



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
AREA ACADEMICA DE MEDICINA
HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO**



PROYECTO TERMINAL

“Agentes causales virales más frecuentes para Infección respiratoria aguda grave a través de identificación con RT-PCR y su correlación clínica”

QUE PRESENTA LA MEDICO PEDIATRA

MARÍA DE LOS ANGELES DE SAN JUAN CHÁVEZ ZAVALA

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALISTA EN INFECTOLOGIA
PEDIATRÍA**

**M.C. ESP. BEATRIZ ADRIANA SÁNCHEZ REYES
PROFESOR DE LA ESPECIALIDAD DE INFECTOLOGIA PEDIATRIA**

**M.C. ESP. JOSUÉ VIDAL ESPINOSA JUAREZ
JEFE DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO
ASESOR METODOLÓGICO**

**M.C. ESP. ROSALIA JARILLO MENDÍA
MÉDICA ESPECIALISTA EN INFECTOLOGIA PEDIATRICA
ASESORA CLINICA**

**M.C.ESP. Y SUB. MARIA TERESA SOSA LOZADA
ASESORA UNIVERSITARIA**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, NOVIEMBRE DEL 2019

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión el Proyecto Terminal titulado:

“Agentes causales virales más frecuentes para Infección respiratoria aguda grave a través de identificación con RT-PCR y su correlación clínica”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN **PEDIATRÍA MÉDICA**, QUE SUSTENTA LA MEDICO CIRUJANO:

MARIA DE LOS ANGELES DE SAN JUAN CHÁVEZ ZAVALA

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, NOVIEMBRE DEL 2019

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. Y SUB. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS
Y ASESORA UNIVERSITARIA

POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. GEORGINA ROMO HERNÁNDEZ
DIRECTORA DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. FELIPE ARTEAGA GARCÍA
COORDINADOR DE ENSEÑAZA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. BEATRIZ ADRIANA SANCHEZ REYES
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
DE INFECTOLOGIA PEDIATRIA

M.C. ESP. JOSUÉ VIDAL ESPINOSA JUÁREZ
JEFE DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF
DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF
ASESOR METODOLÓGICO

M.C. ESP. ROSALÍA JARILLO MENDÍA
MÉDICA ESPECIALISTA INFECTOLOGA PEDIATRA
ASESORA CLINICA

Agradecimientos

Agradezco el apoyo para la elaboración de esta tesis a mi familia, asesores de tesis, maestros y compañeros.

Indice

Introducción	5
Antecedentes	6
Marco Teórico	7
<i>Adenovirus</i>	12
<i>Coronavirus</i>	12
<i>Enterovirus</i>	13
<i>Metapneumovirus</i>	14
<i>Parainfluenza</i>	15
<i>Virus sincicial respiratorio</i>	16
<i>Rhinovirus</i>	17
Justificación	19
Planteamiento del problema	19
Objetivo	19
<i>Objetivo general</i>	19
<i>Objetivos específicos</i>	19
Hipótesis	20
Método	20
<i>Diseño</i>	20
<i>Periodo de estudio</i>	20
<i>Población de estudio</i>	20
<i>Marco muestral</i>	20
<i>Tamaño de la muestra</i>	20
<i>Lugar de estudio</i>	20
<i>Criterios de inclusión</i>	20
<i>Criterios de exclusión</i>	21
<i>Criterios de eliminación</i>	21
Análisis	22
Discusión	34
Conclusiones	35
Recomendaciones y Sugerencias	36
Bibliografía	37
Anexos	45

Introducción

Las Infecciones Respiratorias Agudas constituyen un importante problema de salud pública y representan la morbilidad más alta del país, así como la primera causa de consulta en pediatría. La influenza puede estar clasificada en alta o baja dependiendo el área anatomía del tracto respiratorio que afecta y puede afectar gravemente a todos los grupos etarios, sin embargo existen grupos que tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones, hospitalizaciones y muerte entre los que se encuentran los menores de 2 años, además de los mayores de 64 años, embarazadas y enfermos de padecimientos crónicos como asma, alteraciones del sistema inmunológico, entre otros, es por ello que la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda realizar una vigilancia epidemiológica de Influenza mediante el establecimiento de un sistema de vigilancia en unidades o sitios centinela, orientados a notificar casos mediante el manejo de definición operacionales, lo cual ayuda a realizar una medición estandarizada de las características que deben cumplir los pacientes ingresados al sistema de vigilancia epidemiológica; para fines del manual de vigilancia nacional estos son: Enfermedad Tipo Influenza (ETI) e Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG), Esta última es ingreso de criterio hospitalario de los pacientes Dado que la influenza no genera un cuadro clínico específico diferente al producido por otros patógenos no es posible identificar pacientes con influenza sin examen diagnóstico; es decir no todos los pacientes que reúnan la definición operacional de ETI o IRAG tendrán infección por virus de influenza; hay una gama diversa de patógenos que causan enfermedades similar a la influenza por esto es importante vigilar el porcentaje de casos sindrómicos que son positivos tanto para influenza como para otros patógenos respiratorios

La finalidad de este trabajo será dar a conocer cuáles son los agentes virales de los pacientes con Infección Respiratoria Aguda Grave diagnosticada en el Hospital del Niño DIF Hidalgo, ya que todas las medidas a seguir están basadas en el plan de acción establecido por el Sistema de Vigilancia Epidemiológica encaminadas a la prevención, diagnóstico y tratamiento de pacientes con sospecha de infección por Virus de Influenza, sin embargo existen otros agentes virales que pueden producir un cuadro clínico similar al que se incluye en la definición operacional de IRAG, y quienes a pesar de la implantación del plan de acción para el control de infección por Virus de Influenza, se ven afectados por otros agentes patógenos principalmente virales.

Antecedentes

Fernandes-Matano, et al. realizaron un estudio en 2017 en México con la finalidad de determinar la etiología viral y analizar el comportamiento de los virus respiratorios no gripales en la población mexicana entre la semana epidemiológica 40 de 2014 y la semana 39 de 2015, dividieron a la población de estudio de acuerdo a 3 áreas geográficas, encontrándose los pacientes de Hidalgo dentro de la zona centro. Con 872 muestras recolectadas durante un año para determinar la presencia de Metapneumovirus humano, Virus Sincicial Respiratorio, Parainfluenza 1–4, β , Coronavirus, HMdV, Rhinovirus, Enterovirus y Bocaparvovirus, ya que estos 14 virus respiratorios comparten síntomas con la influenza pero rara vez se sospecha o se puede confundir con la Influenza, reportaron una prevalencia de los virus analizados diferente a virus de influenza de 35.8%, los virus más prevalentes fueron Rhinovirus, Virus Sincicial Respiratorio y Metapneumovirus humano. El 33.6% de la población en estudio se encontraba entre los 0 a 19 años de edad, estado incluidos dentro de estos grupos los pacientes pediátricos, el mayor número de casos positivos ocurrió en el grupo de 0 a 9 años (62,5%). Consistentemente, el grupo de edad de 0 a 9 años comprendía el 91,1% de las coinfecciones.

Díaz, et al., realizaron un estudio de Diciembre 2012 al mes de Abril 2013 donde se evaluaron a niños menores de 5 años atendidos en un Hospital de Guadalajara, Jalisco, México, el 57% de los pacientes presentó RT-PCR positiva frente alguno de los virus en estudio, demuestra que la infección por HMPV se asociaba principalmente con infecciones respiratorias agudas graves en lugar de infecciones leves y moderadas. Encontraron que el Adenovirus es el segundo virus más común, y una causa importante de IRAG y se ha reportado que tiene una frecuencia de alrededor del 3% en niños mexicanos; en este estudio, se identificó al adenovirus en el 16% de los pacientes, un valor que es más alto de lo que comúnmente se ha reportado en estudios mexicanos. Las infecciones simples fueron las más frecuentes, mientras que las coinfecciones ocurrieron en el 31,62% de los pacientes con IRA de etiología viral, hMPV fue el virus más frecuente en coinfecciones (58.8%), seguido de hAD y RSV (38.2% cada uno).

En un estudio descriptivo retrospectivo realizado en Yemen entre 2011 y 2016, por Al Amad et al. en 2019 basado en el análisis de los datos de vigilancia de pacientes con IRAG que fueron admitidos en los 2 sitios centinela desde Enero de 2011 a Diciembre de 2016 se evaluaron un total de 1811 pacientes con IRAG, alrededor del 78% de los pacientes eran menores de 15 años de edad, el virus de Influenza se detectó en 89 pacientes (5%), 76 (4%) influenza tipo A y 22 (1%) influenza tipo B y detectaron en 655 pacientes, la influenza tipo A fue significativamente más común entre varones que mujeres e Influenza tipo B fue más común entre los pacientes mayores de 15 años, entre varones y entre pacientes con enfermedades crónicas, además de asociarse con mayor mortalidad, se detectaron los siguientes casos de infección por virus no influenza: 279 (15%) Virus Sincicial Respiratorio, 109 (6%) Adenovirus, 137 (8%), Parainfluenza (hPIV1-3), 118 (7%), coinfección (Adenovirus y Parainfluenza), y 12 (0,6%) con Metapneumovirus humano (hMPV). Todos los virus no influenza fueron significativamente más frecuentes entre los pacientes menores 15 años, excepto hMPV.

Marco Teórico

La influenza es la infección respiratoria aguda que afecta el tracto respiratorio superior y/o inferior y se acompaña de los siguientes signos y síntomas sistémicos: fiebre, tos, cefalea, mialgias, artralgias y postración entre otros más; se transmite desde individuos con la infección a través de gotas en aerosol procedentes de saliva, secreción nasal y bronquial, emitidas con la tos, estornudos o al hablar, también es transmisible por las superficies u objetos contaminados con el virus o fómites.¹ Alcanza sus picos de mayor prevalencia durante el invierno, y debido a que el hemisferio norte y el hemisferio sur atraviesan esta estación en diferentes momentos existen dos temporadas de influenza cada año: de Octubre a Abril en el hemisferio norte y de Mayo a Septiembre en el hemisferio sur; en el caso de México, la temporada de mayor circulación de influenza inicia en la Semana Epidemiológica (SE) 40 y termina en la SE 20 del siguiente año.¹

El 12 de mayo de 2009 el Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica (CONAVE) estableció que en México se vigilarían los pacientes que cumplieran con las definición operaciones de ETI e IRAG ya que esto coadyuva a realizar una medición estandarizada de las características que deben cumplir los pacientes ingresados a dicho sistema.^{1,2}

La cuales se encuentran descritas en el Manual de Vigilancia Epidemiológica de la Influenza y son:

- Caso sospechoso de influenza: se considera caso sospechoso de influenza a todo caso o defunción que cumpla con los criterios de Enfermedad Tipo Influenza (ETI) o Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG).^{1,2}
- Enfermedad Tipo Influenza (ETI): persona de cualquier edad que presente o refiera haber tenido fiebre mayor o igual a 38°C, tos y cefalea; acompañadas de uno o más de los siguientes signos o síntomas: rinorrea, coriza, artralgias, mialgias, postración, odinofagia, dolor torácico, dolor abdominal, congestión nasal o diarrea. Importante: - En menores de cinco años de edad, se considera como un signo cardinal la irritabilidad, en sustitución de la cefalea. - En mayores de 65 años o en pacientes inmunocomprometidos, no se requerirá la fiebre como síntoma cardinal.^{1,2}
- Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG): persona de cualquier edad que presente dificultad al respirar, con antecedente de fiebre mayor o igual a 38°C y tos, con uno o más de los siguientes síntomas: ataque al estado general, dolor torácico o polipnea.^{1,2}
 - Tiene como objetivo incluir las neumonías relacionadas a infección por influenza y las influencias exacerbadas por enfermedades crónicas.^{1,2}
 - En paciente inmunocomprometidos o con manejo terapéutico con antipiréticos no se presentará el pico febril descrito en la definición operacional.^{1,2}
 - Así mismo en pacientes con apoyo respiratorio automatizado no se requerirá la tos como signo indispensable para su ingreso como sospechoso a influenza.^{1,2}

- Caso confirmado de influenza: cualquier individuo que cumpla con el criterio de caso sospechoso de influenza y que se tenga una muestra con resultado positivo a cualquier virus de influenza. El resultado debe ser otorgado por un laboratorio certificado por la RNLSP.^{1,2}
- Caso de influenza confirmado por asociación epidemiológica: aquel paciente sintomático que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso de influenza (ETI o IRAG) y que haya estado en contacto con un caso confirmado en un periodo de hasta por 7 días, posterior al inicio de los síntomas del caso confirmado a influenza.^{1,2}
- Caso descartado de influenza: se considera caso descartado de influenza, al que tenga muestra con resultado negativo a ese virus otorgado por un laboratorio certificado por la RNLSP. Defunción por neumonía grave con sospecha de influenza: Toda defunción que cumpla con los criterios de IRAG según se define en el párrafo anterior y que no se tenga resultado confirmatorio de influenza.^{1,2}
- Defunción por influenza: en virtud a la dificultad para determinar si un caso con resultado positivo a influenza falleció como consecuencia a la infección o por alguna otra enfermedad preexistente, se hace necesario establecer un criterio metodológico para determinar el origen de la causa de ésta, con el fin de contabilizar únicamente las muertes causadas por la infección de influenza.
Por lo anterior se definirá como defunción POR influenza a:^{1,2}
- Todo paciente fallecido que haya cumplido con la definición operacional de ETI/IRAG y que cuente con resultado positivo a influenza por laboratorio avalado por la RNLSP y que en su certificado de defunción contenga como causa básica el diagnóstico de Influenza o neumonía.^{1,2}
- Defunción con influenza: Todo paciente fallecido que haya cumplido con la definición operacional de ETI/IRAG y que cuente con resultado positivo emitido por uno de los laboratorios avalado por la RNLSP; y que en su certificado de defunción contenga como causa básica un diagnóstico diferente a influenza o neumonía.¹

Existe una gran cantidad de información disponible sobre la distribución de los virus de influenza en la población luego de la reaparición del subtipo H5N1 de influenza aviar en 2003 y 2004 y la pandemia de influenza A subtipo H1N1 en 2009,³ posterior a la implementación de esta vigilancia epidemiológica. Todo esto con el objetivo de realizar vigilancia virológica estrecha que permita la detección oportuna de variaciones antigénicas, como la ocurrida en la pandemia de influenza 2009.² Dicha vigilancia virológica se realiza con la meta primaria de detectar e identificar variantes epidemiológicas emergidas en corto tiempo de acuerdo a los lineamientos establecidos por la Organización Mundial de la Salud. En México el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) reconocido como Centro Nacional de Influenza a través del LV2, forma parte de esta red mundial y tiene la obligación de realizar la vigilancia virológica que incluye la detección de casos de influenza mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real (RT-PCR) y punto final tanto de casos ambulatorios como de hospitalizados, el aislamiento viral y la

secuenciación vital en muestras de pacientes inmunocomprometidos, hospitalizados y defunciones. El InDRE notifica semanalmente los resultados de la vigilancia al Sistema de Vigilancia Mundial de influenza (FluNet).² La Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública (RNLSP) es el conjunto de laboratorios de vigilancia epidemiológica con objetivos específicos que le han permitido unificar métodos de diagnóstico, criterios de interpretación de resultados, transferencia tecnológica, generación de conocimientos, depende de la Secretaría de Salud y es el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) su órgano rector en el área de vigilancia epidemiológica. Tiene fundamento legal en la Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, Para la vigilancia epidemiológica y está conformada por 31 Laboratorios Estatales de Salud Pública (LESP) de las 31 entidades federativas del país, entre los que se encuentra el estado de Hidalgo, en cuyo laboratorio Estatal de Salud Pública desde el 2008 se estandarizó la técnica de RT-PCR para subtipificación de influenza estacional. En los años 2009 y 2010 comenzó a utilizarse la RT-PCR en tiempo real como técnica de diagnóstico para influenza en lugar de la inmunofluorescencia indirecta. En septiembre de 2009, el InDRE implementó la vigilancia a otros virus respiratorios mediante RT-PCR multiplex en tiempo real con los sistemas Bio-Plex/Luminex. Actualmente el InDRE solo efectúa control de calidad, referencia y esporádicamente diagnóstico a los laboratorios de la Red que en algún momento no cuentan con reactivos o infraestructura para realizarlo. En 2013, se realizará la transferencia de la técnica RT-PCR en tiempo real para el diagnóstico de otros virus respiratorios no influenza en los 37 laboratorios que integran la Red Nacional incluido el del Estado de Hidalgo.²

Actualmente se tiene estandarizado que en los casos de ETI e IRAG se tomará muestra de exudado faríngeo, nasofaríngeo o lavado bronquioalveolar dentro de las primeras 72 horas de iniciados los síntomas en pacientes ambulatorios; y hasta de 7 días para pacientes graves. En caso de que el paciente se encuentre intubado, en los primeros 7 días después de iniciados los síntomas se tomará lavado bronquioalveolar, no menos de 2.0 mL. Además de recuperar especímenes de pulmón en caso de defunción en la que se haya dictaminado como causa la neumonía aguda con sospecha de influenza, aproximadamente 2.0 cm del parénquima pulmonar visiblemente afectado, aun después de 7 días de iniciados los síntomas. Estos especímenes pueden ser biopsia de tejido fresco, la cual se coloca en el medio de transporte viral.^{1,2}

Los criterios de aceptación de las muestras son los siguientes: ^{1,2}

- 1) Cuando cumplan con la definición operacional de ETI, IRAG o defunción por neumonía grave con sospecha de influenza.
- 2) Que estén registradas en la plataforma única de influenza.
- 3) Colocadas en medio de transporte viral con volumen suficiente de 2.5 mL y perfectamente etiquetadas.
- 4) Tomadas con hisopo estéril con punta de rayón o dacrón y mango de plástico o alambre flexible, según sea el caso.
- 5) Tomadas dentro de las primeras 72 horas de iniciados los síntomas en pacientes ambulatorios y hasta de 7 días para pacientes graves.
- 6) En caso de defunción se aceptará biopsia de parénquima pulmonar (2.0 cm) aun después de 7 días de iniciados los síntomas.
- 7) Enviadas a una temperatura de 4 a 8 °C.

