

Quezada, Marianne*
 Aguilar Orozco, Gilberto**
 González Aguilar, Elida E.**

Zapata, Paola D.**
 Macías, Alejandro E.*

El virus sincicial y otros patógenos respiratorios en menores de 36 meses, en un hospital regional del centro de México

Respiratory syncytial virus and other respiratory pathogens in children under 36 months, in a regional hospital in Central Mexico

Fecha de aceptación: junio 2020

Resumen

ANTECEDENTES. El virus sincicial respiratorio (vsr) es causa importante de enfermedad y muerte, particularmente en niños menores de cuatro años, por lo que se le reconoce como una prioridad para la salud global.

objetivo. Determinar la frecuencia de infecciones por el vsr y otros patógenos respiratorios en un hospital regional.

MÉTODOS. Estudio descriptivo de especímenes respiratorios sometidos a pruebas moleculares múltiples (NAAT) de pacientes con infección respiratoria aguda en el periodo del 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2019.

RESULTADOS. Se estudiaron 297 especímenes de pacientes con mediana de edad de 11.2 meses, con rango intercuartílico (RIC) de 3-35 meses. Predominó el vsr, seguido de rinovirus/enterovirus. En algunas muestras se encontró la coexistencia de más de un microrganismo en una prueba; en 65 especímenes (21.8%) se observaron dos microorganismos y en cuatro (1.3%) se hallaron tres. Llamó la atención la detección de *Bordetella* en 12 (4%) especímenes. Respecto del vsr, la mediana de la edad en meses fue de 7.5 y el RIC de 2-22 meses. El vsr y los coronavirus predominaron en invierno, los rinovirus/enterovirus lo hicieron entre otoño e invierno.

DISCUSIÓN. El vsr es el patógeno más frecuentemente detectado por la prueba NAAT en cuadros agudos, seguido por rinovirus/enterovirus. Los virus representan los principales patógenos de enfermedades respiratorias agudas.

Palabras clave: virus sincicial respiratorio, infección respiratoria aguda, rinovirus, *Bordetella* sp.

Abstract

BACKGROUND. Respiratory syncytial virus (RSV) is an important cause of illness and death, particularly in children under four years of age.

OBJECTIVE. To determine the frequency of RSV infections and other respiratory pathogens in a regional hospital.

METHODS. Descriptive study of respiratory specimens submitted for multiple molecular test (NAAT) from patients with acute respiratory infection in the period from January 1, 2018 to December 31, 2019.

RESULTS. 297 specimens from patients with a median age of 11.2 months were studied, with an interquartile range (IQR) of 3-35 months. RSV predominated, followed by rhinovirus/enterovirus. The coexistence of more than one microorganism in a test was found in some samples; in 65 specimens (21.8%) two microorganisms were found and in four (1.3%) three were found. *Bordetella* sp. was identified in 12 (4%) specimens. Regarding RSV, the median age in months was 7.5 and IQR 2-22 months. RSV and coronaviruses predominated in winter, rhinoviruses/enteroviruses predominated between autumn and winter.

DISCUSSION. RSV is the pathogen most frequently detected by the NAAT test in acute conditions, followed by rhinovirus/enterovirus. Viruses represent the main pathogens of acute respiratory diseases.

Keywords: respiratory syncytial virus, acute respiratory infection, rinovirus, *Bordetella* sp.

*Departamento de Medicina, Universidad de Guanajuato, Campus León, México.

**Hospital Aranda de la Parra, León, Guanajuato, México.

Correspondencia: Dra. Marianne Quezada

20 de Enero núm. 929. C.P. 37000, León, Guanajuato.
 Dirección electrónica: mariannequezada@outlook.com

Teléfono: +52 477 382 6414

Antecedentes

El virus sincicial respiratorio (vsr) es un miembro de la familia Paramyxoviridae; se le conoce como la principal causa de enfermedad del sistema respiratorio inferior en lactantes. La tasa total de hospitalización por vsr en Estados Unidos en todos los grupos de edad se estima en 55 por cada 100 mil personas-año, sólo ligeramente inferior a la tasa de 64 por cada 100 mil personas-año para los virus de la influenza.¹ Si sólo se considera a la población de lactantes, la tasa de hospitalización por vsr supera con mucho a la influenza; se estima en 2 345 por 100 mil personas-año para el vsr en comparación con 151 para la influenza.²

