que su mayor incidencia en época prepandemia era en los menores de un año.
4. El VSR se identifica como un factor de riesgo para ventilación mecánica, ingreso a UTIP y mortalidad, lo cual permite resaltar la importancia del desarrollo que se viene realizando en los últimos años en el desarrollo de vacunas y de anticuerpos monoclonales que permitirán disminuir el impacto que ocasiona este virus en los diferentes grupos poblacionales de riesgo.
5. La modificación que se describe en los síntomas respiratorios para los virus con aislamiento simple puede estar en relación con los factores ambientales que afectan a la susceptibilidad del huésped al modular los mecanismos de defensa de las vías respiratorias, y en el caso de las coinfecciones pueden generar sintomatología mixta que no permitirá predecir clínicamente la probabilidad etiológica de las infecciones respiratorias inferiores.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Año 2022										Año 2023						
	M A R Z O	A B R I L	M A Y O	J U N I O	J U L I O	A G O S T O	S E P T I E M B R E	O C T U B R E	N O V I E M B R E	D I C I E M B R E	E N E R O	F E B R E R O	M A R Z O	A B R I L	M A Y O	J U N I O	
Selección del tema a investigar		X															
Revisión del Marco teórico		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Entrega del título de la tesis						X											
Elaboración del protocolo de investigación						X	X	X	X	X							
Revisión de expedientes clínicos y recolección de datos								X	X	X	X	X					
Entrega de Avances de la Tesis												X					
Procesamiento de datos y análisis de resultados													X	X			
Escrito final y entrega de la Tesis.															X		

BIBLIOGRAFIA

1. Guohong Zhu Dan Xu, Yuanyuan Zhang Tianlin Wang, Lingyan Zhang Weizhong Gu, et al. Epidemiological characteristics of four common respiratory viral infections in children. *Virology Journal*. 2021; 18:10.
2. Marco Maglione, Antonia Pascarella, Chiara Botti, Et al. Changing Epidemiology of Acute Viral Respiratory Infections in Hospitalized Children: The Post-Lockdown Effect. *Children*. 2022; 9: 1242.
3. Venance Kouakou, Herve Kadjo, N´nan Alla Oulo et al. Surveillance of Respiratoy Syncytial Virus in Children Aged 0-5 years in Cote d´Ivoire. *American Journal of BioScience*. 2021; 9(6): 185-191.
4. Giordana Mattana, Sami Albitar -Nehme, Valeria Cento, et al. Back to the future. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 2022; 28: 223-225.
5. Asmaa El-Heneidy, Robert S. Ware, Jennifer M. Robson, et al. Respiratory virus detection during the COVID-19 pandemic in Queensland, Australia. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. 2022; 46:10-15.
6. Taylor Amanda, Elizabeth Whittaker. The Changing Epidemiology of Respiratory Viruses in Children During the COVID-19 Pandemic: A Canary in a COVID Time. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2022; 41: 46-48.
7. Moriyama Miyu, Hugentobler Walter J, Iwasaki Akiko. Seasonality of Respiratory Viral Infections. *Annual Review of Virology*. 2020; 7
8. Qing Ye, Dongjie Wang. Epidemiological changes of common respiratory viruses in children during the COVID-19 pandemic. *Journal Medical Virology*. 2022; 94: 1990-1997.

9. Guohong Zhum, Dan Xu, Yuanyuan Zhang, et al. Epidemiological Characteristics of four common respiratory viral infections in children. *Virology Journal*. 2021; 18:10.
10. Comparison of Respiratory Pathogens in Children With Lower Respiratory Tract Infections Before and During the COVID-19 Pandemic in Shanghai, China. *Frontiers in Pediatrics*. 2022; 10: 881224).
11. Joshua G. Petrie, Thomas R. Talbot. *Infectious Diseases Clinic North America*. (2021); 35: 1055-1075.
12. Pengcheng Liu, Menghua Xu, Lingfeng Cao, et al. Impact of COVID-19 pandemic on the prevalence of respiratory viruses in children with lower respiratory tract infections in China. *Virology Journal*. 2021; 18:159.
13. Menghua Xu, Pengcheng Liu, Liyun Su, et al. Comparison of Respiratory Pathogens in Children With Lower Respiratory Tract Infections Before and During the COVID-19 Pandemic in Shanghai, China. *Frontiers in Pediatrics*. 2022; 10: 881224.
14. Marco Maglione, Antonia Pascarella, Chiara Botti, et al. Changing Epidemiology of Acute Viral Respiratory Infections in Hospitalized Children: The Post-Lockdown Effect. *Children*. 2022; 9: 1242.
15. Ivan F. Gutierrez-Tobar, Claudia Beltran-Arroyave, Alejandro Diaz, et al. Adenovirus Respiratory Infections Post Pandemic in Colombia An Old Enemy With Increased Severity in Pediatric Population?. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2023. Letters To The Editor.
16. American Academy of Pediatrics: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. *Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics: 2021: 188, 233,447,628,636.

17. Michael Young, Lynn Smitherman. Socioeconomic Impact of RSV Hospitalization. *Infect Dis Ther.* 2021; 10: S35-S45.
18. H.C. Maltezou, M. Drancourt. Nosocomial influenza in children. *Journal of Hospital Infection.* 2003; 55:83-91.

LIMITACIONES

La principal limitante durante el desarrollo del presente trabajo fue la extracción de la información, debido a que el sistema electrónico aun trabaja en paralelo con información en físico en las áreas de Unidades de Terapia Intensiva y Oncología, lo cual retrasa el tiempo de adquisición de la información y muchas veces la información consignada en físico es incompleta.