Los criterios de rechazo de las muestras son los siguientes: ^{1,2}

- 1) Cuando no cumplan con la definición operacional de ETI o IRAG.
- 2) Sin registro en la plataforma única.
- 3) Muestras de referencia y control de calidad que no tengan resultado en la plataforma de influenza.
- 4) Colocadas en medio de transporte viral con volumen insuficiente, es decir, menos de 2.0 mL.
- 5) Colocadas en solución salina y que tengan más de 24 horas de tomada la muestra.
- 6) Que excedan los 5 días de tránsito en áreas locales y 7 días en áreas foráneas.
- 7) Muestras derramadas.
- 8) Muestras no etiquetadas.
- 9) Tomadas con hisopo de algodón y mango de madera o hisopos de alginato.
- 10) Que no hayan sido enviadas a una temperatura de 4 a 8 °C.
- 11) Muestras de diagnóstico, referencia o control de calidad que no cuenten con oficio de solicitud, formatos de envío (Anexos 1 y 2).

El éxito del diagnóstico virológico depende principalmente de la calidad de la muestra, así como de las condiciones de su transporte y almacenamiento antes de ser procesada en el laboratorio. Todas las muestras deben ser colocadas en medio de transporte viral (Anexo 3) y conservarlo (desde su preparación) a temperatura de 4 a 8 °C al igual que los tubos que lo contengan, los cuales deben mantener un color rojo. Las muestras deberán estar etiquetadas con el número de folio que asigna la plataforma única e ir acompañadas del comprobante que esta proporciona en el momento de la captura. Enviar la muestra inmediatamente al laboratorio para su proceso y evitar mantenerla por más de 5 días en refrigeración. ^{1,2}

Los Virus de influenza son uno de los principales agentes causales de las IRA en todo el mundo; sin embargo, existen otros virus que afectan el tracto respiratorio, para los cuales no hay suficiente información epidemiológica disponible. ^{1,2}

Los agentes virales que no son virus de Influenza no son despreciables, con el rango de detección de virus respiratorios que abarca desde el 16,5 hasta el 72,7% en estudios realizados en todo el mundo de acuerdo al tipo de estudio realizado la población del estudio, la técnica de detección utilizada. ^{4,5}

En un estudio realizado por Fernandes-Matano, et al. en 2017 realizado en México con la finalidad de determinar la etiología viral de estas infecciones y analizar el comportamiento de los virus respiratorios no gripales en la población mexicana entre la semana epidemiológica 40 de 2014 y la semana 39 de 2015, dividieron a la población de estudio de acuerdo a 3 áreas geográficas, encontrándose los pacientes de Hidalgo dentro de la zona centro. Con 872 muestras recolectadas durante un año para determinar la presencia de Metapneumovirus humano, Virus Sincicial Respiratorio, Parainfluenza 1-4, β , Coronavirus, HMdV, Rhinovirus, Enterovirus y Bocaparvovirus, ya que estos 14 virus respiratorios comparten síntomas con la influenza pero rara vez se sospecha o se puede confundir con la Influenza, reportaron una prevalencia de los virus analizados diferente a virus de influenza de 35.8%, los virus más prevalentes fueron Rhinovirus, Virus Sincicial

Respiratorio y Metapneumovirus humano.⁶ El 33.6% de la población en estudio se encontraba entre los 0 a 19 años de edad, estado incluidos dentro de estos grupos los pacientes pediátricos, el mayor número de casos positivos ocurrió en el grupo de 0 a 9 años (62,5%) y el segundo más alto en el grupo de 60 años o más (20.5%), seguido por el de 20 a 59 años grupo (14,4%) y finalmente el grupo de edad de 10 a 19 años (2,6%), que representó una diferencia significativa ($p < 0,05$). Consistentemente, el grupo de edad de 0 a 9 años comprendía el 91,1% de las coinfecciones. Curiosamente, este grupo contenía el 92,9% de todas las infecciones por PBpV, el 86,7% de las infecciones por HMdV, y 86.5% de los casos de HRSV, se detectó coinfecciones en 56 casos.⁶

Un estudio realizado por Díaz. et al. en Diciembre 2012 al mes de Abril 2013 donde se evaluaron a niños menores de 5 años atendidos en un Hospital de Guadalajara, Jalisco, México, el 57% de los pacientes presentó RT-PCR positiva frente alguno de los virus en estudio, demuestra que la infección por HMPV se asociaba principalmente con infecciones respiratorias agudas graves en lugar de infecciones leves y moderadas.⁷ Encontraron que el Adenovirus es el segundo virus más común, y una causa importante de IRAG y se ha reportado que tiene una frecuencia de alrededor del 3% en niños mexicanos; en este estudio, se identificó al adenovirus en el 16% de los pacientes, un valor que es más alto de lo que comúnmente se ha reportado en estudios mexicanos⁷. Las infecciones simples fueron las más frecuentes, mientras que las coinfecciones ocurrieron en el 31,62% de los pacientes con IRA de etiología viral, hMPV fue el virus más frecuente en coinfecciones (58.8%), seguido de hAD y RSV (38.2% cada uno)⁷. En otros países, la prevalencia de adenovirus varía de 1% a 20%.⁸⁻¹²

En un estudio descriptivo retrospectivo realizado en Yemen entre 2011 y 2016, basado en el análisis de los datos de vigilancia de pacientes con IRAG que fueron admitidos en los 2 sitios centinela desde Enero de 2011 a Diciembre de 2016 se evaluaron un total de 1811 pacientes con IRAG, alrededor del 78% de los pacientes eran menores de 15 años de edad, el virus de Influenza se detectó en 89 pacientes (5%), 76 (4%) influenza tipo A y 22 (1%) influenza tipo B y detectaron en 655 pacientes, la influenza tipo A fue significativamente más común entre varones que mujeres e Influenza tipo B fue significativamente más común entre los pacientes mayores de 15 años, entre varones y entre pacientes con enfermedades crónicas, además de asociarse con mayor mortalidad, se detectaron los siguientes casos de infección por virus no influenza: 279 (15%) Virus Sincicial Respiratorio, 109 (6%) Adenovirus, 137 (8%), Parainfluenza (hPIV1-3), 118 (7%), coinfección (Adenovirus y Parainfluenza), y 12 (0,6%) con Metapneumovirus humano (hMPV). Todos los virus no influenza fueron significativamente más frecuentes entre los pacientes menores 15 años, excepto hMPV.¹³

Los virus diferentes a Influenza a estudiar en este protocolo son:

1. Adenovirus
2. Coronavirus
3. Enterovirus
4. Metapneumovirus
5. Parainfluenza

6. Virus Sincicial Respiratorio
7. Rhinovirus

ADENOVIRUS

Los adenovirus son virus de ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble cadena no envueltos, asociados con un amplia gama de síndromes clínicos en el ser humano.¹⁴⁻¹⁹ Actualmente se conocen 67 serotipos inmunológicamente distintos de adenovirus agrupados en siete especies (A – G) basadas en las propiedades de la hemaglutinina, homología del ADN, potencial oncogénico en roedores, y enfermedad clínica.²⁰⁻²³ Los adenovirus tienen una distribución mundial y las infecciones se producen durante todo el año, la mayoría de las infecciones se presentan como eventos esporádicas aunque se han descrito epidemias locales o regionales.^{24,25} Los adenovirus más comúnmente relacionados con enfermedades humanas en todo el mundo son HAdVC1, -C2, -C5, -B3, -B7, -B21, -E4 y -F41.²⁶⁻³⁰ Causa mayormente enfermedades respiratorias, gastrointestinales autolimitadas o enfermedad conjuntival durante todo el año.³¹ La transmisión puede ocurrir por inhalación de gotitas en aerosol, inoculación conjuntival directa, diseminación fecal-oral, o exposición a tejido o sangre infectados.^{32,33} Los adenovirus pueden retener sus propiedades infecciosas incluso después de varias semanas en entornos sin humedad, y debido a que son virus no envueltos, son resistentes a muchos desinfectantes, una descontaminación eficiente de superficies con soluciones alcoholadas (85 a 95%) durante al menos 2 minutos o con hipoclorito de sodio durante 10 minutos es eficaz para inactivar el virus.³⁴

El periodo de incubación depende del serotipo viral y del mecanismo de transmisión y puede variar desde 2 días a 2 semanas.^{32,33} La propagación viral en pacientes inmunocompetentes se produce durante aproximadamente 1 a 3 días a partir de la garganta de adultos con resfriados comunes; 3 a 5 días desde nariz, garganta, heces u ojos en pacientes con fiebre faringoconjuntival; 2 semanas a partir de cultivos oculares por queratoconjuntivitis; y de 3 a 6 semanas desde la garganta o las heces.³¹ La afectación del tracto respiratorio se ha asociado principalmente con Adenovirus-B3, -B7, -B16, -B21, y -E4 y varios miembros de la especie C.³⁵⁻³⁶ Aunque la información detallada sobre la propagación viral es limitada en pacientes inmunocomprometidos, suele ser prolongada independientemente del sitio primario de infección, los cultivos de heces son generalmente positivos para la mayoría de los síndromes clínicos durante las dos primeras semanas de enfermedad.^{32,33}

Las infecciones por adenovirus son más comunes entre los niños, las personas que viven en lugares cercanos o en poblaciones cerradas, como estudiantes universitarios y militares, y entre pacientes inmunocomprometidos.^{14,15}

CORONAVIRUS

Los Coronavirus son miembros de la subfamilia Coronavirinae en la familia Coronaviridae y la orden Nidovirales (Comité Internacional de Taxonomía de los virus). Esta subfamilia consta de cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus; en base de sus relaciones filogenéticas y estructuras genómicas.³⁷

Los Alfacoronavirus y betacoronavirus generalmente causan enfermedades respiratorias en humanos y gastroenteritis en animales. Los dos virus altamente patógenos, SARS-CoV y MERS-CoV, causan síndrome insuficiencia respiratoria en humanos, y los otros cuatro coronavirus humanos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HKU1) sólo induce enfermedades leves de las vías respiratorias superiores en personas inmunocompetentes, aunque algunos de ellos pueden causar infecciones severas en bebés, lactantes y personas mayores.³⁸

La acción patógena del coronavirus en particular dependerá del tejido que infecte. En los seres humanos, los coronavirus solo van a ser capaces de entrar y replicarse en el interior de células epiteliales respiratorias, originando síndromes principalmente respiratorios. La entrada de los coronavirus al interior de las células epiteliales respiratorias se produce gracias al contacto de la espícula con sus receptores en la célula diana, que permiten la entrada de los viriones al citoplasma mediante un proceso de endocitosis. Las células infectadas presentan un aspecto vacuolado, presentando los cilios dañados y con capacidad de formar sincitios. Esto desencadena la producción de mediadores inflamatorios, incrementando las secreciones y provocando la inflamación de la zona, lo que origina las manifestaciones fisiológicas de la familia Coronaviridae, perteneciente al orden de los Nidovirales. La epidemiología de los coronavirus humanos tiene un cierto patrón estacional principalmente en aquellos que causan infecciones del tracto respiratorio superior.^{39,40} Presentan un pico de mayor incidencia durante los meses de invierno, lo que permite diferenciarlos de otros virus que causan resfriados, como los rinovirus, cuyo periodo de máxima aparición suele ser en primavera y otoño.⁴⁰ La infección no es capaz de producir una respuesta inmunitaria duradera, por lo que es posible la reinfección por el mismo coronavirus en el mismo año. La prevalencia estimada de los coronavirus como causa del resfriado común es de un 4.3% durante el año, pero esta prevalencia aumenta hasta un 7.4-15.6 % durante los meses de diciembre y marzo, en los que se presenta un pico de mayor incidencia de las infecciones originadas por coronavirus. Además de la época del año, la prevalencia de los diferentes coronavirus va a depender de la zona geográfica, siendo la incidencia variable dependiendo del país y del año en concreto. Los coronavirus 229E, OC43, NL63 y HKU-1 tienen una excelente adaptación al ser humano y circulan libremente en la población mundial, sin tener ningún reservorio conocido.^{38,41}

ENTEROVIRUS

Los enterovirus humanos (EV) se clasificaron originalmente según su patogenicidad.⁴² Los primeros enterovirus humanos descubiertos después de poliovirus fueron los virus Cocksackie.⁴³ Se encontró que los serotipos individuales de Echovirus están asociados con una amplia variedad de manifestaciones clínicas, como gastroenteritis, meningitis y enfermedades respiratorias.⁴⁴ Los enterovirus son citopáticos, gran parte de la enfermedad asociada presumiblemente es el resultado de la destrucción celular específica del tejido; la transmisión de EVs ocurren a través de las vías fecales-orales, transplacentarias y por gotitas respiratorias.^{45,46} Los principales sitios de replicación de EV son las células epiteliales de la orofaringe y mucosa intestinal. Aunque puede ocurrir alguna replicación en la nasofaringe con diseminación al tracto linfático del tracto respiratorio superior, la mayoría del virus se traga y se transfiere al estómago y tracto gastrointestinal inferior. Allí, es probable que los EV se unan a receptores específicos en enterocitos. El virus atraviesa el

intestino, las células del revestimiento alcanzan los parches de Peyer en la lámina propia, donde se produce una replicación viral significativa.⁴⁷ Esto es seguido por una viremia que puede conducir a un sitio secundario de infección tisular.⁴⁸ Después de una infección primaria de EV todavía existe la posibilidad de derramamiento viral en las heces y el sistema respiratorio durante varias semanas.⁴⁸⁻⁵¹

Los EVs están asociados con una gran variedad de manifestaciones, variando de infecciones respiratorias y gastrointestinales leves, herpangina, y enfermedad de manos, pies y boca, enfermedades como pleurodinia, hepatitis, miopericarditis, pancreatitis, meningitis, encefalitis, parálisis y sepsis neonatal, conduciendo a la mortalidad.⁵²⁻⁵⁴ Los EV son la causa más importante de la meningitis viral y representan aproximadamente 90% de todos los casos para los cuales se identificó un agente etiológico.^{55,56} Desde el 2000, hubo algunos brotes de EV-D68 severos y las infecciones por EV-D71.⁵⁷ EV-D68 en su mayoría dan síntomas respiratorios, con un número inesperadamente alto de niños hospitalizados por una enfermedad respiratoria grave debida a EVD68, que requiere cuidados intensivos, como intubación y ventilación mecánica.⁵⁸

METAPNEUMOVIRUS

El metapneumovirus humano (MPVh), fue descubierto el año 2001 por investigadores holandeses, usando técnicas de biología molecular. Este estudio logró demostrar la presencia del virus en muestras respiratorias congeladas desde el año 1958.⁵⁹ El MPVh es un virus ARN envuelto, de polaridad negativa, con manto y pleomórfico. Perteneció a la familia Paramyxoviridae, género pneumovirus, cuyo único representante hasta su descubrimiento era el pneumovirus aviar, patógeno respiratorio de aves.⁵⁹⁻⁶⁰ Presenta varias semejanzas con el virus VRS, tanto desde el punto de vista clínico como estructural. Se divide en 2 lineajes A y B, cada uno con dos tipos: A1, A2, B1 y B2. Estos tipos pueden circular juntos en la misma época.⁶⁰ El MPVh tiene una distribución mundial, se ha detectado en África, América del Norte, América Latina, Asia, Europa y Oceanía. Circula con una mayor frecuencia en invierno y primavera. Se detecta con mayor frecuencia en lactantes, la positividad de los anticuerpos aumenta en forma proporcional a la edad. A los 5 años el 100% tiene serología positiva para MPVh. La inmunidad que genera es de tipo específica, por lo que puede haber reinfecciones a lo largo de la vida. Es responsable de un 8% de los cuadros respiratorios con estudio para VRS, adenovirus, influenza y parainfluenza negativo. Hay varios aspectos de la patogenia que aún no se conocen como el receptor específico, hay detección de IL-8 y RANTES en secreciones respiratorias. Afecta en forma primaria al epitelio respiratorio, en hallazgos de autopsia se ha encontrado signos inflamatorios, edema y alteración del barrido mucociliar. MPVh puede producir cuadros respiratorios altos con disfonía, tos, fiebre, diarrea, exantema y otitis media aguda. En pacientes hospitalizados se asocia a bronquiolitis, neumonía, convulsión febril y apnea, especialmente en prematuros.⁶¹ Tiene una evolución de mayor gravedad en inmunocomprometidos, ancianos y recién nacidos, sin embargo se han descritos casos graves en pacientes sin antecedentes mórbidos.⁶² En transplantados de médula ósea se han reportado casos fatales. Se asocia a agentes virales como Adenovirus, VRS, influenza y a *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis* y *Stenotrophomonas maltophilia*. La asociación con VRS parece ser un factor de riesgo de gravedad, como se ha sugerido en algunas series. Los pacientes con coinfección

por VRS tienen estadías hospitalarias más prolongadas, necesidad de ingreso a unidades de cuidados intensivos y conexión a ventilación mecánica. En pacientes con patologías respiratorias crónicas se asocia a obstrucción e hiperreactividad bronquial, con una evolución grave en algunos casos. Entre las manifestaciones extrarrespiratorias se describe encefalitis.^{63,64} En infección respiratoria aguda por MPVh la radiografía puede ser normal en 30- 40% de los casos, puede encontrarse atelectasias, hiperinsuflación pulmonar, compromiso intersticial y condensación lobar. MPVh se asocia con mayor frecuencia a condensación de ubicación central. El mecanismo de transmisión es por gotitas y contacto directo con secreciones, al igual que el VRS. El período de incubación no está bien establecido, pero pareciera ser de 5 a 7 días, se excreta por un período que varía entre 1 a 6 semanas.⁸ Puede haber transmisión intrahospitalaria, por lo que debe realizarse un diagnóstico oportuno y aislamiento en cohorte de estos pacientes, separados de los pacientes con VRS, para evitar coinfecciones. Son de mayor riesgo de una infección por MPVh los pacientes asmáticos, con patologías pulmonares crónicas, ancianos, prematuros e inmunocomprometidos.⁶⁵⁻⁶⁷ El diagnóstico directo se realiza por cultivo viral, que no se hace de rutina en nuestro medio. Requiere de medios celulares de riñón de mono (MK), la replicación es lenta y debe mantenerse por 2-3 semanas para observar el efecto citopático característico, con formación de sincicio. En algunos laboratorios se realiza la detección por medio de una reacción de polimerasa en cadena en tiempo real (RT-PCR).⁶⁸ Las muestras respiratorias utilizadas son aspirado nasofaríngeo, hisopado nasofaríngeo, aspirado traqueal o lavado bronqueoalveolar.⁶⁸