El vsr no sólo es una causa importante de enfermedad, sino también de muerte; los años de vida saludable perdidos son muy considerables si entendemos que puede ser grave y afecta primordialmente a la infancia. Si se incluye a todos los grupos de edad, la influenza causa el triple de muertes que el vsr en Estados Unidos, en especial si se incluye la mortalidad en las personas de edad avanzada; sin embargo, el vsr causa significativamente más muertes que la influenza en niños menores de cuatro años.³ A nivel mundial, se estima que el vsr provoca alrededor de 130 mil muertes por neumonía en niños menores de cinco años, convirtiéndolo en la tercera causa más importante de neumonía mortal en la niñez después de la neumonía por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*; a diferencia del vsr, para estos últimos contamos con una vacuna efectiva.⁴ Por lo anterior, en la actualidad el vsr se reconoce como una prioridad para la salud global.

Por desgracia, aparte de la ribavirina, cuya efectividad terapéutica es cuestionable en el mejor de los casos, no hay vacunas contra el vsr ni productos terapéuticos. El anticuerpo monoclonal (mAb) palivizumab es un neutralizante contra un epítope conservado en la glicoproteína de la superficie de fusión viral, que se ha utilizado pero como profiláctico en lactantes de alto riesgo, como aquéllos con enfermedad pulmonar crónica del prematuro, cardiopatía congénita o parto prematuro, pero tiene un costo de 4 500 dólares por paciente por curso de tratamiento y su utilidad es limitada.⁵

En una investigación hecha de 2004 a 2006, se informó que 80% de los aislamientos virales correspondieron a vsr en población infantil, usando técnicas de cultivo.⁶ Por fortuna, la utilización de pruebas de diagnóstico molecular ha permitido conocer cada día de mejor manera la epidemiología del vsr. A pesar de ello, en México hay poca información sobre la epidemiología con que se presentan las infecciones por vsr empleando métodos de cribado a base de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT). En el centro de México, en la región del Bajío, desde 2014 hemos efectuado pruebas NAAT rutinarias para patógenos respiratorios, por lo que empieza a aclararse la epidemiología de la enfermedad infecciosa viral aguda en la región.

El objetivo del presente estudio fue determinar la epidemiología de las infecciones por el vsr en un hospital de referencia regional del centro de México, durante los años 2018 y 2019, así como determinar la etiología de otros patógenos respiratorios, incluyendo los coronavirus, demostrados por las pruebas NAAT, con sus proporciones relativas y tendencias estacionales.

Métodos

Estudio descriptivo en especímenes clínicos recibidos en un centro hospitalario, de pacientes con infección respiratoria aguda. La institución es un centro médico de atención privada, con 95 camas para hospitalización, 14 para cuidados intensivos neonatales, seis para cuidados intensivos de adultos y siete para cuidados intermedios. El hospital tiene una cobertura amplia en la región del Bajío, México, y cuenta con un comité de prevención y control de infecciones, así como buenas capacidades de diagnóstico en microbiología que incluyen cultivos habituales, detecciones de antígenos para múltiples enfermedades y pruebas NAAT, que comprenden pruebas múltiples por PCR en tiempo real.

Para fines del presente estudio se incluyeron resultados de las pruebas NAAT desde el 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2019. Las variables que se registraron fueron el resultado de la prueba NAAT, el sexo, la edad del paciente y el servicio de origen.

Descripción de la prueba NAAT

La prueba molecular es capaz de determinar la presencia de diferentes patógenos respiratorios con sensibilidades aproximadas al 95% y especificidades del 99%, de acuerdo con el fabricante (FilmArray, Respiratory Panel, BioMerieux Mexico®). El equipo integra la preparación del espécimen, la extracción del ácido nucleico, la amplificación y el análisis del resultado de manera automatizada.

Análisis

Los resultados se recopilaron en una base de datos. Se realizó un análisis cuantitativo, analítico, descriptivo con frecuencias simples y proporciones. De acuerdo con las pruebas se efectuó el agregado anual para el periodo 2018-2019, lo que nos permitió analizar el final de la estación invernal 2017-2018, la estación 2018-2019 completa y el inicio de la estación 2019-2020. Se hizo una descripción de los resultados de tendencia e histogramas de su distribución estacional. El estudio se llevó a cabo previo sometimiento y autorización del protocolo por el comité de ética del hospital. En todo momento se respetó la confidencialidad de los pacientes.

