

Perfil epidemiológico de la neumonía viral mediante el uso de pruebas moleculares en un hospital de tercer nivel en México: cinco años de experiencia

Sofía Fortes Gutiérrez,* Marte Hernández Porras,* José Iván Castillo Bejarano,*
Patricia Cravioto Quintana,** Napoleón González Saldaña*

* Departamento de Infectología.

** Departamento de Metodología de la Investigación.

Instituto Nacional de Pediatría (INP), Ciudad de México, México.

RESUMEN

Introducción: La Organización Mundial de la Salud estima 156 millones de casos anuales de neumonía adquirida en la comunidad (NAC); de ellas, 70% son de etiología viral. El objetivo de este estudio consiste en describir las características epidemiológicas de la neumonía viral de un hospital de tercer nivel en México. **Material y métodos:** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo del periodo 2012-2016. Se incluyeron 183 pacientes con diagnóstico de neumonía viral confirmada con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva durante su hospitalización. **Resultados:** La edad media de los pacientes fue de 21 ± 6 meses; 57% correspondió al sexo masculino. Los virus respiratorios reportados, en orden de frecuencia, fueron rinovirus/enterovirus 37.7%, VSR (virus respiratorio sincitial) 19%, metapneumovirus 14.8% e influenza estacional (A [H1N1, H3N2] y B) 14.8%, principalmente. Aquéllos que se asociaron más con mayor frecuencia a coinfección fueron rinovirus/enterovirus (62%) y VSR (30%). **Conclusión:** El estudio demostró la frecuencia de los principales agentes virales detectados por PCR, así como la etiología, estacionalidad y coinfecciones virus-virus. El uso de pruebas moleculares debe ser mandatorio para realizar estudios prospectivos de mayor escala.

Palabras clave: Neumonía viral, virus respiratorios, coinfecciones.

Epidemiological profile of viral pneumonia through the use of molecular tests in a third level hospital in Mexico: five years of experience

ABSTRACT

Introduction: The World Health Organization estimates 156 million cases of community-acquired pneumonia (CAP) per year; in 70% of the cases, the etiology is viral. The aim of this study is to describe the epidemiology of viral pneumonia in a tertiary hospital in Mexico. **Material and methods:** Observational, descriptive and retrospective study from 2012 to 2016. We included 183 patients with a clinical diagnosis of viral pneumonia and a positive polymerase chain reaction (PCR) during their hospitalization. **Results:** The mean age of the patients was 21 ± 6 months; 57% were males. Respiratory viruses were reported in the following order: rhinovirus/enterovirus 37.7%, RSV 19%, metapneumovirus 14.8% and seasonal influenza (H1N1, H3N2, B) 14.8%, mainly; rhinovirus/enterovirus (62%) and RSV (30%) were associated with coinfection. **Conclusion:** The study determined the etiology and frequency of the main viral agents detected by PCR in a referral center in Mexico, and the viral coinfections and seasonality as well. The use of molecular tests must be mandatory in order to perform prospective studies on a larger scale.

Key words: Viral pneumonia, respiratory viruses, coinfections.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima 156 millones de casos de NAC por año; de ellos, 70%

son de etiología viral. En los países desarrollados se estima que la incidencia anual de neumonía es de 33 por cada 10,000 niños menores de cinco años y 14.5 por cada 10,000 niños de cero a 16 años, estimándose un costo aproximado de 10 billones de dólares anuales.¹ La Organización Panamericana de la Salud (OPS) reporta que las infecciones respiratorias abarcan 40-60% de los motivos de consulta en los centros de salud, especialmente en niños menores de cinco años.² En México, la Secretaría de Salud registra un

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rliip>

promedio de 80,000 casos por año en menores de 19 años de edad; de ellos, 81.6% es de etiología viral, reportándose VSR (virus respiratorio sincitial) A y B (23%), rinovirus/enterovirus (16.5%), metapneumovirus (5.7%), VIP 1-4 (5.5%), influenza A y B (3.6%).³⁻⁵ En el INP se han registrado un promedio de 80 egresos mensuales de neumonía; la población más afectada son los niños menores de cinco años de edad.

El objetivo de este estudio fue estimar la frecuencia, etiología, estacionalidad y coinfecciones virus-virus en las neumonías virales en un hospital pediátrico de tercer nivel.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo donde se incluyó un total de 183 expedientes de pacientes menores o iguales a 18 años de edad con neumonía viral y panel viral positivo (tomado por personal del INP) durante su hospitalización. Se excluyeron quienes no contaban con panel viral positivo, o cuando éste no se hubiera tomado dentro de las instalaciones del instituto (INP). Se detallaron las características epidemiológicas de cada participante (edad, sexo), junto con el aislamiento viral, estacionalidad y coinfección viral (en caso de haberse identificado). Posteriormente, por medidas de tendencia central, se realizó el análisis de resultados utilizando el paquete estadístico SPSS versión 21.

