

A1
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

INCIDENCIA Y PATRON ESTACIONAL DE
VIRUS RESPIRATORIOS EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL I.N.C.M.N.S.Z. CON
DIAGNÓSTICO DE NEUMONÍA ADQUIRIDA
EN LA COMUNIDAD

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

ALUMNO:

DANIELA DE LA ROSA ZAMBONI

TUTOR:

DR. GUILLERMO RUIZ PALACIOS Y SANTOS
INVESTIGADOR TITULAR
JEFE DE DEPARTAMENTO INFECTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA, I.N.C.M.N.S.Z.

ASESORES:

DRA. MARIA DE LOURDES GUERRERO ALMEIDA
INVESTIGADOR TITULAR
DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA, I.N.C.M.N.S.Z.

DR. ARTURO GALINDO FRAGA
DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA, I.N.C.M.N.S.Z.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por dejarme existir con la gente que aprecio y que hacen valer mi vida.

Agradezco a mi mamá por su amor, confianza y por ser un ejemplo de mujer.

Agradezco a mis hermanos por su amor, apoyo incondicional, y por que siempre me han dado la alegría, ayuda y originalidad para vivir cada día.

Al Dr Ruiz Palacios, al Dr. Arturo Galindo, a la Dra Villasís, al Dr Sifuentes, al Dr Sierra por escucharme, ayudarme, y mostrarme una manera exitosa y agradable de hacer la vida.

A Arturo, Alethse, Lucy, Miguel, Arturo, Norma, Karla, Fer, Gaby por apoyarme, ser excelentes personas y compartir conmigo parte de su tiempo.

A2: ÍNDICE

A3 Introducción	4
Resumen	5
A4 Antecedentes	6
A5 Justificación	21
A6 Hipótesis	22
A7 Objetivos	23
A8 Material y métodos	24
A9 Resultados	28
A10 Discusión y conclusiones	31
A 11 Bibliografía	34
A 12 Tablas y Figuras	39

A3

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias virales son el tipo de infecciones más diseminadas en el mundo, se asocian con costos considerables y con mala calidad de vida. Se ha descrito frecuencias muy variables de virus respiratorios como etiología de neumonía adquirida en la comunidad en adultos: desde 1% hasta 56%, una tercera parte se encuentran en coinfección con bacterias [9, 10], [4] de acuerdo al método diagnóstico utilizado y la población analizada. En un estudio de 1200 adultos mayores con neumonía adquirida en la comunidad, influenza A y B (5.4% de los casos) y VSR (4.4% de los casos) fueron el 2º y 3er patógenos más frecuentemente identificados después de *S. pneumoniae* (6.2% de los casos), [5] en otro estudio, realizado en Japón, se encontró que 13% de todas las causas de neumonía adquirida en la comunidad, en ancianos eran ocasionadas por virus [11].

Los principales virus respiratorios que se asocian a neumonía en la población adulta son: influenza, virus sincicial respiratorio (VSR), parainfluenza, adenovirus y rinovirus [12] [13] Cada uno tiene un patrón estacional de presentación VSR e influenza, los cuales son los más frecuentes tienden a presentarse en primavera-verano.

La participación de los virus respiratorios en neumonía adquirida en la comunidad es un tema que ha sido estudiado ampliamente, en general se considera que se presentan en 15% de los casos, porcentaje mayor cuando se trata de ancianos, inmunocomprometidos o pacientes con enfermedades crónicas degenerativas.

No existen estudios en adultos mexicanos acerca del porcentaje de virus respiratorios en neumonía adquirida en la comunidad en población adulta.

RESUMEN

Antecedentes: Los virus respiratorios se asocian a neumonía adquirida en la comunidad en población adulta en 15 % de los casos, porcentaje que puede aumentar hasta 30% si se trata de población inmunocomprometida, o disminuir hasta 4% si la población adulta es inmunocompetente y sin comorbilidad alguna.

Objetivos: Conocer la incidencia y patrón estacional de virus respiratorios en pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad que son hospitalizados en el I.N.C.M.N.S.Z.

Material y métodos: Se estudiaron todos los pacientes que acudieron al servicio de urgencias del I.N.C.M.N.S.Z. desde el 4 de diciembre 2006 hasta el 17 de junio 2007, se tomo muestra de exudado nasofaríngeo, previo consentimiento verbal del paciente, y se realizó PCR anidado para detección de VSR, virus de influenza A, B, y C y adenovirus.

Resultados: Se estudiaron 92 pacientes adultos con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, 23 pacientes (25%) presentaron virus respiratorios. El principal virus aislado fue VSR. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre sexo, edad, las comorbilidades del paciente, los aislamientos bacterianos, el pronóstico, el número de días de estancia intrahospitalaria al comparar grupos de pacientes con y sin aislamiento bacteriano. VSR e influenza se presentaron con mayor frecuencia en invierno, adenovirus en primavera.

Conclusiones: Una cuarta parte de los pacientes adultos con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad presenta virus respiratorios. El patrón de presentación de los mismos es estacional, con mayor frecuencia en primavera e invierno. No encontramos diferencias estadísticamente significativas que pudieran determinar algún factor de riesgo para infección por virus respiratorios.

A4: ANTECEDENTES

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones respiratorias son la principal causa de carga de enfermedad a nivel mundial; en países ingreso promedio bajo y medio son la primera causa de AVP e y son el segundo lugar de AVAD (años de vida perdidos por discapacidad o muerte, DALYs por sus siglas en inglés) precedidas en importancia sólo por las condiciones perinatales. [1] En Estados Unidos el costo aproximado de la atención por infecciones respiratorias virales se estima en 25 mil millones de dólares al año. El CDC reportó 148 millones de días de actividad restringida, 20 millones de días de trabajo perdido, 22 millones de días de ausencia escolar y 45 millones de días de cama en EUA, por año. [2] Tan sólo influenza ocasiona 95,000 hospitalizaciones anuales en EUA [3] y 21,300 muertes por todas las causas se asocian a influenza. [4] La frecuencia de muertes asociadas a influenza, tiene una tendencia a aumentar, según un estudio de prevalencia realizado en EUA, donde se encontró un incremento de 83% en muertes ocasionadas por influenza comparando los periodos de 1976-77 vs. 1997-98 [5].

En nuestro país, de acuerdo al Sistema Nacional de Salud 2005, neumonía, influenza e infecciones respiratorias agudas son la tercera causa de morbilidad, precedidas por causas obstétricas y por accidentes; ocasionan 137,000 egresos hospitalarios al año. Como grupo, neumonía e influenza se encuentran entre las 20 primeras causas de egresos hospitalarios y dentro de las 10 primeras causas de mortalidad.[6] La mortalidad más alta ocasionada por neumonía e influenza se ha reportado en temporada invernal. En un periodo de 15 años, únicamente en el mes de enero, se registraron 770 (IC 630-910) y 1154 (IC 1023-1285) defunciones en menores de 2 años y mayores de 65 años, respectivamente, mientras que en agosto y junio solo ocurrieron 281 (IC, 198-365) y 262 (IC,183-341) defunciones. [7]

La morbilidad y mortalidad asociadas a virus respiratorios es variable, depende en gran parte de la población que se estudie, del método diagnóstico utilizado y

de la época del año que se analice. La población adulta principalmente afectada son las personas mayores de 65 años, los pacientes con enfermedades crónicas subyacentes y los adultos inmunocomprometidos[8] [9] [10] [11] [12] [13] [14]. En adultos inmunocompetentes con neumonía adquirida en la comunidad, se han encontrado virus respiratorios en 16% (Reino Unido, 2000) [15], El 61% de éstos corresponden a virus de influenza, [15]. Cuando se separan los adultos inmunocompetentes sin enfermedades crónicas degenerativas alguna, la proporción disminuye a 4%. [16] En población militar, quienes no tienen alguna comorbilidad aparente, pero quizá con cierto grado de inmunocompromiso por las jornadas laborales exhaustivas, la mala alimentación y escaso descanso, los virus respiratorios se encontraron en 11% de quienes reportaban síntomas respiratorios severos, y 80 a 100% de éstos se ausentaron a sus labores. [17] En adultos mayores, 13% de las hospitalizaciones por neumonía adquirida en la comunidad son causadas por virus, [8] principalmente influenza A y B (5.4% de los casos) y VSR (4.4% de los casos). Se calcula que 3-7% de los ancianos se infectarán por virus sincicial respiratorio anualmente, y entre 1-10% de éstos desarrollará neumonía[9]. Los ancianos que fallecen con diagnóstico de influenza, en general no eran personas discapacitadas antes de contraer la enfermedad[18].

En adultos con condiciones crónicas subyacentes (EPOC, insuficiencia cardiaca, anemia crónica, insuficiencia renal crónica, cáncer, cirrosis hepática) que se hospitalizan por infecciones respiratorias, se han aislado virus respiratorios en 10 a 35.6% de los casos[9, 16]. La frecuencia varía de acuerdo a la edad y al tipo de virus: el virus de influenza se ha encontrado en 20% en pacientes de 18 a 44 años, 15% en pacientes con 44 a 65 años y 10% en mayores de 65 años.[9]

En pacientes inmunocomprometidos con neumonía, específicamente en pacientes con trasplante, se han encontrado influenza de 14 a 52%, VSR de 21 a 48%, parainfluenza 11 a 49%, adenovirus 0 a 21 %. [10] La mortalidad que ocasionan los virus respiratorios en pacientes de éste grupo con neumonía se ha descrito en porcentajes variables: VSR 0 a 60%; influenza 0 a 57%. Cabe destacar que las publicaciones con mayor número de casos, eran las que

reportaban porcentajes superiores, tanto en prevalencia como en mortalidad, mientras que en aquellas que contaban con menos de 10 casos se encontraron porcentajes cercanos al 0%. El adenovirus ocasiona muerte por neumonía en 1 a 3% de los pacientes cuando se conserva la inmunidad celular, específicamente células T, y en 30% cuando hay depleción de células T. Es poco frecuente encontrar rinovirus en neumonías adquiridas en la comunidad en inmunocomprometidos, sin embargo, cuando se presenta, la mortalidad reportada es del 29%. [11]

Existen escasos datos en cuanto a la epidemiología de neumonías asociadas a virus respiratorios en nuestro país. En un estudio realizado en San Luis Potosí, de un año de duración, (N=285) se encontraron virus respiratorios, por técnica de inmunofluorescencia, en el 47% de los niños que requerían hospitalización por infecciones de vías respiratorias bajas [19]. Otro reporte realizado en autopsias de niños que fallecieron por neumonía, en el que se utilizó PCR en tejido pulmonar para detectar virus respiratorios, se encontraron éstos, principalmente VSR, en el 30% de los casos [20]. En adultos con neumonía adquirida en la comunidad existe un solo estudio realizado en México, el cual se llevó a cabo en Yucatán en 1999 (N=288), utilizando técnica de inmunofluorescencia y cultivo viral, encontrándose virus de influenza en 13% de los pacientes que se internaban con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, en un periodo de 10 meses [1].