Resultados

En el laboratorio de microbiología, entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2019 se sometieron a análisis 377 especímenes clínicos para determinar pruebas moleculares por infección aguda de vías respiratorias. En este reporte sólo incluimos las determinaciones que resultaron válidas por detección de ácidos nucleicos. Respecto de los resultados de detecciones moleculares, 80 (21.2%) pruebas resultaron sin detección. Así, para el análisis se incluyó un total de 297 (78.8%) especímenes. La mediana de edad fue 11.2 meses, el rango intercuartílico fue de 3-35 meses y el sexo predominante fue el masculino (55.5%). El servicio de origen más común con pruebas positivas fue el de urgencias (40.7%), seguido de consulta externa (30%) y hospitalización (22.2%). Estas características se muestran en la cuadro 1.

Cuadro 1.

Origen de 297 especímenes clínicos con resultados válidos por estudio de amplificación de ácidos nucleicos

| Sexo | N (%) |
|--------------------------------|------------|
| Masculino | 165 (55.5) |
| Femenino | 132 (44.4) |
| Servicio de procedencia | |
| Urgencias | 121 (40.7) |
| Hospitalizados | 66 (22.2) |
| UCI | 14 (4.7) |
| Consulta externa | 89 (30) |
| UTI | 7 (2.3) |

En las pruebas que brindaron una identificación predominó el VSR, seguido de rinovirus/enterovirus. En 65 especímenes (21.8%) se encontraron dos microorganismos y en cuatro (1.3%) se hallaron tres. El listado completo de los resultados se observa en la cuadro 2. Llama la atención la detección de patógenos bacterianos inesperados para los clínicos, como *Bordetella* sp., la cual se encontró en 12 muestras (4%). Respecto del VSR, la mediana de la edad en meses fue de 7.5 y el RIC de 2-22 meses. Para los rinovirus/enterovirus la mediana de edad fue 11 y el RIC de 3-36 meses.

Estacionalidad. Se analizaron los principales microorganismos encontrados: VSR, rinovirus/enterovirus y adenovirus. El VSR mostró un aumento importante en las detecciones en invierno, con la mayor incidencia de todos los microorganismos no sólo de 2019, sino también comparándolo con el año anterior; se contó con 60 muestras positivas para este microorganismo. En nuestro estudio, la estación donde se registraron más resultados de VSR fue en invierno (2018, 8; 2019, 60).

Cuadro 2.

Resultado de las detecciones moleculares en pacientes con infecciones respiratorias durante 2018 y 2019

| Virus | N (%) | Edad meses (mediana) | RIC |
|------------------------------|------------|----------------------|------------|
| Virus sincicial respiratorio | 116 (39) | 7.5 | 2-22 |
| Influenza | 31 (10.4) | | |
| Influenza A/H1N1 2009 | 12 (4) | 19.9 | 3.7-57 |
| Influenza H3N1 | 10 (3.3) | 92 | 8-114.1 |
| Influenza B | 9 (3) | 80.2 | 30.4-150.2 |
| Rinovirus/enterovirus | 103 (34.7) | 11 | 3-36 |
| Coronavirus | 16 (5.3) | 10.1 | 8.6-23.5 |
| Coronavirus 229E | 1 (.3) | N/A | N/A |
| Coronavirus HKU1 | 4 (1.3) | 40.8 | 16-43 |
| Coronavirus NL63 | 7 (2.3) | 9.4 | 8.4-13 |
| Coronavirus OC43 | 4 (1.3) | 9.6 | 8.2-20.5 |
| Parainfluenza 1 | 3 (1) | 30 | 24.4-108.1 |
| Parainfluenza 2 | 4 (1.3) | 22.8 | 9.1-43.5 |
| Parainfluenza 3 | 20 (6.7) | 11.5 | 2.2-14.7 |
| Parainfluenza 4 | 2 (0.67) | 24.5 | N/A |
| Metapneumovirus | 26 (8.7) | 15 | 8.3-33 |
| Mycoplasma Pneumoniae | 3 (1) | 49 | 2-84.1 |
| <i>Bordetella pertussis</i> | 11 (3.7) | 2 | 1-3 |
| Adenovirus | 25 (8.4) | 22.01 | 12.5-34.5 |

Rinovirus/enterovirus se mantuvo con menor variación a lo largo de los años 2018 y 2019. Tuvo un pico con 21 muestras positivas durante el otoño de 2018, seguida por el invierno de 2019 donde se registraron 19 pruebas positivas. En menor cantidad se encontraron los adenovirus, con su pico de detección en invierno de 2019, destaca su poca pero persistente presencia en las demás estaciones.