Técnica de la reacción en cadena de la polimerasa

Se utilizó el sistema Multiplex-Luminex, el cual detecta ácidos nucleicos utilizando sondas específicas unidas a microesferas del equipo para 16 blancos virales; esta prueba posee una alta sensibilidad y especificidad, así como capacidad para detectar múltiples patógenos en forma simultánea. Dentro de sus limitaciones podemos mencionar que no diferencia entre rinovirus y enterovirus, por lo que el papel del rinovirus podría estar sobreestimado con las detecciones de enterovirus añadidas.

RESULTADOS

Se analizó un total de 183 expedientes de pacientes menores o iguales a 18 años con neumonía viral; todos contaban con un panel de virus respiratorio positivo. De las muestras, 100% fueron tomadas por personal del INP y se procesaron en el laboratorio de virología de

la institución mediante una PCR-TR. La edad media de los participantes fue de 21 ± 6 meses; el mayor número de casos se presentó en niños de un mes de edad —11.5% (n = 21)—, seguidos por aquéllos de 12 meses —7.7% (n = 14)— y de seis meses —7.1% (n = 13)—. Del total de los pacientes incluidos en el estudio, 57% (n = 103) correspondía al sexo masculino y 43% (n = 80) al sexo femenino. Los virus respiratorios se reportaron en el siguiente orden de frecuencia: rinovirus/enterovirus (37.7%), VSR (19%), metapneumovirus (14.8%), influenza estacional (H1N1, H3N2, B) (14.8%), bocavirus (6%), VIP (1-4 5.4%), coronavirus (1.1%) y adenovirus (1.1%) (*Cuadro I*). Se observó un solo agente aislado en 78% (n = 143) de los casos, mientras que en 22% (n = 40) se identificó coinfección con otros agentes virales; no se documentaron coinfecciones con más de dos agentes virales. Los virus más frecuentes asociados a coinfección fueron rinovirus/enterovirus, en 62% (n = 17), y VSR, en 30% (n = 12). Las coinfecciones más frecuentes fueron rinovirus/enterovirus (n = 8) junto con VSR y rinovirus/enterovirus con bocavirus (n = 7). El panel viral se reportó positivo con mayor frecuencia durante los meses de invierno y primavera, y con menor frecuencia durante el verano y otoño. Los virus de la influenza A y B estuvieron presentes durante el invierno y la primavera; VSR durante el otoño e invierno. El rinovirus/enterovirus, bocavirus, metapneumovirus y adenovirus no mostraron un patrón estacional (*Figura 1*).

DISCUSIÓN

En este estudio se demostró la frecuencia de los principales agentes virales detectados por prueba

Cuadro I. Frecuencia de aislamientos virales.

Aislamientos	Total de casos	Total (%)
VSR	35	19.0
Influenza A	9	4.9
Influenza A (H1N1)	16	8.8
Influenza A (H3N2)	2	1.1
Coronavirus	2	1.1
Parainfluenza 1	2	1.1
Parainfluenza 2	1	0.5
Parainfluenza 3	4	2.2
Parainfluenza 4	3	1.6
Adenovirus	2	1.1
Metapneumovirus	27	14.8
Rinovirus/enterovirus	69	37.7
Bocavirus	11	6.0