PARAINFLUENZA

Los virus de la parainfluenza son ARN envuelto de una sola cadena, de la familia Paramyoviridae.⁶⁹ Hay cuatro principales serotipos, señalados como serotipos 1 a 4, el serotipo 4, esta subdividido en dos géneros (HPIV4a y HPIV4b).⁶⁹⁻⁷⁰ Las proteínas hemaglutinina y neuraminidasa son más estables para los virus de la parainfluenza en comparación con las de los virus de la influenza A.⁶⁹⁻⁷² Los virus parainfluenza del ser humano (VPIh) son agentes importantes de infección del tracto respiratorio alto y bajo en niños y adultos.⁷³⁻⁷⁶ Luego de su identificación en 1959, han sido establecidos como causa frecuente de enfermedad respiratoria en niños menores de dos años de edad, manifestándose como síndromes respiratorios altos leves (caracterizados por coriza, tos y fiebre), o cuadros de mayor gravedad como croup, bronquiolitis, traqueobronquitis y neumonía.^{74,77} Se reconoce que en sujetos con condiciones crónicas de base, como inmunocomprometidos o post-trasplantes, las infecciones por VPIh pueden ser graves y eventualmente mortales.^{73,78} Las manifestaciones clínicas dependen específicamente del serotipo de VPIh; sin embargo, también es importante la edad del paciente, el estado inmune y el momento epidemiológico del año.^{79,80} Los serotipos 1 y 2 se presentan con más frecuencia en verano y primavera en el hemisferio norte, infectando preferentemente a niños pre-escolares, a diferencia del serotipo 3 que infecta a pacientes de todas las edades, sin preferencias.^{74,77} La desnutrición, hacinamiento, déficit de vitamina A, falta de lactancia materna y exposición a humo de tabaco, son factores que favorecen la infección.⁸¹⁻⁸²

VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO

El virus respiratorio sincicial contagia a cerca del 50% de los niños en su primer año de vida y a los 2 años prácticamente todos han tenido contacto con el virus. Se estima que 2-3% de las primeras infecciones requiere atención hospitalaria por su gravedad. Por eso, se le considera el principal agente causante de hospitalizaciones infantiles por infección respiratoria aguda baja.⁸³ En la década de los 80's se empezó a demostrar la etiología de la infección respiratoria baja por VRS en adultos, comparándola con influenza, basado en técnicas serológicas, aislamiento viral e inmunofluorescencia.⁸⁴⁻⁸⁷ Posteriormente, el desarrollo del diagnóstico molecular ha permitido demostrar la participación del VRS en muchos cuadros respiratorios del adulto institucionalizado.⁸⁸⁻⁹³ En inmunocomprometidos y en adultos con factores de riesgo, en los cuales la infección ha demostrado ser de mayor gravedad. Hoy día se debe considerar la participación viral en entidades clínicas clásicamente relacionadas con bacterias, como la neumonía adquirida en la comunidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otras.⁹⁴⁻⁹⁶ El VRS pertenece a la familia *Paramyxoviridae*, subfamilia *Pneumovirinae*, género *Pneumovirus*, teniendo como único hospedero al hombre. El análisis genómico ha permitido clasificar los VRS en genotipos y fenotipos, que muestran la diversidad natural esperable en virus ARN.^{97,98} Sin embargo, aún no se ha logrado relacionar alguna cepa con virulencia o mayor transmisibilidad que explique la amplia forma de presentación clínica y epidemiológica de la infección por VRS. Los análisis de epidemiología molecular o vigilancias se basan en la glicoproteína G aunque actualmente también están utilizando la glicoproteína F. La fuente de contagio en niños es habitualmente otro niño, el virus se adquiere en la vía aérea mediante contacto directo con secreciones respiratorias eliminadas en forma de aerosoles o depositadas en el ambiente, especialmente en manos y fomites. La puerta de entrada es el tracto respiratorio alto, donde el virus se adsorbe y multiplica en las células epiteliales y difunde por vecindad en el árbol respiratorio. La proteína G posee un sitio CX3CL1 (fractalquina) en su estructura conservada. Fractalquina es un pequeño péptido con actividad quimiotáctica, por lo que se une a receptores del tipo CX3CR1, lo que puede facilitar la quimiotaxis con otras células que tengan a este receptor.⁹⁹ La proteína F se une a algunos receptores tipo toll (TLR4) estimulando su expresión en las células epiteliales respiratorias, los que también pueden activarse con diversas sustancias como lipopolisacáridos (LPS) y ácido lipoteicoico (LTA) contenidos en la pared bacteriana.¹⁰⁰ Recientemente se identificó otro receptor para la entrada y replicación del VRS in vitro que involucra a la proteína de fusión (F) fusionándose con la nucleolina en la zona apical de la célula hospedera.¹⁰¹ El VRS infecta en los primeros años de vida desencadenando una respuesta inmune deficiente. Al no establecerse una memoria inmunológica adecuada, el virus es capaz de re-infectar durante la vida. La gravedad de la infección varía entre leves síntomas respiratorios altos a infección respiratoria aguda grave demostrada por una hipoxemia con saturación de oxígeno bajo 95%, obstrucción de la vía aérea, aumento de producción de mucus y compromiso del parénquima pulmonar produciendo una bronquiolitis con o sin bronconeumonía. Se ha descrito factores de riesgo de gravedad como prematuridad, bajo peso de nacimiento, nivel socio-económico bajo, displasia broncopulmonar, cardiopatías congénitas con alteración hemodinámica, edad entre 6 y 12 semanas de vida, inmunodeficiencias por infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en pacientes trasplantados. Hay factores maternos que han sido relacionados con el aumento

de probabilidad de desarrollo de bronquiolitis por VRS, como tabaquismo pre y post natal y bajos niveles de anticuerpos específicos.^{102,103} En lactantes sanos, la primo-infección por VRS es habitualmente leve a moderada.¹⁰⁴ Sin embargo, un 2-3% de los lactantes presentan bronquiolitis grave que requiere hospitalización e incluso ingreso a unidades de cuidado intensivo. Dado que la mayoría de los casos graves no tienen los factores de riesgo descritos, es muy probable que participen otros factores aún no identificados. En adultos la infección por VRS puede ser subclínica y afectar el aparato respiratorio alto o bajo con distinta intensidad. En adultos sanos suele producir rinitis y tos que progresan en 3 a 4 días hacia tos productiva con presencia de sibilancias y crépitos; en casos de pacientes con enfermedades respiratorias crónicas se pueden desencadenar reactivaciones de EPOC y exacerbaciones de asma.⁸⁷⁻⁹³ En estudios experimentales de infección por VRS humano en adultos voluntarios sanos se observó que la sintomatología clínica desaparecía pero la inflamación de la vía aérea persistía hasta 28 días post inoculación viral. Las infecciones respiratorias agudas bajas pueden ser de etiología viral o bacteriana y la signo-sintomatología no permite definir un agente etiológico específico. Habitualmente hay fiebre de distinta magnitud, tos y compromiso variable del estado general, lo que parece depender más de factores propios del huésped que del agente involucrado. Factores como edad, patología concomitante, compromiso al inicio de la enfermedad resultan ser muy determinantes del pronóstico del cuadro.^{105,106}

RHINOVIRUS

Los Rhinovirus (RVs) se clasifican en el género Enterovirus, históricamente han sido identificados como patógenos específicos para los humanos.¹⁰⁷ Hay más de 160 genotipos conocidos de RVs clasificados en especies A, B y C según su filogenia, secuencia y características genómicas distintas. Se han reconocido los tipos RV-A y RV-B, durante más de 50 años, mientras que los tipos RV-C se descubrió por primera vez en 2006 con el uso de técnicas moleculares.¹⁰⁸ Aunque los RVs pueden unirse a una serie de tipos de células, el epitelio de las vías respiratorias proporciona el principal sitio blanco en el huésped para cada una de las especies RV. Las tres especies de RV con frecuencia causan enfermedades respiratorias superiores en niños y adultos.¹⁰⁹ Las infecciones de RV también contribuyen significativamente a la otitis media, la sinusitis e infecciones de vías respiratorias inferiores.¹¹⁰

Los RV-A y RV-C son asociados más frecuentemente que RV-B asociados con enfermedades respiratorias severas tales como neumonía, bronquiolitis, enfermedades similares a la influenza, rinosinusitis crónica y exacerbaciones del asma, EPOC, y fibrosis quística.¹¹¹⁻¹¹³ Las infecciones por RV son tanto comunes como asociadas con significativa morbilidad respiratoria.¹¹¹⁻¹¹³ Un importante primer paso en el ciclo de replicación viral es el enlace específico a las células huésped seguido de la entrada en las células. Todos los genomas del RV los codifican cuatro proteínas estructurales de la cápside (VP1, VP2, VP3 y VP4) y siete proteínas no estructurales (2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 3C y 3D) que median el procesamiento de poliproteínas virales y replicación del genoma. La iniciación de la traducción interna dirigida por el sitio de entrada al ribosoma implica contratación de la maquinaria de traducción celular de alrededor de 700 bases en las aproximadamente 7,200 bases en el ARN viral. El procesamiento libera los diversos componentes maduros, de los precursores de la cápside (VP0, VP1 y VP3) para ensamblarse directamente alrededor de

nuevos genomas nacientes para formar un virion de progenie estrechamente empaquetado.¹¹⁴ Subsecuentes pasos de maduración incluyen la escisión catalizada por ARN de la precursora de la proteína VP0 en la VP2 final (extremo N) y unidades de cápside VP4 (C-terminal). La superficie externa de la cápside expone elementos de VP1, VP2 y VP3 Proteínas, mientras que la proteína VP4 recubre el interior. La estructura de la cápside de RV-C difiere de la de RV-A y RV-B ya que es mucho más pequeña, Hay 60 salientes puntiagudos únicos de RV-C causado por una inserción de bucle VP1 y ubicado en la superficie de partículas en las uniones de protómero de VP1, VP2, y VP3. Las espigas están formadas por específicos residuos en VP1 y VP2, y estos elementos de superficie es probable que sean inmunogénicos.¹¹⁵ Los tipos RV-A y RV-B se pueden subdividir en grupos de infectividad mayor y menor basados en su especificidad de receptor. Los principales virus de grupo, que constituyen todos los tipos de RV-B y la mayoría de RV-A, usan la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) como su receptor.¹¹⁶

El período de incubación comienza con la eliminación de virus en las secreciones nasales y puede ser de 1 a 4 días. La enfermedad típica que produce la infección por Rinovirus es el resfriado común y se caracteriza clínicamente por la presencia de estornudo, obstrucción y secreción nasal, dolor faríngeo y otros síntomas como cefalea, tos y malestar general. En algunos casos pueden estar involucrados en otitis media aguda, sinusitis e infección del tracto respiratorio inferior.¹¹⁷

Es reconocido como el agente causal más común de las infecciones respiratorias de vías altas, tanto en niños como en adultos; las infecciones por RV son frecuentes en los niños; ha sido comprobado que más del 75% de los niños ha tenido contacto con este virus antes de los 2 primeros años de vida; en la última década se ha reportado al RV como agente causal de la bronquiolitis e IRAs bajas.¹¹⁸

Justificación

Las infecciones respiratorias agudas son la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, siendo de etiología viral en promedio del 80% de los casos; sin embargo no se cuenta con datos epidemiológicos específicos sobre los agentes virales, ya que diferentes virus pueden causar un cuadro clínico similar.

El estado de Hidalgo se encuentra en el quinto lugar a nivel nacional con mayor mortalidad atribuible a Influenza en la temporada invernal 2018-2019. En Hidalgo se registraron desde la semana 40 a la 50 de vigilancia epidemiológica en 2018, 466 casos de ETI e IRAG y 12,372 casos en el mismo periodo del Virus de Influenza como el agente etiológico, confirmándose únicamente en 1,236 casos

La finalidad del estudio es proporcionar datos relevantes relacionados con la etiología viral distinta a Virus de Influenza de las infecciones respiratorias que reúnen los criterios de la definición operacional de IRAG, para la implementación posterior de estrategias de prevención y manejo de estos.

Planteamiento del problema

La Infección respiratoria aguda grave es una de las principales causas de ingreso hospitalario, así como a las unidades de cuidados intensivos pediátricos. Se considera al virus de Influenza A y B como el principal agente causal, por lo cual las estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento están enfocadas a este, sin embargo existen agentes virales distintos al virus de Influenza que causan un cortejo sindromático similar al descrito en la definición operacional de Infección Respiratoria Aguda Grave, con reportes en la literatura que oscilan en un rango de detección de virus respiratorios diferentes al virus de la influenza que oscilan desde el 16,5 hasta el 72,7% en estudios realizados en todo el mundo en población en general. Realizamos este estudio con la finalidad de saber cuáles son los agentes virales más frecuentes de IRAG, mediante detección por RT-PCR y su correlación clínica

Objetivo

Objetivo general

Conocer la incidencia de los agentes etiológicos más frecuentes en los pacientes que fueron diagnosticados con Infección Respiratoria Aguda Grave en el Hospital del Niño DIF Hidalgo durante el periodo 2015 – 2019

Objetivos específicos

Determinar la frecuencia de agentes virales causales de Infección Respiratoria Aguda Grave mediante RT-PCR

Establecer el comportamiento clínico de acuerdo al agente viral identificado de Infección Respiratoria Aguda Grave

Hipótesis

Este será un estudio, descriptivo, analítico y ambiespectivo por lo tanto no requiere hipótesis.

Método

Diseño

Se trata de un estudio longitudinal, ambiespectivo, ya que se obtendrá información previamente documentada e información que se continuara obteniendo durante el desarrollo del estudio; observacional descriptivo ya que se estudiara la prevalencia y características de una enfermedad en el tiempo de estudio determinado; y analítico ya que se realizara una comparación de la evolución clínica de los pacientes con Infección Respiratoria Aguda Grave el Hospital del Niño de DIF Hidalgo debida al virus de Influenza A y B y por otros agentes virales. (Anexo 4)

Periodo de estudio

Se llevará a cabo analizando expedientes clínicos de pacientes a los que se les integro el diagnóstico Infección Respiratoria Aguda Grave realizado durante Marzo 2015 a Septiembre 2019.

Población de estudio

Población pediatría que cumpla con la definición operacional de Infección Respiratoria Aguda Grave, que amerito internamiento en el Hospital del Niño DIF, Hidalgo, a quien se le haya realizado toma de muestra para RT-PCR para virus de influenza y el resultado se encuentre digitalizado en el expediente electrónico.

Marco muestral

Pacientes con diagnóstico de Infección Respiratoria Aguda Grave en el expediente electrónico con ingreso al Hospital del Niño DIF de Marzo 2015 a Septiembre 2019

Tamaño de la muestra

Por el tipo de estudio y los objetivos del proyecto se incluirán todos los casos reportados en el periodo es estudio, hasta el momento se cuenta con una muestra de 130 casos, reportados hasta el mes de Mayo 2019, más los que se agreguen al mes de Septiembre 2019.

Lugar de estudio

Hospital del Niño de DIF Hidalgo, Estado de Hidalgo. México

Criterios de inclusión

- 1.- Paciente de 0 a 18 años de edad
- 2.- De cualquier sexo
- 3.- Con diagnóstico de Infección Respiratoria Aguda Grave en el expediente electrónico y que cumplan con la definición operacional a los que se les realizo prueba de RT-PCR para virus de influenza y el resultado se encuentra documentado en el expediente.

