

Determinación de presencia de virus en infecciones respiratorias agudas en niños en la República Dominicana, período noviembre 2018 – noviembre 2021

Respiratory virus acute respiratory infections children Dominican Republic, from November 2018 - November 2021

Julio Manuel Rodríguez Grullón¹ • Mildred Disla Meléndez² • Kao Chia-Cheng³
Delfis A. Taveras Crespo⁴ • Yenny Gil Caraballo⁵ • Lázaro Montero García⁶
Akemi Tabata Tabata⁷ • Romy Amparo Grullón⁸

Cómo citar: Rodríguez Grullón JM, Disla Meléndez M, Chia-Cheng K, Taveras Crespo DA, Gil Caraballo Y, Montero García L, Tabata Tabata A, Amparo Grullón R. Determinación de presencia de virus en infecciones respiratorias agudas en niños en la República Dominicana, período noviembre 2018 – noviembre 2021. ADOPA. 2023;1(1):101-10. Disponible en: <https://adopa.pediatriadominicana.org/index.php/adopa/article/view/7>

Resumen

Introducción: los virus respiratorios son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en el mundo, de ahí la importancia de conocer los virus que circulan en la República Dominicana.

Materiales y métodos: realizamos un estudio prospectivo de corte trasversal en el Centro de Educación Médica de Amistad Dominico Japonés (CEMADOJA), en el que se analizaron muestras de hisopados orofaríngeos, transportados en medio apropiado, de niños ingresados

¹ Investigador Principal, Centro de Educación Médica de Amistad Dominico Japonesa (CEMADOJA), Santo Domingo, República Dominicana.

ORCID: 000-0002-8212-0131 • Email: jmrodriguez.grullon@gmail.com

² Coinvestigadora Principal. ORCID: 0000-0002-7603-6195 • Email: mildredisla1@hotmail.com

³ Coinvestigador, Internacional Indiana University. Correo: ckao@indiana.edu

⁴ Coinvestigadora. ORCID: 0000-0002-5153-7807 • Email: delfistc@hotmail.com

⁵ Coinvestigadora. ORCID: 0000-0001-7713-7783 • Email: yenni.gilcaraballo@gmail.com

⁶ Auxiliar de Investigación. ORCID: 0000-0002-9186-6226

⁷ Auxiliar de Investigación. ORCID: 0000-0001-7573-3581

⁸ Auxiliar de Investigación. ORCID: 0000-0001-9301-7319

con infección Respiratoria Aguda en hospitales de la República Dominicana en el período noviembre 2018 - noviembre 2021.

Resultados: estudiamos un total de 301 niños, entre 3 semanas de nacidos y 15 años; masculinos, 169 (56.4 %), y femeninos, 132 (43.6 %). Del total de la muestra, encontramos positivos 201 (67 %). Los virus hallados con mayor frecuencia fueron: Rhinovirus, 52 (25.7 %), Influenza A, 41 (20.6 %), Respiratorio Sincitial, 36 (18.2 %). Para Influenza, 32 (16.3 %), HMVP, 9 (4.5 %), Influenza B, 9 (4.5 %), Cov-Hku1, 9 (4.5 %), y otros 13 (5.7 %).

Conclusiones: si en 67 % de los casos de infecciones respiratorias agudas en niños, hay virus presente, el uso indiscriminado de antibióticos en estos casos debe ser revisado.

Palabras clave: Virus respiratorio; República Dominicana; infecciones vías respiratorias.

Abstract

Introduction: Respiratory virus are a frequent cause of morbidity and mortality in the world and that it's the reason why we want to know those that circulate in the Dominican Republic.

Materials and methods: We carried out a prospective and transversal study, in which we analyzed in *Centro de Educación Médica de Amistad Dominico Japonés* (CEMADOJA), samples of oropharyngeal swabs, transported in appropriated media, of children admitted with acute respiratory infections in hospitals of the Dominican Republic during the period Nov 2018 to Nov 2021.

Results: We studied a total of 301 children, from 3 weeks to 15 years of age; 169 (56.4%) masculine and 132 (43.6%) feminine and found 201 (67%) positive. The most frequently found virus Influenza 32 (16.3%), HMVP 9 (4.5%), Influenza B 9 (4.5%), Cov-Ku1 9 (4.5%), others, 13 (5.7%)

Conclusion: If in 67% of the cases of acute respiratory infections in children, we found there are virus present, the indiscriminate use of antibiotics in these cases shall be revised.

Keywords: Respiratory virus; Dominican Republic; Respiratory Tract Infections.