PATRON ESTACIONAL DE LA INFECCION POR VIRUS RESPIRATORIOS

Las infecciones por virus respiratorios tienden a presentarse con patrones estacionales; las razones de ello son poco claras [21] En general, los meses de junio a agosto son los de menor prevalencia de neumonías asociadas este tipo de agentes [16], aunque cada virus tiene un patrón característico. Se ha descrito que las infecciones ocasionadas por el virus de influenza tienen tendencia a presentarse en invierno-primavera, con una periodicidad de 1 a 3 años; aquellas causadas por VSR, se han reportado más frecuentemente al final del otoño, en el invierno y al inicio de la primavera, con periodicidad anual,

frecuentemente coexistiendo con infecciones ocasionadas por influenza [21]; los virus parainfluenza se han detectado principalmente en el periodo de otoño a primavera, cada 2 a 3 años; los rinovirus no tienen patrón estacional, ya que se han encontrado en prevalencia similar durante todo el año, aunque algunos señalan que se encuentran más frecuentemente al inicio de la estación otoñal, probablemente relacionados a brotes que ocurren cuando los niños inician el ciclo escolar.[21] Algunos reportes señalan, sin embargo, que es frecuente encontrar coinfecciones en la misma estación del año, aunque no se considere ésta como su patrón clásico de presentación [22], Las infecciones por adenovirus pueden ocurrir a lo largo del año pero brotes de adenovirus asociados a infecciones respiratorias han sido más comunes en el invierno tardío primavera e inicio del verano.[23]

En nuestro país, la frecuencia de virus respiratorios es similar a la reportada internacionalmente; Manjarrez y cols. y López y cols. realizaron estudios por separado en hospitales de la ciudad de México, en los que encontraron mayor prevalencia de virus respiratorios en infecciones respiratorias en población pediátrica en otoño[24], datos coincidentes con los de Noyola y cols en San Luis Potosí, en niños con neumonía, en quienes la mayor frecuencia de ésta asociada a virus también se observó durante esa temporada[19]; Noyola y cols, reportaron una mayor frecuencia de influenza en infecciones respiratorias agudas al inicio del invierno; el virus sincicial respiratorio tendió a presentarse a finales del invierno e inicio de primavera, y parainfluenza no presentó ningún patrón característico[25, 26] En el año 2000, el I.N.C.M.N.S.Z. realizó un estudio en niños con infección respiratoria aguda en áreas aledañas a la ciudad de México, cuyos resultados coinciden con lo reportado por Manjarrez y Noyola.

VIRUS RESPIRATORIOS ASOCIADOS A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Los principales virus respiratorios que se asocian a neumonía en la población adulta son: influenza, virus sincicial respiratorio (VSR), parainfluenza, adenovirus y rinovirus [27] [22]

La frecuencia de virus respiratorios en neumonías en la población adulta aumenta con la edad, siendo mayor en los adultos mayores [28]. Se han descrito diversas hipótesis para esto.

En adultos mayores, a nivel respiratorio existe disminución de fuerza de músculos respiratorios, disminución de producción de moco protector, menores elasticidad pulmonar y niveles de elastina y colágeno en ductos alveolares; en la función inmune, hay menor cuenta de células T naïve, aumento en células T de memoria, disminución en la proliferación de células T, falta de balance en respuesta Th1-Th2, disminución de respuesta de células B a nuevos antígenos, autoanticuerpos aumentados, disminución de citotoxicidad de células NK, disminución de la respuesta de células NK a IL-2, aumento de FNT, IL-1, IL-6 e IL8 [29]. En un estudio en adultos con enfermedades crónicas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardiaca, anemia crónica, insuficiencia renal crónica, cáncer y condiciones de inmunocompromiso) que se hospitalizaron por infecciones respiratorias (N=1029), la frecuencia de aislamiento viral resultó no estar en relación directa con la edad: en total 35.6% tenían al menos una infección por virus respiratorios, de éstos, 39% en pacientes tenían 18-44 años, 27%, 45 a 64 años y 19.3% más de 65 años.[9] Influenza, rinovirus, virus sincicial respiratorio, adenovirus y parainfluenza se han reconocido cada vez con mayor frecuencia como causantes de eventos devastadores en pacientes inmunosuprimidos. [10, 30]

Virus de Influenza.

El virus de influenza es un virus RNA, perteneciente a la familia *Orthomyxoviridae*. Es el virus respiratorio asociado a mayor morbilidad y mortalidad. Hipócrates describió el primer caso de influenza en 412 AC. En 1580 se describió la primera pandemia que concuerda claramente con la descripción de influenza . Desde entonces, se han reportado 31 pandemias, la mayor en 1918-19 que ocasionó 21 millones de muertes en el mundo.

Los virus de influenza se clasifican en A, B o C de acuerdo a las diferencias antigénicas principales. Cada tipo de virus de influenza se subdivide de acuerdo al tipo de hemaglutinina (H) o neuraminidasa (N) que presenten como

glucoproteínas de superficie. La hemaglutinina inicia la infección uniéndose a los residuos celulares de ácido siálico, y la neuraminidasa hace que se libere virus recién sintetizado de los residuos de ácido siálico de la células infectada, con lo que permite que el virus pueda infectar a células adyacentes. En la actualidad se han identificado 16 tipos de hemaglutinina (H) y 9 de neuraminidasa. [31, 32]

Los virus de influenza A se describieron por primera vez en 1933, afectan animales y al hombre y son factor causal de epidemias y pandemias. Los subtipos encontrados en pandemias son H3N2, H1N1, H2N2, H9N2 y B [33], [34], [35], [28]; rara vez se han reportado 2 subtipos en un mismo paciente [36] Las aves silvestres son el principal reservorio de virus de influenza.[32] El subtipo H5N1 es el virus de influenza aviar mas comúnmente reportado en humanos (en 1997 en Hong Kong, donde murieron 6 personas y posteriormente en Vietnam, Tailandia y en aves de corral de otros lugares de Asia y de Europa), aunque también se han descrito H7 (Holanda) y H9 (China) [33]. Los virus de influenza B se identificaron en 1940 afectan a los humanos causando epidemias moderadas, aunque tiene poco tiempo que también se encontraron en focas. Los virus de influenza C se describieron en 1950 infectan a humanos y existe evidencia serologica de infección en cerdos y perros. [32] [31]

En la descripción clásica de influenza asociada a complicaciones del tracto respiratorio inferior se enumeran 4 síndromes: (1) no neumonía radiológica, (2) infección viral seguida de neumonía bacteriana, (3) neumonía viral rápidamente progresiva, y (4) neumonía bacteriana concomitante[18]. Los síntomas clínicos de influenza se deben a la liberación de citocinas durante la replicación viral al inicio de la enfermedad. Algunos de los síntomas respiratorios, notablemente tos, suelen presentarse después de daño y destrucción de células epiteliales causadas por replicación del virus. Se presenta fiebre en mas de 80% de los casos, cefalea, calosfríos e inicio súbito en mas de 60%. En niños menores de 3 años puede haber también vómito, anorexia, convulsiones febriles. [34] La combinación de fiebre y tos en adultos jóvenes tiene un valor predictivo positivo para aislar virus de influenza en secreciones respiratorias, de 79% y 85% respectivamente en aquellos que se presentan en las primeras 48 y 36 h. La

fiebre es particularmente significativa, es marcador de severidad y un indicador de que el paciente se puede beneficiar con el tratamiento con inhibidor de neuraminidasa. [34]

Las manifestaciones clínicas en adultos mayores merecen especial mención. En este grupo poblacional la tos, fiebre e inicio agudo de la enfermedad tiene un valor predictivo positivo de tan solo 30%. [31] Fiebre y estado mental alterado pueden ser los únicos signos de neumonía por influenza. Las molestias gastrointestinales, fiebre y mialgias pueden ayudar a distinguir influenza de otros virus respiratorios como VSR. La neumonía viral pura es poco común, quizá debido a inmunidad inducida por infección previa o por vacunación. Solo 30% de los pacientes hospitalizados con influenza tienen infiltrados radiográficos, mientras que un porcentaje similar tienen hallazgos consistentes con insuficiencia cardiaca congestiva u otras enfermedades [37].

La incidencia de neumonía coexistente con influenza se ha identificado en aproximadamente 10% de los casos [37]. Las infecciones duales bacterianas y virales son más frecuentes que las infecciones virales por sí solas [18, 38, 39].

En personas vacunadas la infección por influenza aparece en 2 a 6 %, de éstas 5% desarrolla neumonía pura por influenza. [16] Tres cuartas partes de las muertes ocasionadas por influenza ocurren en personas mayores de 65 años, las cuales generalmente no eran discapacitadas previo a la infección. [18]

Virus sincicial respiratorio

El Virus sincicial respiratorio (VSR) es un virus RNA que pertenece a la familia Paramixoviridae, y causa formación de sincitio característica. [40], [41]. Es una de las causas virales más importantes de infecciones del tracto respiratorio bajo en niños, en quienes también ocasiona síndrome gripal, faringitis, otitis media [42, 43], [4] Es la principal causa viral de muerte por neumonía en menores de 2 años [20]. En ancianos, está entre las 2 primeras causas identificadas de neumonía viral. VSR se aisló por primera vez en 1956 de un chimpancé con síndrome gripal y luego en niños pequeños con neumonía. En 1960 se describió por primera vez la neumonía asociada a VSR en ancianos. Sin embargo se consideró un patógeno significativo hasta 1980 cuando se reportó un brote en un asilo. Se ha estimado que el VSR puede ocasionar

neumonía de un 5 a un 67% y muerte de 0 a 53% de éstos, especialmente si se trata de personas menores de 2 años o mayores de 65 años. [4], [41] En militares en reclutamiento ocasiona síntomas moderados a severos incluso en un 80% de los que se aisló [17]. En pacientes con condiciones crónicas subyacentes, hospitalizados por infección respiratoria, se ha encontrado con una frecuencia cercana al 10% [9], 35 % de los pacientes post transplantados de médula ósea pueden desarrollar neumonía al estar infectados con VSR [44]. En EUA se estima que el 3-7% de los ancianos se infectarán por VSR anualmente, ocasionando la muerte en 10,000. 1-10% de la población de adultos mayores que habitan en asilo, tendrá neumonía por VSR cada año. Se ha descrito durante las mismas temporadas de epidemias ocasionadas por el virus de influenza [45], [46],[47]

Las manifestaciones clínicas de neumonía por VSR son difíciles de distinguir de otras neumonías virales o bacterianas. La enfermedad típica inicia con congestión nasal la cual gradualmente progresa a sibilancias y dificultad respiratoria. Comparado con influenza, VSR se asocia más frecuentemente con rinorrea, producción de esputo, sibilancias, mientras que fiebre y molestias gastrointestinales son más comunes con influenza, aunque el cuadro puede ser indistinguible entre ambos. En casos de VSR comprobados por cultivo, los infiltrados tienden a ser pequeños y bien definidos, aunque se ha descrito consolidación. 70% de los pacientes con neumonía por VSR tienen cuenta normal de leucocitos. [31] [48] La inmunidad por VSR es incompleta, y ocurren reinfecciones a lo largo de toda la vida, en adultos jóvenes usualmente las manifestaciones de las reinfecciones son leves pero empeoran con la edad hasta llegar a ser severas e incluso fatales. [31]