Por otro lado, el total de registros de coronavirus se mantuvo bajo con 16 muestras positivas, la estación en la que se encontró mayor cantidad de muestras positivas a éste fue durante el invierno; en 2019 tuvo el mayor pico de incidencia con ocho muestras positivas.

Discusión

Nuestros resultados muestran que el virus sincicial respiratorio es el principal patógeno detectado por las pruebas NAAT en un hospital de referencia regional, aunque los rinovirus/enterovirus los siguen de cerca en la epidemiología molecular. Los metapneumovirus, coronavirus y adenovirus también son patógenos importantes en la región. Llamó la atención la detección de 10 casos de *Bordetella*, que generalmente resultan sorpresivos para los clínicos que ordenan la prueba. Según Obando-Pacheco y colaboradores, quienes estudiaron la estacionalidad del VSR en el mundo, para México se analizó desde el periodo 2012-2015, se obtuvieron varios picos durante las semanas 17-18, 37-45 y 20-30 de esos años; el pico mostrado durante la estación de invierno en nuestro estudio concuerda con uno de los picos descritos por los autores referidos, al menos en el periodo comprendido entre las semanas 37-45.⁷

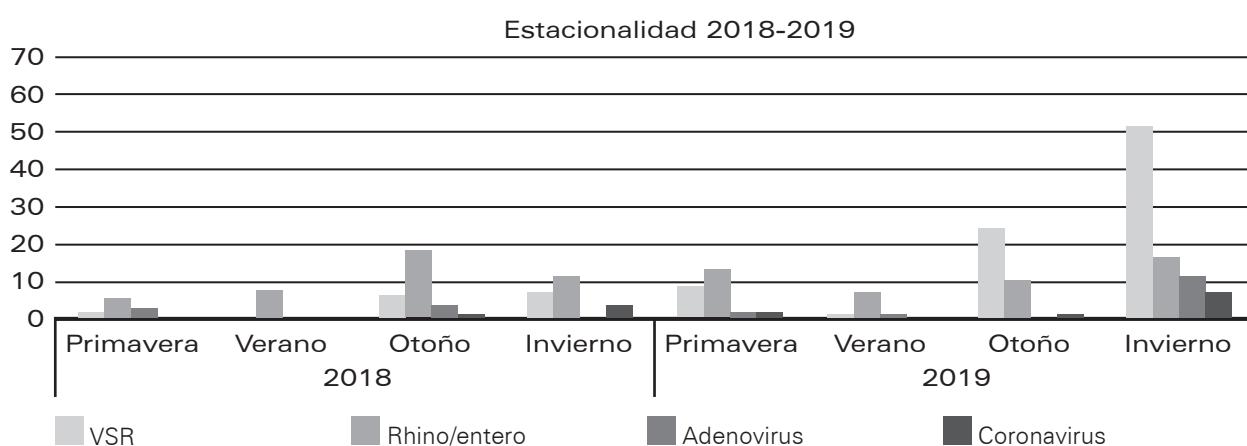
Podemos comparar nuestros resultados con los que informan Wong-Chew y colaboradores, quienes a través de un estudio transversal descriptivo reportan resultados por cultivos virales en exudados faríngeos; en su estudio el VSR representó el 80% de los virus, seguido por parainfluenza 1 y 3 con 8 y 5%, respectivamente.⁶ Debemos considerar, sin embargo, que los estudios que detectan virus por cultivos no necesariamente corresponden con los determinados por pruebas moleculares, ya que éstas son sustancialmente más

sensibles y pueden abarcar un mayor rango de patógenos. En general se considera al VSR un patógeno casi exclusivamente pediátrico, aunque es muy probable que también en esto exista un sesgo de estudio. En una revisión sistemática de 18 estudios en pacientes adultos⁸ se encontró una gran variabilidad, pues informan que el VSR está presente entre cero y 78%.