Introducción

Las Infecciones Respiratorias Agudas Graves (IRAG) son una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños en todo el mundo, especialmente en países en desarrollo. El despliegue de la ciencia en biología molecular y la utilización de sus herramientas en la detección de virus respiratorios ha permitido identificar agentes como: Metapneumovirus, Rinovirus, Enterovirus, las familias virales Coronavirus HKU-1, NL63, el agente responsable del síndrome de dificultad respiratoria aguda grave (HcoV-SARS), Bocavirus y otros virus respiratorios emergentes.

Las enfermedades infecciosas son una amenaza creciente para la salud pública, debido al aumento de las tasas de población, el comercio internacional y los viajes aéreos, el cambio climático y una serie de otros factores.

Los métodos disponibles en la actualidad para la detección y descubrimiento viral, utilizando muestras de ácido nucleico, se basan mayormente en tres tecnologías: la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), microarrays de oligonucleótidos y secuenciación del ADN.

Materiales y métodos

Realizamos un estudio descriptivo, prospectivo, de corte transversal, en el que se analizaron muestras de hisopados oro-nasofaríngeo combinado, tomados en medio de transporte viral (MTV), en niños ingresados con IRAG en Hospitales pediátricos de República Dominicana durante el período noviembre 2018 - noviembre 2021.

Los Hospitales participantes en esta investigación fueron: Hospital Pediátrico Santo Socorro (Distrito Nacional), Hospital Regional Arturo Gullón (Santiago de Los Caballeros), Hospital Pediátrico Hugo Mendoza (Santo Domingo Norte), Hospital General Regional Jaime Mota (Barahona) y Hospital Materno Infantil Nuestra Señora de la Altagracia (Higüey).

Se realizó una solicitud de aprobación y colaboración a la dirección y los comités de educación e investigación de cada uno de los hospitales. Luego de la aprobación, se procedió a la realización de un taller en cada hospital sobre la toma y manejo de muestras respiratorias.

La selección de pacientes se basó en el cumplimiento de la definición de casos de IRAG según la OMS. Se realizó un consentimiento informado, firmado por los padres o tutores. Además, se utilizaron formularios para la recolección de la información.

Los objetivos específicos fueron:

- Caracterizar virus respiratorios emergentes de circulación en República Dominicana: Coronavirus 229E, OC43, HKU1 y NL63 (HCoV), Metapneumovirus tipos A y B (HMPV), Rhinovirus tipos A, B y C (HRV), Enterovirus, Bocavirus (HboV) y Parainfluenza, virus tipos 1, 2, 3 y 4 (PIV1, PIV2, PIV3 y PIV4) y Rhinovirus en niños con IRAG, analizando hisopados naso/orofaríngeos combinados, mediante técnicas moleculares.
- Identificar virus respiratorios emergentes de circulación en República Dominicana: Influenza A (FluA), Influenza B (Flu-B), Virus Respiratorio sincitial A y B (RSV); Parainfluenza tipos 1, 2, 3 y 4 (PIV1, PIV2, PIV3 y PIV4) en niños con IRG por técnicas moleculares e inmunológicas. Subtipificación, genotipificación de los virus de la Influenza A y B que circulan en RD.
- Establecer características epidemiológicas de infecciones causadas por virus respiratorios emergentes en niños en la República Dominicana.
- Determinar los factores socioeconómicos y geográficos involucrados en la patogenicidad y en el empeoramiento de las IRA en niños con infecciones causadas por virus respiratorios emergentes que circulan en la República Dominicana.

Metodología

Para la identificación y caracterización de virus respiratorios utilizamos inmunofluorescencia, *kit light diag respiratory panel viral ID/IF*. Se realizó la técnica de inmunofluorescencia mediante el *kit El IFA Panel* para la detección e identificación de los Virus Respiratorios de *Light Diagnostics™* Para el análisis de siete virus respiratorios: Influenza A (FluA), Influenza B (FluB), virus sincitial respiratorio (RSV), virus para influenza humana tipos 1, 2, 3 (PIV1, PIV2, PIV3) y Adenovirus. Esta tecnología utiliza anticuerpos monoclonales.

La extracción del material genético se realizó con kit de QIAGEN. La identificación y caracterización molecular se realizó por la técnica PCR en Tiempo

Real con tecnología Applied Biosystems® y kit y panel virales comerciales de virus respiratorios. Panel viral respiratorios de 23 virus Viasure. Los subtipos de virus de Influenza se determinaron mediante la técnica de PCR en Tiempo Real con la tecnología Applied Biosystems® y primer del CDC.

Resultados

Tabla 1. Total de muestras procesadas (301)

Positivas	209	67%
Negativas	92	33%

Fuente: elaboración propia.