Parainfluenza Virus

Los virus parainfluenza infectan a casi todos los niños, para la edad de 5 años, 90 a 100% tiene anticuerpos para parainfluenza tipo 3, la inmunidad es transitoria y la reinfección es frecuente en adultos o niños mayores [49]. Los virus parainfluenza pertenecen a la familia Paramyxoviridae y son miembros del género *Respirovirus* (virus parainfluenza tipo 1 y 3) y *rubulavirus* (parainfluenza tipos 2, 4ª y 4B). El virus parainfluenza se une a las moléculas de ácido siálico

por la proteína hemaglutinin-neuraminidasa. Los serotipos varían en cuanto a su presentación clínica y patrón estacional: El serotipo 1 se encuentra en otoño cada tercer año, se asocia con bronquiolitis, neumonía y ocasiona la mitad de casos de croup; el serotipo 2 puede presentarse igualmente cada tercer año aunque es más común que tenga patrón anual, también ocasiona croup. El serotipo 3 tiende a infectar niños menores de 6 meses de edad, no se asocia específicamente a croup, y es más frecuente que cause bronquiolitis y neumonía en niños pequeños. Generalmente se considera enfermedad de niños, aunque se han descrito, principalmente el serotipo 3, como causantes de neumonía en adultos mayores y en inmunocomprometidos en porcentajes variables: en 1983 en un brote de parainfluenza 1 y 3 en algunos asilos y hospitales se encontraron que los índices de neumonías eran muy altos (17-29%) con gran cantidad de muertes; en otro estudio en 23 de 361 pacientes con neumonía se encontró virus de parainfluenza. En personas entre 60 y 70 años, 70 a 80 años y más de 80 años, se asoció con 11, 14 y 21% de las enfermedades del tracto respiratorio respectivamente, utilizando como método diagnóstico la conversión serológica. En un estudio retrospectivo [16] se encontró que causaban 8% de las neumonías virales adquiridas en la comunidad en adultos inmunocompetentes, [9] afectaba a 12% de los adultos de 18 a 44 años, 10% entre 45 y 65 años y más de 20% en aquellos con más de 65 años, todos estos con alguna enfermedad crónica subyacente. [9] En pacientes inmunosuprimidos, específicamente post trasplante de médula ósea, se documentó que una tercera parte de los que presentaban un espécimen positivo con parainfluenza virus desarrollaban neumonía, sin encontrarse diferencias al compararlo con influenza y VSR. [44] También se ha involucrado en exacerbación de EPOC [4]. El patrón clínico de presentación (fiebre, rinorrea, tos, odinofagia) no es característico ni orienta al diagnóstico de neumonía por virus de parainfluenza [29]. La radiografía de tórax puede ser normal, mostrar infiltrados intersticiales o alveolares, focales o difusos, incluso pueden verse imágenes consistentes con lesión pulmonar aguda. [31]

Adenovirus

Los adenovirus son virus DNA sin envoltura, se dividen en 51 serotipos y 6 subespecies. Causan el 8% de todas las enfermedades virales. [50] La enfermedad más severa se debe a tipos 3 y 7. Adenovirus se ha asociado a una gran variedad de síndromes clínicos: conjuntivitis epidémica, faringitis aguda viral (es la causa viral mas frecuente de ésta), fiebre faringoconjuntival, queratoconjuntivitis epidémica, cistitis aguda hemorrágica, hepatitis, neumonía [51], [52]. En cuanto a infecciones respiratorias generalmente se trata de casos leves. Los síntomas incluyen fiebre, tos, malestar, disfonía, odinofagia, mialgias, artralgias, cefalea y, menos frecuentemente linfadenopatía cervical y conjuntivitis. Puede ocasionar brotes hospitalarios en centros de cuidados de salud tanto en niños [53] como en adultos, en quienes se han reportado brotes de neumonía tanto en lugares tales como hospitales psiquiátricos y, típicamente, en centros de reclutamiento militar [49], [54], [51], [50]. En estos brotes, hasta 80% de los pacientes adultos sintomáticos se desarrolló neumonía a pesar de ser inmunocompetentes [54]. Incluso el 10% de militares enfermaban y el 90% de las causas de neumonía era adenovirus. Esta situación cambió dramáticamente al introducir la vacuna con adenovirus vivo atenuado contra serotipos 4 (especie A) y 7 (especie B) en 1971, misma que se discontinuó en 1996 ocasionando nuevos brotes de adenovirus similares a los previamente reportados. [51]. En un estudio retrospectivo en pacientes con transplante de médula ósea se encontró que 35% de aquellos que tuvieron un espécimen positivo para adenovirus, desarrollaron neumonía [44]. También se ha reportado neumonía, con frecuencia creciente entre pacientes con leucemia, enfermedad de Hodgkin, VIH o receptores de transplante de médula ósea u otros órganos. Las manifestaciones radiológicas varían desde infiltrados en parches a infiltrados difusos intersticiales que semejan a aquellos por otras neumonías adquiridas en la comunidad. Como se mencionó previamente la mortalidad ocasionada por adenovirus en neumonías de la comunidad depende principalmente del estado de depleción linfocitaria en que se encuentre el paciente cercana a 0% cuando no existe tal, y hasta de 29% cuando hay depleción funcional o cuantitativa de linfocitos. [11]

Rinovirus

Rinovirus es un virus RNA, pertenece a la familia picornavirus, comparte propiedades básicas con enterovirus. Es la causa más común de síndrome gripal en niños y adultos [55], [56], [57]. Suelen presentarse calosfríos sin fiebre, la tos y la disfonía ocasionalmente forman parte de la enfermedad. Pueden ocasionar infecciones sinusales, otitis media aguda, en ésta última la infección por adenovirus, es la causa mas frecuente de falla terapéutica con antibióticos [43]. La población especialmente susceptible a infección por Rinovirus son los ancianos, niños, y personas con inflamación preexistente de la vía aérea (asma, EPOC, tabaquismo, fibrosis quística) [58], [59], [18], [57]. Hasta 20% de las exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica son causadas por adenovirus, de hecho es el virus que se aisla mas frecuentemente en este grupo de pacientes cuando se encuentran vacunados vs. influenza [58]. Es también el virus mas frecuentemente encontrado en pacientes con asma cuando requieren hospitalización por infección de vías aéreas [57]. Al estudiar rinoviremia en niños se vio que la mayoría de los que la presentaban (80%) tenían asma. [60]. 90% de los adultos mayores que contraen infección por adenovirus pueden presentar signos y síntomas del tracto respiratorio inferior. Los datos clínicos que pudieran caracterizar a la enfermedad por rinovirus son congestión nasal prominente, tos y síntomas constitucionales, aunque no son característicos. Es bien reconocida la tendencia de las infecciones por rinovirus a complicarse con infecciones bacterianas. Se han descrito diversos mecanismos para esta complicación: el rinovirus puede ocasionar aumento en producción de moco e inflamación, aumento de susceptibilidad para adherencia a las células epiteliales por las bacterias; las bacterias pueden causar sobrerregulación de la molécula de adhesión 1. La molécula de adhesión 1 es clave en la unión del rinovirus al epitelio respiratorio. [58]

Ghon et. Al describieron que una serie de 22 casos de pacientes con trasplante de médula ósea y rinovirus, 32% de éstos pacientes desarrollaron neumonía fatal, el resto se limitó a infecciones de vías respiratorias altas, [61] en otro estudio de neumonías adquiridas en la comunidad en adultos inmunocomprometidos, Rinovirus y Coronavirus OC43 fueron los únicos virus identificados como causantes únicos de neumonía severa, PORT IV, V [28].

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA DETECCIÓN DE VIRUS RESPIRATORIOS

Los métodos diagnósticos para virus respiratorios se han dividido de una manera, un tanto arbitraria, en convencionales y moleculares. Entre los primeros se encuentran: cultivo, inmunofluorescencia y serología. Entre los últimos se encuentran: hibridación; Reacción en cadena de Polimerasa, PCR por sus siglas en inglés; PCR múltiple; Inmunoensayo por PCR; PCR de tiempo real; microensayo y amplificación de ácidos nucleicos- NASBA [62]. Todos se pueden realizar en exudados nasales o faríngeos, aspirados nasofaríngeos o lavado broncoalveolar. [62]

El cultivo viral es, hasta el momento el gold Standard para el diagnóstico de virus respiratorios, aunque la sensibilidad y especificidad al compararla con algunas técnicas moleculares parece ser menor. Se requieren $4-5_{\log_{10}}$ de virus por mililitro de secreción nasal para obtener un cultivo positivo. Después del aislamiento primario e identificación por hemadsorción, o hemaglutinación el virus de parainfluenza debe tipificarse via inmunofluorescencia o inhibición de hemadsorción. Es crítico, para el éxito del aislamiento, el método en el cual el espécimen se colecta, óptimamente por lavado nasal o aspiración nasal, se refrigera (debe mantenerse a 4 grados) y se transporta (se debe llevar inmediatamente al laboratorio). El resultado se obtiene en 7 a 10 días. Al comparar el cultivo con PCR la sensibilidad parece ser un 22% mayor con éste último. [63]

Las pruebas de detección de antígenos en secreciones nasofaríngeas o respiratorias por inmunofluorescencia o ELISA son útiles cuando se detecta un aumento de 4 veces en el título entre anticuerpos en la fase aguda y de convalecencia, sin embargo para ello se requiere de varias semanas, y el resultado está listo una vez que el cuadro clínico del paciente ha cedido. [49] La sensibilidad reportada con éste método es extremadamente variable: en lavado broncoalveolar desde 0 hasta 100%, exudado nasofaríngeo desde 27 a 100%, y lavado nasal 50 a 81%, sugiriendo que solo es útil como método de escrutinio. [64] Existen pruebas rápidas para la detección de influenza que detectan el antígeno y se pueden realizar a la cabecera del paciente con resultados en menos de 20 min, a continuación se enumeran con sus

respetivos valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo: FLU OIA 83%, 76%, 59%, 82%; Quick VUe Influenza 73%, 96%, 92%, 85%; ZstatFLU 62%, 99%, 98%, 75%; Directagen FLU A+B 86%, 89%, 73%, 95%; Directagen FLU A 88%, 97%, 95%, 91%. [65].

Las técnicas de PCR se han desarrollado para la detección específica de antígenos y subtipos de virus respiratorios con el fin de obtener resultados diagnósticos rápidos. Teóricamente tienen algunas ventajas sobre las demás pruebas: se requiere de menor cantidad de virus para la detección, la estabilidad potencial del ensayo después de que cada espécimen se congela y descongela, permiten almacenar la muestra, no requieren interpretaciones subjetivas y no se afectan por tratamiento con anticuerpos neutralizadores o con tratamiento antiviral [66], además tiene mayor sensibilidad al compararse con métodos diagnósticos tradicionales como el cultivo viral [63]. En la técnica de PCR, el RNA viral de cultivo, o especímenes clínicos primero se transcribe en reversa a cDNA, utilizando hexanucleótidos, primer universales hacia la terminación 3' de todos los RNA de influenza, o un primer específico. El cDNA, RNA y RNAm transcrito es sintetizado también, con lo que se incrementa el número de regiones blanco que pueden ser amplificadas por PCR, las cuales se detectan de acuerdo a su peso molecular específico por medio de electroforesis en gel. Utilizando PCR de tiempo real para virus respiratorios se encontró una especificidad 93%-100% y sensibilidad 100%, con PCR multiplex con la que además se pueden detectar otros virus de manera simultánea, la sensibilidad y especificidad son similares [28, 67]. [68] Aparentemente el diagnóstico por PCR de exudado nasal tiende a mostrar mayor positividad que los aspirados traqueales o lavados broncoalveolares (54.2%, 10% y 20% respectivamente, P_0.007) en el caso de influenza, parainfluenza 1, 2, 3 adenovirus, VSR y metaneumovirus.[69] Utilizando PCR múltiple de tiempo real se puede conseguir sensibilidad de 100% con especificidad de 93% [28], superior a ELISA hasta en un 60% [70]. RT-PCR múltiple (detección simultánea de influenza, rinovirus, parainfluenza, virus sincicial respiratorio, PIV 3 y adenovirus) tiene sensibilidad y especificidad de 97 y 99% [71]. [52], [53], [67]. [28], [72],[67]