Criterios de exclusión

- 1.- Pacientes mayores de 18 años.
- 2.- Paciente de 0 a 18 años de edad con Influenza e Infección Respiratoria Aguda Grave a los que no se les realizó prueba de RT-PCR para virus de influenza.
- 3.- Paciente de 0 a 18 años de edad con infección respiratoria aguda grave agentes etiológicos no virales.

Criterios de eliminación

- 1.- Paciente de 0 a 18 años de edad con diagnóstico de Infección Respiratoria Aguda Grave con expediente clínico incompleto.
- 2.- Paciente que ingresaron con diagnóstico de Infección Respiratoria Aguda Grave y durante su estancia hospitalaria fueron valorados por el servicio de Infectología y se descartó el diagnóstico.
- 3.- Pacientes de quien se reporta prueba de RT-PCR como muestra no adecuada.

Análisis

De los 130 expedientes que se revisaron, de los cuales se eliminaron 7 ya que no contaban con registro de expediente electrónico, 3 reportados con muestra inadecuada para procesar RT-PCR para virus respiratorios y 32 en quienes se descarta infección respiratoria aguda grave.

De los 88 pacientes incluidos en el estudio, 17 tuvieron resultado positivo de RT-PCR para virus de influenza de los cuales 12 son virus de influenza A y 5 son influenza B, 13 para los otros virus respiratorios incluidos en el estudio y en 58 el resultado fue negativo.

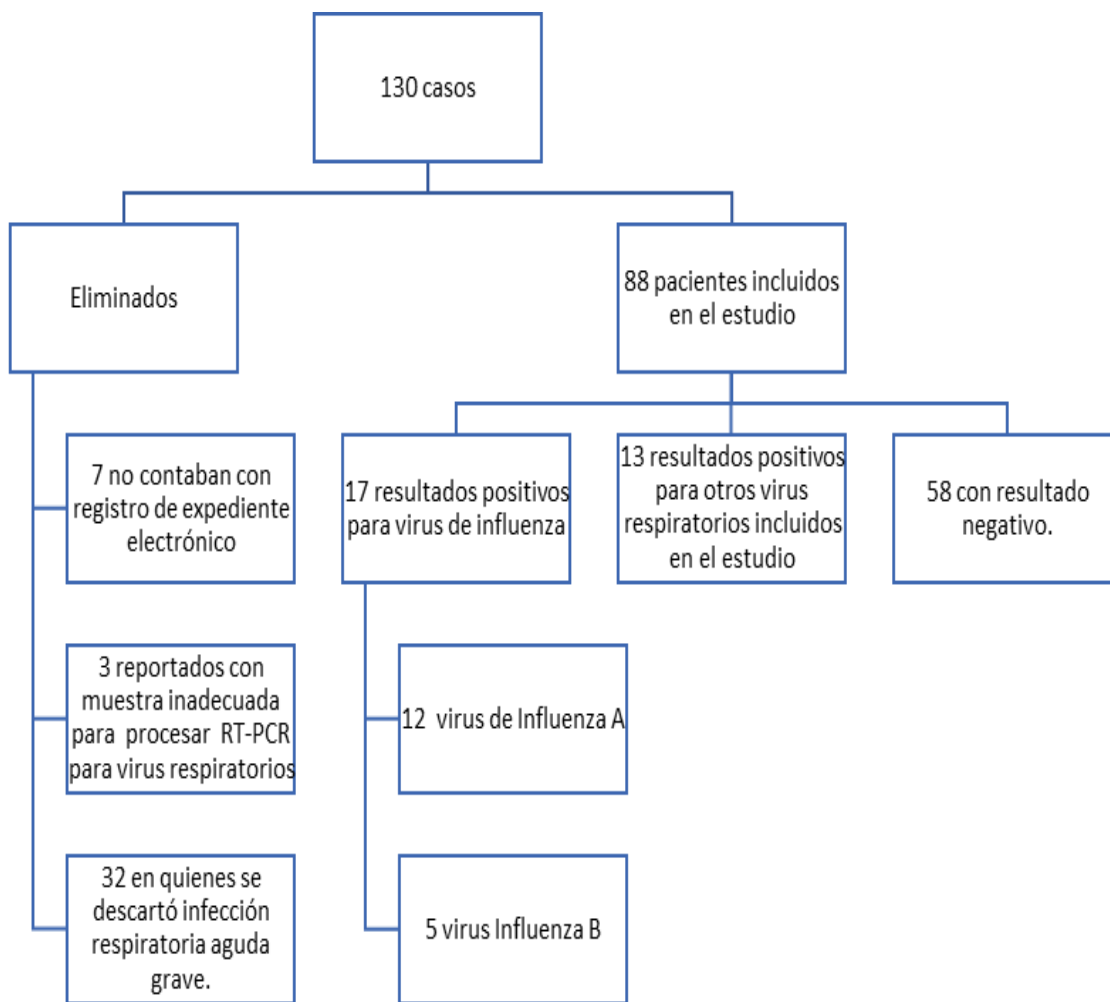
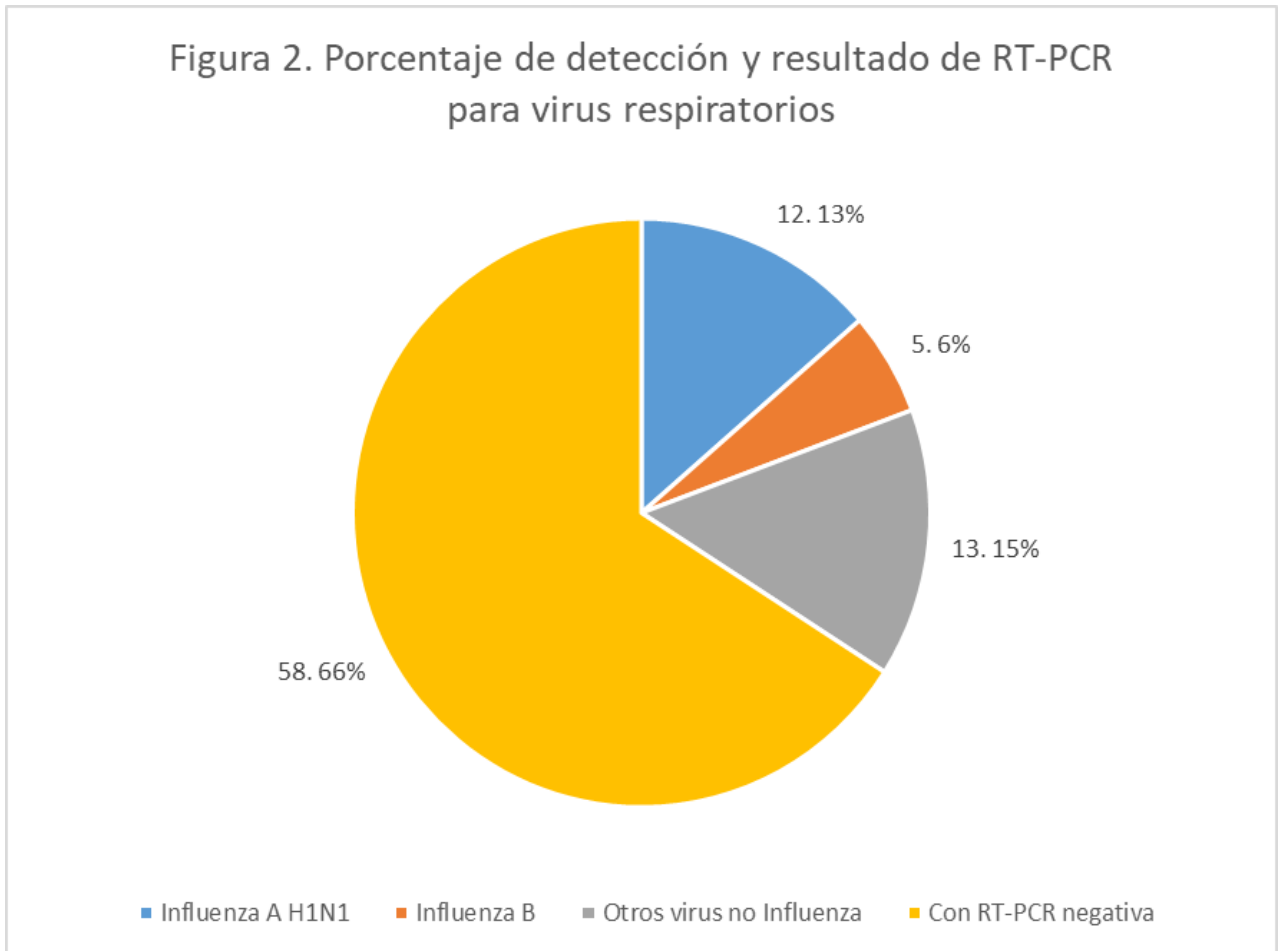


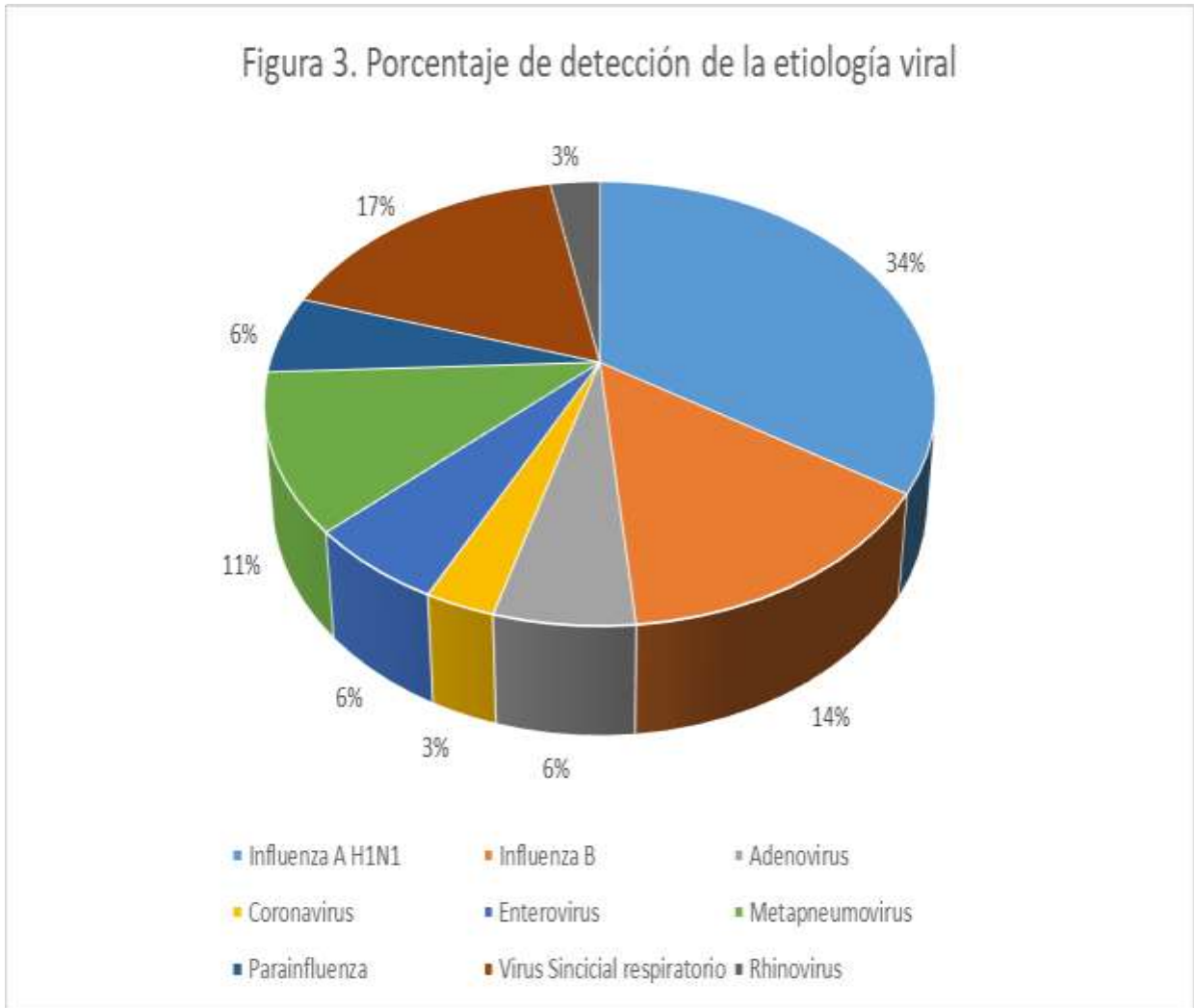
Figura 1. Diagrama de casos. Fuente de elaboración propia a partir de los datos analizados

El 57.63% (n=58) de los pacientes tuvieron RT-PCR negativa; del 42.37% (n=30) con prueba positiva para los virus en estudio, siendo el virus de Influenza A (H1N1) el virus más frecuente detectado mediante esta técnica con el 12.13% (n=12), el virus de Influenza B con el 5.6% (n=5) y el 13.15% (n=13) corresponden a los otros virus respiratorios analizados en el estudio. Figura 2



Fuente de elaboración propia a partir de los datos analizados

Es de notar que el virus de Influenza A (H1N1) fue el más frecuente entre los casos con RT-PCR positiva con 34% (n=12), seguido del virus Sincicial Respiratorio con el 17% (n=6) y estando el tercer lugar el virus de Influenza B con 14% (n=5), siendo los menos frecuentes Coronavirus y Rhinovirus con 3% (n=1) cada uno.



Fuente de elaboración propia a partir de los datos analizados

Cabe mencionar que en 5 pacientes se detectó coinfección, siendo los virus más frecuentemente involucrados el Virus Sincial Respiratorio (n=2), Parainfluenza (n=2) y Enterovirus (n=2)

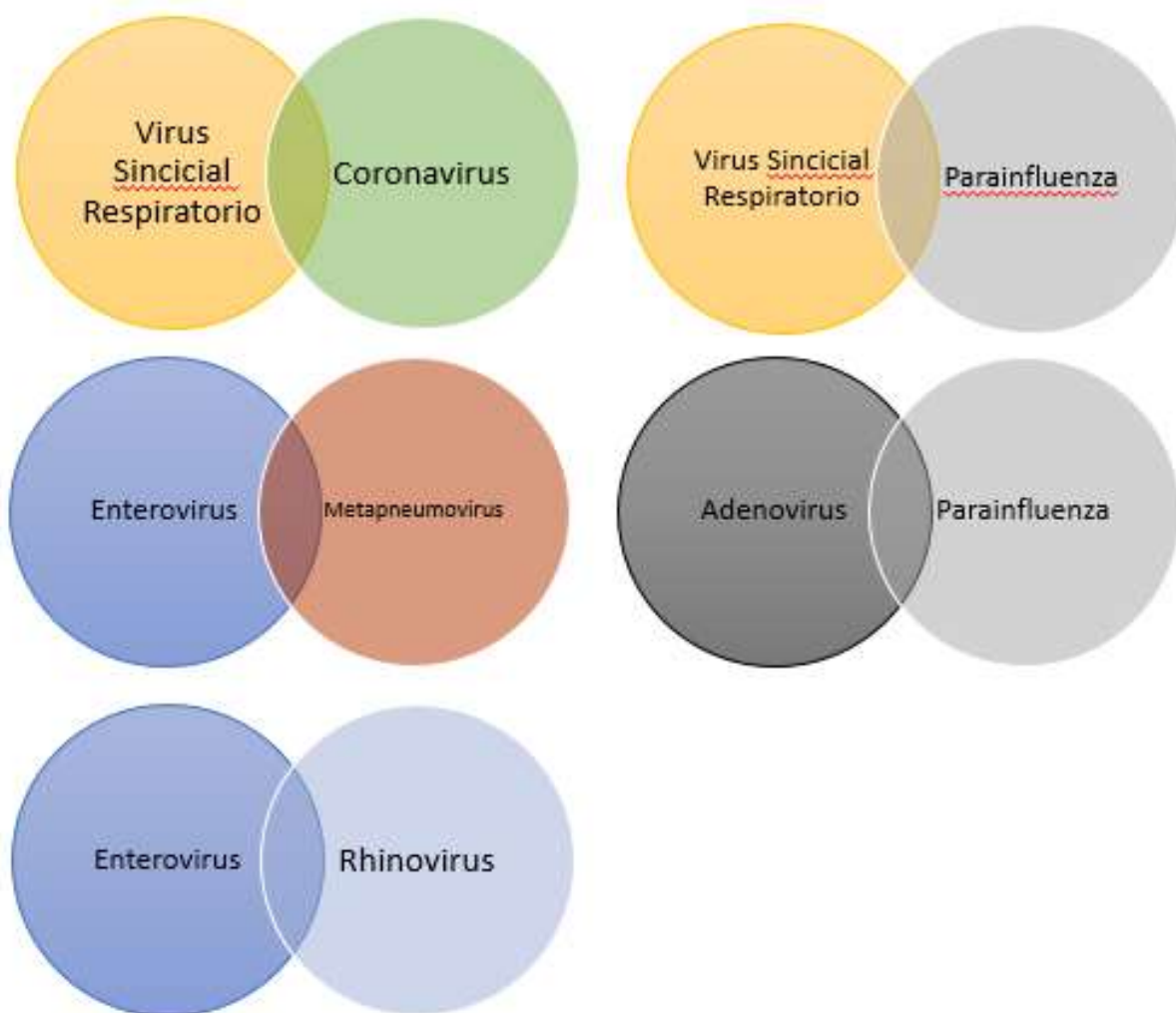
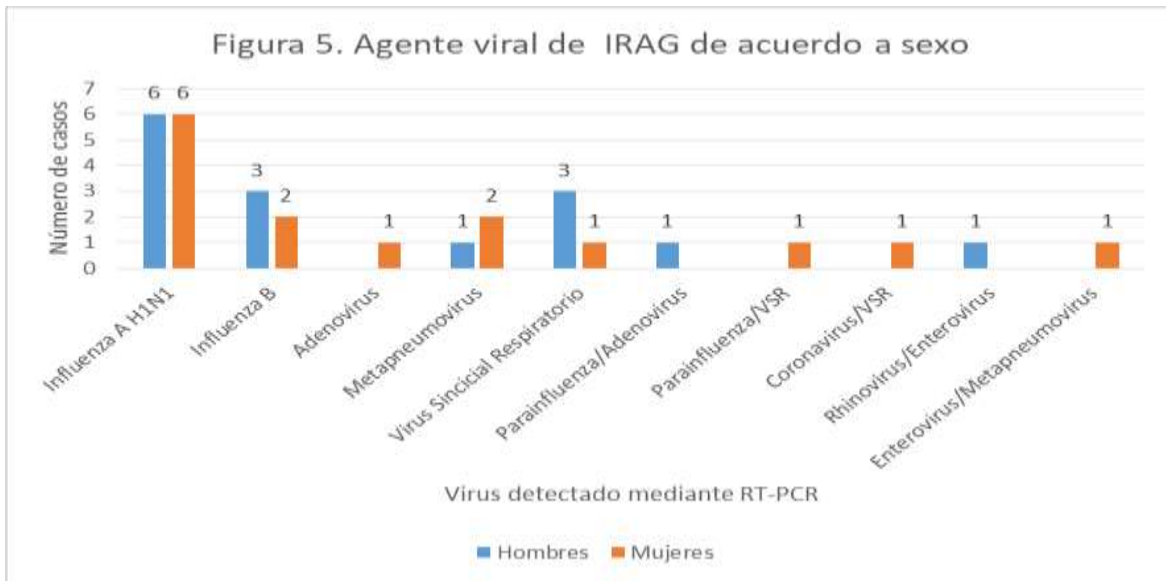


