

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

**ESTUDIO MULTICÉNTRICO PARA LA EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD
DIAGNÓSTICA DE LOS BIOMARCADORES PROTEÍNA C REACTIVA
(PCR) Y PROCALCITONINA (PCT) EN LA VALORACIÓN DE SEVERIDAD
CLÍNICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DIAGNOSTICADOS CON
INFECCIÓN POR ADENOVIRUS EN EL HOSPITAL VOZANDES QUITO,
HOSPITAL METROPOLITANO Y HOSPITAL DE LOS VALLES EN EL
PERIODO ENERO 2010 A MAYO 2019.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

AUTORA: MARÍA AUGUSTA MOLINA HUERTAS

DIRECTOR ACADÉMICO: DRA. ADRIANA VERÓNICA ARNAO NOBOA

DIRECTOR METODOLÓGICO: DR. PATRICIO ROMERO PROAÑO



QUITO, 2020

DEDICATORIA

Aquellos que somos padres sabemos que no existe nada más en el mundo que nos origine la motivación y la energía para trabajar por algo, de la manera en la que lo hacen los hijos; este trabajo de investigación es dedicado a mi hija Alexa Nahomi quien es mi primer amor y la persona quien me ha acompañado y ha sido mi motor más grande desde hace 11 años, tu más que nadie sabe todo el esfuerzo que he realizado desde que estuviste en mi vientre, también va dedicado a ti mi pequeñito Gohan Gabriel que llegaste en el momento preciso para llenar de alegría a nuestra familia; el verles sonreír hijos míos es la mejor recompensa que tengo en mi vida.

A mi amado esposo Gabriel, por ser el mayor apoyo en todo este duro camino, por cada palabra de aliento que me brindaste cuando más lo necesité, por ser el mejor de los amigos y un excelente padre, por entender la falta de tiempo y el cansancio permanente que viví durante estos 4 años, gracias por entender que el éxito demanda algunos sacrificios, a través de tus consejos, de tu amor y paciencia he concluido esta meta.

A mis queridos padres por ser el pilar más importante y por demostrarme su inmenso cariño y apoyo incondicional por darme el mejor de los ejemplos y enseñarme a luchar por mis sueños, a mi tía Luchi, a quien quiero como a una madre, por compartir mis mejores años de niñez y por siempre estar dispuesta a escucharme y ayudarme en cualquier momento.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por darme la vida, por guiarme y ser mi mayor fortaleza en aquellos momentos de dificultad.

Gracias a mis padres: Augusto y Miriam, por confiar y apoyarme en todas mis metas, por los consejos, valores y principios que me han inculcado a lo largo de mi vida.

Agradezco a la PUCE y sus docentes por haber compartido sus conocimientos durante mi carrera, de manera especial a mis tutores de tesis Dr. Patricio Romero y Dra. Adriana Arnao quienes me guiaron para la realización del presente trabajo de investigación.

ÍNDICE DE CONTENIDO

DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTO	3
ÍNDICE DE CONTENIDO.....	4
ÍNDICE DE TABLAS	6
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	7
GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS	8
RESUMEN	9
ABSTRACT.....	10
CAPÍTULO I	11
1.1. INTRODUCCIÓN	11
CAPÍTULO II	16
2.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	16
2.1.1. Epidemiología y Factores de Riesgo	16
2.1.3. Manifestaciones Clínicas	19
2.1.4. Diagnóstico.....	21
2.1.5. Uso de Biomarcadores en Infección por adenovirus	23
CAPÍTULO III	27
3.1. MATERIALES Y MÉTODOS.....	27
3.1.1. Justificación	27
3.1.2. Planteamiento del Problema	28
3.1.3. Pregunta de Investigación	29
3.1.4. Objetivos	30
3.1.4.1. Objetivo General	30
3.1.4.2. Objetivos Específicos	30
3.1.5. Hipótesis.....	31
3.1.6. Metodología	31
3.1.6.1. Operacionalización de variables	31
3.1.6.2. Universo y muestra	42
3.1.6.3. Criterios de inclusión y exclusión.....	43
3.1.6.4. Tipo de estudio	44
3.1.6.5. Procedimiento de recolección de la información	44
3.1.6.6. Plan de análisis de datos.....	45

CAPÍTULO 4	48
4.1. RESULTADOS	48
4.1.1. Características generales de la población.....	48
4.1.2. Comparación de las características demográficas, clínicas y de laboratorio de acuerdo con la severidad clínica de los pacientes.	53
4.1.3. Evaluación de las pruebas diagnósticas.....	60
4.1.4. Influencia de la PCR y PCT en el uso empírico de antibióticos.	62
CAPÍTULO 5	64
5.1. DISCUSIÓN.....	64
5.2. CONCLUSIONES	72
5.3. RECOMENDACIONES	73
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74
ANEXOS.....	79
Anexo 1. Formulario de Recolección de Datos	79

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Manifestaciones clínicas en pacientes con adenovirus.....	49
Tabla 2. Signos vitales en pacientes con adenovirus.....	50
Tabla 3. Diagnósticos de los pacientes con adenovirus.....	50
Tabla 4. Ubicación de la infección en pacientes con adenovirus	51
Tabla 5. Tipo de coinfección viral en pacientes con adenovirus.....	52
Tabla 6. Estancia hospitalaria en pacientes con adenovirus.....	53
Tabla 7. Características de laboratorio en pacientes con adenovirus	53
Tabla 8. Resultados de Hemocultivos en pacientes con adenovirus.	53
Tabla 9. Género según severidad clínica en pacientes con adenovirus.....	54
Tabla 10. Grupo etario según severidad clínica en pacientes con adenovirus.	54
Tabla 11. Manifestaciones clínicas según severidad en pacientes con adenovirus.	55
Tabla 12. Signos vitales según severidad en pacientes con adenovirus.	55
Tabla 13. Diagnósticos según severidad clínica en pacientes con adenovirus.....	56
Tabla 14. Ubicación de la infección según severidad clínica en pacientes con adenovirus.....	56
Tabla 15. Coinfección viral según severidad clínica en pacientes con adenovirus.	56
Tabla 16. Tipo de coinfección viral según severidad clínica en pacientes con adenovirus.	57
Tabla 17. Estancia hospitalaria según severidad clínica en pacientes con adenovirus...	58
Tabla 18. Características de laboratorio según severidad clínica en pacientes con adenovirus.....	59
Tabla 19. Características de laboratorio según coinfección viral en pacientes con adenovirus.....	59
Tabla 20. Área bajo la curva de los parámetros de laboratorio utilizados para comparar severidad clínica leve y moderada en pacientes con adenovirus.....	60
Tabla 21. Características de laboratorio según terapia antibiótica en pacientes con adenovirus.....	63

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Género de la población con adenovirus.....	48
Ilustración 2. Grupos etarios de la población con adenovirus.....	49
Ilustración 3. Severidad clínica de los pacientes con adenovirus.....	51
Ilustración 4. Coinfección viral en pacientes con adenovirus.	51
Ilustración 5. Derivación de los pacientes con adenovirus.....	52
Ilustración 6. Derivación según severidad clínica en pacientes con adenovirus.	57
Ilustración 7. Antibioticoterapia según severidad clínica en pacientes con adenovirus.	58
Ilustración 8. Curva ROC de los parámetros de laboratorio utilizados para comparar severidad clínica leve y moderada en pacientes con adenovirus.....	61
Ilustración 9. Antibioticoterapia en pacientes con adenovirus.	62

GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxi ribonucleico

Adv; Adenovirus

AUC: Área bajo la curva

DE: Desviación estándar

FDA: Food and Drug Administration

FIO₂: Fracción inspirada de oxígeno

HAdV: Adenovirus humano

PCR: Proteína c reactiva

PCT: Procalcitonina

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

VSR: Virus sincitial respiratorio

UFC: Unidad formadora de colonias

RESUMEN

Las infecciones respiratorias por adenovirus representan al menos el 10% de los casos en menores de 4 años. La amplia variación de signos y síntomas no permiten su diferenciación clínica con otras enfermedades respiratorias, por lo cual es promisorio la validación de los biomarcadores para la evaluación de la severidad, así como para la diferenciación con infecciones bacterianas.

Objetivo: Evaluar el uso de los biomarcadores proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) para la valoración de severidad clínica en pacientes pediátricos diagnosticados con infección por adenovirus.

Métodos: Se revisaron historias clínicas de 100 pacientes mayores de 28 días y menores a 15 años con diagnóstico confirmado de infección respiratoria por adenovirus. Fueron analizadas con frecuencias relativas, absolutas y porcentajes, las variables cuantitativas se analizaron con media y desviación estándar. Se aplicó el test Chi Cuadrado de Pearson, de U Mann Whitney y T de Student. Se diseñaron curvas ROC para obtener áreas bajo la curva y puntos de corte de PCR y PCT.

Resultados: El 89% de los pacientes presentó severidad clínica leve, el 11% moderada y ninguno fue clasificado como severa. El 35% de los pacientes presentaron coinfección con al menos un virus adicional, estos presentaron severidad clínica moderada en el 63,3%. Los valores promedio de PCR fueron $61,3 \pm 54,06$ mg/L y PCT $0,65 \pm 0,8$ ng/mL. Entre los pacientes con severidad clínica leve y moderada vemos que PCR y PCT fueron superiores en pacientes con severidad clínica leve $66,07 \pm 55,09$ mg/L vs $22,71 \pm 19,60$ mg/L, $p=0,003$ y $0,70 \pm 0,83$ ng/mL vs $0,23 \pm 0,26$ ng/mL, $p=0,005$ respectivamente. El AUC encontrada en estos parámetros fue 0,241 y 0,224 para PCT y PCR respectivamente

Conclusión: Los biomarcadores PCT y PCR presentan limitada utilidad al momento de predecir la severidad clínica de los pacientes pediátricos diagnosticados con infección respiratoria por adenovirus.

Palabras clave: Epidemiología, proteína c reactiva, procalcitonina, infección por adenovirus, sensibilidad, especificidad

ABSTRACT

Respiratory adenovirus infections represent at least 10% of cases in children under 4 years. The wide variation of signs and symptoms does not allow its clinical differentiation with other respiratory diseases, so the validation of biomarkers for the evaluation of clinical severity as well as for the differentiation with bacterial infections is promising.

Objective: To evaluate the use of biomarkers, C-reactive protein (PCR) and procalcitonin (PCT) for the assessment of clinical severity in pediatric patients diagnosed with adenovirus infection.

Materials and methods: Medical records of 100 patients older than 28 days and younger than 15 years with a confirmed diagnosis of adenovirus respiratory infection were reviewed. Were analyzed with relative frequencies, absolute and percentages, quantitative variables were analyzed with mean and standard deviation. The Pearson Chi Square test, by U Mann Whitney and Student's T test was applied. ROC curves were designed to obtain areas under the curve and cut-off points of PCR and PCT.

Results: 89% of the patients presented mild clinical severity, 11% moderated and none were classified as severe. 35% of patients showed co-infection with at least one additional virus, these where categorized as moderate clinical severity in 63.3%. The average CRP values were 61.3 ± 54.06 mg / L and PCT 0.65 ± 0.8 ng / mL. Among patients with moderate and mild clinical severity we see that PCR and PCT were higher in patients with mild clinical severity level 66.07 ± 55.09 mg / L vs. 22.71 ± 19.60 mg / L, $p = 0.003$ and 0.70 ± 0.83 ng / mL versus 0.23 ± 0.26 ng / mL, $p = 0.005$ respectively. The AUC found in these parameters was 0.241 and 0.224 for PCT and PCR respectively.

Conclusion: The PCT and PCR biomarkers have limited utility when predicting the clinical severity of pediatric patients diagnosed with adenovirus respiratory infection.

Key words: C reactive protein, procalcitonin, adenovirus infection, sensibility, specificity.

CAPÍTULO I

1.1.INTRODUCCIÓN

El adenovirus humano, es un tipo de virus perteneciente a la familia *Adenoviridae*, y cuya estructura viral no incluye cápside, y su ácido nucleico interno es ADN. Actualmente se reconocen al menos 52 serotipos y 7 especies (Grupo A hasta G), de los cuales, las especies A, B, C, D y E están relacionadas a brotes infecciosos en humanos, y acorde su tropismo, afectarán a diversos órganos, siendo las vías respiratorias la región que con más frecuencia es afectada en los procesos infecciosos (Lynch, Fishbein, & Echavarria, 2011).

Las infecciones respiratorias producidas por adenovirus, en especial, las respiratorias, se producen en al menos el 10% de los casos en menores de 4 años de edad (Lynch et al., 2011), sin embargo, la variabilidad epidemiológica en relación a los serotipos responsables, varían en un rango de 0 a 12 meses, 13 a 36 meses y mayores de 36 meses de edad, del mismo modo, la variación en carga viral es apreciable en cada uno de estos rangos de edad (Kenmoe et al., 2018).

Un estudio de caracterización molecular de las especies de adenovirus implicados en infecciones respiratorias de 811 pacientes menores de 15 años en Camerún, determinó que, la prevalencia general de infecciones por adenovirus humano (HAdV), se dio en 231 de los 811 pacientes con enfermedad respiratoria, equivalentes al 28.48% de la población estudiada. La mayoría de los casos se presentaron en pacientes menores de 2 años de edad (153 casos, equivalente al 66.23%), siendo considerablemente mayor a la prevalencia encontrada en mayores de 5 años (56 casos) (Kenmoe et al., 2018).

La prevalencia de la especie A de adenovirus humano (HAdV-A), fue del 0.1% en menores de 2 años y 0% en mayores de 2 años, en contraste, la prevalencia de infección por la especie B de adenovirus humano (HAdV-B) fue del 7.5% en menores de 2 años, 4.2% en pacientes de 2 a 5 años y 1.5% en mayores de 5 años, la especie C de adenovirus humanos (HAdV-C) se presentó en un 3.8% en menores de 2 años y al menos en el 2% en mayores de esta edad. Otras variantes de especie como D, E y F, tuvieron una

oscilación de prevalencia de 0.12%, 0.5% y 0.7% respectivamente en menores de 2 años, siendo cercano a cero o cero en mayores de esta edad (Kenmoe et al., 2018).

De acuerdo a lo antes expuesto, las especies B y C del adenovirus humano, son las que con mayor frecuencia se relacionan a la infección respiratoria, en especial en menores de 2 años, lo cual, es corroborado por un estudio ejecutado con 307 pacientes menores de 15 años en Milán, que son atendidos en escenarios de emergencias pediátricas de Milán. En el estudio se determinó que en menores de 12 meses, la prevalencia neta de infección por adenovirus humano B fue del 28.6%, mientras que en pacientes de 12 a 24 meses la prevalencia no tuvo variación, sin embargo, en mayores de 3 años de edad, la prevalencia fue de 42.8% (Esposito et al., 2016).

En cuanto a la prevalencia de infección atribuida a la especie C del adenovirus humano, fue del 18.9% en menores de 1 año de edad, 45.9% en pacientes entre 1 a 2 años de edad y 35.2% en mayores de 3 años. En cuanto a carga viral, altas cargas fueron observadas especialmente en pacientes de 1 a 2 años de edad (45.4%) y menores cargas fueron encontradas en mayores de 3 años (48.7%). Las tasas de hospitalización requerida no fueron mayores en pacientes con presencia de infección por adenovirus (27.9%) frente a pacientes con adenovirus negativo en los test practicados (56.1%). Las infecciones por especies B causan mayores tasas de hospitalización (42.9%) (Esposito et al., 2016).

En este contexto, se puede considerar que las infecciones por adenovirus tienen una prevalencia baja en pacientes pediátricos hospitalizados. Se conoce que en países en vías de desarrollo la prevalencia neta de infecciones respiratorias atribuidas a infección por adenovirus oscila en un rango de 5 a 6%, en tanto que, en países desarrollados, la diferencia parece no ser menor, pues, la prevalencia neta oscila en 3.5 a 4% (Foong Ng, Kee Tan, Hong Ng, Nair, & Ying Gan, 2015).

En un estudio realizado en Malasia, se analizó la prevalencia de adenovirus en pacientes pediátricos hospitalizados, en el cual, se determinó que las infecciones respiratorias causadas por adenovirus se presentaron en al menos el 9.5% de los pacientes analizados, siendo el género masculino el que con mayor frecuencia se afectó. De todos los pacientes con infección por adenovirus el 6.9% debió ser ingresado en unidades de cuidado intensivo pediátrico (Foong Ng et al., 2015). La prevalencia hospitalaria descrita,

no dista mucho de la prevalencia ajustada en escenarios ambulatorios, en la que se ha descrito que adenovirus es responsable al menos del 5 a 10% de todas las infecciones respiratorias en pacientes pediátricos (Lynch et al., 2011).

Una vez establecido el contexto epidemiológico, es importante establecer el cuadro clínico general que los pacientes con infección respiratoria atribuible a adenovirus manifiestan, y que sin duda, representan el primer eslabón en el proceso diagnóstico de este tipo de patologías. En general, el espectro clínico encontrado en infecciones por adenovirus varía desde un síndrome similar a influenza hasta complicaciones potencialmente fatales como neumonía (Lynch et al., 2011).

Un estudio ejecutado en 474 pacientes hospitalizados por infección con adenovirus, buscó establecer la frecuencia en que las diversas manifestaciones clínicas se presentan en los pacientes con infección respiratoria por el patógeno antes mencionado. El primer signo mencionado es temperatura superior a 37.5 °C, misma que fue encontrado en el 92.83% de los pacientes evaluados, teniendo una media descrita de 39.6 °C, cuya duración se extendió en un promedio de 5 días. Otros signos como crepitantes y sibilancias pulmonares se presentaron en al menos el 49.73% de pacientes. (Q. Sun et al., 2014).