En nuestro estudio encontramos que los rinovirus/enterovirus (R/E) tienen una incidencia casi semejante al VSR y, si consideramos que los especímenes pueden mostrar sesgos hacia los pacientes gravemente enfermos, es probable que los R/E puedan ser incluso más frecuentes si se incluyera a pacientes con cuadros leves. Nuestro estudio también mostró el predominio en pacientes pediátricos, pues es en ellos en quienes suelen considerarse con más frecuencia las pruebas. Al respecto de la estacionalidad de los rinovirus, nuestros resultados concuerdan con un estudio realizado en 2012 donde se describe un pico durante los meses marzo, septiembre y octubre, considerando que el pico máximo se registró durante el otoño de 2018 en nuestro estudio.⁹ En nuestra investigación observamos en mucha menor cantidad a los adenovirus, con su mencionado pico en invierno de 2019 y su baja pero persistente presencia en las demás estaciones. De acuerdo con un estudio, los adenovirus se encuentran durante todo el año, con un pequeño pico en marzo-abril;¹⁰ se diferencia de nuestros resultados, ya que el pico de detección fue durante los meses diciembre-marzo de 2019.

Vale la pena destacar la incidencia del coronavirus en nuestro estudio. Éste no es un virus nuevo, desde mediados de la década de 1930 se encuentran los registros más antiguos de gripe aviar por coronavirus.¹² En nuestro trabajo comentamos la incidencia de distintos tipos: 229E, oc43, HKU1, y NL63. Con una incidencia total de 16 durante 2018-2019, el subtipo más común fue NL63, mediana de edad en meses de 9.4 y RIC 8.4-13. En el presente estudio encontramos sólo 16 especímenes con coronavirus, con la mayor cantidad de muestras positivas en el invierno, esto concuerda con la literatura que establece que las variaciones HCoV-HKU1 y oc43 causan brotes durante el invierno, lo que sugiere que probablemente los climas fríos podrían facilitar la transmisión.¹¹ Los detalles se observan en la gráfica 1.

Gráfica 1.
Tendencia estacional de los virus respiratorios detectados por amplificación de ácidos nucleicos



La tasa de incidencia de enfermedad de vías respiratorias bajas relacionada con VSR es considerablemente más alta durante los primeros seis meses de vida, tal y como se ha descrito en la literatura médica.¹³⁻¹⁴ En nuestro estudio encontramos que 72 pacientes tenían menos de un año de vida y que los enfermos con VSR en ese rango de edad pertenían al 62% del total de las pruebas positivas a este agente infeccioso.

Como también se describe en la literatura, el VSR es un virus ARN, de cadena única, su genoma está constituido por 10 genes. A pesar de su simplicidad, este virus logra obtener mecanismos inmunopatogénicos complejos y multifacéticos que le permiten escapar del sistema inmune del huésped. De esta manera, logra ocasionar infecciones graves en lactantes, así como infecciones de repetición en todos los grupos etarios.

Como se muestra en los resultados encontrados por Ueno y colaboradores,¹⁵ encontramos que la incidencia fue más alta en lactantes menores de dos años; sin embargo, en este estudio reportaron la caída de la incidencia en lactantes de seis a ocho meses de edad, para posteriormente aumentar de los nueve a 11 meses.

Nuestro estudio tiene fortalezas y debilidades. De las últimas, se trata de una investigación en sólo un centro hospitalario, de orden descriptivo, por lo que es difícil generalizar sus inferencias; además, una alta proporción de las pruebas que se solicitaron se hicieron en niños, pues en ellos sus familiares y sus médicos suelen estar dispues-

tos a la realización de una prueba de alto costo en relación con los cultivos. Hemos mostrado en estudio previo que, si se consideran las pruebas rápidas para la detección de influenza, ésta supera con mucho los casos detectados de VSR.¹⁶ Por otra parte, nuestro estudio puede tener un sesgo de selección sobre la epidemiología de las infecciones virales, toda vez que el VSR suele presentarse con insuficiencia respiratoria en la infancia, lo cual causa angustia en los padres y los médicos, lo que seguramente impulsa a realizar la prueba con mayor frecuencia que con las enfermedades de los adultos. Sin embargo, nuestro estudio tiene importantes fortalezas, pues el hospital es centro de referencia de una amplia región del centro de México y pudimos observar dos temporadas completas. Por otra parte, la metodología de la detección es sólida ya que los estudios NAAT tienen sensibilidades y especificidades cercanas al 100% para los virus más comunes.