Autor fecha	Diagnóstico	Técnica molecular (T. M)	Positivos/ total de especímenes (%)		
			T. M.	Cultivo	Otro
Zitterkopf [73] NL, 2006	Niños <18 a, Hospitalizados por síntomas clínicos de influenza.	RT-PCR parainfluenza N=100	Día 0: 50/50 (100) Día 2: 34/50 (68) Día 3: 12/41 (32) Día 5 2/8 (25) Día 7: 2/10 (20)	43/50 (86) 18/50 (36) 4/41 (9.8) 0/8 (0) 0/10 (0)	43/50 (86) (Shell vial) 22/50 (44) 6/41 (14.6) 0/8 (0) 1/10 (10)
Ison [12] MD, 2003	TMO, neumonía, adultos	PCR para Rinovirus N=77	5/77	0/77	
Templeton [74], 2005	Neumonía adquirida en la comunidad, adulto inmunocompetente. N=105	PCR Influenza A Rinovirus Coronavirus Total de pacientes:	9/105 18/105 14/105 59/105 (56.2%)	8/105 2/105 0/105 15/105 (14.2%)	
Van Elden [13], 2002	Neumonía adquirida en la comunidad, adultos con neoplasias hematológicas N=43	PCR VSR Rinovirus Parainfluenza 1-3 Coronavirus H Influenza A y B Enterovirus Total	LBA Ex. Nas 5/43 4/17 5/43 0/17 2/43 0/17 1/43 0/17 2/43 2/17 2/43 1/17 17/43 7/17	LBA Ex. Nas. 4/43 4/17 3/43 0/17 0/43 0/17 0/43 0/17 2/43 1/17 0/43 0/17 9/43 5/17	
Freyмут [75], 2006	263 niños que requirieron hospitalización por infección de vías respiratorias, exudado nasal. N=263	PCR M Virus detectables >2virus No. virus detectados VSR hMPN Influenza A Influenza B Influenza C PIV 1 PIV 2 PIV 3 PIV 4 Rinovirus Enterovirus HCoV 229E HCoV OC43 HCoV NL 63 Adenovirus	15/263 52/263 317/263 158/263 17/263 18/263 1/263 1/263 3/263 1/263 3/263 2/263 91/263 6/263 5/263 3/263 3/263 5/263	DFA y cultivo cel HU 13/260 5/260 193/260 143/260 - 18/260 0/260 0/260 0/260 0/260 2/260 0/260 23/260 2/260 0/260 0/260 - 5/260	DFA 7/260 0/260 150/260 138/260 - 11/260 0/260 - 0/260 0/260 1/260 - - - - - 0/260

Autor fecha	Diagnóstico	Técnica molecular (T. M)	Positivos/ total de especímenes (%)		
			T. M.	Cultivo	Otro
Legoff [76], 2005	Adultos hospitalizados en terapia intensiva con neumonía	RT-PCR, hibridación		Cultivo o/y IF	
		Influenza A	7/47	1/47	
		Influenza B	1/47	0/47	
		Parainfluenza virus 1	1/47	0/47	
		Parainfluenza virus 2	1/47	0/47	
		Parainfluenza virus 3	0/47	0/47	
		Virus sincicial respiratorio A	0/47	0/47	
		Virus sincicial respiratorio B	2/47	0/47	
		Picornavirus	0/47	0/47	
		Meteneumovirus humano	0/47	0/47	
		Coronavirus humano	2/47	0/47	
		Adenovirus	14 (29.8)	1/47	
		Total			

Tabla: comparación de técnicas diagnósticas para virus respiratorios en pacientes con infección de vías respiratorias bajas o/y neumonía.

Específicamente en neumonía, la capacidad de las técnicas de PCR al compararlas contra técnicas convencionales es mayor, aunque variable de acuerdo a los distintos estudios, como se muestra en la siguiente tabla, donde se observa que se detectan hasta 8 veces más virus respiratorios por técnica de PCR al compararla con cultivo viral o inmunofluorescencia.

A5: JUSTIFICACIÓN

Las infecciones respiratorias son la causa principal de carga de enfermedad en países en desarrollo y son la principal causa de morbi-mortalidad en nuestro país. En literatura extranjera se ha encontrado que los virus respiratorios se asocian frecuentemente a neumonía de la comunidad en adultos ocasionando mortalidad importante principalmente en ancianos e inmunocomprometidos. Los virus respiratorios más frecuentes, influenza y virus sincicial respiratorio, pueden ser prevenibles mediante vacunación. A pesar de la importancia de virus respiratorios en neumonías en pacientes adultos, en nuestro país no se cuentan con datos acerca de ello: se desconoce la prevalencia, patrón estacional y factores de riesgo para la adquisición de los mismos, así como el impacto que causan en la mortalidad por neumonía. El conocer éstos datos ayudaría a tomar decisiones a nivel local o nacional para la elaboración de estudios que permitan conocer y desarrollar medidas de prevención que tengan impacto en la salud de la población adulta, en especial en aquella que se encuentre en riesgo de infección por virus respiratorios.

A6: HIPÓTESIS

- Los virus respiratorios se asocian a neumonías en la población adulta de manera frecuente.
- Los virus respiratorios tienen un patrón estacional de presentación.
- Los principales virus respiratorios encontrados en neumonía adquirida en la comunidad en población adulta son virus de influenza y virus sincicial respiratorio.
- Los pacientes adultos con neumonía adquirida en la comunidad asociada a virus respiratorios que tienen el peor pronóstico son los pacientes de edad avanzada y los pacientes inmunocomprometidos

A7: OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Definir el comportamiento de la neumonía adquirida en la comunidad asociada a virus respiratorios en pacientes adultos que requieren hospitalización en el I.N.C.M.N.S.Z. durante un periodo de 6 meses.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Conocer la prevalencia y estacionalidad de virus respiratorios en adultos con neumonías de la comunidad que son hospitalizados en el I.N.C.M.N.S.Z.
2. Analizar los factores de riesgo para encontrar virus respiratorios en neumonía adquirida en la comunidad.
3. Analizar el pronóstico de neumonías adquiridas en la comunidad que requieran hospitalización asociadas a virus respiratorios

A8: MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron a todos los pacientes que ingresaron por el departamento de urgencia del I.N.C.M.N.S.Z. con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad y que requirieron hospitalización en el periodo comprendido desde el 04 de diciembre 2006 hasta el 04 de junio 2007. Se considera que el paciente tiene **Neumonía adquirida en la comunidad** si presenta cualquier dato de SIRS más infiltrados visibles en radiografía o tomografía no atribuibles a otras causas durante las primeras 48 horas del ingreso, se incluirán también todo paciente que se diagnostique, trate y se de de alta del instituto como paciente con neumonía adquirida en la comunidad. No debe haber estado en una institución de salud durante el mes previo al ingreso.

De cada paciente se obtendrán al ingreso los siguientes datos:

- Datos generales y demográficos: nombre, fecha de nacimiento, número de registro, teléfono, fecha de ingreso al servicio de urgencias, número de personas que duermen en el mismo cuarto del paciente, convivencia con niños menores de 5 años, número y tipo de animales que tiene en su casa.
- Resultados de estudios de laboratorio y de gabinete (pH, BUN, Hb, SO₂ o PaO₂, Na, Leucocitos totales, Neu, plts, descripción de estudios radiológicos),
- Comorbilidades: Se enunciarán todas las enfermedades que el paciente padezca o halla padecido y tenga secuelas al momento del ingreso: Diabetes mellitus; transplante de algún órgano, fecha del mismo; SIDA o VIH, CD4; EPOC; insuficiencia cardiaca; enfermedad cerebro vascular; enfermedades autoinmunes; alcoholismo (definido como mas de 8 cervezas o 4 copas de tequila, aguardiente, güisqui, etc, en un día mas de 2 días a la semana); adicciones (marihuana, cocaína, heroína, cemento); tabaquismo (se obtendrá el índice tabáquico),
- Horas que transcurrieron desde el ingreso del paciente a urgencias hasta el inicio de antibióticos,

- Antibióticos administrados al ingreso (nombre genérico, dosis y días de administración)
- Uso de algún inmunosupresor: prednisona, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexate, leflunamida u otros. En este último caso se enunciará cual utiliza
- Reporte verbal de vacunación vs. neumococo en los últimos 5 años o de influenza en el último año,
- Uso de antibióticos o antivirales previos: se describirá con nombre genérico, dosis, días y vía de administración de todo antibiótico o antiviral que utilizó desde el inicio del padecimiento actual.
- Días de evolución del cuadro actual

Se siguió la evolución de cada paciente para determinar si requirió ventilación mecánica, estancia en unidad de terapia intensiva, si se complicó con neumonía intrahospitalaria, o bien si se dio de alta sin ninguna complicación. Si el paciente falleciese se describiría la causa de su muerte y si estuviese o no relacionada con la neumonía adquirida en la comunidad. Si el paciente se diera de alta voluntaria antes del periodo de seguimiento se excluirá del estudio

De cada paciente se obtendrán exudados nasofaríngeos de cada fosa nasal a los cuales se les realizará detección de virus respiratorios por técnica de PCR. Se realizó un estudio de casos y controles anidado en la cohorte donde se consideró como Caso: al paciente con neumonía adquirida en la comunidad en quien se detectó cualquier virus respiratorio en exudado nasal, independientemente del aislamiento bacteriológico, micobacteriológico o fúngico que se encuentre en cualquier otro espécimen; y control al paciente con neumonía adquirida en la comunidad en quien NO se detecte ningún virus respiratorio en exudado nasal, independientemente del aislamiento bacteriológico, micobacteriológico o fúngico que se encuentre en cualquier otro espécimen. Se tratarán de encontrar factores de riesgo asociados a virus respiratorios de acuerdo a los datos obtenidos de cada paciente enunciados previamente. Al final de éste documento se anexan los formatos para recabar datos.

OBTENCIÓN Y PROCESAMIENTO DE MUESTRAS DE EXUDADO NASOFARÍNGEO

Por medio de la introducción de un hisopo extradelgado de dacrón con mango de plástico flexible dentro de cada narina del paciente se obtendrá muestra de exudado nasofaríngeo. A todas las muestras obtenidas por exudado nasofaríngeo se les realizará determinación de virus sincitial respiratorio A y B, Influenza A, B y C, por técnica de PCR anidado.

Se llevará a cabo una amplificación PCR anidado de un solo paso con el sistema Promega acces RT-PCR, el cual consistirá en una mezcla de PCR con 2mM de MgSO₄, 300 μ M de dATP, dGTP, dCTP y dTTP; 30 pmol de los primers específicos para influenza y VSR; 5 μ l del buffer 10 x; 2.5 U de transcriptasa reversa Gold. Se añadió una alícuota de 10- μ l de muestra de exudado faríngeo, a la cual previamente se dieron 15 seg de vortex. Se llevó a cabo la amplificación en tubos de reacción de pared delgada en un termociclador. Las muestras estuvieron sujetas a un ciclo de 94°C por 10 min y posteriormente un ciclaje de 35 ciclos: 94°C por 45 segundos, 50°C por 2 minutos, 72°C por un 45 segundos, y un periodo de incubación final de 72°C por 8 minutos.

El PCR anidado múltiple contenía 2 mM MgCl₂, 200 μ M de dATP, d GTP, d CTP y dTTP, 20pmol de cada primer para influenza y VSR, 5 mL de buffer al 10x, 2mM de MgSO₄ 4 mL, 2.5 u de transcriptasa reversa Gold. Una alícuota de 10 mL la primera reacción se añadirá a un volumen final de 50 mL. Las muestras se calentarán a 94°C por 10 minutos. Las condiciones de ciclaje serán 35 ciclos: 94°C por 1 minuto; 55° C por 1 minuto; 72°C por 1 minuto y un periodo de incubación final de 72°C por 8 minutos.