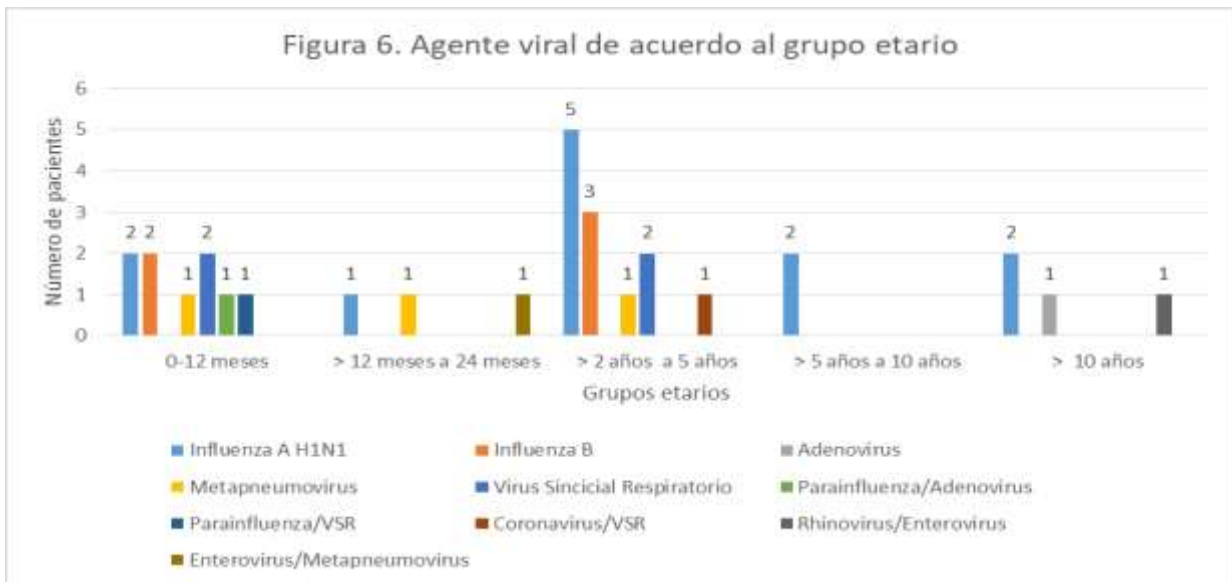
Figura 4. Coinfecciones detectadas. Fuente de elaboración propia a partir de los datos analizados

En cuanto a la distribución de sexo de acuerdo al agente etiológico, se detectó que no hay una tendencia marcada, de hecho para el virus de influenza A (H1N1), la relación fue de 1:1. Figura 5



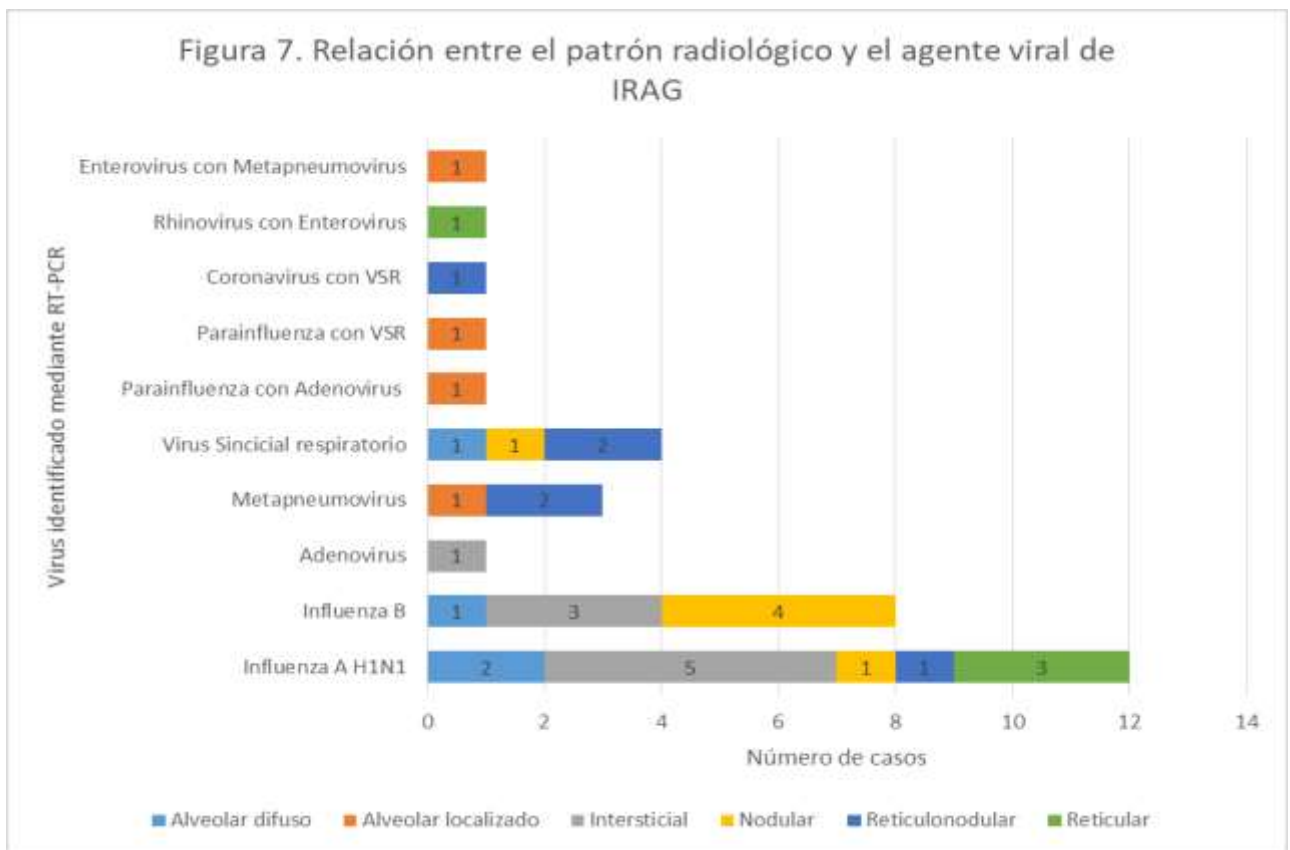
Fuente de elaboración propia a partir de los datos analizados

En nuestro grupo de estudio el rango de edad en el que con mayor frecuencia se identificó el agente etiológico viral de IRAG mediante RT-PCR fue en el de mayores de 2 años a 5 años, siendo el virus más detectado en este grupo etario el de Influenza A (H1N1). El virus de Influenza B y Virus Sincicial respiratorio se detectaron en los grupos de 0 a 12 meses y mayores de 2 años a 5 años. El virus de Influenza A (H1N1) se detectó en los 5 grupos etarios. Figura 6.



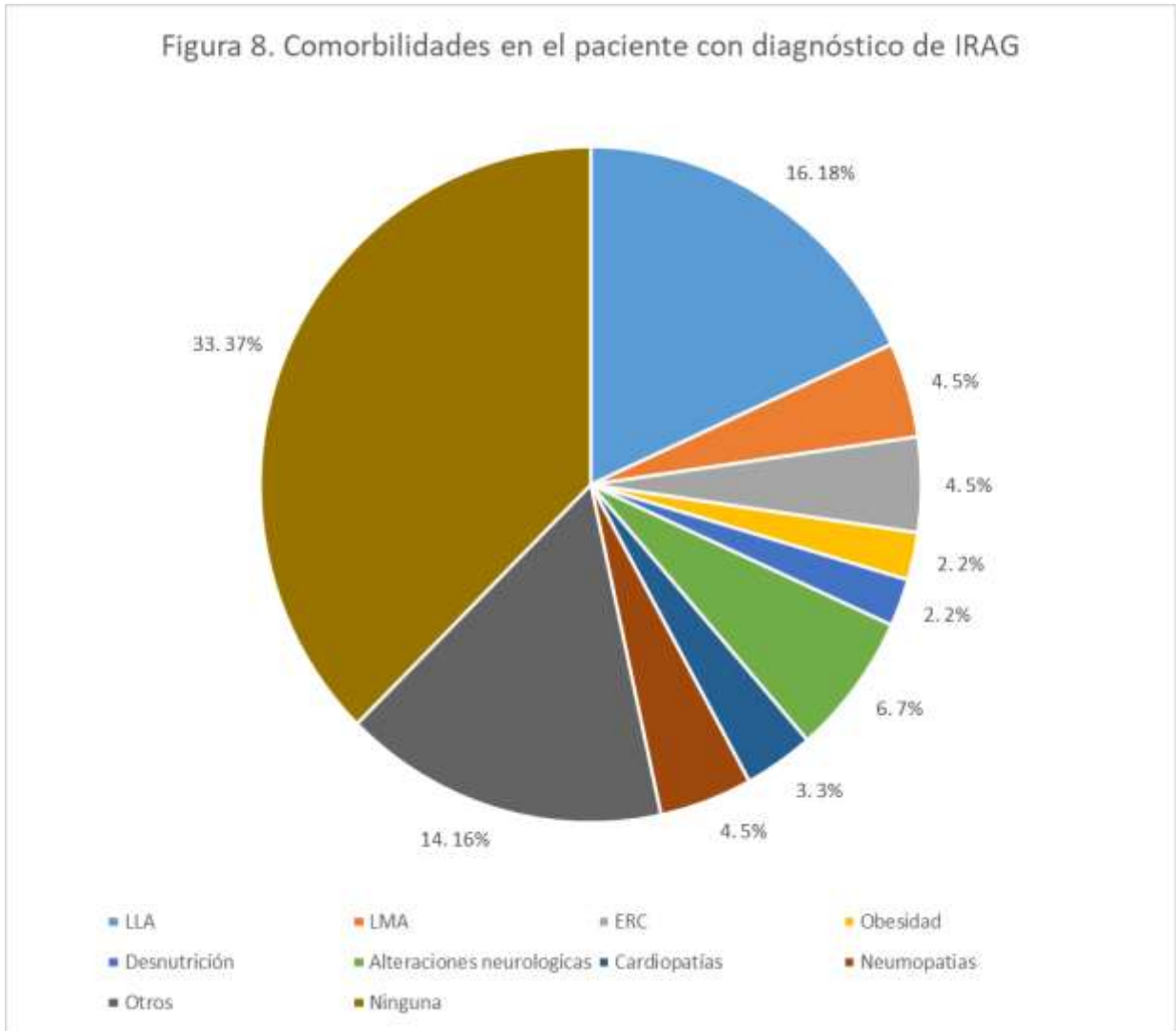
Fuente de elaboración propia a partir de los datos analizados

En cuanto al patrón radiológico se observa que en las infecciones por Virus de Influenza A (H1N1) hay un predominio del patrón intersticial, mientras que la tipo B predomina el patrón nodular, en las infecciones por Virus Sincicial Respiratorio se observa que es más frecuente el patrón reticulonodular. En general en los virus no influenza se observa predominantemente un patrón reticulonodular y alveolar localizado. Figura 7.



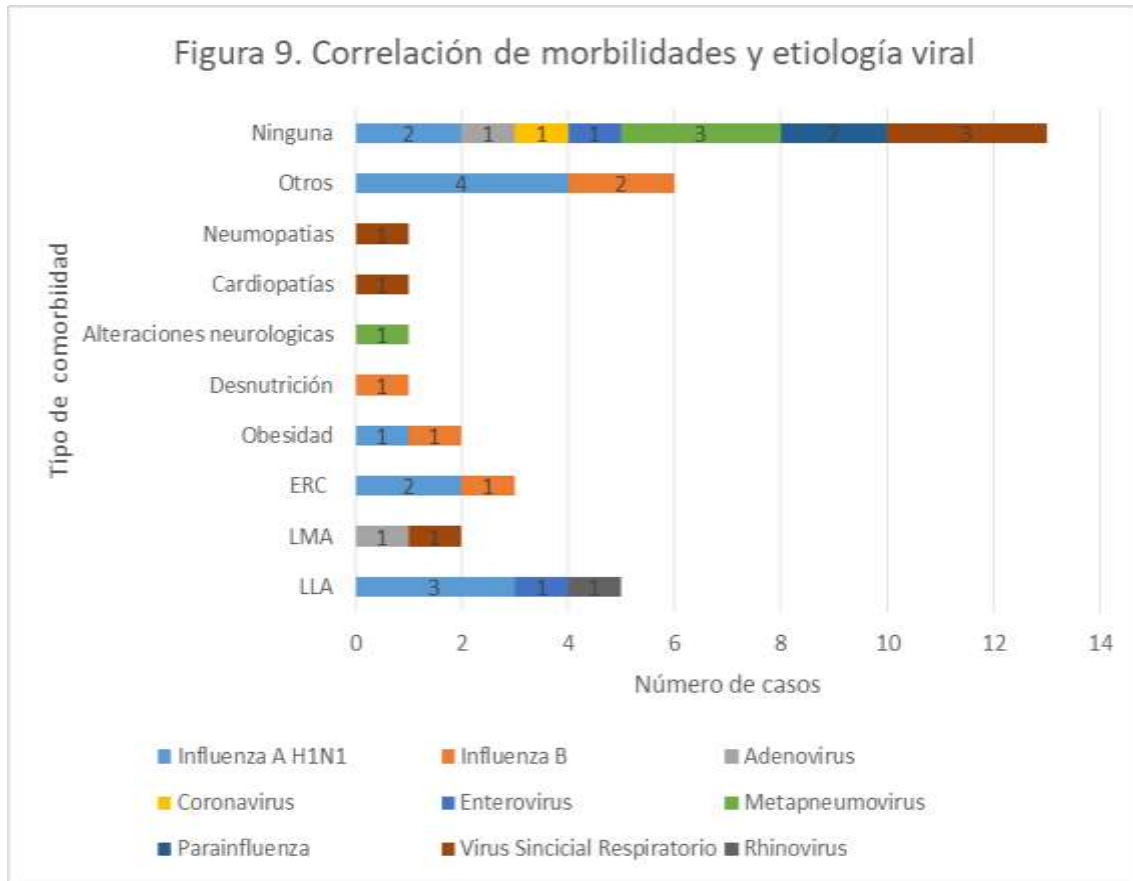
Fuente de elaboración propia a partir de los datos analizados

En cuanto a comorbilidades se detectaron en el 66.63% (n=55), siendo la comorbilidad más frecuente las enfermedades hemato-oncológicas con el 20.68% (n=20) (Leucemia linfoblástica aguda 16.18% (n=16), Leucemia mieloide aguda 4.5% (n=4=); la obesidad que es reconocido como un factor de riesgo para presentar infección respiratoria aguda grave por virus de Influenza A, se documentó solo en el 2.2% (n=2) de nuestra población. El 33.37% (n=33) no presentaba comorbilidades. Figura 8.