En relación con los sitios de las tomas de muestras, su distribución fue la siguiente:

Tabla 2. Sitios de tomas de muestra

Hospitales	Localidades	Cantidad de muestras
Hospital Pediátrico Santo Socorro	Distrito Nacional	100
Hospital Pediátrico Dr. Hugo Mendoza	Santo Domingo Norte	76
Hospital Regional Materno Infantil Ntra. Sra. de la Altagracia	Higüey	50
Hospital Regional Infantil Dr. Arturo Grullón	Santiago	40
Hospital Regional Dr. Jaime Mota	Barahona	35
Total de muestras procesadas		301

Fuente: elaboración propia.

En relación con la nacionalidad de los pacientes tenemos:

Tabla 3. Nacionalidad de los pacientes

Nacionalidades	Pacientes	Porcentajes
Dominicanos	277	92.00%
Haitianos	22	7.30%
Otra	2	0.70%
Total	301	100.00%

Fuente: elaboración propia.

En relación con el sexo:

Tabla 4. Sexo de los pacientes

Sexo	Cantidad	Porcentaje
Masculinos	169	56.40%
Femeninos	132	43.60%
Total	301	100.00%

Fuente: elaboración propia.

Respecto a los virus detectados:

Tabla 5. Virus detectados

Virus detectados	No.	Porcentaje
1. Rhinovirus	52	24.90%
2. Fiu A	43	20.60%
3. Virus Sincitial Respiratorio	38	18.10%
4. Parainfluenza	34	16.30%
5. HMVP	10	4.80%
6. Covid Hku1	9	4.30%
7. Flu b	9	4.30%
8. Otros	14	6.70%
Total	209	100.00%

Fuente: elaboración propia.

En cuanto a los otros 14 virus detectados, estos fueron:

Tabla 6. Otros virus detectados

Virus	No.
Bocavirus	4
Enterovirus	3
Adv	3
Cov NL 63	2
HCoV-OC43	1
Merco-cov	1

Fuente: elaboración propia.

En cuatro casos se detectaron más de un virus y esas combinaciones fueron:

Tabla 7. Combinaciones detectadas de virus

Virus	No.
Sincitial Resp + Flu A	2
Parainfluenza + Flu A	1
Flu b + Influenza	1

Fuente: elaboración propia.

Discusión

Este estudio es el primero de esta naturaleza que se efectúa en nuestro país, por tanto, no es posible realizar alguna comparación de resultados con otros estudios previos de carácter nacional. Sin embargo, investigaciones similares, desarrolladas en otros países, brindan referentes para el caso.

En un trabajo efectuado por Huguenin et al.¹ en los Estados Unidos de América, la asociación de virus en casos de bronquiolitis fue mucho mayor que en el nuestro, pues en 138 casos estudiados encontraron 85 combinaciones, para un 62 %, mientras que, en nuestros 209 casos, se hallaron solo 4 combinaciones, lo que representa un 1.9 %. Esta gran diferencia pueda quizás deberse a diferentes técnicas para detectar estas combinaciones virales. Ellos aclaran que las

combinaciones virales en estas infecciones no agravan el cuadro clínico, ni el pronóstico de los casos. Las más frecuentes asociaciones encontradas por ellos fueron: Bocavirus humanos y Respiratorio Sincitial (32 %), Adenovirus y Respiratorio sincitial (30 %) y Parainfluenza tipo 3 y Respiratorio Sincitial (23 %).

En Uruguay, Spremolla et al.² estudiaron 182 niños menores de dos años, 53.3 % de los casos (96) fueron positivos, encontrándose nuevamente el Respiratorio Sincitial como el más frecuente, con 83.5 % (82 casos), Influenza A 6.2 % (8 casos) y Adenovirus 5.2 % (6 casos). Con más de un virus se tuvo 4 casos de Influenza A y Respiratorio Sincitial y 1 caso de Influenza A y Adenovirus.

Schlaberg et al.³ investigaron la presencia de ADN de Bocavirus en 1295 niños hospitalizados con neumonía, entre sus resultados obtuvieron que el 10.4 % de ellos y el 7.25 % de 721 controles tenían el virus, lo que significa que puede estar presente en condición de simple portador y sin causar patología. Nosotros encontramos este virus en 4 de 301 (1.32 %) niños con infección respiratoria aguda, lo cual sugiere que este virus es menos frecuente en nuestro país.

Por su parte, Caliendo A.⁴ señaló que estas pruebas de identificación de virus respiratorios pueden estar disponibles para su uso clínico.