En cuanto a síntomas referidos al momento del ingreso, se determinó que la tos se presenta en al menos el 83.76%, rinorrea 63.8%, estridor-jadeos en un 15.82%, faringodinia en un 3.4%, además de síntomas extrapulmonares, tales como: conjuntivitis en un 21.6%, vómito, diarrea y dolor abdominal en un 13.71%, convulsiones 3.59% y rash en un 1.9%, por lo cual, las manifestaciones pueden ser inespecíficas, por lo que, su valoración sindrómica y la ejecución de exámenes específicos permiten confirmar el diagnóstico (Q. Sun et al., 2014).

El proceso diagnóstico luego de la valoración clínica y de sospecha del paciente con infección respiratoria, corresponde la valoración de laboratorio y exámenes inmunológicos específicos para el establecimiento de la infección por adenovirus. Inicialmente los exámenes a solicitar incluirán conteos generales sanguíneos, hemocultivos, exámenes de imagen (radiografía de tórax, tomografías torácicas), y

análisis de heces así como de orina en caso de presentarse síntomas digestivos o urinarios anexos al cuadro principal respiratorio (Khanal, Ghimire, & Dhamoon, 2018).

Una vez valorados los exámenes iniciales de laboratorio, confirmando o excluyendo incluso co-infección bacteriana, se aplicarán los métodos específicos de diagnóstico. Actualmente el estándar de oro para el diagnóstico de adenovirus es el cultivo viral, sin embargo, su disponibilidad y costo-beneficio la hacen una prueba poco utilizada. La valoración de serotipos implicados en la infección, son valorados mediante técnicas moleculares, donde las técnicas de reacción de cadena de polimerasa, son ampliamente utilizadas, y su ejecución es más rápida en relación a cultivos virales, aunque su costo es elevado (Khanal et al., 2018).

Otra forma de diagnóstico actual para adenovirus, se refieren a los métodos de ensayo por inmunofluorescencia indirecta, que en general se realizan para un panel viral diverso, sin embargo, el tiempo necesario para su realización es menor comparado con las técnicas de reacción de cadena de la polimerasa, sin embargo, su disponibilidad puede no existir en muchos centros sanitarios (Khanal et al., 2018).

Dado el caso que los métodos definitivos de diagnóstico para adenovirus son poco disponibles en diversos centros sanitarios y altamente costosos, se ha propuesto el uso de biomarcadores para la valoración de la severidad clínica de la infección y la diferenciación inicial con infección bacteriana, que en consecuencia resultaría una aproximación diagnóstico costo-beneficio favorable (J. Sun et al., 2018).

Un estudio realizado en 81 pacientes con infección por adenovirus, valoró la utilidad de los biomarcadores inflamatorios en la valoración de la severidad de la patología. En el estudio se describe que los niveles de procalcitonina son significativamente mayores en casos de neumonía asociada al adenovirus con una media de 0.33 ng/mL (DE: ± 0.78), frente a 0.13 ng/mL (DE: ± 0.11) en infección de vía respiratoria alta. El área bajo la curva descrita para este biomarcador es de 0.640, con un valor de corte 0.35 ng/mL, que podría predecir la progresión de una infección respiratoria superior a complicación por neumonía con una sensibilidad del 81.1% y especificidad 51.4% (J. Sun et al., 2018).

En cuanto a la utilidad de proteína C reactiva, no hubo mayor diferencia entre los valores encontrados en infecciones respiratorias superiores cuya media fue de 48.74 mg/L (DE: ± 36.50), frente a complicaciones respiratoria bajas como neumonía, cuya media es de 45.53 mg/L (DE: ± 31.10). El área bajo la curva es de 0.5, y su punto de corte se ubica alrededor de 43.1, con sensibilidad 61.5% y especificidad 45.3% (J. Sun et al., 2018).

CAPÍTULO II

2.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1.1. Epidemiología y Factores de Riesgo

Las infecciones producidas por adenovirus humano, tiene una distribución global y actualmente se conocen al menos 7 diferentes especies, y acorde la valoración epidemiológica, este virus presenta entre 52 a 67 serotipos diferentes, de los cuales el 50% únicamente causan afectación clínicamente relevante en el ser humano, siendo las especies B y C las que con más frecuencia se identifican. La transmisión del virus generalmente es eficaz por medio de aerosoles, secreciones respiratorias, contacto de persona-persona, fómites contaminados y por vía fecal-oral (en especial, para infecciones gastrointestinales) (Barnadas, Schmidt, Fischer, & Fonager, 2018).

Dado su perfil de transmisibilidad, las infecciones respiratorias son los cuadros clínicos más comunes relacionados al adenovirus humano. Actualmente se conoce que al menos entre el 5 a 10% de las infecciones respiratorias presentadas en menores de 3 años, se atribuyen al adenovirus humano, en tanto que, entre el 1 a 7% de las infecciones respiratorias del adulto podrían estar relacionadas a este virus (Lynch & Kajon, 2016).

De los casos de infección respiratoria que se presentan en pacientes pediátricos, al menos un 20% desarrollarán complicaciones, siendo la neumonía severa el cuadro más frecuentemente observado. Los pacientes inmunodeprimidos, tienen un mayor riesgo de diseminación, encontrando que, la infección por adenovirus en este grupo poblacional tiene una prevalencia de complicaciones entre 10 a 30%, de los cuales, el 50% podrían fallecer a consecuencia de la misma (Lynch & Kajon, 2016).

Es importante, acorde al contexto descrito, establecer la epidemiología de la infección respiratoria por adenovirus en los diferentes grupos de edad en pacientes pediátricos. Un estudio realizado en el 2013 en China, incluyó a 1169 pacientes menores de 14 años, con infección respiratoria, quienes fueron evaluados para la identificación de la especie y serotipo de adenovirus que se relacione al cuadro presentado. De los 1169

pacientes incluidos en el estudio, solamente el 6.33% presentó el test positivo para adenovirus humano (dentro del rango esperado internacionalmente) (Jin et al., 2013).

En este estudio, el 70.27% de los casos se presentaron en pacientes del sexo masculino. En menores de 1 año de edad, la prevalencia acumulada de infección por adenovirus alcanza el 31.06%, mientras que en pacientes entre 1 año 1 mes y 5 años, la prevalencia encontrada es de 52.71%, y en mayores de 5 años la prevalencia es menor y alcanza el 14.86%. La mayoría de los casos presentados se dieron principalmente por el serotipo 3 y 11 de adenovirus B, siendo el primero el que mayor número de hospitalizaciones ocasionó (Jin et al., 2013).

Además de las prevalencias en los diversos grupos de edad, en este análisis, se determina que al menos el 43.24% de todos los cuadros presentados corresponden a infección alta de las vías respiratorias, mientras que, afecciones en vías respiratorias bajas, principalmente neumonía se presentó en el 28.38% de casos, otros diagnósticos como bronquiolitis y bronquitis se presentaron en un 18.92% y 9.46% respectivamente, en estos casos el serotipo 3 de adenovirus B es responsable de la mayoría de cuadros, y acorde a resúmenes internacionales es el serotipo más ampliamente distribuido a nivel mundial (Jin et al., 2013) (Haque, Banik, Monwar, Anthony, & Adhikary, 2018).

Otro análisis epidemiológico, incluyó a 198 pacientes menores de 18 años, que fueron ingresados por infección respiratoria moderada a severa debida a adenovirus humano. De todos los casos, el 31.8% se presentaron en menores de 2 años de edad, en tanto que, en pacientes de 2 a 5 años de edad la prevalencia fue de 12.1%, siendo menor finalmente en pacientes de 11 a 18 años cuya prevalencia se ubica en 5.6%. Al menos el 62.5% de los casos en menores de 6 años se dio principalmente por los serotipos 3, 7, 21 del adenovirus B y un 23.4% por los serotipos 1, 2 y 5 del adenovirus C (Kendall Scott et al., 2016).

Dentro de la cohorte de casos descritos, el 68.7% requirieron hospitalización debido a la severidad del cuadro, de los cuales, el 31.6% fueron admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos, requiriendo ventilación mecánica en un 18.4% de casos. La mortalidad relacionada a la infección por adenovirus fue del 2.5%. La media de días de

hospitalización fue de 6.5 días. Los casos de fallecimiento se dieron principalmente por el serotipo 7 del adenovirus B (Kendall Scott et al., 2016).

En el análisis comparativo entre los pacientes con infección por adenovirus B serotipo 7 y aquellos con otro serotipo relacionado, se encontró que, hay mayores tasas de hospitalización relacionados al HAdV-B7 (84.4% de los pacientes positivos fueron hospitalizados), asimismo, las tasas de ingreso a unidades de cuidado intensivo (46.3% de los pacientes HAdV-B7 fueron admitidos en unidades críticas frente al 25.8% de los pacientes con otros serotipos relacionados), en todos los casos, las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas (Kendall Scott et al., 2016).

Acorde esto, se puede concluir que, la infección por el serotipo 7 de adenovirus B, se relaciona a cuadros respiratorios más severos frente a otros serotipos, sin embargo, también se deben considerar los factores de riesgo que pueden verse involucrados en el contexto de una infección por adenovirus. En un estudio realizado en Taiwán, se incluyeron a 176 pacientes con infección respiratoria por adenovirus, siendo acorde la referencia el serotipo 3 del adenovirus B, el agente causal más frecuente, en tanto que, la infecciones por el serotipo 7 fueron del 6.8%, se valoraron además en este estudio los factores asociados a ingresos a unidades de cuidado intensivo (Cheng et al., 2017).

En este estudio, la media de edad de los participantes fue de 3.88 años de edad, siendo el rango entre 2 a 5 años el grupo con mayor cantidad de pacientes (44.3%). De los pacientes valorados, el 8.5% de los casos presentaban peso bajo (peso debajo del percentil 3), y enfermedades subyacentes como: antecedente de prematuridad (8%), enfermedades neurológicas (6.3%), enfermedades pulmonares crónicas (5.1%), asma (5.1%), cardiopatías congénitas (4.5%) y anomalías de vías respiratorias (3.9%). De los pacientes incluidos en el estudio, el 71.6% presento infección respiratoria alta y el 46% bronquiolitis. Al menos el 18.2% de los casos requirieron ingreso a unidad de cuidados intensivos (Cheng et al., 2017).

En el análisis multivariado en relación a las características fenotípicas virales y la severidad de la infección, se encontró que, la presencia del serotipo 7 de adenovirus B tiene un OR: 39.5 (IC 95%: 2.3 – 672.1, $p=0.011$) para desarrollo de infecciones respiratorias severas, en tanto que, los antecedentes de enfermedad neurológica

incrementan el riesgo para infección respiratoria grave con un OR: 164.9 (IC95%: 9.1 – 2998.8, $p < 0.001$), del mismo modo los antecedentes de prematuridad con un OR: 10.9 (IC 95%: 1.1 – 108.1, $p = 0.042$) (Cheng et al., 2017).

En relación a las complicaciones como neumonía asociada a infección inicial por adenovirus, los factores relacionados a antecedentes de anomalías en la vía aérea incrementan el riesgo de neumonía e infección severa con un OR: 15.1 (IC95%: 2.8 – 82.3, $p = 0.033$). Los antecedentes de enfermedad pulmonar crónica incrementan el riesgo de infección severa y neumonía con un OR: 12.5 (IC95%: 2.9 – 53.6, $p = 0.047$), asimismo, el peso bajo el percentil 3, con un OR: 5.5 (IC95%: 1.8 – 16.7, $p = 0.027$), y por supuesto, la infección con el serotipo 7 del adenovirus B, incrementa el riesgo de neumonía con un OR: 4.2 (IC95%: 1.2 – 14.2, $p = 0.002$), por lo cual, son factores a tenerse en cuenta en la valoración con infección similar a la influenza (Cheng et al., 2017).

2.1.3. Manifestaciones Clínicas

Las infecciones por adenovirus humano, pueden tener una amplia variedad de manifestaciones clínicas, sin embargo, se conoce que en al menos el 71.4% de casos, la presentación clínica es similar al observado en infecciones por influenza, sin embargo, su severidad dependerá principalmente del serotipo responsable de la infección en un paciente determinado (Lin et al., 2017).

En un estudio ejecutado en 632 casos de infección por adenovirus, se evaluaron las características clínicas, cuando la infección se debe a los serotipos 2, 3 y 7 del adenovirus humano. De los casos incluidos en el estudio, el 66.7% correspondían a infección por HAdV-3, el 22.3% al serotipo HAdV-7 y 11% al serotipo HAdV-2 (Lin et al., 2017).

En relación a los síntomas y signos generales observados, la presencia de fiebre mayor a 39°C se encontró relativamente similar en cada uno de los tres serotipos. La duración media de la fiebre oscilar entre 5.33 a 6.58 días, siendo más prolongada en infección por el serotipo HAdV-7. La disminución del apetito se observó en un rango de 83.4 a 90.8% de todos los casos e hipoactividad en un rango de 56.9 a 82.3% de los casos, siendo más frecuente con el serotipo 7 (Lin et al., 2017).

En cuanto a los síntomas respiratorios presentado por los pacientes incluidos en el estudio, la tos, fue descrita en un rango de 75.2 a 85.8% de los casos, siendo mayor en la infección por el serotipo HAdV-3. La rinorrea se presentó en un rango de 56 a 72.5%, congestión nasal en el 37.6 a 55.5%, faringodinia en el 29.3 a 44.8%, los cuales se presentaron con mayor frecuencia en la infección por el serotipo 3 del adenovirus humano. Otras manifestaciones como conjuntivitis se presentaron en un rango de 15.5 a 18.7% (Lin et al., 2017).

Las manifestaciones no respiratorias en este estudio tuvieron una frecuencia variablemente baja. La presencia de rash cutáneo se presentó en un rango de 5.2 a 12.1%, siendo frecuente con el serotipo 7, en tanto que, cefalea fue descrita en 6.9 a 12.1% de los pacientes, dolor abdominal en el 27 a 29.4%, vómito entre 22.4 a 28.2% y diarrea en el 17.2 a 27.7% de pacientes con infección por el serotipo 3 del adenovirus humano (Lin et al., 2017)

En otras variantes, como por ejemplo en la infección por el serotipo 55 del adenovirus humano, las manifestaciones clínicas pueden ser más circunscritas, debido a que se asocia con cuadros aún más severos que los observados por el serotipo 7. En un estudio realizado en Beijing con una muestra de 194 pacientes pediátricos, se buscó determinar la prevalencia y cuadro clínico presentado en los diversos casos de infección respiratoria por adenovirus (Xu et al., 2018).

En el estudio se determinó, que no había diferencia en relación a la frecuencia de presentación de fiebre superior a 38 °C, tampoco en relación en la presentación de tos, duración del periodo de fiebre o disnea entre cada uno de los serotipos. Es más frecuente en el serotipo 55, la presencia de rinorrea, rash cutáneo, infiltrados pulmonares en radiografías e hipertrofia amigdalina, sin embargo, el perfil de complicaciones sigue siendo mayor con el serotipo 7 del adenovirus (Xu et al., 2018).

En este caso, las manifestaciones clínicas relacionadas al adenovirus son principalmente respiratorias, en las que un periodo febril prolongado, tos, faringodinia y congestión nasal son los síntomas más frecuentemente observados, sin embargo, su presencia no puede por sí sola confirmar el diagnóstico con adenovirus, dado el caso que son síntomas comunes con otros virus como: rinovirus, virus sincitial respiratorio e

influenza, por lo cual, el diagnóstico diferencial y viral específico debe asegurarse (Calvo et al., 2015).

Un estudio español, comparó las variables clínicas entre el adenovirus, virus sincitial respiratorio e influenza. Inicialmente, se describe que temperaturas superiores de 37.5 °C, son comunes en todos los virus, incluso es mayor con el virus de la influenza, los mismo ocurre con la hipoxemia (referida a saturación de oxígeno menor a 90%), que incluso es mayor con el virus sincitial respiratorio. Los infiltrados anormales en radiografías de tórax y los diagnósticos de bronquiolitis y neumonía fueron presentados con más frecuencia en infecciones por adenovirus frente a otros virus respiratorios, por lo que, la evaluación complementaria a la clínica es determinante en el diagnóstico diferencial (Calvo et al., 2015).

2.1.4. Diagnóstico

El proceso diagnóstico de adenovirus, parte de la sospecha clínica del paciente con infección respiratoria o a cualquier otro órgano blanco de este agente patógeno, por lo cual, es importante determinar si el paciente es sintomático, asintomático o inmunodeprimido para facilitar la decisión de avanzar hacia un examen de identificación viral (Ison & Hayden, 2015).

Entre las técnicas de diagnóstico actualmente disponibles para la identificación de adenovirus, se encuentran: detección de anticuerpos, métodos de detección antigénica, cultivo, microscopía electrónica, inmunohistoquímica, hibridación in situ, histopatología y amplificación de ADN viral por reacción de cadena de polimerasa (Ison & Hayden, 2015).