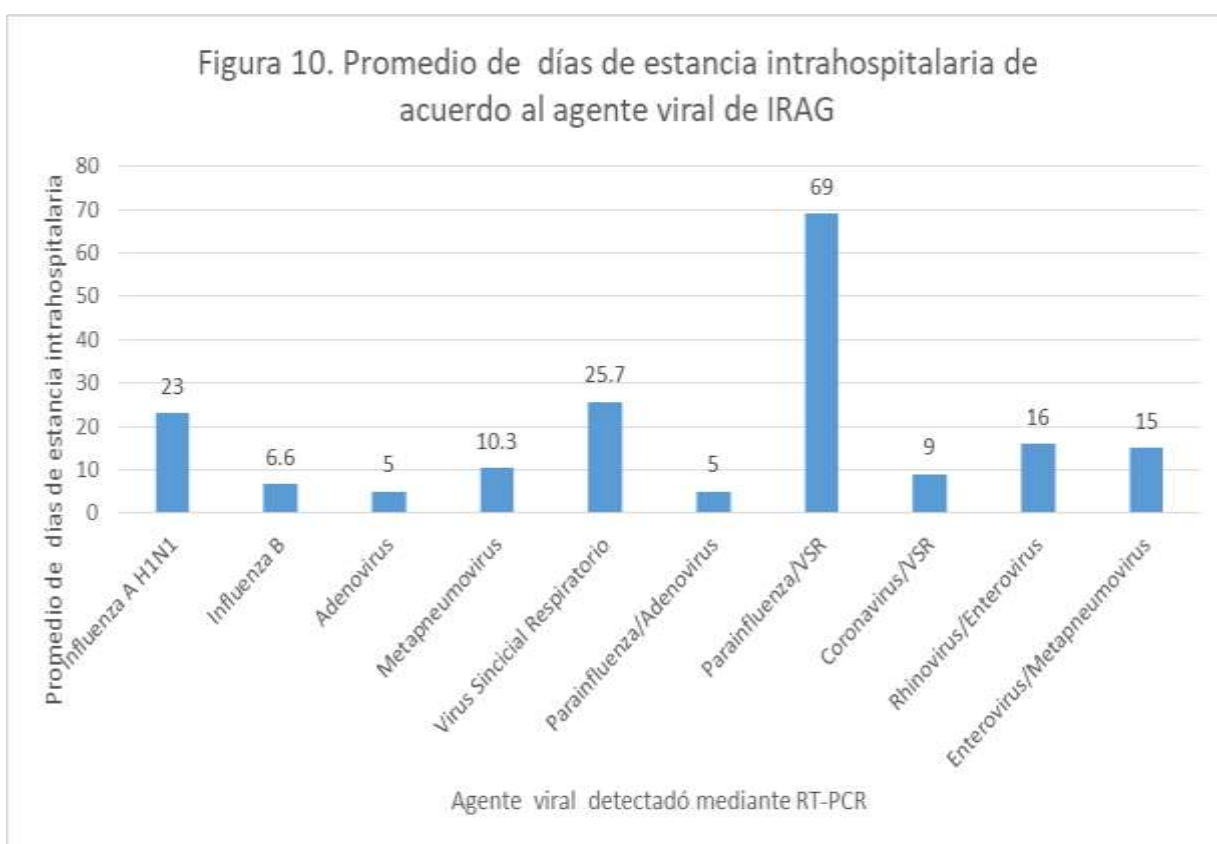
Fuente de elaboración propia a partir de los datos analizados

En cuanto a la presencia de comorbilidades, para Influenza A (H1N1), observamos que predomina la leucemia linfoblástica aguda, sin embargo debemos tener en cuenta que nuestro hospital funciona como unidad de referencia para niños con patología hemato-oncológica, a lo cual podríamos atribuir este hallazgo, en segundo lugar tenemos a los pacientes con enfermedad renal crónica. Para los virus no influenza se observa que la gran mayoría (46.1%) de los pacientes no se tiene documentada una comorbilidad.



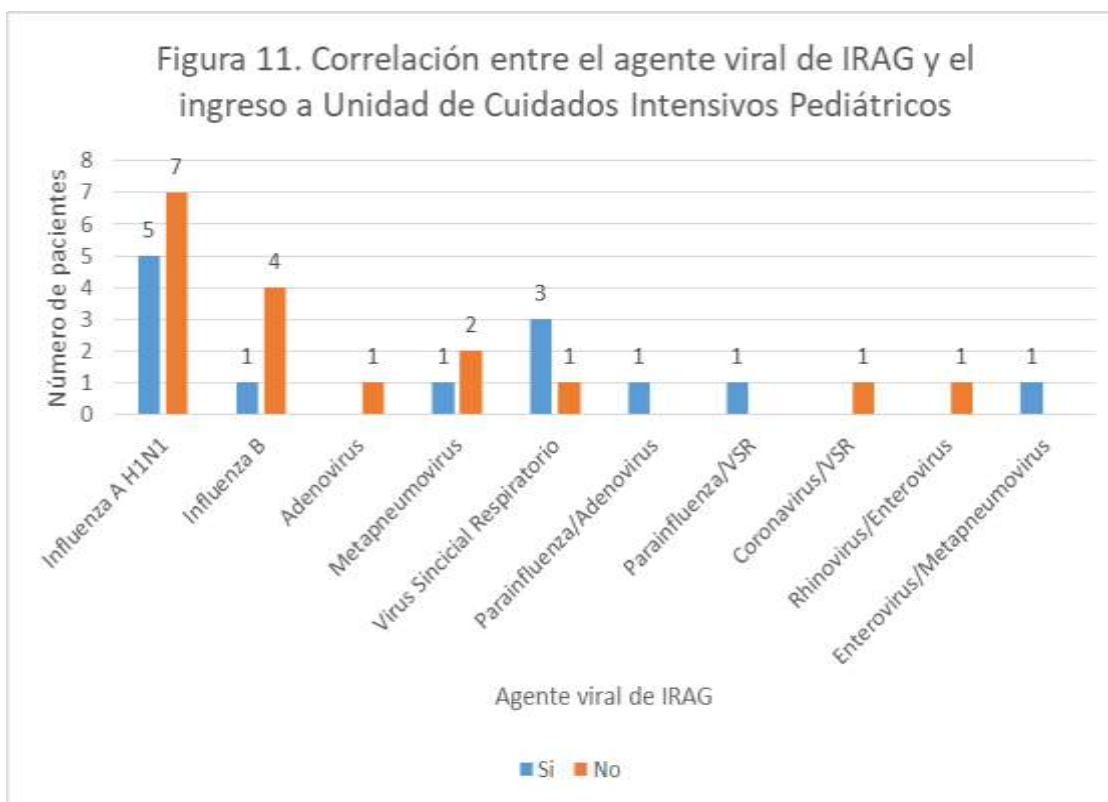
Fuente de elaboración propia a partir de los datos analizados

En lo que corresponde a estancia intrahospitalaria se observa que fue más prolongada para los pacientes con Influenza A (H1N1) con una media de 23 días, respecto a los de influenza B con una media de 6.6 días. Para los virus no influenza, el Virus Sincicial Respiratorio es que tuvo mayor promedio de días de estancia hospitalaria con 25.7 días, mientras que para las coinfecciones, la que amerito más días de estancia intrahospitalaria fue Parainfluenza con Virus Sincicial Respiratorio con un total de 69 días de estancia intrahospitalaria. Figura 10.



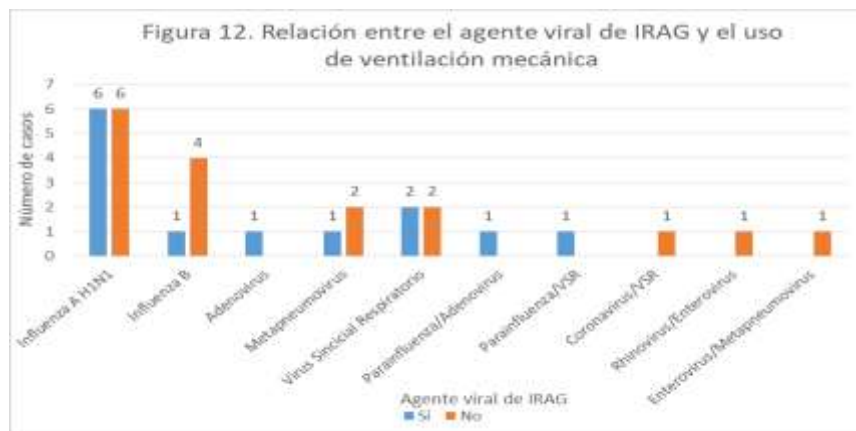
Fuente de elaboración propia a partir de los datos analizados.

En múltiples ocasiones la infección respiratoria aguda grave amerita de cuidados intensivos en la unidad especializada de las instituciones. En nuestra población en estudio se observa que las infecciones por Virus Sincitial Respiratorio tiene mayor riesgo de ameritar ingreso a UTIP en el 75% (n=3) de los caso; solo el 41.6% (n=5) de los pacientes con infección por Virus de Influenza A (H1N1) ameritaron ingreso la unidad de cuidados intensivos, mientras que por virus de Influenza B solo el 20% (n=1). Figura 11



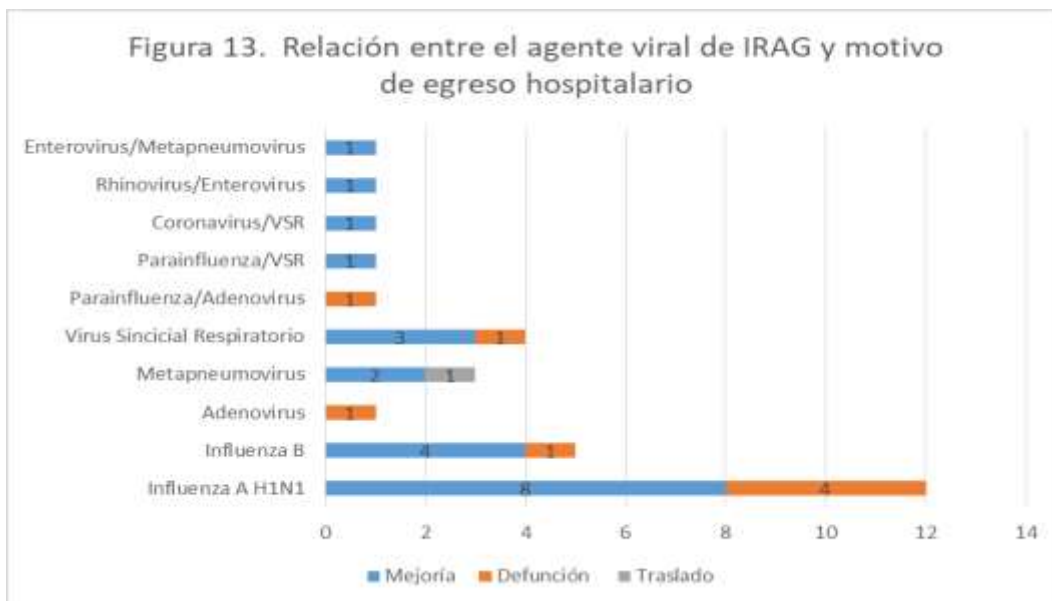
Fuente de elaboración propia a partir de los datos analizados.

Cabe mencionar que el ingreso a unidad de cuidados intensivos no es sinónimo de intubación endotraqueal, ya que se observó que el 50% (n=6) de los casos de IRAG por influenza A (H1N1) y de los causados por virus Sincicial Respiratorio (n=2), el 40% (n=2) de los de todas las coinfecciones ameritaron intubación endotraqueal. Figura 12.



Fuente de elaboración propia a partir de los datos analizados.

En cuando al motivo de egreso se observa que el 70% (n=21) egresaron por mejoría, el 26.6% (n=8) fallecieron y solo el 3.3% (n=1) fue trasladado a otra unidad hospitalaria. En cuanto a influenza A (H1N1) se observa que el 66.6% (n=8) de los paciente fue egreso por mejoría, y el 33.3% (n=4) fue egresado a causa de muerte, mientras que las Influenza B la cifras son 80% (n=4) por mejoría y 20% (n=1) por defunción. De los virus no influenza el que se relacionó con mayor mortalidad fue Adenovirus, ya que los dos pacientes en quien se identificó por RT-PCR este virus fallecieron. Figura 13.



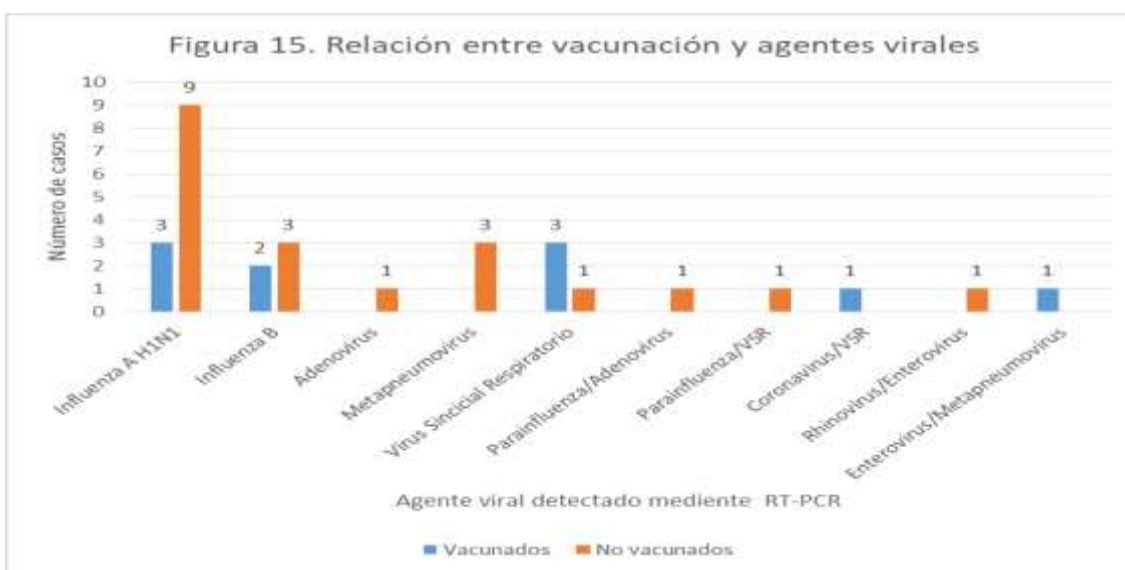
Fuente de elaboración propia a partir de los datos analizados.

Cada año se realizan campañas de vacunación contra la influenza con aplicación de esta previo a la temporada invernal, en nuestra cohorte de paciente con identificación de agente viral mediante RT-PCR solo el 33% (n=10) estaba vacunado, mientras que el 66% no se documentó que contaran con la vacuna correspondiente. Figura 14.



Fuente de elaboración propia a partir de los datos analizados.

En lo que corresponde a cada uno de los virus detectados se observa que el 75% (n=9) de los paciente con reporte positivo para Influenza A (H1N1) no se encontraban vacunados, el 60% de influenza B, mientras que para infecciones por Virus Sincicial Respiratorio incluyendo el detectado en coinfecciones el 66% (n=3) comprobó la aplicación de la vacuna de influenza. Figura 15



Fuente de elaboración propia a partir de los datos analizados.

Discusión

De los 88 pacientes incluidos en el estudio, de los pacientes con RT-PCR positiva, la mayoría tuvieron resultado positivo de RT-PCR para virus de influenza, predominando el virus de influenza A con 12 casos y 5 son influenza B, solo 13 casos tuvieron RT-PCR positiva para los otros virus respiratorios incluidos en el estudio, siendo el más frecuente de estos el virus Sincicial Respiratorio. En 5 pacientes se detectaron coinfecciones.

No se encontró predisposición para ningún agente infeccioso relacionado al sexo. Se encontró que el grupo etario en el que con mayor frecuencia se identificó el agente etiológico viral de IRAG mediante RT-PCR fue en el de mayores de 2 años a 5 años, siendo el virus más detectado en este grupo etario el de Influenza A (H1N1); el virus de Influenza B y Virus Sincicial respiratorio se detectaron en los grupos de 0 a 12 meses y mayores de 2 años a 5 años. El virus de Influenza A (H1N1) se detectó en los 5 grupos etarios de este estudio.

En las infecciones por Virus de Influenza A (H1N1) predomina el patrón radiológico de tipo intersticial, mientras que la tipo B predomina el patrón nodular, y en general en los virus no influenza se observa predominantemente un patrón reticulonodular y alveolar localizado.

El 66.63% de los casos en estudio presentaron una comorbilidad, siendo más frecuente las enfermedades hemato-oncológicas, la obesidad se presentó solo en el 2.2%.

La estancia intrahospitalaria fue más prolongada para los pacientes con Influenza A (H1N1) con una media de 23 días, respecto a los de influenza B con una media de 6.6 días. Para los virus no influenza, el Virus Sincicial Respiratorio es el que tuvo mayor promedio de días de estancia, mientras que para las coinfecciones, la que amerito más días de estancia intrahospitalaria fue Parainfluenza con Virus Sincicial Respiratorio.

En nuestra población en estudio se detectó que las infecciones por Virus Sincicial Respiratorio tienen mayor riesgo de ameritar ingreso a UTIP, menos de la mitad de pacientes con infección respiratoria aguda grave por Virus de Influenza A (H1N1) ameritaron ingreso la unidad de cuidados intensivos. El 50% de los casos de IRAG por influenza A (H1N1) ameritó intubación endotraqueal.

El 70% de nuestros pacientes egresaron por mejoría, y solo el 26.6% fallecieron. Parainfluenza A (H1N1) el dos terceras partes fueron egresadas por mejoría, y una tercera parte debido a que fallecieron, Adenovirus, fue el virus no influenza, con mayor mortalidad, ya que en los dos pacientes en quien se identificó por RT-PCR este virus fallecieron.

En cuanto a vacunación, solo el 33% de los pacientes con identificación de agente viral mediante RT-PCR estaba vacunado, siendo que la mayoría de los pacientes carecían de la aplicación de esta, en los pacientes no vacunados hay predominio de infección por virus de Influenza.