Los productos anidado de PCR se analizarán por electroforesis en gel de agarosa al 3% Seakem que contenga 2.5 mg/ml de bromuro de etidio en buffer 1 x Tris-borato. Los tamaños de los productos de PCR serán 611 bp para RSV B, 636 bp para RSV A, 301 bp para influenza a, 226 bp para influenza B

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La estadística descriptiva se expresará con valores de mediana y propoción. Se utilizará χ^2 y prueba exacta de Fisher o McNemar para determinar el grado de significancia entre las variables

ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

En esta investigación no se lleva a cabo ninguna maniobra invasiva, no tiene ningún riesgo para la población estudiada ni para los investigadores. El método que se utiliza se puede considerar como rutinario en el tipo de patologías que analizaremos, por lo tanto es posible que el consentimiento informado se obtenga sin formularse por escrito, de acuerdo al Reglamento de la Ley General en Materia de Investigación en Salud.

A9: RESULTADOS.

Durante el período comprendido del 4 de diciembre de 2006 al 7 de junio de 2007 se hospitalizaron en el INCMNSZ 100 pacientes con el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, de los cuales se invitó a participar a 99. Se excluyeron 6 pacientes, cinco debido a que no aceptaron participar y un paciente que abandonó el hospital prematuramente por alta voluntaria. De los pacientes que aceptaron participar (94), se eliminaron 2 por no contar con muestras adecuadas para procesar (tabla 1).

La incidencia de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes hospitalizados en el INCMNSZ fue de 3.75 episodios/100 egresos.

La media de la edad de la población estudiada fue de 57.98 años (rango de 21-88). El 58.6% (54 pacientes) fueron del género femenino, sin existir diferencias estadísticamente significativas. Con relación a la edad, los pacientes mayores de 80 años tuvieron una tendencia (RR: 2.24, p:0.06) a tener más hospitalizaciones por NAC con respecto al grupo de 20 a 30 años, sin existir otra diferencia con el resto de los grupos etarios.

Durante los meses de enero, febrero y mayo se documentó una mayor frecuencia de hospitalización por NAC (ver Tabla 2 y figuras 4-6).

El virus que se identificó con mayor frecuencia fue el Virus Respiratorio Sincicial (56%), seguido por adenovirus (32%). En cuatro pacientes se documentaron infecciones mixtas: 2 tipos de virus (n=1) o coinfección con virus y bacterias (n=3) (ver tabla 4). Los pacientes con aislamiento bacteriano y viral fueron del sexo femenino, mayores de 60 años, con diabetes mellitus. Ninguno de los 3 falleció ni presentó alguna complicación. Uno de los 3 pacientes tenía además inmunodeficiencia común variable.

Al analizar las variables sociodemográficas, comparando a los pacientes con neumonía etiología viral y aquellos con neumonía por otra causa, no se encontraron diferencias significativas en relación a edad, género, convivencia con niños < 5 años, hacinamiento, fauna doméstica, toxicomanías o vacunación contra neumococo o influenza (tabla 5 y 6).

El 90% de la población presentó alguna comorbilidad (DM, SIDA, cirrosis, EPOC) o inmunosupresión (postrasplante, uso de esteroides, inmunosupresores), sin existir diferencias al comparar la frecuencia de dichos antecedentes patológicos entre los grupos de neumonía viral y neumonía por otra etiología (ver tabla 7). El uso previo de antibióticos tampoco se asoció a una mayor incidencia de NAC viral. (p 0.18)

El número de días de estancia intrahospitalaria para la neumonía de etiología viral tuvo una leve tendencia a ser menor que la cantidad de días para neumonía por otro tipo de etiología, aunque sin diferencia estadísticamente significativa (tabla 8). La estancia intrahospitalaria media fue de de 11.4 y 17.9 días respectivamente p 0.11, para neumonía viral contra neumonía no viral

USO DE ANTIBIÓTICOS

El esquema antibiótico más utilizado fue ceftriaxona con claritromicina (72%), en 18% de los pacientes se utilizó una cefalosporina antipseudomónica y claritromicina. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al compararlos en el uso de vancomicina (p.005), y en el uso de 3 antibióticos (p.0.006). No hubo otra diferencia significativa con relación al resto de esquemas antibióticos (tabla 9 y 10).

La descripción de imágenes radiológicas tanto por tomografía como por radiografía de tórax no tuvieron diferencias entre ambos grupos. Los infiltrados mas frecuentemente descritos fueron los alveolares en la mitad de los casos. Hubo 19 casos en los que no se encontraron infiltrados compatibles con neumonía sin embargo los pacientes fueron hospitalizados, tratados y egresados con tal diagnóstico. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

Se solicitó cultivo de secreciones respiratorias al 65.2% de los pacientes tuvieron cultivo de secreciones respiratorias y a un 59.7% se les tomó hemocultivos.

En la tabla 11 se describen los microorganismos aislados con relación a los pacientes con y sin aislamientos virales, sin existir diferencias significativas entre ambos grupos. El microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *S. pneumoniae* (6.3% de los pacientes).

EVOLUCIÓN

El 22.8% de los pacientes requirieron intubación orotraqueal, un 16.3% ventilación mecánica no invasiva. El 22.8% de la población requirió traslado a la Unidad de cuidados intensivos y 13% se complicaron con neumonía intrahospitalaria. No hubo diferencias significativas entre los pacientes con y sin neumonía viral.

La mortalidad atribuida a neumonía como causa primaria o secundaria no fue diferente entre ambos grupos (12.9% vs 8.7%, p 1.000).

A10: DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En la literatura mundial se describe que entre un 4 y 56% de las neumonías adquiridas en la comunidad se asocian a virus respiratorios, incidencia que es variable debido, principalmente a la población estudiada, en pacientes inmunocomprometidos se ha descrito una frecuencia promedio de 30% [8] [15] [9] [10] [11] [12] [13] [14], en pacientes inmunocompetentes con alguna comorbilidad (diabetes mellitus, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirrosis hepática) un promedio de 20% y en pacientes inmunocompetentes sin ninguna comorbilidad la frecuencia desciende a 4%. [16] En el presente estudio observamos un 25% de neumonía adquirida en la comunidad asociada a virus respiratorios, similar a lo reportado en estudios anteriores en pacientes inmunosuprimidos o inmunocompetentes con comorbilidades importantes, lo cual se podría explicar debido a que la población proviene de un hospital de referencia en el cual la mayoría de pacientes (89.2%) tenían alguna comorbilidad o estado de inmunosupresión (enfermedades autoinmunes, SIDA, transplante renal o de médula ósea).

La tendencia a presentarse con patrón estacional es una característica propia de los virus respiratorios ampliamente descrita [16, 21, 77]. Influenza y VSR se han reportado con mayor prevalencia en invierno-primavera, mientras que se han encontrado brotes de adenovirus a lo largo del año principalmente en primavera. [23] Concordante con la literatura nacional e internacional [21] [16] [21] [77] [23] en nuestro estudio encontramos mayor prevalencia neumonía asociada a virus respiratorios en el mes de mayo (primavera), el 70% de casos de éste mes se debió a adenovirus; VSR e influenza tuvieron mayor prevalencia en invierno-primavera.

Uno de las principales combinaciones de antibióticos recomendada por las líneas de manejo de la IDSA y ATS como tratamiento inicial para neumonía adquirida en la comunidad son los betalactámicos en conjunto con macrólidos, [78] se ha descrito que tal combinación se asocia a mejor pronóstico en pacientes ancianos y en pacientes con neumonía moderada a severa al compararse con uso exclusivo de betalactámicos [8, 79] Se puede

observar que en el 80% de los pacientes de nuestro estudio se utilizó esta combinación. Este dato sugiere una consistencia importante entre los médicos residentes del servicio de urgencias, los cuales dictan las indicaciones médicas en la gran mayoría de casos, ante pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad; decisión acorde a lineamientos internacionales[78]. Al analizar la cantidad de antibióticos utilizados por pacientes se observa una diferencia estadísticamente significativa hacia utilizar 2 antibióticos o menos en pacientes con neumonía viral, aun desconociendo el diagnóstico. Este dato no se había reportado previamente. Hacen falta estudios mayores para determinar la importancia clínica del mismo.

En varios estudios se ha descrito que la detección de virus respiratorios, principalmente influenza, en neumonías se relaciona con una mayor mortalidad, especialmente en pacientes inmunosuprimidos, con comorbilidades o con edad avanzada [18] [4], [41] [9], [45], [46],[47] [11]. El no haber encontrado diferencias estadísticamente significativas en evolución y mortalidad entre los grupos con y sin aislamiento viral puede ser secundario al tamaño de muestra, lo cual representa una de las limitaciones de este trabajo. Esta misma limitación puede explicar que no se hayan encontrado diferencias significativas en la mayoría de parámetros estudiados.

Aunque los principales agentes etiológicos de neumonía viral adquirida en la comunidad son virus de influenza, virus sincicial respiratorio y adenovirus, existen otros virus respiratorios como parainfluenza, rinovirus, mimivirus, metaneumovirus, coronavirus que también se han asociado a neumonías adquiridas en la comunidad en todo tipo de pacientes, especialmente en ancianos y pacientes con algún estado de inmunosupresión [8, 11, 12, 18, 29, 49, 61, 80-83]. El no incluir estos últimos en nuestro trabajo puede ser una limitante del mismo ya que es posible que varias de las neumonías clasificadas como no virales, incluso neumonías graves, hubieran presentado alguno de estos virus que no fueron buscados en nuestro estudio.

En conclusión, este es el primer estudio realizado en México en el cual se detectaron 3 virus respiratorios en población adulta. Una cuarta parte de los

pacientes que son hospitalizados en nuestro centro, con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad tienen influenza, VSR o adenovirus. El patrón estacional de presentación de virus respiratorios no presenta diferencias con el descrito en la literatura mundial. El principal virus respiratorio mas frecuentemente encontrado fue VSR. Hubo una tendencia a utilizar menor cantidad de antibióticos en los pacientes con neumonía asociada a virus respiratorios contra aquella no asociada a los mismos, no reportada previamente. Se necesitan estudios mayores para determinar si este dato tiene alguna relevancia clínica y para conocer si existe alguna diferencia en cuanto al pronóstico, días de estancia hospitalaria, sexo, edad, comorbilidades, días de evolución entre pacientes con neumonía asociada y no asociada a virus respiratorios en adultos con neumonía adquirida en la comunidad hospitalizados en México.

Por último, aunque no fue propósito de esta investigación, se puede concluir que el tratamiento antibiótico empírico inicial, utilizado en pacientes con diagnóstico neumonía adquirida en la comunidad que son hospitalizados en nuestro instituto, se apega a la dictaminada por las líneas de manejo actuales descritas en la literatura internacional.