En conclusión, el VSR es el patógeno más comúnmente detectado por la prueba NAAT en cuadros agudos, seguido de cerca por R/E. Considerados globalmente, los virus representan los principales patógenos de enfermedades respiratorias agudas, por lo que es importante que en las diferentes regiones se conozca su propia epidemiología. Estudios como el nuestro ayudan a la toma de decisiones, como evitar el uso inapropiado de antibióticos. El mayor uso de las pruebas moleculares en el futuro facilitará el entendimiento de las enfermedades respiratorias agudas, como está ocurriendo en nuestra región.

Referencias

1. Zhou, H., Thompson, W.W., Viboud, C.G., Ringholz, C.M., Cheng, P.Y. et al., "Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008", *Clin Infect Dis*, 2012, 54: 1427-1436.
2. Meng, J., Stobart, C.C., Hotard, A.L. y Moore, M.L., "An overview of respiratory syncytial virus", *PLOS Pathog*, 2014, 10 (4): e1004016.
3. Thompson, W.W., Shay, D.K., Weintraub, E., Brammer, L., Cox, N. et al., "Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States", *JAMA*, 2003, 289: 179-186.
4. Nair, H., Noakes, D.J., Gessner, B.D., Dherani, M. et al., "Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis", *Lancet*, 2012, 375: 1545-1555.
5. Mahadevia, P.J., Masaquel, A.S., Polak, M.J. y Weiner, L.B., "Cost utility of palivizumab prophylaxis among preterm infants in the United States: a national policy perspective", *J Med Econ*, 2012, 15: 987-996.
6. Wong-Chew, R.M., Farfán-Quiroz, R., Sánchez-Huerta, J.L., Nava-Frías, M. et al., "Frecuencia de virus respiratorios y características clínicas de niños que acuden a un hospital en México", *Salud Pública Méx*, 2010, 52 (6): 528-532.
7. Obando-Pacheco, P., Justicia-Grande, A.J., Rivero-Calle, I. et al., "Respiratory syncytial virus seasonality: a global overview, *JID*, 2018, 217 (9): 1356-1364.
8. Ali, A., Lopardo, G., Scarpellini, B., Stein, R. y Ribeiro, D., "Systematic review on respiratory syncytial virus epidemiology in adults and the elderly in Latin America", *International Journal of Infectious Diseases*, 2020, 90: 170-180.
9. Lee, W.-M., Lemanske, R., Evans, M. et al., "Human rhinovirus species and season of infection determine illness severity", *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186 (9): 886-891.
10. Price, R.H.M., Graham, C. y Ramalingam, S., "Association between viral seasonality and meteorological factors", *Sci Rep*, 2019, 9: 929.
11. Kissler, S., Tedijanto, C., Goldstein, E., Grad, Y. y Lipsitch, M., "Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period", *Science*, 2020, 368 (6493): 860-868.
12. Saxena, S., *Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapeutics*, 1^a ed., Singapore, Shailendra K. Saxena, 2020.
13. Shi, T., David, A.M., Katherine, L.O. et al., "Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study", *Lancet*, 2017, 390: 946-958.
14. Scheltema, N.M., Gentile, A., Lucion, F. et al., "Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV Gold): a retrospective case series, *Lancet Glob Health*, 2017, 5 (10): e984-e991. doi:10.1016/S2214-109X(17)30344-3. [Artículo corregido publicado en *Lancet Glob Health*, 2017, 5 (12): e1190.]

15. Ueno, F., Tamaki, R., Saito, M., Okamoto, M., Saito-Obata, M., Kamigaki, T., Suzuki, A., Segubre-Mercado, E., Aloy-on, H.D., Tallo, V., Lupisan, S.P., Oshitani, H. y RSV Working Group in the Philippines, "Age-specific incidence rates and risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory tract illness in cohort children under 5 years old in the Philippines", *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2019, 13 (4): 339-353. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/irv.12639>.
16. Pérez López, Y., González Aguilar, E.E., Aguilar Orozco, G., Lara Lona, E. y Macías, A.E., "Utilidad de las pruebas de un centro privado para determinar la epidemiología local de la influenza", *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, 2019, 39 (4): 118-122.