Conclusión

El virus de Influenza A (H1N1) es el agente etiológico viral más frecuentemente identificado mediante RT-PCR en infección respiratoria aguda grave, en la población estudiada en el Hospital del Niño DIF Hidalgo, identificándose en los 5 grupos etarios de nuestro estudio; el virus Sincicial respiratorio se encuentra en segundo lugar y los pacientes con este virus tiene mayor probabilidad de ameritar ingreso a unidad de cuidados intensivos pediátricos.

El 70% de los pacientes con infección respiratoria aguda grave evolucionaron de manera favorable, logrando ser egresados por mejoría. La estancia intrahospitalaria se observa que fue más prolongada para los pacientes con Influenza A (H1N1) con una media de 23 días, respecto a los de influenza B.

En nuestra unidad, los pacientes con infección respiratoria aguda grave y enfermedad hemato-oncológica son los que tiene más posibilidad de contar con RT-PCR positiva frente algunos de los agentes virales en estudio.

Cabe mencionar que en cuanto a vacunación contra influenza, solo una tercera parte de los pacientes con identificación de la etiología viral mediante RT-PCR estaban vacunados, observando predominio de infección por virus de Influenza en este grupo de pacientes, en los cuales probablemente se hubieran evitado complicaciones de la infección por virus de Influenza como lo es la infección respiratoria aguda grave, de contar con la vacuna.

Recomendaciones y sugerencias

En todo paciente que cumpla la definición operacional de Infección respiratoria aguda grave, está indicado el ingreso hospitalario, con toma de hisopado nasofaríngeo para RT-PCR panel viral que incluye virus de influenza, o en caso de reportarse negativo para este frente a otros 6 virus respiratorios, previo al inicio de la terapia antiviral con inhibidor de neuroaminidasa. Por lo cual es importante capacitar al personal tanto médicos adscritos como residentes para la identificación oportuna de los casos que cumplan con la definición operacional de IRAG, para iniciar el protocolo adecuado con toma de muestra de exudado faríngeo para RT-PCR para panel de virus respiratorios e inicio de Oseltamivir; así como contar con los insumos necesarios y el personal capacitado en todos los turno para la toma de muestra de exudado faríngeo para envío de RT-PCR viral.

En nuestro hospital hay que tener muy presente lo anterior, cuando de pacientes con enfermedad hemato-oncológica o con enfermedad renal crónica, se trata, ya que de cumplir con la definición operacional de infección respiratoria aguda grave, independientemente de la edad, contar con una radiografía de tórax con infiltrado intersticial, y que no hayan recibido la vacuna correspondiente contra influenza, se deberán ingresar a plataforma e iniciar tratamiento.

Por otro lado, dado que las pruebas de RT-PCR se procesan en menos de 24 horas sería de utilidad contar con el reporte de los resultados en el menor tiempo posible, ya que de descartarse infección respiratoria aguda grave por virus de Influenza A o B se podría suspender el tratamiento con Oseltamivir, ya que todos los pacientes que ingresan con este diagnóstico de acuerdo a los lineamientos actuales de vigilancia epidemiológica deben iniciar tratamiento con este inhibidor de neuroaminidasa, si bien en los paciente con resultado negativos de RT-PCR no está indicado suspender el tratamiento, en aquellos en los que se identifica una etiología viral diferente al virus de Influenza se podrá suspender el tratamiento y dar solo manejo de soporte con la finalidad de disminuir el riesgo de aparición de resistencia al Oseltamivir.

De acuerdo a nuestro estudio, dos terceras partes de los pacientes no contaban con la vacuna contra influenza estacional, siendo estos los virus más detectados en los pacientes ingresados con el diagnóstico de infección respiratoria aguda grave, con un incremento del porcentaje en la población susceptible a quienes se les aplique la vacuna, podrían disminuir de manera significativa los casos de ingreso hospitalario por infección respiratoria aguda grave por estos virus. Por lo cual se podrían intensificar las campañas anuales de vacunación contra influenza y enfatizar en la importancia de su aplicación además se podría implementar la necesidad de realizar un censo de pacientes con enfermedades hemato-oncológica, enfermedad renal crónica, cardiopatías, neuropatías o patológicas neurológicas, con la finalidad de corroborar que cuentan con la vacuna de influenza cada temporada invernal o en su defecto aplicar la vacuna a quienes no cuenten con ella.

Bibliografía

- ¹ Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos Dr. Manuel Martínez Báez Lineamientos para la Vigilancia por Laboratorio de la Influenza y Otros Virus Respiratorios, InDRE. México: Secretaría de Salud; 2017.
- ² Lineamientos para la vigilancia epidemiológica de influenza por laboratorio. Instituto de Diagnóstico y referencia Epidemiológicos “Dr. Manuel Martínez Báez” PRIMERA EDICIÓN, 2015 INFLUENZA–RNLSP Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. Lineamientos para la Vigilancia de Influenza por Laboratorio. 2015. 23-8-2016.
http://www.indre.salud.gob.mx/sites/indre/descargas/pdf/Lineamientos/lineamientos_para_vigilancia_de_influenza.pdf.
- ³ Organización Mundial de la Salud. Preparación y respuesta ante una pandemia de influenza. 2009. 23- 8-2016. <http://www.who.int/csr/disease/influenza/>
- ⁴ Pancer KW, Gut W, Abramczuk E, Lipka B, Litwinska B. Non-influenza viruses in acute respiratory infections among young children. High prevalence of HMPV during the H1N1V.2009 pandemic in Poland. *Przegl Epidemiol* 2014; 68(4):627–32. PMID: 25848781.
- ⁵ Zimmerman RK, Rinaldo CR, Nowalk MP, Gk B, Thompson MG, Moehling KK, et al. Influenza and other respiratory virus infections in outpatients with medically attended acute respiratory infection during the 2011–12 influenza season. *Influenza Other Respir Viruses* 2014 Jul; 8(4):397–405. <https://doi.org/10.1111/irv.12247>.
- ⁶ Fernandes-Matano L, Monroy-Muñoz IE, Angeles-Martínez J, Sarquíz-Martínez B, PalomecNava ID, Pardave´-Alejandre HD, et al. (2017) Prevalence of non-influenza respiratory viruses in acute respiratory infection cases in Mexico. *PLoS ONE* 12(5): e0176298. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176298>.
- ⁷ Diaz J, Morales-Romero J, Perez-Gil G, Bedolla-Barajas M, Delgado-Figueroa N, Garcia-Roman R, et al. Viral coinfection in acute respiratory infection in Mexican children treated by the emergency service: A cross-sectional study. *Ital J Pediatr* 2015; 41:33. <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0133-7> PMID: 25903455.
- ⁸ Lu Y, Wang S, Zhang L, Xu C, Bian C, Wang Z, et al. Epidemiology of human respiratory viruses in children with acute respiratory tract infections in Jinan. *China Clin Dev Immunol.* 2013;2013:210490.
- ⁹ Rocholl C, Gerber K, Daly J, Pavia AT, Byington CL. Adenoviral infections in children: the impact of rapid diagnosis. *Pediatrics.* 2004;113:e51–56.
- ¹⁰ Ahmed JA, Katz MA, Auko E, Njenga MK, Weinberg M, Kapella BK, et al. Epidemiology of respiratory viral infections in two long-term refugee camps in Kenya, 2007–2010. *BMC Infect Dis.* 2012;12:7.
- ¹¹ Videla C, Carballal G, Misirlian A, Aguilar M. Acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus and adenovirus among hospitalized children from Argentina. *Clin Diagn Virol.* 1998;10:17–23.
- ¹² Kalu SU, Loeffelholz M, Beck E, Patel JA, Revai K, Fan J, et al. Persistence of adenovirus nucleic acids in nasopharyngeal secretions: a diagnostic conundrum. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:746–50.

- ¹³ Al Amad et al. Severe Acute Respiratory Infections With Influenza and Noninfluenza Respiratory Viruses: Yemen, 2011-2016 *INQUIRY* 2019;56: 1-7 DOI: 10.1177/0046958019850731.
- ¹⁴ Ison MG. 2006. Adenovirus infections in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 43:331-339.
- ¹⁵ Lion T. 2014. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev* 27:441-462.
- ¹⁶ Nilsson EC, Storm RJ, Bauer J, Johansson SM, Lookene A, Angstrom J, Hedenstrom M, Eriksson TL, Frangsmyr L, Rinaldi S, Willison HJ, Pedrosa Domellof F, Stehle T, Arnberg N. 2011. The GD1a glycan is a cellular receptor for adenoviruses causing epidemic keratoconjunctivitis. *Nat. Med.* 17:105-109. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2267>.
- ¹⁷ Trinh HV, Lesage G, Chennampampil V, Vollenweider B, Burckhardt CJ, Schauer S, Havenga M, Greber UF, Hemmi S. 2012. Avidity binding of human adenovirus serotypes 3 and 7 to the membrane cofactor CD46 triggers infection. *J. Virol.* 86:1623-1637. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.06181-11.29>.
- ¹⁸ Wang H, Li Z14Y, Liu Y, Persson J, Beyer I, Moller T, Koyuncu D, Drescher MR, Strauss R, Zhang XB, Wahl JK, 3rd, Urban N, Drescher C, Hemminki A, Fender P, Lieber A. 2011. Desmoglein 2 is a receptor for adenovirus serotypes 3, 7, 11 and 14. *Nat. Med.* 17:96-104. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2270>.
- ¹⁹ Robinson CM, Seto D, Jones MS, Dyer DW, Chodosh J. 2011. Molecular evolution of human species D adenoviruses. *Infect. Genet. Evol.* 11:1208-1217. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2011.04.031>.
- ²⁰ Leen AM, Bollard CM, Myers GD, Rooney CM. 2006. Adenoviral infections in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 12:243-251.
- ²¹ Berk JA. 2013. Adenoviridae, p 1704-1731. In Knipe DM, Howley PM, Cohen JI, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Racaniello VR, Roizman B (ed), *Fields Virology*, 6th ed, vol 2. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
- ²² Wold WSM, Ison MG. 2013. Adenoviruses, p 1732-1767. In Knipe DM, Howley PM, Cohen JI, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Racaniello VR, Roizman B (ed), *Fields Virology*, 6th ed, vol 2. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
- ²³ Kajon AE, Erdman DD. 2007. Assessment of genetic variability among subspecies b1 human adenoviruses for molecular epidemiology studies. *Methods Mol Med* 131:335-355.
- ²⁴ Lewis PF, Schmidt MA, Lu X, Erdman DD, Campbell M, Thomas A, Cieslak PR, Grenz LD, Tsaknardis L, Gleaves C, Kendall B, Gilbert D. 2009. A community-based outbreak of severe respiratory illness caused by human adenovirus serotype 14. *J Infect Dis* 199:1427-1434.
- ²⁵ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2007. Acute respiratory disease associated with adenovirus serotype 14-four states, 2006-2007. *MMWR* 56:1181-1184.
- ²⁶ Qurei L, Seto D, Salah Z, Azzeh M. 2012. A molecular epidemiology survey of respiratory adenoviruses circulating in children residing in Southern Palestine. *PLoS One* 7:e42732. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0042732>.
- ²⁷ Guo L, Gonzalez R, Zhou H, Wu C, Vernet G, Wang Z, Wang J. 2012. Detection of three human adenovirus species in adults with acute respiratory infection in China. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 31:1051-1058. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-011-1406-8>.
- ²⁸ Yliharsila M, Harju E, Arppe R, Hattara L, Holsa J, Saviranta P, Soukka T, Waris M. 2013. Genotyping of clinically relevant human adenoviruses by array-in-well hybridization

assay. *Clin. Microbiol. Infect.* 19:551–557. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03926.x>.

²⁹ Tabain I, Ljubin-Sternak S, Cepin-Bogovic J, Markovinovic L, Knezovic I, Mlinaric-Galinovic G. 2012. Adenovirus respiratory infections in hospitalized children: clinical findings in relation to species and serotypes. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 31:680–684. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e318256605e>.

³⁰ Barrero PR, Valinotto LE, Tittarelli E, Mistchenko AS. 2012. Molecular typing of adenoviruses in pediatric respiratory infections in Buenos Aires, Argentina (1999–2010). *J. Clin. Virol.* 53:145–150. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2011.11.001>.

³¹ Ison MG, Hayden RT. 2016. Adenovirus, *Microbiol Spectrum* 4(4):DMIH2-0020-2015. doi:10.1128/microbiolspec.DMIH2-0020-2015.

³² Ruuskanen O, Meurman O, Akusjärvi G. 2002. Adenoviruses, p 515–535. In Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG (ed), *Clinical Virology*, 2nd ed. ASM Press, Washington, DC.

³³ Kojaoghlanian T, Flomenberg P, Horwitz MS. 2003. The impact of adenovirus infection on the immunocompromised host. *Rev Med Virol* 13:155–171.

³⁴ Rutala WA, Peacock JE, Gergen MF, Sobsey MD, Weber DJ. 2006. Efficacy of hospital germicides against adenovirus 8, a common cause of epidemic keratoconjunctivitis in health care facilities. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50:1419–1424. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.50.4.1419-1424.2006>.

³⁵ Echavarría M. 2008. Adenoviruses in immunocompromised hosts. *Clin. Microbiol. Rev.* 21:704–715. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00052-07>.

³⁶ Metzgar D, Gibbins C, Hudson NR, Jones MS. 2010. Evaluation of multiplex type-specific real-time PCR assays using the LightCycler and joint biological agent identification and diagnostic system platforms for detection and quantitation of adult human respiratory adenoviruses. *J. Clin. Microbiol.* 48:1397–1403. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01600-09>.

³⁷ Woo, P. C. et al. Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J. Virol.* 86, 3995–4008 (2012).

³⁸ Su, S. et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 24, 490–502 (2016 ya esta). 29. Forni, D., Cagliani, R., Clerici, M. & Sironi, M. Molecular evolution of human coronavirus genomes. *Trends Microbiol.* 25, 35–48 (2017).

³⁹ Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2013; 11: 836–848.

⁴⁰ Domínguez SR, Shrivastava S, Berglund A, Qian Z, Góes LGB, Halpin RA, et al. Isolation, propagation, genome analysis and epidemiology of HKU1 betacoronaviruses. *J Gen Virol.* 2014; 95: 836–848.

⁴¹ Dare RK, Fry AM, Chittaganpitch M, Sawanpanyalert P, Olsen SJ, Erdman DD. Human coronavirus infections in rural Thailand: A comprehensive study using real-time reverse transcription polymerase chain reaction assays. *J Infect Dis.* 2007; 196: 1321–1328.

⁴² Hyypia T, Hovi T, Knowles NJ, Stanway G (1997) Classification of enteroviruses based on molecular and biological properties. *J Gen Virol.* doi: 10.1099/0022-1317-78-1-1.

⁴³ Dalldorf G, Sickles GM (1948) An unidentified, filtrable agent isolated from the feces of children with paralysis. *Science* 108:61.

- ⁴⁴ Grist NR, Bell EJ, Assaad F, Grist NR, Bell EJ, Assaad F (1978) Enteroviruses in human disease. *Prog Med Virol* 24:114.
- ⁴⁵ Bendig JW, Franklin OM, Hebden AK, Backhouse PJ, Clewley JP, Goldman AP, Piggott N (2003) Coxsackievirus B3 sequences in the blood of a neonate with congenital myocarditis, plus serological evidence of maternal infection. *J Med Virol*. doi: 10.1002/jmv.10437.
- ⁴⁶ Konstantinidou A, Anninos H, Spanakis N, Kotsiakis X, Syridou G, Tsakris A, Patsouris E (2007) Transplacental infection of Coxsackievirus B3 pathological findings in the fetus. *J Med Virol*. doi:10.1002/jmv.20887.
- ⁴⁷ Rotbart HA (2000) Viral meningitis. *Semin Neurol*. doi: 10.1055/s2000-9427.
- ⁴⁸ Harvala H, Simmonds P (2009) Human parechoviruses: biology, epidemiology and clinical significance. *J Clin Virol*. doi: 10.1016/j.jcv.2009.03.009.
- ⁴⁹ Long S, Pickering LK, Prober CG (2003) *Pediatric Infectious Diseases*, 2nd edn., pp 1179–1187 35. Harvala H, Kalimo H, Stanway G, Hyypia T (2003) Pathogenesis of coxsackievirus A9 in mice: role of the viral arginine-glycineaspartic acid motif. *J Gen Virol*. doi: 10.1099/vir.0.19246-0.
- ⁵⁰ Kapusinszky B, Minor P, Delwart E (2012) Nearly constant shedding of diverse enteric viruses by two healthy infants. *J Clin Microbiol*. doi: 10.1128/JCM.01589-12. ⁵¹ Wildenbeest JG, Benschop KS, Bouma-de Jongh S, Wolthers KC, Pajkrt D (2016) Prolonged Shedding of Human Parechovirus in Feces of Young Children After Symptomatic Infection. *Pediatr Infect Dis J*. doi: 10.1097/INF.0000000000001082.
- ⁵² de Crom SC, van Furth MA, Peeters MF, Rossen JW, Obihara CC (2012) Characteristics of pediatric patients with enterovirus meningitis and no cerebral fluid pleocytosis. *Eur J Pediatr*. doi: 10.1007/s00431-011-1626-z.
- ⁵³ Singer JI, Maur PR, Riley JP, Smith PB (1980) Management of central nervous system infections during an epidemic of enteroviral aseptic meningitis. *J Pediatr* 96:559.
- ⁵⁴ Wilfert CM, Lehrman SN, Katz SL (1983) Enteroviruses and meningitis. *Pediatr Infect Dis* 2:333.
- ⁵⁵ Rantakallio P, Leskinen M, von Wendt L (1986) Incidence and prognosis of central nervous system infections in a birth cohort of 12,000 children. *Scand J Infect Dis* 18:287.
- ⁵⁶ Vollbach S, Muller A, Drexler JF, Simon A, Drosten C, EisHubinger AM, Panning M (2015) Prevalence, type and concentration of human enterovirus and parechovirus in cerebrospinal fluid samples of pediatric patients over a 10-year period: a retrospective study. *Virol J*. doi: 10.1186/s12985-015-0427-9.
- ⁵⁷ Esposito S, Bosis S, Niesters H, Principi N (2015) Enterovirus D68 Infection. *Viruses*. doi: 10.3390/v7112925.
- ⁵⁸ Messacar K, Schreiner TL, Maloney JA, Wallace A, Ludke J, Oberste MS, Nix WA, Robinson CC, Glode MP, Abzug MJ, Dominguez SR (2015) A cluster of acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction temporally associated with an outbreak of enterovirus D68 in children in Colorado, USA. *Lancet*. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62457-0.
- ⁵⁹ Van den Hoegen, De Jong J, Groen J, Kuiken T, De groot R, Fouchier R at al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7: 79-24.