A11 BIBLIOGRAFÍA

1. Ayora-Talavera, G., et al., *Detection of human influenza virus in Yucatan, Mexico*. Rev Invest Clin, 2002. **54**(5): p. 410-4.
2. Bertino, J.S., *Cost burden of viral respiratory infections: issues for formulary decision makers*. Am J Med, 2002. **112 Suppl 6A**: p. 42S-49S.
3. *Surveillance for laboratory-confirmed, influenza-associated hospitalizations--Colorado, 2004-05 influenza season*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2005. **54**(21): p. 535-7.
4. Treanor, J. and A. Falsey, *Respiratory viral infections in the elderly*. Antiviral Res, 1999. **44**(2): p. 79-102.
5. Thompson, W.W., et al., *Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States*. Jama, 2003. **289**(2): p. 179-86.
6. SINASIS, *Causas de egresos hospitalarios en México S.N.d.I.e.* Salud, Editor. 2005.
7. Kuri-Morales P, G.F., Cravioto P, Zàrraga LA *Mortalidad en México por influenza y neumonía (1995-2005)*. Salud Pública de México, 2006. **48**: p. 379-384.
8. Kobashi, Y., et al., *Clinical analysis of community-acquired pneumonia in the elderly*. Intern Med, 2001. **40**(8): p. 703-7.
9. Glezen, W.P., et al., *Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions*. Jama, 2000. **283**(4): p. 499-505.
10. File, T.M., *Viral respiratory tract infections: increasing importance and a new pathogen*. Curr Opin Infect Dis, 2003. **16**(2): p. 125-7.
11. Barton Todd D, B.E.A., *Viran Pneumonias Other Than Cytomegalovirus in Transplant Recipients*. Clinics in Chest Medicine, 2005. **26**: p. 707-720.
12. al., I.e., *Rhinovirus Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients with Pneumonia*. Clinical Infectious Diseases, 2003. **36**: p. 1139-43.
13. Elden, e.a.V., *Polymerase Chain Reaction Is More Sensitive than Viral culture and Antigen Testing for the Detection of Respiratory Viruses in Adults with Hematological Cancer and Pneumonia* Clinical Infectious Diseases, 2005. **41**: p. 345-51.
14. Kraaij, J.V., *Frequent Detection of Respiratory Viruses in Adult Recipients of Stem Cell Transplants with the Use of Real-Time Polymerase Chain Reaction, Compared with Viral Culture*. Clinical Infectious Diseases, 2005. **40**: p. 662-9.
15. Macfarlane, J., et al., *Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community*. Thorax, 2001. **56**(2): p. 109-14.
16. de Roux, A., et al., *Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults*. Chest, 2004. **125**(4): p. 1343-51.
17. O'Shea Matthew, R.M., Hawksworth AW, *Symptomatic Respiratory Syncytial Virus Infection in Previously Healthy Young Adults Living in a Crowded Military Environment*. Clinical Infectious Diseases, 2005. **41**: p. 311-7.
18. Falsey, A.R., et al., *Viral respiratory infections in the institutionalized elderly: clinical and epidemiologic findings*. J Am Geriatr Soc, 1992. **40**(2): p. 115-9.
19. Noyola, D.E., et al., *Viral etiology of lower respiratory tract infections in hospitalized children in Mexico*. Pediatr Infect Dis J, 2004. **23**(2): p. 118-23.

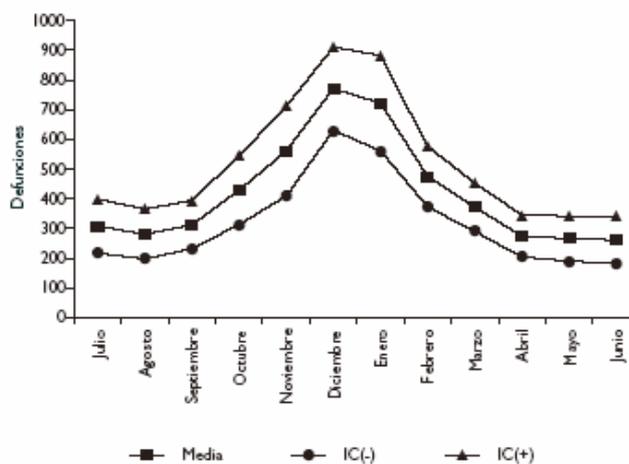
20. Bustamante-Calvillo, M.E., et al., *Molecular detection of respiratory syncytial virus in postmortem lung tissue samples from Mexican children deceased with pneumonia*. *Pediatr Infect Dis J*, 2001. **20**(5): p. 495-501.
21. Monto, A.S., *Epidemiology of viral respiratory infections*. *Am J Med*, 2002. **112 Suppl 6A**: p. 4S-12S.
22. Louie, J.K., et al., *Characterization of viral agents causing acute respiratory infection in a San Francisco University Medical Center Clinic during the influenza season*. *Clin Infect Dis*, 2005. **41**(6): p. 822-8.
23. La Rosa Alberto M, W.E., *Cohen and Powderly; Infectious Diseases*. 2nd ed. 2004: Mosby.
24. Manjarrez, M.E., et al., *Comparative viral frequency in Mexican children under 5 years of age with and without upper respiratory symptoms*. *J Med Microbiol*, 2003. **52**(Pt 7): p. 579-83.
25. Noyola, D.E. and G. Arteaga-Dominguez, *Contribution of respiratory syncytial virus, influenza and parainfluenza viruses to acute respiratory infections in San Luis Potosi, Mexico*. *Pediatr Infect Dis J*, 2005. **24**(12): p. 1049-52.
26. Noyola, D.E., et al., *Impact of respiratory syncytial virus on hospital admissions in children younger than 3 years of age*. *J Infect*, 2007. **54**(2): p. 180-4.
27. Gwaltney, J.M., *Rhinovirus*, in *Principles and practice of Infectious Diseases*, G.L. Mandell, J. Bennett, and R. Dolin, Editors. 2005, Elsevier Churchill Livingstone: Philadelphia, PN. p. 2185-2194.
28. Templeton, K.E., et al., *Rapid and sensitive method using multiplex real-time PCR for diagnosis of infections by influenza A and influenza B viruses, respiratory syncytial virus, and parainfluenza viruses 1, 2, 3, and 4*. *J Clin Microbiol*, 2004. **42**(4): p. 1564-9.
29. Falsey, A.R. and E.E. Walsh, *Viral pneumonia in older adults*. *Clin Infect Dis*, 2006. **42**(4): p. 518-24.
30. Joos, L. and M. Tamm, *Breakdown of pulmonary host defense in the immunocompromised host: cancer chemotherapy*. *Proc Am Thorac Soc*, 2005. **2**(5): p. 445-8.
31. Treanor, J., *Influenza Virus*, in *Principles and practice of Infectious Diseases*, G.L. Mandell, J. Bennett, and R. Dolin, Editors. 2005, Elsevier Churchill Livingstone: Philadelphia, PN. p. 2060-2085.
32. Garcia-Garcia, J. and C. Ramos, *[Influenza, an existing public health problem]*. *Salud Publica Mex*, 2006. **48**(3): p. 244-67.
33. Gillim-Ross, L. and K. Subbarao, *Emerging respiratory viruses: challenges and vaccine strategies*. *Clin Microbiol Rev*, 2006. **19**(4): p. 614-36.
34. Fleming, D. and M. Wood, *The clinical diagnosis of influenza*. *Curr Med Res Opin*, 2002. **18**(6): p. 338-41.
35. Daum, L.T., et al., *Influenza A (H3N2) outbreak, Nepal*. *Emerg Infect Dis*, 2005. **11**(8): p. 1186-91.
36. Shimada, S., et al., *Virological analysis of a case of dual infection by influenza A (H3N2) and B viruses*. *Jpn J Infect Dis*, 2006. **59**(1): p. 67-8.
37. Oliveira, E.C., P.E. Marik, and G. Colice, *Influenza pneumonia: a descriptive study*. *Chest*, 2001. **119**(6): p. 1717-23.
38. Falsey, A., *Human Metapneumovirus*, in *Principles and practice of Infectious Diseases*, G.L. Mandell, J. Bennett, and R. Dolin, Editors. 2005, Elsevier Churchill Livingstone: Philadelphia, PN. p. 2026-2031.
39. Falsey, A.R., et al., *Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(17): p. 1749-59.

40. Hall, C.B. and C.A. McCarthy, *Respiratory Syncytial Virus*, in *Principles and practice of Infectious Diseases*, G.L. Mandell, J. Bennett, and R. Dolin, Editors. 2005, Elsevier Churchill Livingstone: Philadelphia, PN. p. 2008-2026.
41. Collins, C.L. and A.J. Pollard, *Respiratory syncytial virus infections in children and adults*. *J Infect*, 2002. **45**(1): p. 10-7.
42. Murgía-de Sierra T, B.E., *Papel del virus sincicial respiratorio en infecciones respiratorias bajas en un hospital pediátrico de México*. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 1995. **52**(1): p. 17-22.
43. Pitkaranta, A., et al., *Detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus infections in acute otitis media by reverse transcriptase polymerase chain reaction*. *Pediatrics*, 1998. **102**(2 Pt 1): p. 291-5.
44. Chemaly, R.F., et al., *Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center*. *Medicine (Baltimore)*, 2006. **85**(5): p. 278-87.
45. Deresinski, S., *Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection in Adults*. *Clin Infect Dis*, 2005. **41**(3): p. vi.
46. Dudas, R.A. and R.A. Karron, *Respiratory syncytial virus vaccines*. *Clin Microbiol Rev*, 1998. **11**(3): p. 430-9.
47. Hashem, M. and C.B. Hall, *Respiratory syncytial virus in healthy adults: the cost of a cold*. *J Clin Virol*, 2003. **27**(1): p. 14-21.
48. Falsey, A.a.W., Edward, *Respiratory Syncytial Virus Infection in Adults*. *Clinical Microbiology Reviews*, 2000. **13**(3): p. 371-384.
49. Chien, J.W. and J.L. Johnson, *Viral pneumonias. Epidemic respiratory viruses*. *Postgrad Med*, 2000. **107**(3): p. 41-2, 45-7, 51-2.
50. Vora, G.J., et al., *Co-infections of adenovirus species in previously vaccinated patients*. *Emerg Infect Dis*, 2006. **12**(6): p. 921-30.
51. de Albuquerque, M.C., et al., *Adenoviruses isolated from civilian and military personnel in the city of Rio de Janeiro, Brazil*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2003. **45**(4): p. 233-6.
52. Kohdera, U., M. Kino, and M. Ito, *Detection of adenovirus DNA in throat swabs and blood by SYBR green real-time PCR assay in patients with adenovirus-associated tonsillitis*. *Jpn J Infect Dis*, 2006. **59**(6): p. 394-6.
53. Lau, S.K., et al., *Human parainfluenza virus 4 outbreak and the role of diagnostic tests*. *J Clin Microbiol*, 2005. **43**(9): p. 4515-21.
54. McNeill, K.M., et al., *Clinical presentations for influenza and influenza-like illness in young, immunized soldiers*. *Mil Med*, 2005. **170**(1): p. 94-7.
55. Makela, M.J., et al., *Viruses and bacteria in the etiology of the common cold*. *J Clin Microbiol*, 1998. **36**(2): p. 539-42.
56. Gruteke, P., et al., *Practical implementation of a multiplex PCR for acute respiratory tract infections in children*. *J Clin Microbiol*, 2004. **42**(12): p. 5596-603.
57. Miller, E.K., et al., *Rhinovirus-associated hospitalizations in young children*. *J Infect Dis*, 2007. **195**(6): p. 773-81.
58. Wilkinson, T.M., et al., *Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD*. *Chest*, 2006. **129**(2): p. 317-24.
59. Steininger, C., S.W. Aberle, and T. Popow-Kraupp, *Early detection of acute rhinovirus infections by a rapid reverse transcription-PCR assay*. *J Clin Microbiol*, 2001. **39**(1): p. 129-33.