La mayoría de las técnicas no se usan de forma rutinaria debido a su disponibilidad. En este caso, los exámenes serológicos tienen un valor limitado debido a la pobre inmunidad humoral que hay en los pacientes pediátricos o en pacientes inmunodeprimidos, en tanto que, las técnicas de serotipificación viral se reservan especialmente para estudios de investigación virológicos. Las técnicas de detección antigénica, cultivos primarios y diagnósticos moleculares, son los que clínicamente se utilizan con mayor frecuencia (Ison & Hayden, 2015).

En relación con la detección de antígenos virales, éstas se realizan principalmente por anticuerpos policlonales o monoclonales dirigidas a una región específica de los exones virales, y generalmente se aplican en ensayos por inmunofluorescencia indirecta. La sensibilidad de las pruebas por inmunofluorescencia alcanza el 28 a 75%, mientras que otros métodos de detección de antígeno como quimioluminiscencia alcanzan valores de sensibilidad 43 a 89%. La validez y confiabilidad de la prueba es mucho mayor en pacientes pediátricos que en pacientes adultos, por lo cual, el reconocimiento antigénico solamente, no es suficiente para establecer el diagnóstico (Ison & Hayden, 2015).

La detección de anticuerpos con técnicas de fluorescencia y la inmunohistoquímica proveen mejores resultados en el diagnóstico de adenovirus, especialmente en las infecciones respiratorias e invasivas. Las técnicas por fluorescencia son usadas ampliamente en escenarios clínicos para la identificación inicial y confirmatoria incluso de aislados virales en cultivos (Ison & Hayden, 2015). Las limitantes en torno al uso de técnicas de fluorescencia, es que no solamente está limitado al diagnóstico de adenovirus, sino que forma parte de un panel de otros virus respiratorios, por lo cual, su sensibilidad puede ser baja. Estas técnicas en general ofrecen resultados rápidos, sin embargo, su confiabilidad aún está en valoración (Song et al., 2016).

La detección de ácidos nucleicos virales es junto al cultivo el estándar de oro para el diagnóstico e identificación de adenovirus. Inicialmente estos métodos presentaban la limitante relativa a la heterogeneidad genética del virus, actualmente las técnicas de reacción de cadena de polimerasa en tiempo real son más específicas. (Ison & Hayden, 2015).

La Food and Drug Administration (FDA), ha aprobado al menos 6 kits para la detección de ácidos nucleicos virales, siendo uno de los más conocidos el adenovirus R-gene US, con tipificación múltiples alcanza una sensibilidad del 91.7 al 100% (Ison & Hayden, 2015). El área bajo la curva de la detección de ácidos nucleicos virales llega a 0.987, siendo válido para su uso, sin embargo, el tiempo de entrega de resultados es prolongado, incluso con técnicas en tiempo real (Song et al., 2016).

2.1.5. Uso de Biomarcadores en Infección por adenovirus

2.1.5.1. Uso de proteína C reactiva en procesos infecciosos por adenovirus

La proteína C reactiva es un reactante de fase aguda, que es estimulada por la presencia de citoquinas, particularmente interleucina-6, interleucina 1 y factor de necrosis tumoral. En general, la elevación de este reactante inicia entre 4 a 6 horas luego del inicio de los procesos inflamatorios, duplicando su valor en las primeras 8 horas, con un pico de elevación entre las 36 y 50 horas. La vida media de este biomarcador oscila de 4 a 7 horas, por lo que, su cuantificación está relacionada directamente con su producción (Litao & Kamat, 2014).

Se ha descrito que los valores normales de la proteína C reactiva, varía en relación a la edad, sin embargo, se ha establecido que el rango de normalidad en pacientes desde 1 mes a 12 meses de vida, es de 0.07 a 3.65 mg/dL, en tanto que, en niños de 12 meses a 12 años, este valor es de 1.1 a 4.75 mg/dL, y en mayores de 12 años, el valor normal de proteína C reactiva es de 1.0 a 5.4 mg/dL (Couderc, Mary, & Veinberg, 2004).

La relevancia clínica radica en que este biomarcador en general muestra titulaciones elevadas en procesos bacterianos, llegando incluso a valores tan altos como 150 a 350 mg/L, mientras que, en el caso de infecciones virales, las cuantificaciones de PCR tienden a ser menores, sin embargo, en infecciones no complicadas por influenza, citomegalovirus y adenovirus, se han descrito incluso valores sobre de 100 mg/L (Litao & Kamat, 2014).

Acorde a lo antes expuesto, las infecciones por adenovirus, dado su prolongado tiempo de proceso febril, pueden ser mal clasificadas como infección bacteriana, dado el punto de corte de 100 mg/L. Un estudio suizo, que incluyeron 87 pacientes pediátricos con diagnóstico de infección respiratoria por adenovirus, se les cuantificó los niveles de proteína C reactiva durante su proceso de valoración en emergencias (Appenzeller, Ammann, Duppenhaler, Gorgievski-Hrisoho, & Aebi, 2002).

En este estudio, se determinó que menos del 4% de pacientes presentaron niveles menores de 2 mg/L, solo el 13% presentó valores menores de 10 mg/L, y el 76% presentó

valores menores de 100 mg/L. Al agrupar el corte a 50 mg/L, se encontró que los niveles más elevados de PCR se encontraba cuando el paciente confirmado por adenovirus presentó fiebre superior de 38.5 °C (uno de los síntomas más comunes de la infección por adenovirus) (Appenzeller et al., 2002).

Al comparar los valores obtenidos en pacientes con adenovirus frente a pacientes con influenza, se encontró que los niveles de PCR en pacientes con adenovirus era mayor a 40 mg/L, en tanto que, invariablemente en pacientes con influenza este valor fue menor de 20 mg/L, por lo que, este biomarcador podría ayudar a discriminar una afección viral por adenovirus de una bacteriana (Appenzeller et al., 2002).

Además de los valores elevados de PCR en infecciones por adenovirus, hay una correlación proporcional entre el nivel de PCR y el conteo de leucocitos. Un estudio finlandés que recogió información de pacientes pediátricos con infección tanto bacteriana como viral, analizó los valores obtenidos de leucocitos y PCR en un tiempo de 10 años, incluyendo un total de 567 pacientes (Peltola, Mertsola, & Ruuskanen, 2006).

En el estudio, se describe como es esperado, que los valores medio de leucocitos en infección bacteriana fue de 18600 células/mm³ con una media de valores de PCR de 84 mg/L, en tanto que la media de leucocitos en pacientes con infección viral fue de 9500 células/mm³ con una valor de PCR medio de 12 mg/L, sin embargo, el valor medio de conteo de leucocitos en pacientes con infección por adenovirus fue 16413 células/mm³ y elevación de PCR por encima de 40 mg/L en al menos el 80% de los casos, siendo por tanto, un importante determinante diferencial en relación a otras infecciones virales (Peltola et al., 2006).

En consecuencia, se ha establecido, que el PCR tiene un comportamiento variable en infecciones bacterianas y virales, por lo que, su elevación tiende a orientar a una infección probable de etiología bacteriana, en tanto que, su valor tiende a ser bajo en etiología virales, a excepción de las infecciones por adenovirus. Se estima que la sensibilidad de PCR en la diferenciación de ambas infecciones es 35.7%, especificidad 62.5%, valor predictivo positivo 31% y valor predictivo negativo 62.5% (Pascual Gómez, Palanca Giménez, Bermudo Guitarte, Valle Jiménez, & Gascón Luna, 2009)

2.1.5.2. Uso de procalcitonina en procesos infecciosos por adenovirus

Se conoce que la procalcitonina inicia su elevación entre 4 a 6 horas desde la respuesta inmune a una infección, siendo más acentuada en las infecciones de etiología bacteriana. Se sabe que el valor normal de este biomarcador en una persona sana es de 0.05 ng/mL, mientras que una elevación a un valor de corte de 0.5 ng/mL o más, permite distinguir una infección bacteriana de una viral, por lo que, su utilidad en paciente con infección respiratoria por adenovirus podría junto a PCR ser un determinante para la decisión terapéutica (Elenius, Peltola, Ruuskanen, Ylihärsilä, & Waris, 2012)

En una revisión con una serie de 16 casos de pacientes con adenovirus, se evaluó la utilidad de procalcitonina para la diferenciación de infección bacteriana y viral al inicio de la valoración de este grupo de pacientes. En 14 de los 16 pacientes, se encontró invariablemente un valor de procalcitonina menor a 0.5 ng/mL, en tanto que, 8 de los 16 pacientes mostraron valores incluso menores a 0.25 ng/mL. Ninguno de los pacientes mostró resultados mayores de 1 ng/mL en este biomarcador. En contraste, el 75% de pacientes valorados tuvieron niveles de PCR sobre de 40 mg/L. La conclusión de este análisis de casos, indica que la procalcitonina podría diferenciar mejor una infección bacteriana de una viral, como por ejemplo adenovirus (en la que los valores de PCT son superiores a 0.5 ng/mL) que al cuantificar únicamente PCR (Elenius et al., 2012).

El establecimiento de puntos de corte de procalcitonina podría incluso ayudar a la decisión de suspensión o inicio de tratamiento antibiótico en el paciente febril. Un estudio que analizó 27 casos de pacientes pediátricos febriles que posteriormente se diagnosticaron con adenovirus, inicialmente valores de procalcitonina en un rango de 0.04 ng/mL a 5.67 ng/mL, con una media de 1.14 ng/mL. De los pacientes valorados, el 30% presentó inicialmente niveles de procalcitonina menores a 0.5 ng/mL, por lo cual, del 70% de pacientes que tuvieron niveles superiores a 0.5 ng/mL, al menos el 53% recibió tratamiento con antibióticos (Laveglia, Gorina, & Cassanello, 2018).

Del 53% de pacientes que recibieron tratamiento antibiótico inicial, el mismo fue suspendido en la mitad de todos ellos, debido a recuperación espontánea, y reducción en los niveles de procalcitonina, por lo cual, el análisis concluye que niveles bajo de 0.5 ng/mL de procalcitonina apoya el retiro de antibióticos empíricos en pacientes febriles en

los que una etiología bacteriana es difícil de confirmar o no está clara (Laveglia et al., 2018).

En contexto, los niveles bajo de 0.5 ng/mL permite diferenciar una infección de etiología viral frente a una de etiología bacteriana, excepto cuando se trate de una infección por adenovirus, en la cual, los valores de procalcitonina resultan ser superior de 0.5 ng/mL. Se sabe que la sensibilidad de este biomarcador para la diferenciación de infección bacteriana o viral es de 93.3%, con una especificidad de 90% y exactitud de 90.9% (Khattab, Hassan, Khattab, Midan, & El-Shazly, 2015)

CAPÍTULO III

3.1. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.1. Justificación

Las infecciones por adenovirus alcanzan su mayor prevalencia en pacientes pediátricos menores a 4 años de edad, y significan al menos la etiología del 5-8% de ingresos hospitalarios por causa respiratoria, sin embargo, su identificación viral por medios inmunológicos o moleculares no se hallan disponibles en todos los centros sanitarios, por lo cual, la validación de biomarcadores para la valoración y diferenciación con infecciones bacterianas parece promisorio en este grupo demográfico.

El presente estudio se enfoca en la descripción y utilidad diagnóstica de los biomarcadores proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT), así como las características clínicas de los pacientes pediátricos diagnosticados con infección respiratoria por adenovirus. La relevancia de este trabajo radica en la determinación de los valores de corte y validación diagnóstica de PCR y PCT en relación a la severidad del cuadro de infección respiratoria por adenovirus y uso de antibióticos.

Los resultados de esta investigación permitirán describir y analizar la utilidad de los biomarcadores PCR y PCT para la valoración clínica en pacientes pediátricos con infección respiratoria con adenovirus, y su influencia sobre la predicción de la severidad y uso de antibióticos.

A nivel nacional no se cuentan con estudios de análisis de utilidad diagnóstica de biomarcadores como proteína C reactiva y procalcitonina en pacientes con infección respiratoria por adenovirus, menos aún, epidemiológicos relativos a infección respiratoria por dicho agente patógeno. En virtud de lo antes descrito este estudio permitirá definir los puntos de corte en los que PCR y PCT permiten la predicción de complicaciones respiratorias y la suspensión de tratamiento antibiótico empírico en pacientes con infección respiratoria por adenovirus que posteriormente se confirmen.

3.1.2. Planteamiento del Problema

Las infecciones similares a la influenza, son sin duda, una de las causas más frecuentes de consulta pediátrica, de las cuales, según la Organización Mundial de la Salud al menos el 2 a 10% de infecciones estarían atribuidas a infección con adenovirus humano, y al menos el 14.7% de las infecciones por influenza tienen co-infección con el patógeno antes mencionado (Lynch & Kajon, 2016).

En relación a esto, un estudio epidemiológico en 2090 pacientes entre 0 a 16 años fueron valorados para la identificación etiológica de la infección respiratoria similar a influenza. En el estudio, adenovirus fue identificado como factor etiológico principal en un 2.5% de los pacientes valorados, sin embargo, al analizarlo en co-infección con influenza, su prevalencia alcanzó 11.3%, siendo la cuarta asociación más prevalente en este grupo de pacientes, por lo tanto, y dado el caso de co-infecciones, la ejecución de paneles virales para identificación del agente etiológico es fundamental (Cowling, Chan, & Peiris, 2018).

Los métodos para la identificación del adenovirus humano incluyen técnicas de inmunofluorescencia indirecta, reacción de cadena de polimerasa e incluso cultivo virales, siendo las primeras mencionadas las más utilizadas debido a su facilidad de aplicación y rapidez en los resultados, sin embargo, su disponibilidad es baja en países en vías de desarrollo, por lo que, su tasa de detección (cuando están disponibles), puede ser baja (Pereira, Florencio, Marinheiro, Harsi, & Moura, 2016).

Un análisis brasileño, concluyó que su tasa de identificación de adenovirus en pacientes pediátricos fue sustancialmente baja, en relación a países desarrollados, dado el caso, que en dicho estudio se utilizaron métodos por inmunofluorescencia indirecta en lugar de técnicas de reacción de cadena de polimerasa misma no se dispone de forma uniforme en dicho país, lo que en consecuencia, genera un sesgo en la prevalencia final de la enfermedad y por tanto baja la calidad de la vigilancia epidemiológica y diagnóstico en los servicios sanitarios (Pereira et al., 2016).

Dada la problemática en la detección e identificación viral ante el bajo acceso a técnicas como inmunofluorescencia directa o moleculares como la reacción de cadena de

polimerasa, se ha propuesto la utilización de biomarcadores inflamatorios para la valoración de la severidad y diferenciación de infección bacteriana y viral en pacientes pediátricos (Yusa, Tateda, Ohara, & Miyazaki, 2017)

Entre los biomarcadores propuestos se hallan la proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT). En relación a PCR, se ha encontrado que los valores son sustancialmente mayores cuando la especie viral de adenovirus es de tipo C, aunque, en la mayoría de casos, un valor mayor a 40 mg/L se ha encontrado con frecuencia, en contraposición a valores menores a 40 mg/L cuando la infección es bacteriana (Yusa et al., 2017).

Además, parece ser que la cuantificación de procalcitonina y proteína C reactiva, permiten predecir la severidad y por consiguiente la suspensión de tratamiento antibiótico en pacientes pediátricos con infección por adenovirus, pues, en el caso de procalcitonina, los valores bajos de 0.5 ng/mL, se encuentran con mayor frecuencia en pacientes con requerimiento de ventilación mecánica e ingreso a unidad de cuidados intensivos por cuadros respiratorios virales severos, mientras que, una cuantificación de proteína C reactiva, superior a los 40 mg/L, parece asociarse también a cuadros virales severos en pacientes pediátricos (Nakamura et al., 2018).

En Ecuador, el acceso de métodos de inmunofluorescencia indirecta o de reacción de cadena de polimerasa para la identificación viral es baja o nula en centros sanitarios de atención primaria o secundaria, circunscribiendo su disponibilidad a ciertos centros de tercer nivel o especializados privados, cuyos costos son elevados y la precisión de resultados aún no cotejada, por lo cual, el uso de biomarcadores inflamatorios puede ser una opción para la valoración de infecciones asociadas a adenovirus, sin embargo, su utilidad clínica específica aún no ha sido descrito por completo.

3.1.3. Pregunta de Investigación

¿Cuál es la utilidad diagnóstica de los biomarcadores PCR y PCT en la valoración de la severidad clínica en pacientes pediátricos diagnosticados con infección por adenovirus en el Hospital Vozandes Quito, Hospital Metropolitano y Hospital de los Valles en el periodo enero 2010 a mayo 2019?

3.1.4. Objetivos

3.1.4.1. Objetivo General

Evaluar la variabilidad en la cuantificación de los biomarcadores proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) en pacientes pediátricos diagnosticados con infección por adenovirus en el Hospital Vozandes Quito, Hospital Metropolitano de Quito y Hospital de los Valles, en el periodo comprendido entre el 01 de enero del 2010 al 31 de mayo del 2019

3.1.4.2. Objetivos Específicos

- Caracterizar las variables demográficas y epidemiológicas encontradas en los pacientes pediátricos con infección establecida por adenovirus en Hospital Vozandes Quito, Hospital Metropolitano de Quito y Hospital de los Valles, en el periodo comprendido entre el 01 de enero del 2010 al 31 de mayo del 2019.
- Describir la frecuencia de signos y síntomas presentados por los pacientes diagnosticado con infección por adenovirus en el Hospital Vozandes Quito, Hospital Metropolitano de Quito y Hospital de los Valles, en el periodo comprendido entre el 01 de enero del 2010 al 31 de mayo del 2019.
- Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, tanto para PCR y PCT en pacientes pediátricos diagnosticados con adenovirus para la evaluación de la severidad clínica de la enfermedad.
- Definir los valores de corte de PCR y PCT a través de diseño de curvas ROC en cada una de las cohortes de estudio.
- Establecer la influencia de los valores obtenidos de PCR y PCT, sobre el uso de tratamiento antibiótico empírico, en pacientes pediátricos con infección respiratoria en el Hospital Vozandes Quito, Hospital Metropolitano de Quito y Hospital de los Valles, en el periodo de enero 2010 a mayo del 2019.