- ⁶⁰ Luchsinger V, Escobar C, Avendaño L. Detección de metapneumovirus humano en niños hospitalizados por infección respiratoria en Santiago, Chile. *Rev Med Chile* 2005; 133: 1059-64.
- ⁶¹ Jofré L, Luchsinger V, Zepeda G, Rojas A, Muñoz A. Apnea como forma de presentación de una infección por metapneumovirus humano. *Rev Chil Infectol* 2007; 24: 313-8.
- ⁶² Cubas C, Roque J, Ronco R, Muñoz G, Valenzuela A, Torres R et al. Insuficiencia respiratoria grave asociada a infección por metapneumovirus en lactantes. *Rev Chil Pediatr* 2007; 78: 165-8.
- ⁶³ Peret TC, Boivin G, Couillard M, Humprey C, Ostehaus AD, Erdman DD et al. Characterization of human metapneumovirus isolated in North America. *J Infect Dis* 2002; 185: 1660-3.
- ⁶⁴ Esper F, Martinello RA, Boucher D, Weibel C, Ferguson D, Landry ML et al. A 1 year experience with human metapneumovirus in children aged < 5 years. *J Infect Dis* 2004; 189: 1388-96.
- ⁶⁵ Esper F, Boucher D, Weibel C, Martinello RA, Kahn JS. Human metapneumovirus infection in the United States: clinical manifestations associated with a newly emerging respiratory infection in children. *Pediatrics* 2003; 111:1407- 10.
- ⁶⁶ Williams JV, Tollefson SJ, Heymann PW, Carper HT, Patrie J, Crowe JE. Human metapneumovirus infection in children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1311-2.
- ⁶⁷ Pelletier G, Déry P, Abed Y, Boivin G. Respiratory tract reinfections by the new human metapneumovirus in an immunocompromised child. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 976-8.
- ⁶⁸ Sumino KC, Agapov E, Pierce RA, Trulock EP, Pfeifer D, Ritter JH et al. Detection of human metapneumovirus by real time polymerase chain reaction and histopathological assessment. *Clin Infect Dis* 2005; 192: 1052-60.
- ⁶⁹ Henrickson K J. Parainfluenza viruses. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 242-64.
- ⁷⁰ Ray R, Duncan J, Quinn R, Matsuoka Y. Distinct hemagglutinin and neuraminidase epitopes involved in antigenic variation of recent human parainfluenza virus type 2 isolates. *Virus Res* 1992;24(1): 107–113.
- ⁷¹ Komada H, Orstavik I, Ito Y, Norrby E. Strain variation in parainfluenza virus type 4. *J Gen Virol* 1990;71(Pt 7):1581–1583
- ⁷² Henrickson KJ. Monoclonal antibodies to human parainfluenza virus type 1 detect major antigenic changes in clinical isolates. *J Infect Dis* 1991;164(6):1128–1134
- ⁷³ Glezen W P, Greenberg S B, Atmar R L, Piedra P A, Couch R B. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000; 283: 499-505.
- ⁷⁴ Redd G, Jewett P H, Thompson J, Tollefson S, Wright P F. Epidemiology and clinical impact of parainfluenza virus infections in otherwise healthy infants and young children < 5 years old. *J Infec Dis* 1997; 175: 807-13.
- ⁷⁵ Kim M R, Lee H R, Lee G M. Epidemiology of acute viral respiratory tract infections in Korean children. *J Infect* 2000; 41: 152-8.
- ⁷⁶ Iwane M K, Edwards K M, Szilagyi P G, Walker F J, Griffin M R, Weinberg G A, et al. New Vaccine Surveillance Network. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics* 2004; 113: 1758-64.
- ⁷⁷ Knott A, Long C, Hall C. Parainfluenza virus infections in pediatric outpatients: seasonal patterns and clinical characteristics. *Pediatr Infec Dis J* 1994; 13: 269-73.

- ⁷⁸ Whimbey E, Englund J A, Couch R B. Community respiratory virus infections in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 1997; 102: 10-8.
- ⁷⁹ Glezen W P, Frank A L, Taber L H, Kasel J A. Parainfluenza virus type 3: seasonality and risk of infection and reinfection in young children. *J Infect Dis* 1984; 150: 851-7.
- ⁸⁰ Henrickson K J, Kuhn S M, Savatski L L. Epidemiology and cost of infection with human parainfluenza virus types 1 and 2 in young children. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 770-9.
- ⁸¹ Carballal G, Videla C M, Espinosa M A, Savy V, Uez O, Sequeira M D, et al. Multicentered study of viral acute lower respiratory infections in children from four cities of Argentina, 1993-1994. *J Med Virol* 2001; 64: 167-74.
- ⁸² Tsai H P, Kuo P H, Liu C C, Wang J R. Respiratory viral infections among pediatric inpatients and outpatients in Taiwan from 1997 to 1999. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 111-8.
- ⁸³ Avendaño L F, Larrañaga C, Palomino M A, Gaggero A, Montaldo G, Suárez M, et al. Community and Hospital acquired Respiratory Syncytial Virus Infections in Chile. *Ped Infect Dis J* 1991; 10: 564-8.
- ⁸⁴ Finger R, Anderson L J, Dicker R C, Harrison B, Doan R, Downing A, et al. Epidemic infections caused by respiratory syncytial virus in institutionalized young adults. *J Infect Dis* 1987; 155: 1335-9.
- ⁸⁵ Falsey A R, Cunningham C K, Barker W H, Kouides R W, Yuen J B, Menegus M, et al. Respiratory Syncytial virus and Influenza A infections in the hospitalized elderly. *J Infect Dis* 1995; 172: 389-94.
- ⁸⁶ Dowell S F, Anderson L J, Gary H E, Erdman D, Plouffe J F, File T M, et al. Respiratory syncytial virus is an important cause of community-acquired lower respiratory infection among hospitalized adults. *J Infect Dis* 1996; 174: 456-62.
- ⁸⁷ Thompson W W, Shay D K, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson L J, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289: 179-86.
- ⁸⁸ Garbino J, Gerbase M W, Wunderli W, Deffernez Ch, Thomas Y, Rocht T, et al. Lower respiratory illnesses. Improved diagnosis by molecular methods and clinical impact. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1197-203.
- ⁸⁹ Falsey A R, Hennessey P A, Formica M A, Cox C, Walsh E E. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 1749-59.
- ⁹⁰ Lee N. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1069-77.
- ⁹¹ Marcos M A, Campos M, Pimarola T, Martínez JA, Martínez E, Mensa J, et al. The role of viruses in the aetiology of community-acquired pneumonia in adults. *Antiviral Therapy* 2006; 11: 351-9.
- ⁹² van de Pol A C, van Loon A M, Wolfs T F, Jansen N J, Nijhuis M, Bretelr E, et al. Increased detection of Respiratory Syncytial Virus, influenza viruses, parainfluenza viruses and adenoviruses with Real-Time PCR in samples from patients with respiratory symptoms. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2260-2.
- ⁹³ Welte T. Risk factors and severity scores in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: prediction of severity and mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 31: 33-47.

- ⁹⁴ Gil R, Undurraga A, Saldías F, Jiménez P, Barros M, et al. Estudio multicéntrico de factores pronósticos en adultos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Med Chile* 2006; 134: 1357-66.
- ⁹⁵ Díaz A, Barriá P O, Niederman M, Restrepo MI, Dreyse J, Fuentes G, et al. Etiology of Community-acquired Pneumonia in Hospitalized Patients in Chile. *Chest* 2007; 131:779-87.
- ⁹⁶ Jennings L C, Anderson T P, Beynon K A, Chua A, Laing R T R, Wemo A R, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2008; 63:42-8.
- ⁹⁷ Falsey A R, McElhaney J E, Beran J, van Essen G A, Duval X, Esen M, et al. Respiratory syncytial virus and other respiratory viral infections in older adults with moderate to severe influenza-like illness. *J Infect Dis* 2014; 209: 1873-8.
- ⁹⁸ McLellan J S, Ray W C, Peeples M E. Structure and function of RSV surface glycoproteins *Curr Top Microbiol Immunol* 2013; 372: 83-104.
- ⁹⁹ Imai T, Hiesima K, Haskell C, Baba M, Nagira M, Nishimura M, et al. Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. *Cell* 1997; 91: 521-30.
- ¹⁰⁰ Kurt-Jones E A, Popova L, Kwinn L, Haynes L M, Jones L R, Tripp R A, et al. Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nat Immunol* 2000; 1: 398-401
- ¹⁰¹ Tayyari F, Marchant D, Moraes T J, Duan W, Mastrangelo P, Hegele R G. Identification of nucleolin as a cellular receptor for respiratory syncytial virus. *Nat Med* 2011; 17: 1132-5
- ¹⁰² Stevenson M D, Mansbach J M, Mowad E, Dunn M, Clark S, Piedra P A, Sullivan A F, et al. Prenatal versus postnatal tobacco smoke and intensive care use in children hospitalized with bronchiolitis *Academic Pediatrics* 2016; 16: 446-52.
- ¹⁰³ Jones L L, Hashim a, McKeever T, Cook D G, Britton J, Leonardi-Bee J. Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy; systematic review and meta-analysis. *Respire Res* 2011; 12:5
- ¹⁰⁴ Zepeda G, Díaz PV, Pinto R, Gaggero A, Uasapud P.. Seguimiento de lactantes hospitalizados por bronquiolitis por virus respiratorio sincicial: Evolución clínica, respuesta de atopia inflamatoria y marcadores. *Resultados preliminares Rev Chil Enf Respir* 2016; 32: 18-24.
- ¹⁰⁵ Johnston J, Majumdar S R, Fox J D, Marrie T J. Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation. *Chest* 2008; 134 : 1141-8.
- ¹⁰⁶ Volling C. Respiratory syncytial virus infection associated hospitalization in adults: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 665.
- ¹⁰⁷ Scully EJ, Basnet S, Wrangham RW, et al. Lethal respiratory disease associated with human rhinovirus C in wild chimpanzees, Uganda, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2018;24:267-274
- ¹⁰⁸ Bochkov YA, Palmenberg AC, Lee WM, et al. Molecular modeling, organ culture and reverse genetics for a newly identified human rhinovirus C. *Nat Med.* 2011;17:627-632.
- ¹⁰⁹ Cox DW, Khoo SK, Zhang G, et al. Rhinovirus is the most common virus and rhinovirus-C is the most common species in paediatric intensive care respiratory admissions. *Eur Respir J.* 2018;52.

- ¹¹⁰ Kennedy JL, Turner RB, Braciale T, Heymann PW, Borish L. Pathogenesis of rhinovirus infection. *Curr Opin Virol.* 2012;2:287- 293.
- ¹¹¹ Iwane MK, Prill MM, Lu X, et al. Human rhinovirus species associated with hospitalizations for acute respiratory illness in young US children. *J Infect Dis.* 2011;204:1702-1710.
- ¹¹² Annamalay AA, Jroundi I, Bizzintino J, et al. Rhinovirus C is associated with wheezing and rhinovirus A is associated with pneumonia in hospitalized children in Morocco. *J Med Virol.* 2017;89:582-588.
- ¹¹³ Cox DW, Bizzintino J, Ferrari G, et al. Human rhinovirus species C infection in young children with acute wheeze is associated with increased acute respiratory hospital admissions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:1358-1364.
- ¹¹⁴ Fry EE, Stuart DI. Virion structure. In: Ehrenfeld EDE, Roos RP, eds. *The Picornaviruses.* Washington, DC: ASM Press; 2010:59-71.
- ¹¹⁵ Liu Y, Hill MG, Klose T, et al. Atomic structure of a rhinovirus C, a virus species linked to severe childhood asthma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113:8997-9002
- ¹¹⁶ Greve JM, Davis G, Meyer AM, et al. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell.* 1989;56:839-847.
- ¹¹⁷ Couch, R. B. 1996. Rhinoviruses, En : Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Chanock RM, Melnick JC, Monath TP, et al, eds. *Fields Virology.* 3 ed. Volumen 1. USA : Lippincott-Raven, 1996; 713-734.
- ¹¹⁸ Calvo C, García ML, Casas I, Sanchez MF, Rodrigo G, Pérez-Breña P. Papel de los rinovirus en las infecciones respiratorias en niños hospitalizados. *An Pediatr (Barc)* 2006; 65(3):205-10.
- ¹¹⁹ Real Academia Española: Diccionario de la lengua española, 23.^a ed., [versión 23.2 en línea]. <<https://dle.rae.es>> [20 de Septiembre 2019].
- ¹²⁰
- ¹²¹ E. Castellarnau-Figueras. Avances terapéuticos. Antitérmicos en pediatría. *An Pediatr Contin.* 2006;4(2):115-24
- ¹²² Centers for Disease Control and Prevention, <https://www.cdc.gov/enes/flu/professionals/> [20 de Septiembre 2019].
- ¹²³ <https://www.gene-quantification.de/real-time-pcr-handbook-life-technologies-update-flr.pdf> [20 de Septiembre 2019]
- ¹²⁴ Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med.* 2009;7:357–63

Anexos

Anexo 1

FORMATO DE ENVIO DE MUESTRAS POSITIVAS AL InDRE (REFERENCIA)								
Nombre y cargo del Remitente:								
Dirección del Remitente:								
Número de Telefono:			Fax:			E-mail:		
No. de Folio de Plataforma								
Nombre								
Fecha de inicio de síntomas (día/mes/año)								
Fecha de toma de muestra (día/mes/año)								
Edad								
Sexo								
Estado								
Localidad								
Status del paciente (grave, inmunosuprimido, hospitalizado, defunción)								
Resultado (Inf A H1N1 pdm, Inf H1,H3, Inf B,)								
Tipo/subtipo								
Técnica utilizada								
CT Inf A								
CT Univ. Sw								
CT H1 Sw								
CT Inf H1								
CT Inf H3								
CT Inf B								
CT RP								
Notas y comentarios:								

Anexo 2

FORMATO DE ENVIO DE MUESTRAS NEGATIVAS AL INDRE (CONTROL DE CALIDAD)

Nombre y cargo del Remitente:

Dirección del Remitente:

Número de Teléfono:

Fax:

E-mail:

No. de Folio de Plataforma									
Nombre									
Fecha de inicio de síntomas (día/mes/año)									
Fecha de toma de muestra (día/mes/año)									
Edad									
Sexo									
Estado									
Localidad									
Status del paciente (grave, inmunosuprimido, hospitalizado, defunción)									
Resultado									
Tipo/subtipo									
Técnica utilizada									
No. de CT para RP									

Notas y comentarios:

Anexo 3

Medio de transporte viral	
Para preparar 100 mL:	
Albúmina bovina al 5%	10 mL
Gentamicina (4 µg/mL)	2.5 mL
Penicilina/estreptomicina (50,000 U/50,000 µg)	1.0 mL
NaHCO ₃ al 7.5%	0.25 mL
Fungizona (µg/mL)	0.4–0.7 mL
Solución balanceada de Hank's	85.5 mL
Ajustar el pH de 7.0 a 7.2 y esterilizar por filtración	
Envasar 2.5 mL en tubos estériles	

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	
"Infección Respiratoria Aguda Grave: Agentes etiológicos y comportamiento clínico"	
No. de caso	Nombre del paciente
	Número de expediente
Definición operación de IRAG	Si
	No
Fiebre	Grado más alto (°C)
	Días de duración
Vacunado contra Influenza	Si
	No
RT-PCR para Virus de Influenza	Positivo
	Negativo
Virus de Influenza	Género
	Hemaglutinina
	Neuroaminidasa
	PCR viral positiva en caso de RT-PCR para Virus de Influenza negativa
Estancia en UTIP	Rhinovirus
	Virus Sincicial respiratorio
	Parainfluenza
	Metapneumovirus
	Enterovirus
	Coronavirus
	Adenovirus
Ventilación mecánica	Si
	No
Motivo de egreso	Mejoría
	Defunción
Comorbilidad	Alta voluntaria
	Traslado
Días de estancia en UTIP	
Días de estancia intrahospitalaria	Género
	Educación
Si, ¿Cuál? No	