Otros estudios revelaron hallazgos similares a los nuestros.⁵⁻⁸

Conclusiones

Si 69 % de las pruebas para identificar virus en las infecciones respiratorias agudas en nuestros niños fueron positivas, debemos ponderar el uso rutinario de antibióticos en estos casos. Si el recuento de glóbulos blancos en el hemograma del paciente está dentro de los límites normales es otro elemento que refuerza que la etiología es de origen viral.

El uso excesivo e innecesario de antibióticos conduce a gastos superfluos y esos recursos se podrían utilizar en gastos más eficientes para el hospital y para los pacientes.

Financiación

Este estudio solo fue posible de realizar por el apoyo económico del Ministerio de Educación Ciencia y Tecnología (MESCYT) del Gobierno Dominicano.

Pediatras Colaboradores:

- Dr. Alcedo Hernández, HIHM Hospital Pediátrico Hugo Mendoza, Santo Domingo Norte.
- Dra. Corolina Castellanos, HRIAGS Hospital Pediátrico Regional Arturo Grullón, Santiago de Los Caballeros. ORCID: 0000-0001-8295-2387
- José Vinicio Bonilla, Coinvestigador.
- Dra. Rachellis Zarzuela, HMISS Hospital Materno Infantil Santo Socorro, Distrito Nacional.
- Dra. Natacha Monte de Oca, HRJMB Hospital Regional Jaime Mota, Barahona.
- Dra. María Barret, HMIMSAH Hospital Materno Infantil Nuestra Señora de la Altagracia, Higüey.
- Dra. María Hiraldo, HMIMSAH Hospital Materno Infantil Nuestra Señora de la Altagracia, Higüey.
- Lic. Milagros Piliier HMIMSAH Hospital Materno Infantil Nuestra Señora de la Altagracia, Higüey.

Estudiantes colaboradores:

- Bch. Arianna Díaz Medicina INTEC
- Bch. Darianny Pérez Medicina UNIBE

Estudiantes colaboradores que realizaron tesis:

- Onaire Del Carmen Hernández Torres
- Johanna Méndez Ortiz. Licenciatura en Microbiología (UASD)
- Dr. José Bonilla. Residencia de Pediatría Hospital Luis Eduardo Aybar
- Fernando A. Torres Reyes
- Iconny M. Mordan Agames. Licenciatura en Microbiología (UASD)

Referencias

1. Huguenin A, Moutte L, Renois F, Leveque N, Talmud D, Abely M, Nguyen Y, Carrat F, Andreoletti L. Broad respiratory virus detection in infants hospitalized for bronchiolitis by use of a multiplex RT-PCR DNA microarray system. *J Med Virol.* 2012 Jun;84(6):979-85. doi: 10.1002/jmv.23272.
2. Spremolla A, Pascale I, Pirez MC, Giachetto G, Chiparelli H, Sanguinetti S, Ferreira A, Rubio I, Ferrari AM. Investigación de virus respiratorios en niños menores de dos años hospitalizados por infección respiratoria aguda baja. *Arch. Pediatr. Urug.* 2003 Ago;74(3):176-81. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492003000300005&lng=es.
3. Schlaberg R, Ampofo K, Tardif KD, Stockmann C, Simmon KE, Hymas W, Flygare S, Kennedy B, Blaschke A, Eilbeck K, Yandell M, McCullers JA, Williams DJ, Edwards K, Arnold SR, Bramley A, Jain S, Pavia AT. Human Bocavirus Capsid Messenger RNA Detection in Children With Pneumonia. *J Infect Dis.* 2017 Sep 15;216(6):688-96. doi: 10.1093/infdis/jix352.
4. Caliendo AM. PCR Multiplex y tecnologías Emergentes para la detección de Patógenos Respiratorios. *Clinical Infectious Diseases*, 2011;52(4):5326-30. https://academic.oup.com/cid/article/52/suppl_4/S326/423233?login=false
5. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med.* 2002 Apr 22;112 Suppl 6A:4S-12S. doi: 10.1016/s0002-9343(01)01058-0.
6. Winther B. Rhinovirus infections in the upper airway. *Proc Am Thorac Soc.* 2011 Mar;8(1):79-89. doi: 10.1513/pats.201006-039RN.
7. Low YL, Wong SY, Lee EKH, Muhammed MH. Prevalence of respiratory viruses among paediatric patients in acute respiratory illnesses in Malaysia. *PLoS One.* 2022 Aug 3;17(8):e0265288. doi: 10.1371/journal.pone.0265288.
8. Noble M, Khan RA, Walker B, Bennett E, Gent N. Respiratory syncytial virus-associated hospitalisation in children aged ≤5 years: a scoping review of literature from 2009 to 2021. *ERJ Open Res.* 2022 May 30;8(2):00593-2021. doi: 10.1183/23120541.00593-2021.