3.1.5. Hipótesis

La cuantificación de los biomarcadores PCT y PCR al ingreso del paciente pediátrico con infección respiratoria por adenovirus, permiten predecir la severidad del cuadro clínico.

3.1.6. Metodología

3.1.6.1. Operacionalización de variables

Variables	Definición	Tipo de Variable	Dimensión	Indicadores	Escala	Fuente
Edad	Referido al tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento al momento del ingreso al estudio	Categorica (ordinal)	Edad referida en la historia clínica al momento del diagnóstico	Edad en años	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lactante menor ▪ Lactante mayor ▪ Preescolar ▪ Escolar ▪ Adolescente 	Historia Clínica Formulario de recolección de datos
Sexo	Se refiere a la condición orgánica que permite distinguir entre sexo masculino y femenino	Cualitativa (Nominal Dicotómica)	Sexo descrito en datos de filiación de historia clínica	Sexo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Masculino ▪ Femenino 	Historia Clínica Formulario de recolección de datos
Temperatura	Se refiere a la cuantificación en °C, del calor corporal presente al momento de la valoración clínica	Cuantitativa (Continua)	Temperatura descrita en °C, en los signos vitales de la historia clínica, incluyendo el sitio	Temperatura en °C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Temperatura en °C 	Historia Clínica Formulario de recolección de datos

Variables	Definición	Tipo de Variable	Dimensión	Indicadores	Escala	Fuente
			anatómico de medición (dérmica, bucal, ótica, axilar)			
Saturación de Oxígeno	Se refiere a la cantidad de oxígeno disponible en la sangre, que es cuantificada por absorción de luz mediante un pulsioxímetro	Cuantitativa (Discreta)	Valor medido de saturación capilar de oxígeno a una FiO2 del 0,21 por medio de un pulsioxímetro y registrado en la historia clínica	Saturación de oxígeno en %	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Saturación de oxígeno en % 	Historia Clínica Formulario de recolección de datos
Manifestaciones Clínicas Respiratorias	Referido a características semiológicas de una patología que involucra el aparato respiratorio	Cualitativa (Nominal Politémica)	Manifestaciones visibles o valoradas por el médico (signos), en tanto que, las manifestaciones no visibles referidas por el paciente, serán consideradas como síntomas	Presencia de signos y/o síntomas clínicos respiratorios : tos (signo o síntoma), quejidos (signo) o jadeos (signo), congestión nasal (signo), faringodinia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ruidos Pulmonares Anormales ▪ Rinorrea ▪ Tos ▪ Quejidos-Jadeos ▪ Congestión Nasal ▪ Faringodinia ▪ Odinofagia ▪ Otros 	Historia Clínica Formulario de recolección de datos

Variables	Definición	Tipo de Variable	Dimensión	Indicadores	Escala	Fuente
				(síntoma), odinofagia (síntoma)-		
Manifestaciones Clínicas No Respiratorias	Son referidos a los signos y síntomas que se presentan en el contexto de una infección respiratoria, pero, cuya manifestación se da en un órgano diferente al aparato respiratorio	Cualitativa (Nominal Politómica)	Se considera signo a las manifestaciones visibles o valoradas por el médico, en tanto que los síntomas serán las manifestaciones no visibles referidas por el paciente	Presencia de signos y síntomas de manifestaciones clínicas no respiratorias	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Conjuntivitis ▪ Úlceras Orales ▪ Rash Cutáneo ▪ Vómito ▪ Diarrea ▪ Dolor Abdominal ▪ Otros 	Historia Clínica Formulario de recolección de datos
Severidad clínica de infección por adenovirus	Se refiere a las variables clínicas presentadas por un paciente con infección respiratoria cuya clasificación por requerimientos terapéuticos la defina como leve, moderada y severa.	Cualitativa (Nominal – Policotómica)	Valoración de signos clínicos tanto de infección respiratoria alta como baja, que son: <ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia cardíaca • Frecuencia respiratoria • Desaturación 	Se considera infección leve en pacientes que cumplan uno o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia cardíaca normal • Frecuencia 	Valoración de signos clínicos tanto de infección respiratoria alta como baja, que son: <ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia cardíaca • Frecuencia respiratoria • Desaturación • Estridor 	Historia Clínica Formulario de recolección de datos

Variables	Definición	Tipo de Variable	Dimensión	Indicadores	Escala	Fuente
			<ul style="list-style-type: none"> • Estridor • Tiraje • Ventilación pulmonar • Ruidos pulmonares sobreañadidos • Quejido espiratorio <p>Estos signos serán valorados en función de la edad de los pacientes y el cuadro clínico presentado</p>	<p>respiratoria normal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de requerimiento de oxígeno • Ausencia de estridor • Ausencia de tiraje • Ausencia de aleteo nasal • Ausencia de sibilancias • Adecuada entrada de aire en campos pulmonares <p>Se considera infección moderada en pacientes que cumplan uno o más de los</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tiraje • Ventilación pulmonar • Ruidos pulmonares sobreañadidos • Quejido espiratorio <p>Estos signos serán valorados en función de la edad de los pacientes y el cuadro clínico presentado</p>	

Variables	Definición	Tipo de Variable	Dimensión	Indicadores	Escala	Fuente
				siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Taquicardia leve-moderada • Taquipnea leve-moderada • Requerimiento de oxígeno por cánula nasal o mascarilla • Estridor audible con fonendoscopio • Alteo nasal leve • Tiraje intercostal • Sibilancias al final de la espiración o en toda la espiración 		

Variables	Definición	Tipo de Variable	Dimensión	Indicadores	Escala	Fuente
				<ul style="list-style-type: none"> • Regular entrada de aire en campos pulmonares • Quejido espiratorio débil o audible con fonendoscopio <p>Se considera infección grave en pacientes que cumplan uno o más de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taquicardia severa • Taquipnea severa • Requerimiento de ventilación mecánica 		

Variables	Definición	Tipo de Variable	Dimensión	Indicadores	Escala	Fuente
				invasiva o no invasiva • Estridor audible a distancia • Tiraje supraclavicular o supraesternal • Aleteo nasal marcado • Mala entrada de aire en campos pulmonares o tórax silente • Sibilancias en inspiración y espiración • Quejido espiratorio o audible a distancia		

Variables	Definición	Tipo de Variable	Dimensión	Indicadores	Escala	Fuente
				<ul style="list-style-type: none"> • Disociación toraco-abdominal 		
Estancia Hospitalaria	Referido al tiempo transcurrido desde el ingreso hospitalario hasta el egreso documentado en historia clínica	Cuantitativa (Discreta)	Minutos transcurridos desde la apertura de la 008 hasta la nota de ingreso a hospitalización	Minutos en emergencia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tiempo de hospitalización en minutos 	Historia Clínica Formulario de recolección de datos
			Días transcurridos desde la documentación en notas de ingreso hasta el egreso establecido en la epicrisis de hospitalización.	Días en hospitalización	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tiempo de hospitalización en días 	
Uso de antibióticos empíricos	Referido al inicio de esquemas antibióticos dirigidos al tratamiento de	Cualitativa (Nominal Dicotómica)	Valoración de los esquemas antibióticos en relación a los resultados de	Esquema antibiótico iniciado al momento del ingreso o	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Si ▪ No 	Historia Clínica Formulario de recolección de datos

Variables	Definición	Tipo de Variable	Dimensión	Indicadores	Escala	Fuente
	una afección infecciosa probablemente bacteriana previo a su confirmación definitiva		laboratorio obtenidos y el descarte de infección viral. El uso de antibióticos empíricos se considerará cuando estas inicien hasta 24 horas tras el ingreso.	hasta 24 horas luego del mismo.		
Localización de la infección	Se refiere a la ubicación anatómica de la infección respiratoria en relación al diagnóstico establecido (CIE 10)	Cualitativa (Nominal Dicotómica)	Revisión del diagnóstico de ingreso y egreso en epicrisis	Se consideran como infecciones de vía respiratoria alta a: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Faringitis ▪ Faringoamigdalitis ▪ Amigdalitis ▪ Rinosinusitis ▪ Rinofaringitis ▪ Traqueítis ▪ Laringitis ▪ Laringotraqueítis 		Historia Clínica Formulario de recolección de datos

Variables	Definición	Tipo de Variable	Dimensión	Indicadores	Escala	Fuente
				<ul style="list-style-type: none"> ▪ Laringotraqueitis 		
				<p>Se consideran como infecciones de vía respiratoria baja a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bronquitis ▪ Bronquiolitis ▪ Traqueobronquitis ▪ Neumonía ▪ Bronconeumonía 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bronquitis ▪ Bronquiolitis ▪ Traqueobronquitis ▪ Neumonía ▪ Bronconeumonía 	
<p>Diagnostico especifico de adenovirus</p>	<p>Se refiere al diagnóstico por métodos o exámenes considerados gold estándar para la identificación de adenovirus</p>	<p>Nominal Cualitativo (Dicotómica)</p>	<p>Revisión de resultados disponibles de inmunofluorescencia y o reacción de cadena de polimerasa disponibles en el periodo de estudio</p>	<p>Se considerara positiva a la identificación por inmunofluorescencia o reacción de cadena de polimerasa de adenovirus reportados</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Positivo ▪ Negativo 	<p>Historia Clínica Formulario de recolección de datos</p>

Variables	Definición	Tipo de Variable	Dimensión	Indicadores	Escala	Fuente
Cuantificación de leucocitos	Cuantificación mediante citometría de flujo de la cantidad de leucocitos presentes en sangre periférica	Cuantitativa (Discreta)	Leucocitos descritos en resultados de exámenes al ingreso o valoración del paciente	Conteo de Leucocitos x $10^3 / \mu\text{L}$	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leucocitos por $10^3 / \mu\text{L}$ 	Historia Clínica Formulario de recolección de datos
Cuantificación de PCT	Valor de procalcitonina obtenida de suero sanguíneo y método de electroquimioluminiscencia.	Cuantitativa (Continua)	Valor de PCT referido en resultados de exámenes al ingreso del paciente	PCT en ng/mL	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PCT en ng/mL 	Historia Clínica Formulario de recolección de datos
Cuantificación de PCR	Valor de proteína c reactiva cuantificado en suero sanguíneo por método de electroquimioluminiscencia.	Cuantitativa (Continua)	Valor de PCR referido en resultados de exámenes al ingreso del paciente	PCR en mg/L	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PCR en mg/L 	Historia Clínica Formulario de recolección de datos
Hemocultivo	Examen de identificación microbiológica en sangre tomada en un paciente con cuadro de síndrome febril	Cualitativa (Nominal)	Resultados obtenidos de hemocultivos disponibles	Hemocultivo positivo cuando reporta el crecimiento de una bacteria por (UFC)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Positivo ▪ Negativo ▪ No realizado 	Historia Clínica Formulario de recolección de datos

3.1.6.2. Universo y muestra

El universo estuvo conformado por los pacientes mayores de 29 días de vida y menores a 15 años atendidos en el servicio de emergencia del Hospital Voz Andes Quito, Hospital Metropolitano y Hospital de los Valles confirmados de infección respiratoria por adenovirus, durante el periodo de 01 de enero del 2010 y 31 de mayo del 2019, en total se identificaron 388 pacientes.

Para determinar la muestra se realizó la formula muestral con un nivel de confianza del 95 % y un margen de error de 5 % considerando una prevalencia del 10% de infección por adenovirus en la población pediátrica (Lynch & Kajon, 2016).

$$n = \frac{Z^2 \times N \times p \times q}{e^2(N - 1) + Z^2 \times p \times q}$$

N= tamaño de la población (388=total de pacientes con diagnóstico de infección respiratoria por adenovirus)

Z²= Valor de nivel de confianza (95 % = 1,96)

p= prevalencia del fenómeno de estudio 10 % (p=0,1)

q= proporción de individuos que no poseen el fenómeno de estudio (q=1- 0.1= 0.9)

e= límite aceptable de error muestral 5% (e=0,05)

Remplazando se obtiene:

$$n = \frac{1,96^2 \times 388 \times 0,1 \times 0,9}{0,05^2(388 - 1) + 1,96^2 \times 0,1 \times 0,9} = 102$$

La muestra calculada fue 102 pacientes, sin embargo, se restringió a 100 pacientes por la disponibilidad de la información registrada en las historias clínicas y las variables requeridas para este estudio.

La cantidad de participantes para este estudio fue obtenido a través de un muestreo aleatorio simple entre los sujetos que conformaban el universo hasta completar el número establecido como muestra.

La muestra se distribuyó de la siguiente forma:

40 pacientes del Hospital de los Valles

40 pacientes del Hospital Metropolitano

20 pacientes del Hospital Voz Andes Quito

3.1.6.3. Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de inclusión:
 - Historiales de pacientes ecuatorianos mayores de 29 días de vida y menores a 15 años con diagnóstico confirmado de infección respiratoria por adenovirus.
 - Historiales de pacientes ecuatorianos mayores de 29 días de vida y menores a 15 años con proceso infeccioso respiratorio por adenovirus con cuantificación de PCR y PCT.
 - Historiales clínicos de pacientes ecuatorianos mayores de 29 días de vida y menores a 15 años con infección por adenovirus que cuente con la información completa para la investigación, edad, nacionalidad, días de hospitalización, anamnesis detallada donde incluya manifestaciones clínicas respiratorias y no respiratorias, signos vitales completos, examen físico detallado guiado ha severidad de dificultad respiratoria, biometría hemática, proteína C reactiva y procalcitonina.
 - Historiales clínicos de pacientes ecuatorianos mayores de 29 días de vida y menores a 15 años con infección por adenovirus con o sin hemocultivos.
 - Historiales clínicos de pacientes ecuatorianos mayores de 29 días de vida y menores a 15 años con infección por adenovirus con o sin coinfección viral.
- Criterios de exclusión:
 - Historiales de pacientes extranjeros con edad igual o mayor a 15 años.
 - Historiales de pacientes sin confirmación de infección por adenovirus.
 - Historiales de pacientes que no cuenten con resultados de exámenes completos como biometría hemática, PCR y PCT o con inconsistencias en los datos de filiación, anamnesis, examen físico y diagnóstico.

3.1.6.4. Tipo de estudio

Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y analítico.

3.1.6.5. Procedimiento de recolección de la información

Para la recolección de datos se diseñó un formulario de recolección de datos (Anexo 1) en donde se establecieron los parámetros en relación a las variables del estudio determinadas en la operacionalización de variables. Para la aplicación del formulario de recolección de datos se revisaron las historias clínicas de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión en el Hospital Vozandes Quito, Hospital Metropolitano y Hospital de los Valles, en el periodo comprendido entre el 01 de enero del 2010 al 31 de mayo del 2019.

El formulario de recolección de datos contó con las siguientes secciones para su seguimiento sistemático:

- **Bloque A – Datos Generales y Demográficos:** en donde se asignó una numeración al formulario, se indicó la fecha de recolección de información, responsable, unidad operativa, sexo y edad del paciente, estancia hospitalaria.
- **Bloque B – Datos de Evaluación Clínica:** en donde se recogieron los datos relativos a temperatura, saturación de oxígeno, manifestaciones clínicas respiratorias, manifestaciones clínicas no respiratorias, localización de la infección, uso de antibióticos empíricos.
- **Bloque C – Datos Analíticos de Laboratorio:** en esta sección se describió el diagnóstico específico de adenovirus, cuantificación de leucocitos, cuantificación de PCR y cuantificación de PCT así como el resultado de hemocultivos obtenidos de la revisión de historias clínicas.

La información que fue recolectada mediante el formulario se ingresó a una base de datos en Microsoft Excel 2010, en donde se validó la misma y posteriormente se exportó al software IBM SPSS Statistics 23.0 para su análisis estadístico y generación de gráficas.

Las hojas de cálculo en Microsoft Excel fueron protegidas con una macro que permita el ocultamiento de la información e impida cualquier manipulación de los datos obtenidos. A las bases de datos de SPSS se le asignó un casillero encriptado para impedir fuga de información.

3.1.6.6. Plan de análisis de datos

Para el análisis de los datos obtenidos por cada variable de estudio se aplicó estadística descriptiva e inferencial.

- Estadística descriptiva

Para las variables cuantitativas discretas y continuas <<edad>> <<temperatura>>, <<saturación de oxígeno>>, <<estancia hospitalaria>>, <<cuantificación de leucocitos>>, <<cuantificación de PCR>>, <<cuantificación de PCT>>, se aplicaron las siguientes medidas:

- Tendencia central: media, mediana
- Dispersión: desviación estándar y rango.

Para las variables cualitativas nominales <<sexo>>, <<manifestaciones clínicas respiratorias>>, <<manifestaciones clínicas no respiratorias>>, <<infección respiratoria severa por adenovirus>>, <<edad (agrupada)>>, <<estancia hospitalaria (agrupada)>>, <<uso de antibióticos empíricos>>, <<localización de la infección>>, se analizaron con:

- Frecuencia relativa y absolutas
- Porcentajes

Se expresaron los resultados en tablas de contingencia personalizadas para caracterización de la muestra de estudio, y la descripción de aspectos epidemiológicos inherentes a la población estudiada.