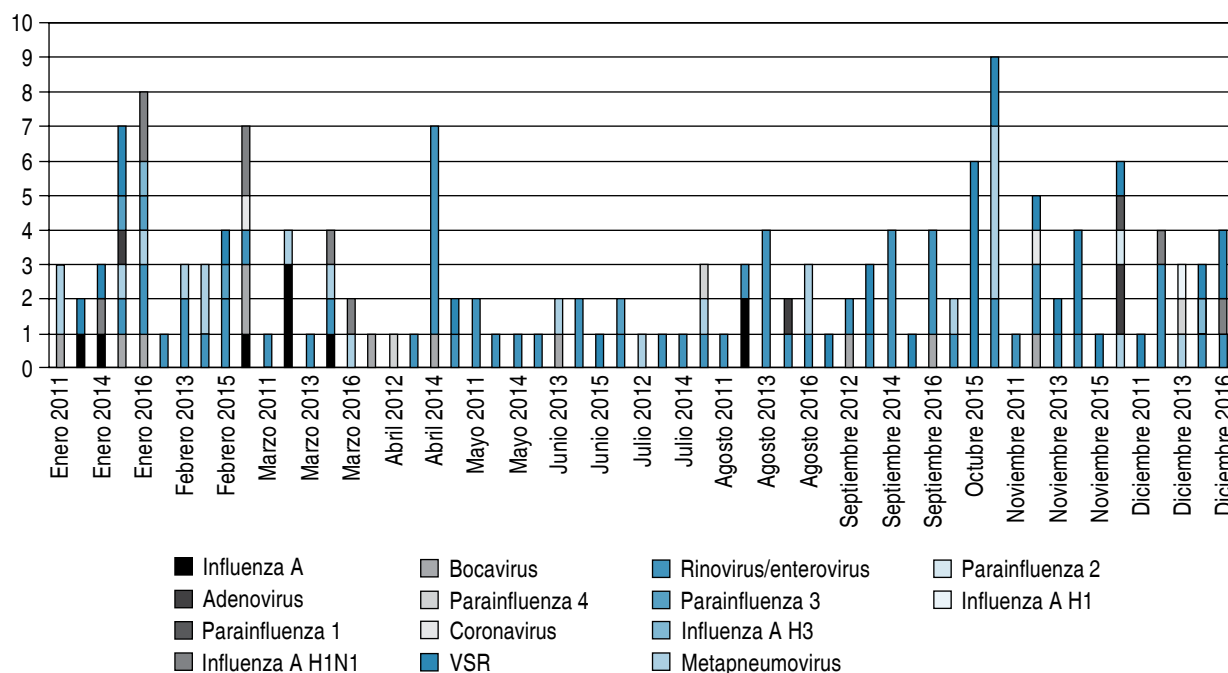


Figura 1. Frecuencia y estacionalidad de los virus respiratorios reportados en el INP.

molecular en un hospital de tercer nivel en México; se documentaron en el siguiente orden de frecuencia: rinovirus/enterovirus 37.7%, VSR 19%, metapneumovirus 14.8%, influenza estacional (H1N1, H3N2, B) 14.8%, bocavirus 6%, VIP 1-4 5.4%, coronavirus 1.1% y adenovirus 1.1%. Estos resultados son similares a los que se reportan en la literatura internacional y nacional. Jain y sus colaboradores realizaron un estudio multicéntrico en hospitales de EUA (2008-2015) en Memphis, Nashville y Salt Lake City, donde documentaron una mayor prevalencia de VSR (28%), rinovirus (27%) y metapneumovirus (13%).⁵ Los CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) realizaron en 2015 un estudio multicéntrico (n = 2,254) en pacientes pediátricos con diagnóstico de neumonía, donde logró identificar el patógeno en 81% de los casos; se reportó que 61% correspondieron a causas virales, 8% a bacterianas y 7% a coinfección (viral y bacteriana). Por frecuencia, se reportaron los siguientes microorganismos: VSR (28%), rinovirus (27%), metapneumovirus (13%), adenovirus (11%), *Mycoplasma pneumoniae* (8%), VIP (7%), coronavirus (5%), *Streptococcus pneumoniae* (4%), *Staphylococcus aureus* (1%) y *Streptococcus pyogenes* (1%).⁵ A nivel nacional, Wong y su grupo, en un estudio multicéntrico realizado en México, reportaron VSR A y B (23%), rinovirus/enterovirus (16.5%), metapneumovirus (5.7%), VIP 1-4 (5.5%), influenza

A y B (3.6%).⁶ En el presente trabajo se encontraron coinfecciones virales en 21% de los paneles virales, mientras que en la investigación realizada por Wong y sus colegas ya mencionada se documentaron en 22%: un porcentaje muy similar a lo registrado en nuestro estudio. En un trabajo llevado a cabo en el estado de Veracruz en pacientes ambulatorios con infecciones respiratorias superiores, se reportó coinfección en 14.1%, lo cual es significativamente menor que lo descrito en nuestro estudio; esto es relevante, ya que se documentó un mayor porcentaje de coinfecciones en enfermos con neumonía en comparación con aquéllos con infecciones de las vías respiratorias superiores, lo cual podría sugerir que las coinfecciones causan enfermedad más grave. Wong y su equipo mencionan que las coinfecciones son un factor de riesgo para neumonía grave, sobre todo aquellas asociadas con VSR; dicha variable no se buscó intencionadamente en nuestro estudio.⁷

En cuanto a la estacionalidad documentada en el INP, se demostró que es muy similar a la reportada por el CDC, donde se presentó VSR durante el otoño e invierno, influenza estacional durante el invierno y primavera, metapneumovirus con un repunte durante los meses de septiembre a mayo; el resto no tuvo un patrón estacional específico (rinovirus, enterovirus, adenovirus, VIP, bocavirus y coronavirus); en el presente estudio se reportó

influenza estacional principalmente en invierno y primavera, VSR en otoño e invierno, y el resto durante todo el año.