60. Xatzipsalti, M., et al., *Rhinovirus viremia in children with respiratory infections*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **172**(8): p. 1037-40.
61. Ghosh, S., et al., *Rhinovirus infections in myelosuppressed adult blood and marrow transplant recipients*. Clin Infect Dis, 1999. **29**(3): p. 528-32.
62. Ellis, J.S. and M.C. Zambon, *Molecular diagnosis of influenza*. Rev Med Virol, 2002. **12**(6): p. 375-89.
63. van de Pol, A.C., et al., *Diagnostic value of real-time polymerase chain reaction to detect viruses in young children admitted to the paediatric intensive care unit with lower respiratory tract infection*. Crit Care, 2006. **10**(2): p. R61.
64. Weinberg, A. and M.L. Walker, *Evaluation of three immunoassay kits for rapid detection of influenza virus A and B*. Clin Diagn Lab Immunol, 2005. **12**(3): p. 367-70.
65. Phoeling KA, G.M., Dittus RS, *Bedside diagnosis of influenza virus infections in hospitalized children*. Pediatrics, 2002. **110**: p. 83-88.
66. Perkins, S.M., et al., *Comparison of a real-time reverse transcriptase PCR assay and a culture technique for quantitative assessment of viral load in children naturally infected with respiratory syncytial virus*. J Clin Microbiol, 2005. **43**(5): p. 2356-62.
67. Coiras MT, P.-B.P., García ML, *Simultaneous Detection of Influenza A, B, and C Viruses, Respiratory Syncytial Virus, and Adenoviruses in Clinical Samples by Multiplex Reverse Transcription Nested-PCR Assay*. Journal of Medical Virology, 2003. **69**: p. 132-144.
68. Symmis, M.W., et al., *A sensitive, specific, and cost-effective multiplex reverse transcriptase-PCR assay for the detection of seven common respiratory viruses in respiratory samples*. J Mol Diagn, 2004. **6**(2): p. 125-31.
69. Kuypers, J., et al., *Comparison of real-time PCR assays with fluorescent-antibody assays for diagnosis of respiratory virus infections in children*. J Clin Microbiol, 2006. **44**(7): p. 2382-8.
70. Mentel, R., et al., *Real-time PCR to improve the diagnosis of respiratory syncytial virus infection*. J Med Microbiol, 2003. **52**(Pt 10): p. 893-6.
71. Osioy, C., *Direct detection of respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and adenovirus in clinical respiratory specimens by a multiplex reverse transcription-PCR assay*. J Clin Microbiol, 1998. **36**(11): p. 3149-54.
72. Stockton, J., et al., *Multiplex PCR for typing and subtyping influenza and respiratory syncytial viruses*. J Clin Microbiol, 1998. **36**(10): p. 2990-5.
73. Zitterkopf, N.L., et al., *Relevance of influenza a virus detection by PCR, shell vial assay, and tube cell culture to rapid reporting procedures*. J Clin Microbiol, 2006. **44**(9): p. 3366-7.
74. KE, T., *Improved Diagnosis of the Etiology of Community-Acquired Pneumonia with Real-Time Polymerase Chain Reaction*. Clinical Infectious Diseases, 2005. **41**: p. 354.
75. Freymuth, F.e.a., *Comparison of Multiplex PCR Assays and conventional Techniques for the Diagnostic of Respiratory Virus Infections in Children Admitted to Hospital With an Acute Respiratory Illnes* Journal of Medical Virology, 2006. **78**: p. 1498-1504.
76. Legoff Jérôme, E.G., *High Prevalence of Respiratory Viral Infections in Patients Hospitalized in an Intensive Care Unit for Acute Respiratory Infections as Detected by Nucleic Acid-Based Assays*. JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, 2005. **43**(1): p. 455-457.

77. Kelly, H. and C. Birch, *The causes and diagnosis of influenza-like illness*. Aust Fam Physician, 2004. **33**(5): p. 305-9.
78. Mandell, L.A., et al., *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults*. Clin Infect Dis, 2007. **44 Suppl 2**: p. S27-72.
79. Lieberman, D., et al., *Community-acquired pneumonia in old age: a prospective study of 91 patients admitted from home*. Age Ageing, 1997. **26**(2): p. 69-75.
80. Chien, J.W. and J.L. Johnson, *Viral pneumonias. Infection in the immunocompromised host*. Postgrad Med, 2000. **107**(2): p. 67-70, 73-4, 77-80.
81. Chien, J.W. and J.L. Johnson, *Viral pneumonias. Multifaceted approach to an elusive diagnosis*. Postgrad Med, 2000. **107**(1): p. 67-72; quiz 258.
82. Boivin, G., et al., *An outbreak of severe respiratory tract infection due to human metapneumovirus in a long-term care facility*. Clin Infect Dis, 2007. **44**(9): p. 1152-8.
83. Boivin, G., et al., *Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups*. J Infect Dis, 2002. **186**(9): p. 1330-4.

A12 TABLAS Y FIGURAS



Fuente: Defunciones por influenza y neumonía según el Sistema Epidemiológico y Estadístico de Defunciones (SEED-SSA).

Figura 1: Patrón estacional de comportamiento de la mortalidad por influenza y neumonía en niños menores de dos años (México, 1990-2005)

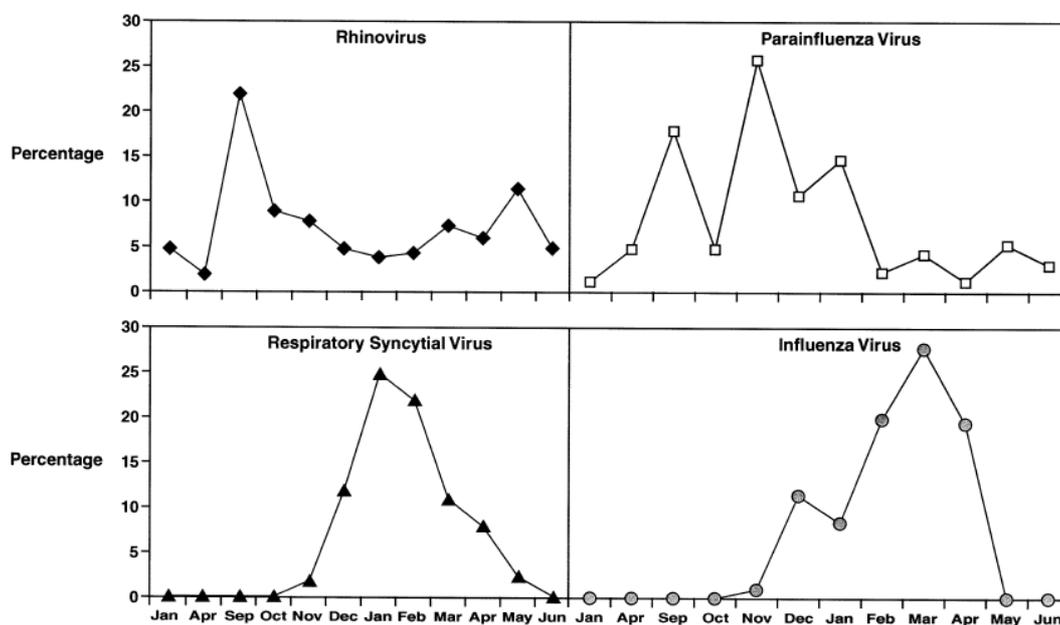


Figura 2: Enfermedad respiratoria aguda en la comunidad, estacionalidad de virus respiratorios (adaptado del *Am J Epidemiol.* (21))

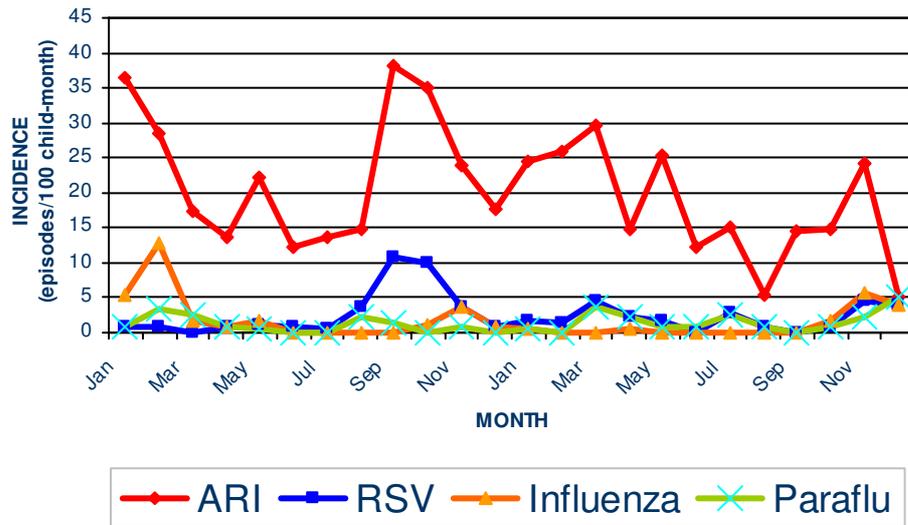


Figura 3: Virus respiratorios aislados en secreciones respiratorias en niños en México D.F. I.N.C.M.N.S.Z 2000

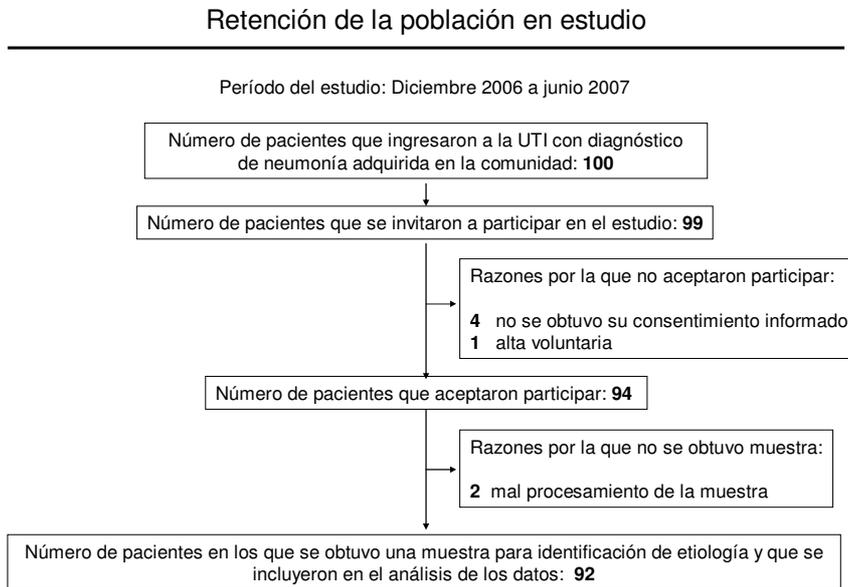


Tabla 1: Retención de la población en estudio

**Incidencia de neumonia adquirida en la comunidad en pacientes hospitalizados en el INNSZ:
3.75 episodios/100 egresos**

Característica	Numero de neumonias	Numero de egresos	Incidencia/1000 egresos	Riesgo Relativo (I.C. 95%)	P
Distribucion por edad:					
20-30	12	335	3.58	1.00	
31-40	5	369	1.36	0.37 (0.10, 1.15)	0.06
41-50	15	406	3.69	1.03 (0.45, 2.41)	0.94
51-60	16	440	3.64	1.01 (0.45, 2.35)	0.97
61-70	16	350	4.57	1.53 (0.69, 3.52)	0.25
71-80	17	309	5.50	1.53 (0.69, 3.52)	0.25
81-90	11	137	8.03	2.24 (0.89, 5.54)	0.06
Distribucion por genero:					
Femenino	54	1361	3.97	1.13 (0.73, 2.77)	0.54
Masculino	38	1091	3.48	1.00	
Distribucion por mes:					
2006 Diciembre	11	358	3.07	1.78 (0.60, 5.88)	0.25
2007 Enero	14	328	4.27	2.48 (0.89, 7.88)	0.06
Febrero	20	310	6.45	3.75 (1.45, 11.41)	0.002
Marzo	14	392	3.57	2.07 (0.74, 6.59)	0.13
Abril	12	368	3.26	1.89 (0.65, 6.15)	0.20
Mayo	15	347	4.32	2.51 (0.92, 7.90)	0.05
Junio	6	349	1.72	1.00	