- Estadística inferencial

Análisis de correlación y diferencias de medias

Se hizo una relación entre la variable independiente <<severidad clínica de infección por adenovirus>> y las variables intervinientes y antecedentes <<estancia hospitalaria>>, <<uso de antibióticos empíricos>>, <<localización de la infección>>, <<sexo>>, <<edad agrupada>>, por separado, en la cual se aplicaron los siguientes test estadísticos:

- Chi Cuadrado de Pearson

Para los test estadísticos de relación y comprobación de hipótesis antes mencionados, se tomó el valor de $p < 0.05$, para determinar significancia estadística en cada una de las relaciones bivariadas, que buscaron determinar especialmente si existe correlación entre la severidad de la infección respiratoria y las variantes clínicas y demográficas de los pacientes valorados.

Se ejecutó un análisis de medias entre los grupos <<severidad clínica de infección por adenovirus>>, con las variables cuantitativas: <<cuantificación de leucocitos>>, <<cuantificación de PCR>> y <<cuantificación de PCT>>, donde se aplicaron los siguientes test estadísticos:

- T de student, U de mann whitney

Para la realización de la comparación de medias, se utilizó la variable <<severidad clínica de infección por adenovirus>> como factor y a las variables <<cuantificación de leucocitos>>, <<cuantificación de PCR>> y <<cuantificación de PCT>>, como variables dependientes. Se ejecutó el test de post-hoc de Tukey para establecer diferencias entre subgrupos.

Análisis de validez de pruebas diagnósticas

Dado el caso que se busca valorar los puntos de corte y validez diagnóstica de los biomarcadores de PCR y PCT para establecer el diagnóstico de adenovirus de forma inicial se consideró a la variable <<diagnóstico específico por adenovirus>> para la construcción de tablas 2 x 2, en relación a los biomarcadores PCR y PCT.

Previo al cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, se realizó un análisis con curva ROC (Receiver Operating Characteristics), tomando como variable de estado, a la variable dicotómica <<diagnóstico específico de adenovirus>> y la variable de contraste a cada una de las cuantificaciones de PCR y PCT obtenidas en la recolección de datos. Una vez establecidos los parámetros se obtuvieron los valores de área bajo la curva (AUC), con su correspondiente intervalo de confianza al 95%, y valor de significancia asintótica, además de la tabla de coordenadas por cada prueba (donde se especifica el valor de Sensibilidad y 1-Especificidad).

Con la tabla de coordenadas, se realizó el cálculo del Índice de Youden (J), que resulta de la siguiente expresión:

$$J = \text{Especificidad} + (\text{Sensibilidad} - 1)$$

Una vez calculado el índice de Youden, se estableció acorde a los resultados, el valor máximo obtenido para la curva ROC, que en consecuencia determinó el punto de corte por cada biomarcador. Para el caso del área bajo la curva, se consideró un valor de corte mayor a 0.7 para establecer que la prueba es útil para el diagnóstico inicial de infección respiratoria por adenovirus.

Una vez establecidos los puntos de corte, se diseñó una tabla de 2 x 2, en cuyas columnas se dispuso a la variable <<severidad clínica>>, en tanto que, en las filas, se colocó el punto de corte obtenido en el análisis ROC.

A continuación, se muestra un esquema para este análisis:

Biomarcador	Severidad Clínica	
	Leve	Moderada
PCT o PCR > (punto de corte obtenido)		
PCT o PCR < (punto de corte obtenido)		

Tras estructurarse la tabla, se calculó los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo.

CAPÍTULO 4

4.1. RESULTADOS

4.1.1. Características generales de la población.

Se recolectó la información de 100 pacientes con resultados positivos para adenovirus mediante sus historias clínicas.

El género predominante fue el masculino con el 54% (n=54) de la muestra, el género femenino representó el 46% (n=46). Ilustración 1.

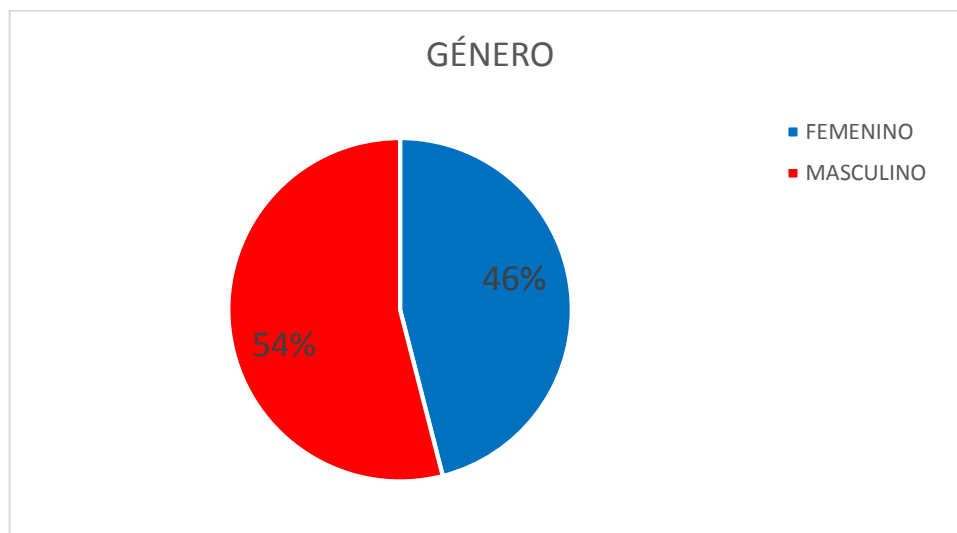


Ilustración 1. Género de la población con adenovirus.

Los pacientes fueron clasificados según su grupo etario en 5 grupos, mayoritariamente la población fue de preescolares con el 54% (n=54), los lactantes menores representaron el 4% (n=4), los lactantes mayores el 15% (n=15), los escolares el 25% (n=25) y los adolescentes el 2% (n=2). Ilustración 2.

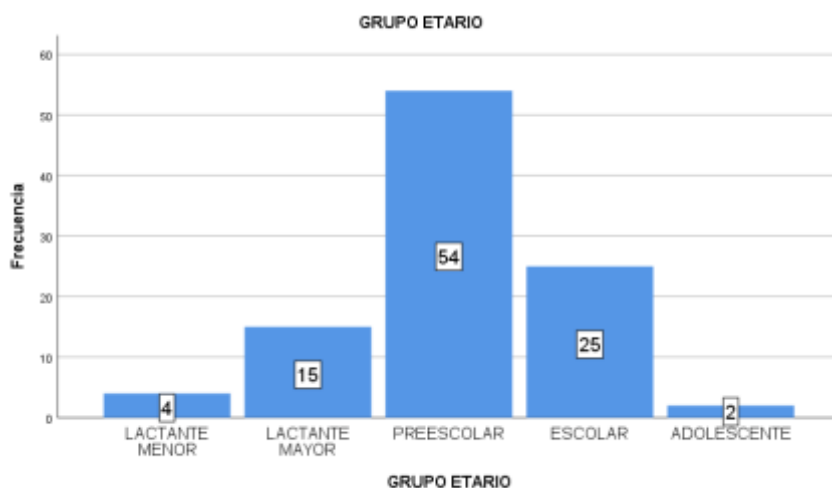


Ilustración 2. Grupos etarios de la población con adenovirus.

Cerca de la mitad de los pacientes presentaron síntomas gripales como rinorrea (50%), tos (69%) y congestión nasal (36%), otras manifestaciones menos frecuentes fueron: ruidos pulmonares anormales (32%), faringodinia (11%), conjuntivitis (3%), vómito (9%), diarrea (4%) y rash (3%). Tabla 1.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	Frecuencia (N=100)	Porcentaje (%)
RUIDOS PULMONARES	32	32,0
RINORREA	50	50,0
TOS	69	69,0
CONGESTIÓN NASAL	36	36,0
FARINGODINIA	11	11,0
CONJUNTIVITIS	3	3,0
VÓMITO	9	9,0
DIARREA	4	4,0
RASH	3	3,0

Tabla 1. Manifestaciones clínicas en pacientes con adenovirus

La temperatura media al ingreso fue $38,6 \pm 0,96^{\circ}\text{C}$ y la saturación de oxígeno $89 \pm 9\%$. La FIO₂ requerida para saturar sobre 90% fue $21 \pm 1,6\%$, Tabla 2.

SIGNOS VITALES	Media	DE
TEMPERATURA (°C)	38,6	0,96
SATURACION (%)	89	9
FIO2 REQUERIDA (%)	21	1,6

Tabla 2. Signos vitales en pacientes con adenovirus.

Los pacientes fueron diagnosticados de distintas patologías según la clasificación internacional de enfermedades CIE 10, los diagnósticos más frecuentes fueron Infección debida a adenovirus (26%), Neumonía (38%) y Bacteriemia (10%), otros diagnósticos fueron asignados con menor frecuencia. Tabla 3.

DIAGNÓSTICO	Frecuencia (N=100)	Porcentaje (%)
BACTERIEMIA	10	10,0
BRONCONEUMONIA	6	6,0
BRONQUIOLITIS	2	2,0
BRONQUITIS	3	3,0
INFECCION DE VIAS RESPIRATORIAS SUPERIORES	4	4,0
INFECCION DEBIDA A ADENOVIRUS	26	26,0
INFLUENZA	1	1,0
LARINGITIS	1	1,0
NEUMONIA	38	38,0
OTITIS MEDIA AGUDA	1	1,0
OTOMASTOIDITIS	2	2,0
SINUSITIS AGUDA	6	6,0

Tabla 3. Diagnósticos de los pacientes con adenovirus.

La ubicación de la infección se fracciona entre infecciones respiratorias superiores e inferiores con el 43% (n=43) y 47% (n=47) respectivamente, un 10% (n=10) adicional se clasifica como sistémica al corresponderse con bacteriemia. Tabla 4.

UBICACIÓN DE LA INFECCIÓN	Frecuencia (N=100)	Porcentaje (%)
RESPIRATORIA ALTA	43	43,0
RESPIRATORIA BAJA	47	47,0
SISTEMICA	10	10,0

Tabla 4. Ubicación de la infección en pacientes con adenovirus

El 89% (n=89) de los pacientes presentó severidad clínica leve, el 11% (n=11) moderada y ninguno fue clasificado como severa. Ilustración 3.

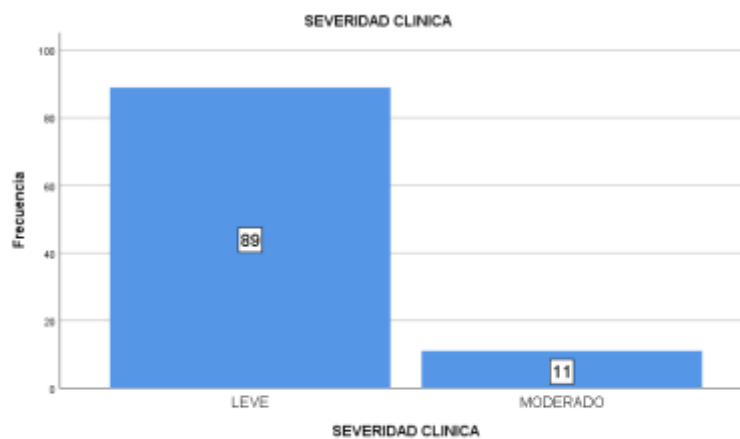


Ilustración 3. Severidad clínica de los pacientes con adenovirus.

Al analizar la frecuencia de coexistencia entre adenovirus y otros virus respiratorios se encontró que el 35% (n=35) de los pacientes presentaron coinfección con al menos un virus adicional. Ilustración 4.

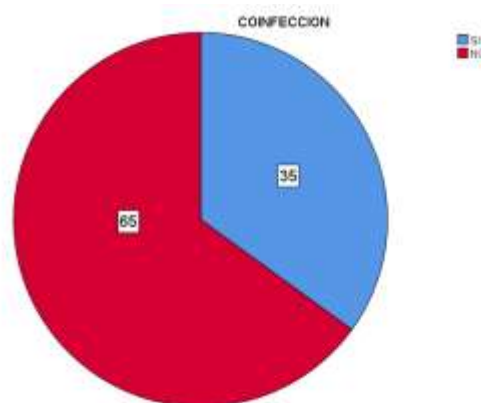


Ilustración 4. Coinfección viral en pacientes con adenovirus.

La coinfección más frecuente es con Rinovirus (20%). Otros virus se presentaron con menor frecuencia: Influenza A en el 6% de la población, VSR en el 5%, Parainfluenza en el 4%, Metaneumovirus, Infeunza B y Coronavirus en el 3%. Tabla 5.

VIRUS	Frecuencia (N=100)	Porcentaje (%)
METANEUMOVIRUS	3	3,0
VSR	5	5,0
RINOVIRUS	20	20,0
INFLUENZA A	6	6,0
INFLUENZA B	3	3,0
CORONAVIRUS	3	3,0
PARAINFLUENZA	4	4,0

Tabla 5. Tipo de coinfección viral en pacientes con adenovirus.

El 70% (n=70) de los pacientes atendidos en emergencia positivos para adenovirus fueron hospitalizados con una media de $2,41 \pm 1,75$ días. El 29% (n=29) fue dado de alta hacia su domicilio, un solo paciente fue ingresado a la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Ilustración 5.

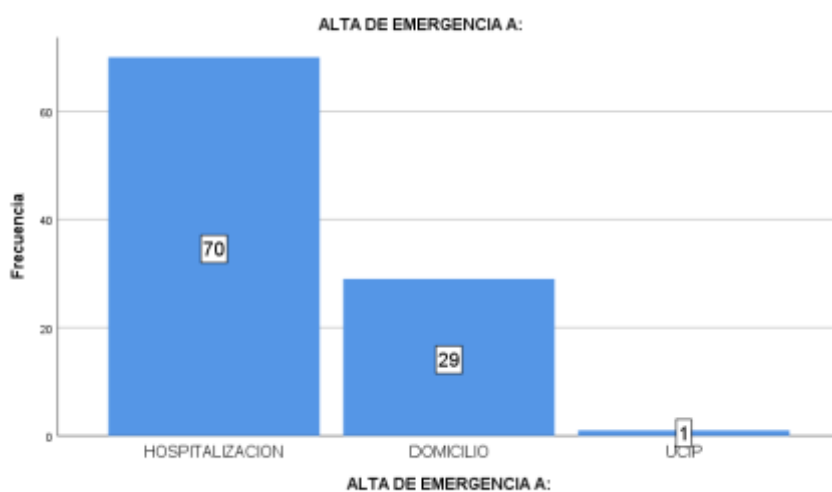


Ilustración 5. Derivación de los pacientes con adenovirus.

La estancia promedio en emergencia fue $190,3 \pm 66,64$ minutos y el tiempo de hospitalización $2,41 \pm 1,75$ días. Tabla 6.

ESTANCIA HOSPITALARIA	Media	DE
ESTANCIA EN EMERGENCIA (MINUTOS)	190,30	66,64
HOSPITALIZACION (DIAS)	2,41	1,75

Tabla 6. Estancia hospitalaria en pacientes con Adenovirus.

Respecto a los valores de laboratorio los leucocitos presentaron una media de 11960 ± 5293 , los valores de PCR fueron $61,3 \pm 54,06 \text{ mg/L}$ y PCT $0,65 \pm 0,8 \text{ ng/mL}$. Tabla 7.

VARIABLE	Media	DE
LEUCOCITOS	11946	5293
PCR (mg/L)	61,30	54,06
PCT (ng/mL)	0,65	0,80

Tabla 7. Características de laboratorio en pacientes con Adenovirus

Se realizaron hemocultivos en el 47% (n=47) de los pacientes, de estos ninguno resultó positivo. Tabla 8.

HEMOCULTIVO	Frecuencia (N=100)	Porcentaje (%)
NO REALIZADO	53	53,0
RESULTADO NEGATIVO	47	47,0

Tabla 8. Resultados de Hemocultivos en pacientes con adenovirus.

4.1.2. Comparación de las características demográficas, clínicas y de laboratorio de acuerdo con la severidad clínica de los pacientes.

Se realizó la comparación de las diferentes variables demográficas, clínicas y de laboratorio entre los pacientes que presentaron severidad clínica leve (n=89) y moderada (n=11) a fin de buscar diferencias entre estos dos grupos.

Los pacientes de género masculino representaron el 56,2% de los pacientes con severidad clínica leve y el 36,4% de los pacientes con severidad clínica moderada, a diferencia del

género femenino el cual represento el 43,8% de los pacientes con severidad clínica leve y el 63,4% de los pacientes con severidad clínica moderada, esta diferencia no fue significativa ($p=0,21$). Tabla 9.

DEMOGRÁFICOS		SEVERIDAD CLÍNICA		Valor de p
		LEVE (N=89) n (%)	MODERADA (N=11) n (%)	
GÉNERO	MASCULINO	50 (56,2)	4 (36,4)	0,21
	FEMENINO	39 (43,8)	7 (63,4)	

Tabla 9. Género según severidad clínica en pacientes con adenovirus

La distribución por grupos etarios no presentó diferencias significativas entre los pacientes con severidad clínica leve y moderada. Tabla 10.