Durante la toma de muestras en el INP se utilizó el sistema Multiplex-Luminex (PCR-TR), el cual detecta ácidos nucleicos utilizando sondas específicas unidas a microesferas del equipo para 16 blancos virales; unas de las principales ventajas de esta prueba son su alta sensibilidad y especificidad, así como su capacidad para detectar múltiples patógenos en forma simultánea. Dentro de sus limitaciones podemos mencionar que no diferencia entre rinovirus y enterovirus, por lo que el papel del rinovirus podría estar sobreestimado con las detecciones de enterovirus añadidas. Por otro lado, la interpretación de los resultados proporcionados por estos ensayos requiere un examen detallado y correlación clínica con la sintomatología del paciente, ya que agentes como rinovirus, coronavirus y bocavirus se han documentado en individuos sanos. Self y sus colaboradores realizaron un estudio donde se comparó la frecuencia de detección de virus respiratorios en enfermos con neumonía viral con la frecuencia de detección en sujetos asintomáticos; VSR, metapneumovirus influenza estacional fueron, de manera notoria, más frecuentes en niños con neumonía viral (26.6, 15.1 y 3.4%, respectivamente) que en niños asintomáticos (1.9, 1.5 y 0%); por el contrario, hubo diferencias menos significativas en la detección de rinovirus (21.9% frente a 17.3%) en pacientes con neumonía y sujetos asintomáticos y coronavirus (4.5 y 1,5% en individuos con neumonía y sujetos asintomáticos, respectivamente); de dicho análisis se determinó que los rinovirus no estaban asociados de manera significativa con la presencia de neumonía.⁸⁻¹⁰ Este estudio proporciona información actualizada sobre la prevalencia de patógenos virales de descubrimiento reciente, como el metapneumovirus humano, bocavirus y coronavirus en general, así como el papel de cada patógeno en la enfermedad en comparación con otros patógenos.^{11,12}

REFERENCIAS

1. Jadavji T, Law B, Lebel MH et al. A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *CMAJ*. 1997; 156: S703.
2. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ*. 2008; 86: 408.
3. Jain S. Epidemiology of viral pneumonia. *Clin Chest Med*. 2017; 38 (1): 1-9.
4. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015; 372 (9): 835-845.
5. WHO. World Health Statistics 2014. En: Data WLCiP, editor. Global health Indicators. Switzerland: World Health Organization; 2014.
6. Wong RM, Garcia ML, Noyola D et al. Respiratory viruses detected in Mexican children younger than 5 years old with community-acquired pneumonia: a national multicenter study. *International Journal of Infectious Disease*. 2017; 62: 32-38.
7. Wong-Chew RM, Farfan-Quiroz R, Sanchez-Huerta JL, Nava-Frias M, Casasola-Flores J, Santos-Preciado JI. Frequency of respiratory viruses and clinical characteristics in children attending a care center in Mexico City. *Salud Pública Mex*. 2010; 52 (6): 528-532.
8. Self WH, Williams DJ, Zhu Y, Ampofo K, Pavia AT, Chappell JD et al. Respiratory viral detection in children and adults: comparing asymptomatic controls and patients with community-acquired pneumonia. *J Infect Dis*. 2016; 213 (4): 584-591.
9. Wilson J, Rowlands K, Rockett K et al. Genetic variation at the IL10 gene locus is associated with severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis*. 2005; 191: 1705.
10. Crowe JE Jr, Williams JV. Immunology of viral respiratory tract infection in infancy. *Paediatr Respir Rev*. 2003; 4: 112.
11. Zhang L, Bukreyev A, Thompson CI et al. Infection of ciliated cells by human parainfluenza virus type 3 in an in vitro model of human airway epithelium. *J Virol*. 2005; 79: 1113.
12. Ottolini MG, Hemming VG, Piazza FM et al. Topical immunoglobulin is an effective therapy for parainfluenza type 3 in a cotton rat model. *J Infect Dis*. 1995; 172: 243.

Correspondencia:

Sofía Fortes Gutiérrez

Instituto Nacional de Pediatría

Departamento de Infectología

Av. Imán Núm. 1, 4º piso, Colonia Cuicuilco,

04530, Coyoacán, Ciudad de México, México

Tel & Fax: 5255 5616 1489

E-mail: sofiafortes24@gmail.com