DEMOGRÁFICOS		SEVERIDAD CLÍNICA		Valor de p
		LEVE (N=89) n (%)	MODERADA (N=11) n (%)	
GRUPO ETARIO	LACTANTE MENOR	4 (4,5)	0 (0)	1,00
	LACTANTE MAYOR	14 (15,7)	1 (9,1)	1,00
	PREESCOLAR	46 (51,7)	8 (72,7)	0,18
	ADOLESCENTE	23 (25,8)	2 (18,2)	0,72

Tabla 10. Grupo etario según severidad clínica en pacientes con Adenovirus.

Respecto a las diferencias en la frecuencia de las diferentes manifestaciones clínicas entre pacientes con severidad clínica leve y moderada se observó que en los pacientes con severidad moderada se presentaron con mayor frecuencia ruidos pulmonares anormales al compararlos con los pacientes con severidad leve, 90,9% vs 24,7% respectivamente y esta diferencia es significativa, $p=0,00$. Además, la tos se manifestó con mayor frecuencia en los pacientes con severidad moderada 100% vs 65,2% $p=0,01$. Tabla 11.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	SEVERIDAD CLÍNICA		Valor de p
	LEVE (N=89) n (%)	MODERADA (N=11) n (%)	
RUIDOS PULMONARES	22 (24,7)	10 (90,9)	0,00
RINORREA	44 (49,4)	6 (54,5)	0,74

TOS	58 (65,2)	11 (100)	0,01
CONGESTIÓN NASAL	32 (36)	4 (36,4)	1,00
FARINGODINIA	11 (12,4)	0 (0)	0,60
CONJUNTIVITIS	2 (2,2)	1 (9,1)	0,29
VÓMITOS	8 (9)	1 (9)	1,00
DIARREA	4 (4,5)	0 (0)	1,00
RASH	3 (3,4)	0 (0)	1,00

Tabla 11. Manifestaciones clínicas según severidad en pacientes con adenovirus.

Los pacientes con severidad moderada presentaron niveles inferiores de saturación de oxígeno $85\pm 5\%$, mientras que aquellos con severidad leve presentaron $90\pm 0,9\%$, $p=0,00$. En correlación con estos resultados se evidenció requerimientos superiores de FIO₂ en los pacientes con severidad moderada $25\pm 0,03\%$, para alcanzar saturación de oxígeno superior al 90%, $p=0,00$. Tabla 12.

SIGNOS VITALES	SEVERIDAD CLÍNICA		Valor de p
	LEVE (N=89) Media (DE)	MODERADA (N=11) Media (DE)	
TEMPERATURA (°C)	38,7 (0,9)	38,2 (1,2)	0,23
SATURACION (%)	90 (0,9)	85 (0,5)	0,00
FIO₂ REQUERIDA (%)	21 (0,01)	25 (0,03)	0,00

Tabla 12. Signos vitales según severidad en pacientes con adenovirus.

Los diagnósticos más frecuentes en los pacientes con severidad clínica moderada fueron la neumonía y la bronconeumonía con 72,7% y 27,3% respectivamente. El diagnóstico más frecuentemente registrado en los pacientes con severidad leve fue infección por adenovirus en el 29,7% de los casos. Tabla 13.

DIAGNÓSTICO	SEVERIDAD CLÍNICA		Valor de p
	LEVE (N=89) n (%)	MODERADA (N=11) n (%)	
BACTERIEMIA	10 (11,2)	0 (0)	0,59
BRONCONEUMONÍA	3 (3,4)	3 (27,3)	0,01
BRONQUIOLITIS	2 (2,2)	0 (0)	1,00
BRONQUITIS	3 (3,4)	0 (0)	1,00
INFECCIÓN DE TRS	4 (4,5)	0 (0)	1,00

INFECCIÓN DEBIDA A Ad	26 (29,2)	0 (0)	0,06
INFLUENZA	1 (1,1)	0 (0)	1,00
LARINGITIS	1 (1,1)	0 (0)	1,00
NEUMONÍA	30 (33,7)	8 (72,7)	0,01
OTITIS MEDIA AGUDA	1 (1,1)	0 (0)	1,00
OTOMASTOIDITIS	2 (2,2)	0 (0)	1,00
SINUSITIS AGUDA	6 (6,7)	0 (0)	1,00

Tabla 13. Diagnósticos según severidad clínica en pacientes con adenovirus.

La ubicación de la infección ya sea esta respiratoria alta, baja o sistémica no presentó diferencia significativa entre los dos grupos a pesar de que los pacientes con severidad moderada presentaron mayoritariamente infecciones respiratorias bajas 63,6%.

Tabla 14.

UBICACIÓN DE LA INFECCIÓN	SEVERIDAD CLÍNICA		Valor de p
	LEVE (N=89) n (%)	MODERADA (N=11) n (%)	
RESPIRATORIA ALTA	41 (46,1)	2 (18,2)	0,10
RESPIRATORIA BAJA	40 (44,9)	7 (63,6)	0,24
SISTÉMICA	8 (9)	2 (18,2)	0,30

Tabla 14. Ubicación de la infección según severidad clínica en pacientes con adenovirus.

Los pacientes con severidad clínica moderada presentaron con mayor frecuencia coinfección con al menos un virus adicional al adenovirus (63,6%) en comparación a aquellos con severidad leve (31,5%), esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,04$). Tabla 15.

COINFECCIÓN	SEVERIDAD CLÍNICA		Valor de p
	LEVE (N=89) n (%)	MODERADA (N=11) n (%)	
SI	28 (31,5)	7 (63,6)	0,04
NO	61 (68,5)	4 (36,4)	

Tabla 15. Coinfección viral según severidad clínica en pacientes con adenovirus.

El único virus que estadísticamente mostró una mayor frecuencia en pacientes con severidad moderada fue el Rinovirus [45,5% vs 16,9%; p=0,04]. Si bien se presentaron coinfecciones con otros virus respiratorios, estos no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con severidad leve y moderada. Tabla 16.

VIRUS	SEVERIDAD CLÍNICA		Valor de <i>p</i>
	LEVE (N=89) n (%)	MODERADA (N=11) n (%)	
METANEUMOVIRUS	2 (2,2)	1 (9,1)	0,29
RINOVIRUS	15 (16,9)	5 (45,5)	0,04
VSR	4 (4,5)	1 (9,1)	0,44
INLFUENZA A	4 (4,5)	2 (18,2)	0,12
INFLUENZA B	2 (2,2)	1 (9,1)	0,29
CORONAVIRUS	2 (2,2)	1 (9,1)	0,29
PARAINFLUENZA	4 (4,5)	0 (0)	1,00

Tabla 16. Tipo de coinfección viral según severidad clínica en pacientes con adenovirus.

No se mostraron diferencias significativas en las frecuencias de hospitalización e ingreso a UCIP entre los pacientes con severidad clínica leve y moderada. Ilustración 6.

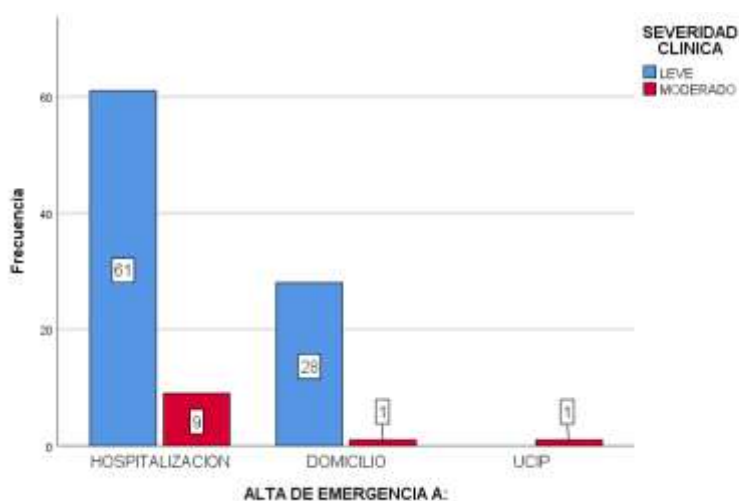


Ilustración 6. Derivación según severidad clínica en pacientes con adenovirus.

La estancia en emergencia fue superior en los pacientes con severidad leve $193,03 \pm 66,78$ minutos, en comparación con los pacientes con severidad moderada

168,18±64,16 minutos, sin embargo, esta diferencia no fue significativa. Los pacientes con severidad moderada estuvieron hospitalizados por más días (4,27±1,73 días) en comparación con los pacientes con severidad leve (2,18±1,61 días), p=0,00. Tabla 17.

ESTANCIA HOSPITALARIA	SEVERIDAD CLÍNICA		Valor de <i>p</i>
	LEVE (N=89) Media (DE)	MODERADA (N=11) Media (DE)	
ESTANCIA EN EMERGENCIA (MINUTOS)	193,03 (66,78)	168,18 (64,16)	0,24
HOSPITALIZACIÓN (DIAS)	2,18 (1,61)	4,27 (1,73)	0,00

Tabla 17. Estancia hospitalaria según severidad clínica en pacientes con adenovirus.

La severidad clínica aparentemente no influencia en la decisión de utilizar antibioticoterapia pues, aunque en los pacientes con severidad moderada se prescribió antibióticos con mayor frecuencia en comparación a los pacientes con severidad leve (63,6% vs 49,4% respectivamente) esta diferencia no fue significativa (p=0,37). Ilustración 7.

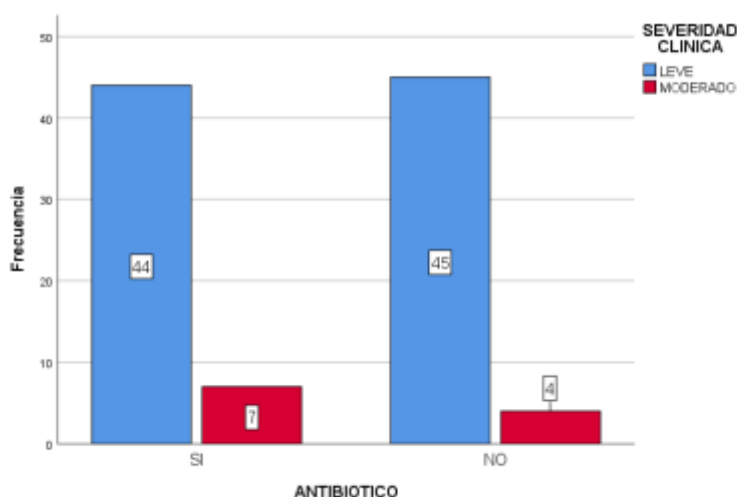


Ilustración 7. Antibioticoterapia según severidad clínica en pacientes con adenovirus

La variabilidad en la cuantificación de los biomarcadores PCR, PCT y de los leucocitos entre los pacientes con severidad clínica leve y moderada muestra que se presentan cifras superiores de estos tres marcadores en aquellos individuos con infección leve. Los leucocitos se cuantificaron en 12099±5390 en pacientes con severidad leve y

en 10703 ± 4447 en paciente con infección moderada, $p=0,35$. La PCR presentó valores de $66,07 \pm 55,09$ mg/L en pacientes con severidad leve, mientras en los pacientes con severidad moderada se evidenciaron niveles de $22,71 \pm 19,60$ mg/L, $p=0,003$. Los niveles de PCT entre aquellos con severidad clínica leve y moderada fueron $0,70 \pm 0,83$ ng/mL vs $0,23 \pm 0,26$ ng/mL respectivamente, $p=0.005$. Tabla 18.

VARIABLE	SEVERIDAD CLINICA		Valor de <i>p</i>
	LEVE (N=89) Media (DE)	MODERADA (N=11) Media (DE)	
LEUCOCITOS	12099 (5390)	10703 (4447)	0,35
PCR (mg/L)	66,07 (55,09)	22,71 (19,60)	0,003
PCT (ng/mL)	0,70 (0,83)	0,23 (0,26)	0,005

Tabla 18. Características de laboratorio según severidad clínica en pacientes con adenovirus

Se analizó la variabilidad en la cuantificación de los biomarcadores PCR, PCT y de los leucocitos entre los pacientes con coinfección viral ($n=35$) y los pacientes que únicamente mostraron infección con adenovirus ($n=65$), se encontró que los tres marcadores presentaron valores superiores en los pacientes que presentaron adenovirus como infección única. Los leucocitos se cuantificaron en 12337 ± 5198 en los pacientes con infección única con adenovirus y en 11219 ± 5466 en aquellos con alguna coinfección viral, $p=0,32$. La PCR presentó valores de $66,02 \pm 51,04$ mg/L en pacientes con infección única con adenovirus, mientras en los pacientes con alguna coinfección viral se evidenciaron niveles de $52,53 \pm 59,02$ mg/L, $p=0,01$. Los niveles de PCT entre aquellos con infección única con adenovirus y aquellos con coinfección viral fueron $0,75 \pm 0,87$ ng/mL vs $0,45 \pm 0,60$ ng/mL respectivamente, $p=0.05$. Tabla 19.

VARIABLE	INFECCIÓN		Valor de <i>p</i>
	ADENOVIRUS (N=65) Media (DE)	COINFECCIÓN (N=35) Media (DE)	
LEUCOCITOS	12337 (5198)	11219 (5466)	0,32
PCR (mg/L)	66,02 (51,04)	52,53 (59,02)	0,01
PCT (ng/mL)	0,75 (0,87)	0,45 (0,60)	0,05

Tabla 19. Características de laboratorio según coinfección viral en pacientes con adenovirus.

4.1.3. Evaluación de las pruebas diagnósticas.

Se realizó un análisis con curva ROC para evaluar el rendimiento de predicción de usar los marcadores inflamatorios PCR y PCT para predecir la severidad clínica de los pacientes pediátricos diagnosticados con adenovirus.

El primer análisis se realizó para predecir el rendimiento de las pruebas en clasificar a los pacientes como condición clínica leve o moderada, considerando que los valores más pequeños de PCR y PCT confieren mayor probabilidad de corresponderse con clasificación clínica leve. Ninguna de las dos pruebas presentó una capacidad discriminativa diagnóstica mejor que el azar, pues ninguna de las dos presentó un área bajo la curva superior al 0,5. Sin embargo, el mejor rendimiento se observó en la PCT, con un área bajo la curva (AUC) de 0,241 [Intervalo de Confianza (IC) al 95%, 0,092-0,0391]. El punto de corte óptimo para predecir la severidad clínica fue 0,17 ug/mL con una sensibilidad del 23% y una especificidad del 55%. La PCR presentó un rendimiento similar con un área bajo la curva (AUC) de 0,224 [Intervalo de Confianza (IC) al 95%, 0,101-0,347]. El punto de corte óptimo para predecir la severidad clínica fue 19,15 mg/L con una sensibilidad del 20% y una especificidad del 46%. Tabla 20. Ilustración 8

Estos resultados indican que ambas pruebas no son útiles para predecir la severidad clínica de los pacientes pediátricos diagnosticados con adenovirus si se considera que mientras menores sean los valores de PCR y PCT más probabilidad existe de que el paciente tenga una condición clínica considerada como “leve”.

Variables de prueba	AUC	Valor de <i>p</i>	95% de Intervalo de Confianza	
			Límite inferior	Límite superior
PCR (mg/L)	0,224	0,003	0,101	0,347
PCT (ng/mL)	0,241	0,005	0,092	0,0391

Tabla 20. Área bajo la curva de los parámetros de laboratorio utilizados para comparar severidad clínica leve y moderada en pacientes con adenovirus.

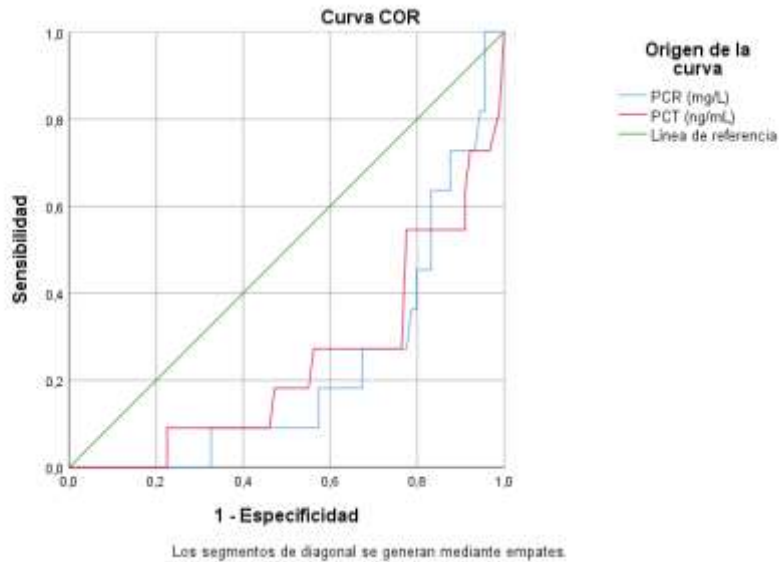


Ilustración 8. Curva ROC de los parámetros de laboratorio utilizados para comparar severidad clínica leve y moderada en pacientes con Adenovirus.

Para la prueba de PCR se establecieron los siguientes valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para detectar correctamente la severidad clínica de los pacientes pediátricos diagnosticados con adenovirus luego de clasificar a la población en base al corte de 19,15 mg/L:

Sensibilidad: 20%

Especificidad: 46%

Valor predictivo positivo (VPP): 75%

Valor predictivo negativo (VPN): 6,6%

Para la prueba de PCT se establecieron los siguientes valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para detectar correctamente la severidad clínica de los pacientes pediátricos diagnosticados con adenovirus luego de clasificar a la población en base al corte de 0,17 ug/mL:

Sensibilidad: 23%

Especificidad: 55%

Valor predictivo positivo (VPP): 80%

Valor predictivo negativo (VPN): 8%

4.1.4. Influencia de la PCR y PCT en el uso empírico de antibióticos.

El 51% (n=51) de los pacientes recibieron tratamiento antibiótico. Ilustración 9

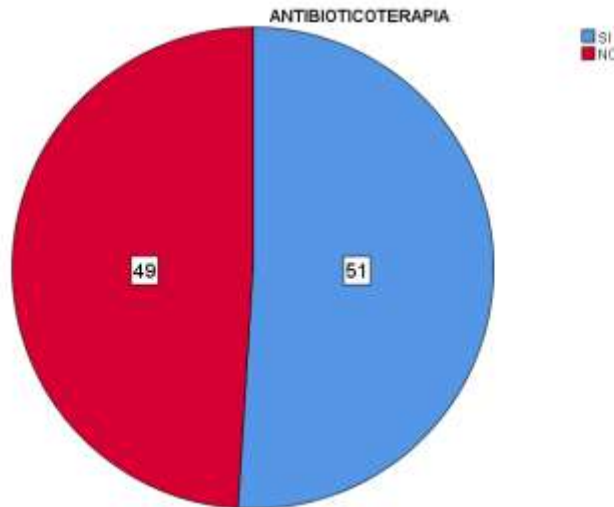


Ilustración 9. Antibioticoterapia en pacientes con Adenovirus.

En los pacientes a quienes se administró antibioticoterapia se evidencian valores superiores de leucocitos, PCR y PCT.

Los pacientes que recibieron antibióticos presentaron valores de leucocitos 12730 ± 5976 mientras que los que no lo hicieron presentaron valores de 117129 ± 4387 , algo similar sucede con los valores de PCR $71,43 \pm 60,70$ mg/L vs $50,76 \pm 44,36$ mg/L entre pacientes con y sin antibioticoterapia respectivamente, sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Los valores de PCT son claramente superiores en pacientes que recibieron antibiótico ($0,89 \pm 0,99$ ng/mL) en comparaciones con quienes no recibieron esta terapia ($0,40 \pm 0,40$ ng/mL), diferencia estadísticamente significativa ($p=0,03$). Tabla 21.

Por lo tanto, se puede inferir que los niveles de PCT influyen en la decisión de administrar antibióticos.

VARIABLE	ANTIBIOTICOTERAPIA		Valor de <i>p</i>
	SI (N=51) Media (DE)	NO (N=49) Media (DE)	
LEUCOCITOS	12730 (5976)	117129 (4387)	0,12
PCR (mg/L)	71,43 (60,70)	50,76 (44,36)	0,08
PCT (ng/mL)	0,89 (0,99)	0,40 (0,40)	0,03

Tabla 21. Características de laboratorio según terapia antibiótica en pacientes con adenovirus

CAPÍTULO 5

5.1. DISCUSIÓN

A través de este trabajo se buscó establecer cuál es la utilidad diagnóstica de los biomarcadores PCR y PCT en la valoración de la severidad clínica de pacientes pediátricos diagnosticados con adenovirus. Los biomarcadores son análisis de laboratorio cada vez más accesibles en el ámbito hospitalario y en los cuales el médico basa muchas veces su accionar al momento de tratar a los pacientes que se presentan con alguna infección, sin embargo, su utilidad en una patología viral es un tema que se encuentra en discusión pues no siempre cuantificaciones elevadas de estos biomarcadores se correlacionan con una severidad clínica grave o con la presencia de coinfección bacteriana.

La parte metodológica de este estudio se basó en evaluar la variabilidad en la cuantificación de los biomarcadores PCR y PCT en pacientes pediátricos diagnosticados con infección por adenovirus y su capacidad para diferenciar una infección leve de una moderada o grave.

Los pacientes fueron clasificados según sus manifestaciones clínicas y de acuerdo con escalas propias de cada patología dependiendo la ubicación de la infección respiratoria (superior o inferior), en un grado de severidad leve, moderado o grave. Ningún paciente presentó síntomas o signos para ser considerado como infección grave, la mayoría fueron clasificados como infección leve 89%, apenas un 11% como infección moderada.

En este estudio, de los 100 pacientes con diagnóstico de infección por adenovirus el 54% fue de género masculino y la relación masculino a femenino fue 1,17:1, esta distribución es similar a la mostrada en otras poblaciones. En una muestra de pacientes italianos el 58% correspondió a género masculino (Esposito et al., 2016), mientras que en una muestra de población española fue el 56% (Calvo et al., 2015). Al comparar la distribución del género entre los pacientes con severidad clínica leve o moderada vemos que no existen diferencias significativas.

Durante dos epidemias presentadas en 2011 y 2014 en Taiwan la edad promedio de los pacientes fue 4,9 años (Shen et al., 2019), lo que se corresponde con los resultados de este estudio donde el 54% de la población se encontró en edad preescolar. Sin embargo, en una muestra de 116 niños en Malasia la población mayoritariamente fue de lactantes mayores 69% (Foong Ng et al., 2015), mientras en este estudio solo representó el 15% de la población. Al comparar la distribución de los grupos etarios entre los pacientes con severidad clínica leve o moderada vemos que no existen diferencias significativas.

En la presentación clínica de la infección por adenovirus se pueden identificar una amplia gama de manifestaciones tanto respiratorias, gastrointestinales como generales. Las manifestaciones clínicas más frecuentemente asociadas con la infección por adenovirus en este estudio fueron los síntomas respiratorios altos, rinorrea, tos y congestión nasal, seguidos por los ruidos pulmonares anormales, esta presentación clínica se corresponde con la mostrada en otras publicaciones donde la tos es el síntoma predominante y los crepitantes pulmonares el signo más frecuente (Esposito et al., 2016; Jin et al., 2013; Foong Ng et al., 2015).

En la epidemia de adenovirus de 2014 en Taiwan el 100% de los pacientes presentó fiebre (Shen et al., 2019). Las infecciones causadas por adenovirus cursan más frecuentemente con fiebre elevada en comparación con otras infecciones virales como rinovirus o virus sincitial respiratorio (Berce et al., 2015; Jin 2013), lo que justifica los hallazgos presentados en este estudio donde la temperatura media al ingreso fue $38,6\pm 0,96^{\circ}\text{C}$, concluyendo que la fiebre es un signo que acompaña frecuentemente a la infección por adenovirus. Como se puede ver estos signos y síntomas no son específicos de infección por adenovirus por lo que clínicamente el diagnóstico diferencial con otros virus o bacterias puede ser complicado.

Al comparar la distribución de los signos y síntomas entre los pacientes con severidad clínica leve y moderada vemos que la tos se manifestó con mayor frecuencia en los pacientes con severidad moderada (100% vs 65,2%; $p=0,01$) de igual forma este grupo de pacientes presentaron con mayor frecuencia ruidos pulmonares anormales al compararlos con los pacientes con severidad leve, (90,9% vs 24,7%; $p=0,00$). Estos resultados tienen correlación con los presentados por Xu et al. (2018) quienes en un estudio realizado en población china con adenovirus mostraron que los pacientes

clasificados de acuerdo con una escala clínica como infección moderada presentaron en el 100% de los casos tos y en el 60% de los casos infiltrados pulmonares.

El diagnóstico más frecuente fue el de neumonía en un 38% de los casos y los pacientes fueron clasificados en un 47% como infección respiratoria baja, 43% como infección respiratoria alta y un 10% como infección sistémica. La neumonía se presenta como el diagnóstico más frecuente en varias poblaciones con adenovirus y la prevalencia depende del serotipo causante de la infección (Kendall et al., 2016; Cheng et al., 2017). Kwon et al. (2013) en su estudio de pacientes con infección por adenovirus reporta neumonía en el 34,5% y bronquitis en el 7,1% de los pacientes, el 1% presentó sepsis, la distribución de la infección fue 45,4% de infección respiratoria alta y 48,1% de infección respiratoria baja.

En el presente estudio los pacientes con severidad clínica moderada presentaron con mayor frecuencia diagnóstico de neumonía y bronconeumonía, 72% y 27% respectivamente ($p=0,01$). Estos resultados tienen correlación con el hecho de que los pacientes con severidad clínica moderada presenten valores inferiores de saturación de oxígeno y requerimientos superiores de FIO₂ ($p=0,00$). Sin embargo, no existió diferencia significativa en la ubicación de la infección ya sea esta respiratoria alta, baja o sistémica entre los pacientes con severidad clínica leve y moderada. La prevalencia de la neumonía en pacientes con infección severa por adenovirus es alta, 71,9% en el estudio de Cheng et al. (2015). Se ha reportado una fatalidad del 15,5% en pacientes con neumonía por adenovirus (Jin et al., 2011).

Las infecciones respiratorias son causadas por una variedad de virus entre los cuales se encuentra el adenovirus, se ha reportado que aproximadamente el 5-10% de las infecciones respiratorias son causadas por este patógeno (Foong Ng et al., 2015), como es de esperarse en muchas ocasiones más de un virus es el causante de la infección. En el caso de este estudio el 35% de los pacientes presentaron infección por al menos un virus adicional al adenovirus, la coinfección más frecuente fue con rinovirus que se presentó en el 20% de la población. Se considera que el rinovirus es la causa más frecuente de infección respiratoria viral lo que justifica este hallazgo (Berce et al., 2015). Las tasas de coinfección viral son variables, en una muestra de pacientes de Dinamarca esta fue 38,6% (Barnadas et al., 2018) mientras en una muestra de población española fue del 62% (Calvo

et al., 2015), variaciones que dependen en su mayoría de los métodos de detección empleados y de la temporalidad de los estudios.

Al comparar la distribución de coinfección entre los pacientes con severidad clínica leve o moderada vemos que este último grupo presenta con mayor frecuencia alguna coinfección viral (31,5% vs 63,6%; $p=0,04$). El rinovirus se presentó con mayor frecuencia en pacientes con severidad clínica moderada ($p=0,04$). En el estudio desarrollado por Shen et al. (2019) se evidencia que los pacientes con severidad clínica moderada mostraron con mayor frecuencia coinfección viral ($p=0,001$) y fueron hospitalizados más a menudo. Vilaño et al. (2019) reportan que el 11,1% de los pacientes con coinfección viral fueron ingresados a UCI, mientras en los pacientes que presentaron únicamente adenovirus la tasa de ingreso fue del 8,2%. Eso demuestra que la coinfección con otro virus en el transcurso de una infección por adenovirus determina una mayor severidad clínica.

Se realizaron hemocultivos en el 47% de los pacientes con el afán de detectar coinfección bacteriana y ninguno de estos fue positivo, a pesar de esto, el 51% de los pacientes recibió antibioticoterapia. La prescripción de antibióticos es una práctica frecuente Apenzeller et al. (2002) reportan que el 43% de los pacientes recibieron antibioticoterapia después de su valoración en emergencia, una cifra un poco inferior a la presentada en este estudio. Como muestra Foong Ng et al. (2015) en su estudio la coinfección bacteria al momento del ingreso hospitalario es poco común en pacientes con infección respiratoria por adenovirus por lo que los antibióticos deben prescribirse con cautela ya que la presencia de fiebre o leucocitosis podría no ser indicativo de infección bacteriana.

Existe una tendencia a prescribir con demasiada frecuencia antibióticos que no son necesarios en el caso de las infecciones virales. La administración de antibioticoterapia en pacientes que presentan adenovirus varía entre los diferentes trabajos y oscila entre el 48 y 100% dependiendo de la severidad clínica de los pacientes (Esposito et al., 2016; Vilaño et al., 2019; Lin et al., 2017). En este estudio la prescripción de antibióticos fue mayor en los pacientes con severidad clínica moderada, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa, $p=0,37$. En el estudio desarrollado por Lin et al. (2017) el 100% de los pacientes diagnosticados con adenovirus y

clasificados como severidad moderada o grave recibieron antibioticoterapia vs el 60% de aquellos considerados como infección leve, $p=0,001$.

En los pacientes a quienes se administró antibioticoterapia se evidencian valores superiores de leucocitos, PCR y PCT. Los valores de PCR fueron $71,43 \pm 60,70$ mg/L vs $50,76 \pm 44,36$ mg/L entre pacientes con y sin antibioticoterapia respectivamente, esto concuerda con los resultados obtenidos por Apenzeller et al. (2002), quienes mostraron que los pacientes valorados en emergencia los cuales recibieron antibioticoterapia presentaron niveles superiores de PCR en comparación con los pacientes no tratados 74 vs 33 mg/L, $p=0,001$.

Se ha propuesto que la PCT sería un mejor marcador para diferenciar entre la infección por adenovirus y la infección bacteriana por lo que sería útil para basar la decisión de prescribir antibióticos (Elenius et al., 2012). Kunze et al. (2015) en su estudio muestran que el 47% de los pacientes con niveles de PCT menores a $0,5$ ng/mL recibieron antibióticos, mientras que en aquellos con niveles de PCT superiores a $0,5$ ng/mL el 64% recibió antibioticoterapia, lo que concuerda con los resultados de este estudio donde, los valores de PCT fueron $0,89 \pm 0,99$ ng/mL vs $0,40 \pm 0,40$ ng/mL entre pacientes con y sin antibioticoterapia respectivamente ($p=0,03$). A pesar de esta tendencia a prescribir antibióticos ante valores elevados de PCT, no existe evidencia concluyente de que se pueda diagnosticar infección bacteriana sistémica al presentar valores elevados de biomarcadores en pacientes con adenovirus (Kunze et al., 2015).

El manejo de los pacientes puede desarrollarse en dos ambientes el extra y el intrahospitalario, existen algunas variables que determinan el mejor sitio para continuar el tratamiento. En este estudio el 70% de los pacientes fueron hospitalizados con una media de estancia de $2,41 \pm 1,75$ días, aunque la tasa de ingreso reportada en otras publicaciones es inferior entre el 20% y el 50% (Esposito et al., 2016; Pereira et al., 2016; Jin et al., 2013), el tiempo de hospitalización es superior y se encuentra entre los 4 y 6 días (Berce et al., 2015, Vilaño et al., 2016; Foong Ng et al., 2015). Aparentemente la severidad clínica no influye sobre la decisión de hospitalizar o no a un paciente pues no se encuentran diferencias significativas entre los pacientes con severidad clínica leve o moderada y su tasa de ingresos hospitalarios. Sin embargo, los pacientes con severidad clínica moderada permanecieron hospitalizados por más tiempo $4,27 \pm 1,73$ días en

comparación a aquellos con severidad clínica leve $2,18 \pm 1,61$ días ($p=0,00$). Los días de hospitalización varían de población en población sin embargo siempre son superiores en pacientes considerados como enfermedad severa, tal es el caso de un estudio realizado en población de Taiwan donde en promedio los pacientes permanecieron hospitalizados 6.3 ± 6.3 días en pacientes graves vs 2.2 ± 1.5 días en pacientes leves, $p=0.001$ (Cheng et al., 2017).

Se han reportado niveles elevados de biomarcadores inflamatorios como PCR y PCT en pacientes con infección por adenovirus (Kunze et al., 2016; Sun et al., 2018, Vilaño et al., 2019). En esta muestra de pacientes con adenovirus se mostraron los siguientes valores; los leucocitos presentaron una media de 11960 ± 5293 , los valores de PCR fueron $61,3 \pm 54,06$ mg/L y PCT $0,65 \pm 0,8$ ng/mL. En el estudio desarrollado por Sun et al. (2018) identificaron medias de 7650 para los leucocitos, $47,21 \pm 33,87$ para la PCR y $0,23 \pm 0,56$ para la PCT, mientras que en el estudio desarrollado por Berce et al. (2015) los leucocitos presentaron una media de 19000 ± 8800 y la PCR una media de $72,4 \pm 61,4$ mg/L, cabe recalcar que estos pacientes presentaron infecciones respiratorias bajas. En un estudio desarrollado en España los leucocitos presentaron una media de $15,100 \pm 8,240$, la PCR $4,88 \pm 5,32$ mg/L y la PCT $1,65 \pm 2,11$ ng/mL (Vilaño et al., 2019), lo que muestra la gran variabilidad de estos marcadores en los distintos estudios. Sin embargo, existe un consenso en afirmar que la infección por adenovirus cursa con niveles elevados de leucocitos y PCR.

Respecto a los valores de PCT existen discrepancias, Elenius et al. (2012) describen que los niveles de PCT permanecen bajo el nivel de $0,5$ ng/mL en los pacientes con adenovirus. Por otro lado, en el estudio desarrollado por Kunze (2016) en 2016, el 42% de la población de estudio presentó niveles de PCT superiores a $0,5$ ng/mL con una media de 0.75 ng/mL. Laveglia et al. (2017) reportaron un 70% de la población con niveles de PCT superiores a $0,5$ ng/mL con una media de $1,14$ ng/mL, valores que concuerdan con los resultados de este estudio donde la media de PCT fue $0,65 \pm 0,8$ ng/mL.

La presencia de coinfección viral es un factor que determina los niveles de PCR y PCT, en este estudio los pacientes con infección única por adenovirus presentaron niveles superiores de estos biomarcadores en comparación con los pacientes con coinfección viral, PCR $66,02 \pm 51,04$ mg/L vs $52,53 \pm 59,02$ mg/L respectivamente, $p=0,01$ y PCT

0,75±0,87ng/mL vs 0,45±0,60 ng/mL, p=0,05. Estos resultados se podrían explicar por el hecho de que la coinfección viral más frecuente fue con rinovirus y se ha reportado valores inferiores de leucocitos y PCR en pacientes con esta infección en comparación con adenovirus (Ferone et al., 2014). Además, Calvo et al. (2015) en su estudio en población española muestran que los pacientes con infección por adenovirus presentaron valores superiores de leucocitos y PCR en comparación con otras infecciones virales, correspondiéndose con el hecho de que la coinfección viral genere niveles inferiores de biomarcadores en la población del presente estudio.

Al comparar los valores de los biomarcadores entre los pacientes con severidad clínica leve y moderada vemos que tanto la PCR como la PCT muestran valores superiores en pacientes con severidad clínica leve, este hallazgo podría responder al hecho de que la mayoría de los pacientes con clasificación clínica leve son individuos con infección única por adenovirus.

Los valores de PCR fueron 66,07 ± 55,09 mg/L vs 22,71 ± 19,60mg/L en pacientes con severidad clínica leve y moderada respectivamente, p=0,003. Se ha establecido, que el PCR tiene un comportamiento variable en infecciones bacterianas y virales, por lo que, su elevación tiende a orientar a una infección de probable etiología bacteriana, en tanto que, su valor tiende a ser bajo en etiología virales a excepción de las infecciones por adenovirus (Litao et al., 2014; Peltola et al.,2006). En el estudio desarrollado por Sun et al. (2018) se muestra que los pacientes con neumonía severa presentaron valores inferiores de PCR en comparación con aquellos con cuadros clínicos más leves, 44,5 mg/L vs 48,74 mg/L. Apenzeller et al. (2002) concluyen que la infección por adenovirus está asociada con valores elevados de PCR independiente de la severidad y duración de la enfermedad. Según Cheng et al. (2017) la presencia de valores elevados de leucocitos y PCR puede implicar la presencia de una infección viral como adenovirus y no necesariamente una infección bacteriana.

Los valores de PCT fueron 0,70 ± 0,83 ng/mL vs 0,23 ± 0,26 ng/mL en pacientes con severidad clínica leve y moderada respectivamente, p=0,005. Sun et al. (2018) muestran que los pacientes con neumonía severa presentaron valores superiores de PCT en comparación con aquellos con cuadros clínicos más leves, 0,78 ng/mL vs 0,13 ng/mL. En el estudio desarrollado por Kunze en 2016, el 42% de la población de estudio presentó

niveles de PCT superiores a 0,5ug/L sin embargo no se presentaron diferencias significativas al comparar estos valores con la severidad clínica de los pacientes. Como vemos existen contradicciones en cuanto a la relación de los valores de PCT y la severidad de la infección por adenovirus.

La limitada utilidad de los biomarcadores PCT y PCR al momento de predecir la severidad clínica de los pacientes pediátricos diagnosticados con adenovirus se corrobora con el área bajo la curva encontrada en estos dos parámetros 0,241 y 0,224 para PCT y PCR respectivamente, con valores de sensibilidad y especificidad bajo el 50%.

Estos resultados indican que ambas pruebas no son útiles para predecir la severidad clínica de los pacientes pediátricos diagnosticados con adenovirus. Sun et al. (2018) al buscar la utilidad de la PCR y PCT para predecir la progresión a neumonía severa en pacientes con adenovirus, muestran que la PCR presenta un área bajo la curva cercana a 0,5 por lo que no es sensible ni específica al momento de realizar esta distinción, sin embargo, la PCT presenta un área bajo la curva de 0,65, con un punto de corte de 0,35 ng/mL, una sensibilidad del 81% y especificidad del 51%, además afirman que las concentraciones de interleucina 6 y velocidad de sedimentación globular están asociadas con la severidad de la infección respiratoria por adenovirus.

5.2. CONCLUSIONES

- El adenovirus causa con mayor frecuencia infecciones respiratorias bajas, siendo la neumonía el diagnóstico más frecuente, especialmente en los pacientes con severidad clínica moderada.
- La coinfección viral se presenta en un tercio de los pacientes infectados por adenovirus y el virus más frecuentemente asociado es el rinovirus. La presencia de un patógeno adicional condiciona que la severidad clínica sea mayor.
- La infección por adenovirus se asocia con valores elevados de PCR y PCT, los niveles fueron superiores en pacientes con severidad leve por lo que la detección de cuantificaciones elevadas en estos pacientes no necesariamente debe asociarse con infecciones severas o coinfección bacteriana
- Los biomarcadores PCT y PCR presentan limitada utilidad al momento de predecir la severidad clínica de los pacientes pediátricos diagnosticados con infección respiratoria por adenovirus.

5.3. RECOMENDACIONES

- Resaltar la importancia de una adecuada valoración clínica para determinar la severidad de una infección.
- Basar la toma de decisiones para el manejo de los pacientes en la valoración completa de los mismos, no únicamente en los valores de laboratorio.
- Solicitar las pruebas de laboratorio de manera justificada con conocimiento de su interpretación y limitaciones.
- Realizar la serotipificación de adenovirus a fin de determinar los serotipos más frecuentes en el Ecuador y su asociación con la severidad clínica de la infección.
- Desarrollar estudios prospectivos para establecer con mayor detalle los factores y características que influyen sobre la infección por adenovirus en población pediátrica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Appenzeller, C., Ammann, R. A., Duppenhaler, A., Gorgievski-Hrisoho, M., & Aebi, C. (2002). Serum C-reactive protein in children with adenovirus infection. *Swiss Medical Weekly*, *132*(25–26), 345–350.
- Barnadas, C., Schmidt, D. J., Fischer, T. K., & Fonager, J. (2018). Molecular epidemiology of human adenovirus infections in Denmark, 2011–2016. *Journal of Clinical Virology*, *104*(January 2018), 16–22. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.04.012>
- Berce, V., Unuk, S., Duh, D., Homšak, M., & Vičič, M. (2015). Clinical and laboratory characteristics of viral lower respiratory tract infections in preschool children. *Wiener Klinische Wochenschrift*, *127*, 255–262. <https://doi.org/10.1007/s00508-015-0843-2>
- Calvo, C., García-García, M. L., Sanchez-Dehesa, R., Román, C., Tabares, A., Pozo, F., & Casas, I. (2015). Eight Year Prospective Study of Adenoviruses Infections in Hospitalized Children. Comparison with Other Respiratory Viruses. *PloS One*, *10*(7), e0132162. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132162>
- Cheng, J. L., Peng, C. C., Chiu, N. C., Weng, L. C., Chiu, Y. Y., Chang, L., ... Chi, H. (2017). Risk factor analysis and molecular epidemiology of respiratory adenovirus infections among children in northern Taiwan, 2009–2013. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, *50*(4), 418–426. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2015.08.006>
- Couderc, R., Mary, R., & Veinberg, F. (2004). Marcadores de inflamación en pediatría. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, *38*(4), 513–517.
- Cowling, B. J., Chan, K. H., & Peiris, J. S. (2018). Influenza-like illness and viral aetiology in Hong Kong children. *Hong Kong Medical Journal = Xianggang Yi Xue Za Zhi*, *24*(5), 12–15.
- Elenius, V., Peltola, V., Ruuskanen, O., Ylihäsälä, M., & Waris, M. (2012). Plasma procalcitonin levels in children with adenovirus infection. *Archives of Disease in Childhood*, *97*(6), 582–583. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-301308>
- Esposito, S., Zampiero, A., Bianchini, S., Mori, A., Scala, A., Tagliabue, C., ... Principi, N. (2016). Epidemiology and clinical characteristics of respiratory infections due to adenovirus in children living in Milan, Italy, during 2013 and 2014. *PLoS ONE*,

- 11(4), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152375>
- Ferone, E. A., Berezin, E. N., Durigon, G. S., Finelli, C., Felício, M. C. C., Storni, J. G., ... Oliveira, D. B. L. D. (2014). Clinical and epidemiological aspects related to the detection of adenovirus or respiratory syncytial virus in infants hospitalized for acute lower respiratory tract infection. *Jornal de Pediatria*, 90(1), 42–49. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.05.005>
- Foong Ng, K., Kee Tan, K., Hong Ng, B., Nair, P., & Ying Gan, W. (2015). Epidemiology of adenovirus respiratory infections among hospitalized children in Seremban, Malaysia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 109(7), 433–439. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trv042>
- Haque, E., Banik, U., Monwar, T., Anthony, L., & Adhikary, A. K. (2018). Worldwide increased prevalence of human adenovirus type 3 (HAdV-3) respiratory infections is well correlated with heterogeneous hypervariable regions (HVRs) of hexon. *PLoS ONE*, 13(3), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194516>
- Ison, M., & Hayden, R. (2015). Adenovirus. *Microbiology Spectrum*, 1(1), 1–14. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec>
- Jin, Y., Zhang, R. F., Xie, Z. P., Yan, K. L., Gao, H. C., Song, J. R., ... Duan, Z. J. (2013). Prevalence of adenovirus in children with acute respiratory tract infection in Lanzhou, China. *Virology Journal*, 10(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-10-271>
- Kendall Scott, M., Chommanard, C., Lu, X., Appelgate, D., Grenz, L., Schneider, E., ... Thomas, A. (2016). Human adenovirus associated with severe respiratory infection, Oregon, USA, 2013-2014. *Emerging Infectious Diseases*, 22(6), 1044–1051. <https://doi.org/10.3201/eid2206.151898>
- Kenmoe, S., Vernet, M.-A., Le Goff, J., Penlap, V. B., Vabret, A., & Njouom, R. (2018). Molecular characterization of human adenovirus associated with acute respiratory infections in Cameroon from 2011 to 2014. *Virology Journal*, 15(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12985-018-1064-x>
- Khanal, S., Ghimire, P., & Dhamoon, A. (2018). The Repertoire of Adenovirus in Human Disease: The Innocuous to the Deadly. *Biomedicines*, 6(1), 30. <https://doi.org/10.3390/biomedicines6010030>
- Khatab, N., Hassan, F., Khatab, A., Midan, D. E. R., & El-Shazly, R. A. (2015). Procalcitonin for discrimination between bacterial and viral lower respiratory tract infections. *Menoufia Medical Journal*, 27(4), 717. <https://doi.org/10.4103/1110->

- Kwon, H. J., Rhie, Y. J., Seo, W. H., Jang, G. Y., Choi, B. M., Lee, J. H., ... Kim, Y. K. (2013). Clinical manifestations of respiratory adenoviral infection among hospitalized children in Korea. *Pediatrics International*, 55(4), 450–454. <https://doi.org/10.1111/ped.12108>
- Kunze, W., Klemm, T., & Streidl, J.-P. (2015). The Significance of Procalcitonin and C-Reactive Protein in Diagnostic Tests for Respiratory Adenovirus Infections in Children. *OALib*, 02(08), 1–8. <https://doi.org/10.4236/oalib.1101717>
- Kunze, W. (2016). Predictive value of procalcitonin in respiratory adenovirus infections in children with elevated C-reactive protein levels Predictive value of procalcitonin in respiratory adenovirus infections in children with elevated C-reactive protein levels. *WebmedCentral PAEDIATRICS*, 7(12), 1–4.
- Laveglia, V., Gorina, N., & Cassanello, P. (2018). Adenovirus infection: beware of plasma procalcitonin levels in children. *Archives of Disease in Childhood*, 103(6), 622–623. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-314307>
- Lin, M. R., Yang, S. L., Gong, Y. N., Kuo, C. C., Chiu, C. H., Chen, C. J., ... Huang, Y. C. (2017). Clinical and molecular features of adenovirus type 2, 3, and 7 infections in children in an outbreak in Taiwan, 2011. *Clinical Microbiology and Infection*, 23(2), 110–116. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.11.004>
- Litao, M. K. S., & Kamat, D. (2014). Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein: How Best to Use Them in Clinical Practice. *Pediatric Annals*, 43(10), 417–420. <https://doi.org/10.3928/00904481-20140924-10>
- Lynch, J., Fishbein, M., & Echavarria, M. (2011). Adenovirus. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 32(4), 494–511. <https://doi.org/10.3181/00379727-121-30729>
- Lynch, J., & Kajon, A. (2016). Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 37, 586–602. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584923>
- Nakamura, H., Fujisawa, T., Suga, S., Taniguchi, K., Nagao, M., Ito, M., ... Fujimoto, T. (2018). Species differences in circulation and inflammatory responses in children with common respiratory adenovirus infections. *Journal of Medical Virology*, 90(5), 873–880. <https://doi.org/10.1002/jmv.25032>
- Pascual Gómez, J. L., Palanca Giménez, M., Bermudo Guitarte, F., Valle Jiménez, M., & Gascón Luna, F. (2009). Utilidad de dos marcadores biológicos de infección

- bacteriana en niños menores de 2 años. *Revista Del Laboratorio Clínico*, 2(1), 30–33. <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2008.10.001>
- Peltola, V., Mertsola, J., & Ruuskanen, O. (2006). Comparison of total white blood cell count and serum C-reactive protein levels in confirmed bacterial and viral infections. *Journal of Pediatrics*, 149(5), 721–724. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.08.051>
- Pereira, S., Florencio, C., Marinheiro, J., Harsi, C., & Moura, F. (2016). Adenoviruses and acute respiratory infections in children living in an equatorial area of Brazil. *Epidemiology and Infection*, 144(2), 355–362. <https://doi.org/10.1017/s0950268815000916>
- Shen, C. F., Wang, S. M., Wang, J. R., Hu, Y. S., Ho, T. S., & Liu, C. C. (2019). Comparative study of clinical and epidemiological characteristics of major pediatric adenovirus epidemics in southern Taiwan. *BMC Infectious Diseases*, 19(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4305-8>
- Song, E., Wang, H., Kajon, A. E., Salamon, D., Dong, S., Ramilo, O., ... Jaggi, P. (2016). Diagnosis of pediatric acute adenovirus infections: Is a positive PCR sufficient? *Pediatric Infectious Disease Journal*, 35(8), 827–834. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001119>
- Sun, J., Xiao, Y., Zhang, M., Ao, T., Lang, S., & Wang, J. (2018). Serum Inflammatory Markers in Patients with Adenovirus Respiratory Infection. *Medical Science Monitor*, 24, 3848–3855. <https://doi.org/10.12659/msm.910692>
- Sun, Q., Jiang, W., Chen, Z., Huang, L., Wang, Y., Huang, F., ... Yan, Y. (2014). Epidemiology and clinical features of respiratory adenoviral infections in children. *European Journal of Pediatrics*, 173(4), 441–444. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-2188-z>
- Viaño, P., Moral, A., Tomé, I., Sánchez, M., Villalobos, E., Bascuas, M., & Ecclesias, F. (2019). Adenovirus infections that require hospital admission: epidemiology, laboratory findings and approach. *Rev Pediatr Aten Primaria*, 21(1), 149–157. <https://doi.org/10.1159/000462400>
- Xu, L., Liu, J., Liu, C., Duan, Y., Zhu, Y., Xu, B., & Xie, Z. (2018). Case-control study of the epidemiological and clinical features of human adenovirus 55 and human adenovirus 7 infection in children with acute lower respiratory tract infections in Beijing, China, 2008-2013. *Medical and Health Sciences* 1108 *Medical Micro. BMC Infectious Diseases*, 18(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3520-z>
- Yusa, T., Tateda, K., Ohara, A., & Miyazaki, S. (2017). New possible biomarkers for

diagnosis of infections and diagnostic distinction between bacterial and viral infections in children. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 23(2), 96–100.
<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.11.002>

ANEXOS

Anexo 1. Formulario de Recolección de Datos



Estudio multicéntrico para la evaluación de la utilidad diagnóstica de los biomarcadores proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) en la valoración de severidad clínica en pacientes pediátricos diagnosticados con infección por adenovirus en el Hospital Vozandes Quito, Hospital Metropolitano y Hospital de los Valles en el periodo enero 2010 a mayo 2019.

FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No.

Bloque A. Datos Generales y Demográficos

Fecha de recolección:						
Responsable:						
Unidad Operativa:	HVQ		HDLV		Hosp. Metropolitano	
Sexo	Masculino				Femenino	
Edad (años/meses)						
Estancia en Emergencia (minutos)				Estancia en Hospitalización (días)		

Bloque B. Datos de Evaluación Clínica

B1. Signos Vitales

Temperatura °C		Sitio de Toma de Temperatura	
-----------------------	--	-------------------------------------	--

Saturación de O2		FiO2	
B2. Manifestaciones Clínicas			
Manifestaciones Clínicas Respiratorias	Ruidos Pulmonares Anormales		Rinorrea
	Tos		Quejidos-Jadeos
	Congestión Nasal		Faringodinia
	Otros (describa)		
Manifestaciones Clínicas No Respiratorias	Conjuntivitis		Úlceras Orales
	Rash Cutáneo		Vómito
	Diarrea		Dolor Abdominal
	Otros (describa)		

B3. Diagnóstico y Tratamiento			
Localización de la infección	Diagnostico		
	Vía Respiratoria Alta		Vía Respiratoria Baja
Uso de Antibióticos	Si		No
Severidad Clínica	Leve		Moderado
	Severo		

Bloque C. Datos Analíticos de Laboratorio			
Identificación Adenovirus	Positivo		Negativo
Confección viral	Si		No
Tipo de virus coinfectado			
Contaje Leucocitos			células/uL
Valor de PCR			mg/L
Valor de PCT			ng/dL
Hemocultivo	Positivo		Negativo