Tabla 2: Incidencia de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes que son hospitalizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán desde diciembre 2006- junio 2007

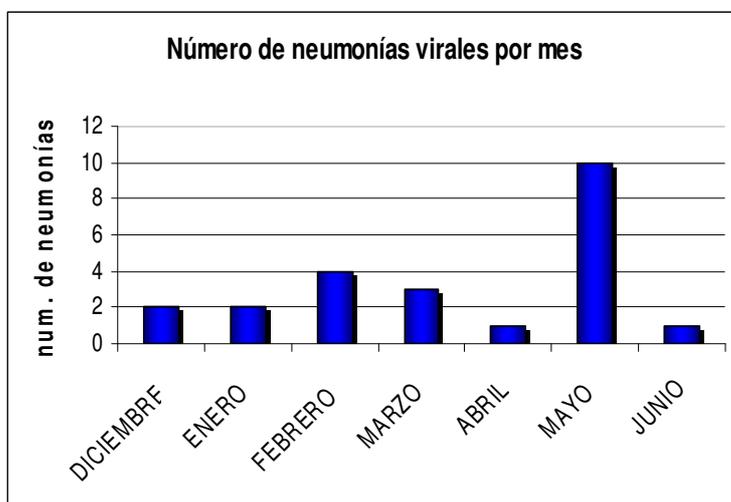


Figura 4: Número de Pacientes con diagnóstico de Neumonía adquirida en la comunidad que fueron hospitalizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán desde diciembre 2006- junio 2007, a los cuales se les detectó algún virus respiratorio en exudado nasal.

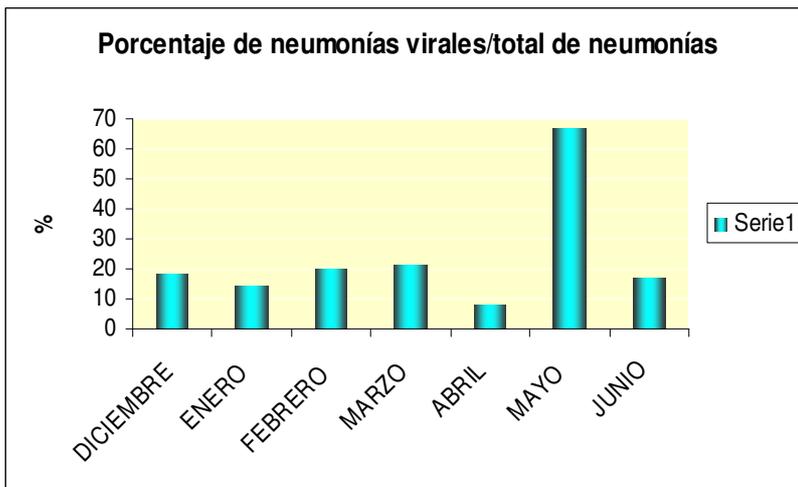


Figura 5: Número de Pacientes con diagnóstico de Neumonía adquirida en la comunidad que fueron hospitalizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán a los cuales se les detectó algún virus respiratorio en exudado nasal desde diciembre 2006- junio 2007.

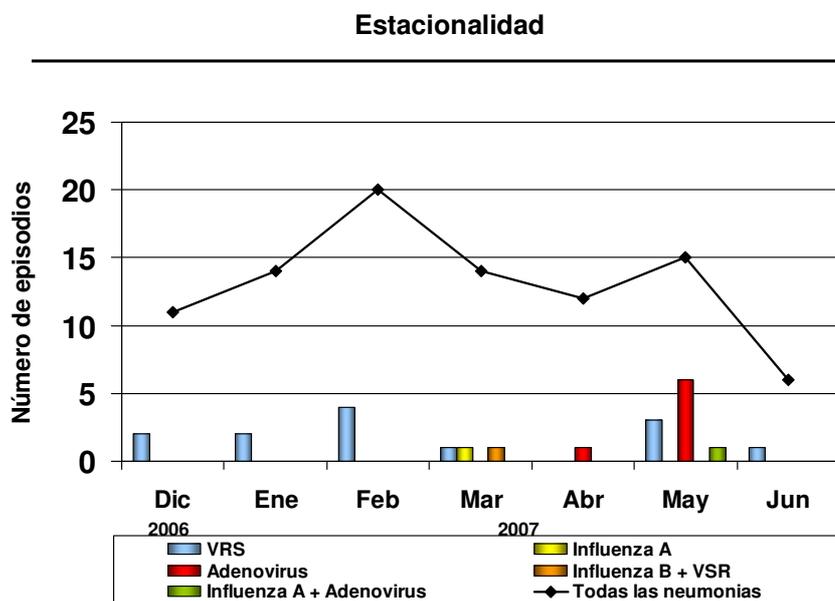


Figura 6: Patrón estacional de virus respiratorios en pacientes que son hospitalizados con diagnóstico de Neumonía adquirida en la comunidad en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán desde diciembre 2006- junio 2007.

Probabilidad de permanecer hospitalizado en el INCMNSZ por una neumonía adquirida en la comunidad

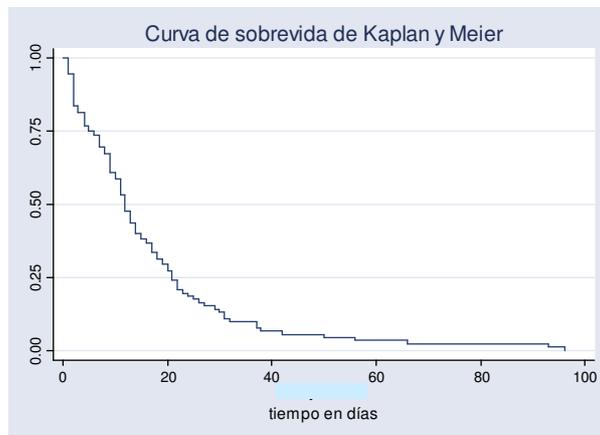


Tabla 3: Posibilidad de permanecer hospitalizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de acuerdo a Curva de Kaplan y Meier

Neumonía adquirida en la comunidad de etiología viral

Número de pacientes con neumonía de etiología viral: **23 (25%)**
 Número de pacientes con neumonía por otras causas: **69 (75%)**

Virus identificado	número	porcentaje
Virus respiratorio sincicial	14	56 %
Virus Influenza: A	2	8 %
B	1	4 %
Virus Parainfluenza (1, 2, 3)	0	
Adenovirus	8	32 %
Algunas infecciones fueron mixtas:		17 %
Influenza A + adenovirus + <i>P aeruginosa</i>	1	
Influenza B + virus respiratorio sincicial	1	
Adenovirus + <i>S aureus</i>	1	
Virus respiratorio sincicial + <i>A. Baumannii</i>	1	

Tabla 4: Virus respiratorios identificados en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que son hospitalizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán desde diciembre 2006- junio 2007

Características sociodemográficas de los sujetos en estudio

Característica	Pacientes con neumonía por etiología viral	Pacientes con neumonía por otra causa	Valor de P
Edad (Media ± DE)	59.3 ± 15.9	57.8 ± 19.6	0.73*
Género (n[%]):			0.46†
Femenino	15 (65)	39 (57)	
Masculino	8 (35)	30 (43)	
Hacinamiento* (n[%]):			0.68†
Si	3 (13)	6 (9)	
No	20 (87)	63 (91)	
Convive con niños ≤5 años (n[%]):			0.21†
Si	6 (26)	28 (41)	
No	17 (73)	41 (59)	
Número de niños (Mediana y rango)	1.5 (1, 3)	2 (1, 4)	
Animales en casa (n[%]):			0.71†
No	11 (48)	36 (52)	
Si	12 (52)	33 (48)	
Tipo de animal:			
Perro	10	20	
Gato	2	9	
Pájaro	3	7	
Aves de corral	0	2	
Cerdos	0	0	
Otros	2	1	

*Hacinamiento = 3 personas o mas durmiendo el mismo cuarto

† Prueba de t de student o Mann-Withney; † Prueba de Xi cuadrada o Exacta de Fisher

Antecedentes no patológicos de los sujetos en estudio

Característica	Pacientes con neumonía por etiología viral	Pacientes con neumonía por otra causa	Valor de P
Tabaquismo (n[%]):			0.57
Si	4 (17)	17 (25)	
No	19 (83)	52 (75)	
Alcoholismo*:			0.19
Si (n[%])	0	7 (10)	
No (n[%])	23 (100)	62 (90)	
Uso de drogas ilícitas (n[%]):			0.20
No	22 (96)	69 (100)	
Si	1 (4)	0	
Vacunación contra neumococo en los últimos 5 años (n[%]):			1.00
Si	9 (39)	27 (39)	
No	14 (61)	42 (61)	
Vacunación contra influenza en el último año (n[%]):			0.45
Si	10 (43)	24 (35)	
No	13 (57)	45 (65)	

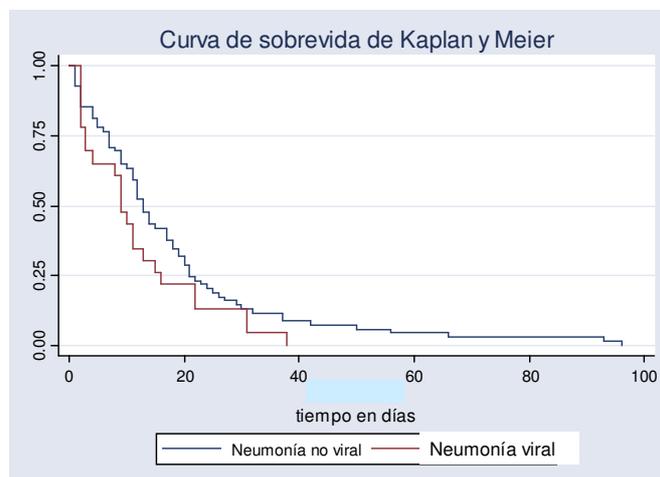
*Alcoholismo = más de 8 cervezas o 4 copas de tequila, aguardiente, whisky, etc. en un día más de 2 días a la semana

Tablas 5 y 6: Características sociodemográficas de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que son hospitalizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán desde diciembre 2006- junio 2007

Característica	Pacientes con neumonía por etiología viral	Pacientes con neumonía por otra causa	Valor de P
Diabetes Mellitus (n[%])			
Si	11 (48)	23 (33)	0.21
No	12 (52)	46 (67)	
SIDA (n[%]):			
No	21 (91)	60 (87)	0.57 →0.09
Si → CD4 (Media ± DE)	2 (9) → 472 ± 156	9 (13) → 215 ± 213	
Cirrosis hepática (n[%]):			
Si	1 (4)	5 (7)	1.00
No	22 (96)	64 (93)	
EPOC (n[%]):			
Si	3 (13)	8 (12)	1.00
No	20 (87)	61 (88)	
Postansplante (n[%]):			
No	21 (91)	63 (91)	1.00
Si	2 (9)	6 (9)	
Años desde el último trasplante: (Mediana y rango)	60 (0, 120)	12 (0, 72)	0.59
Uso de esteroides (n[%]):*			
Si	6 (26)	17 (25)	0.88
No	17 (74)	52 (75)	
Uso de antibióticos previos (n[%]):			
Si	0	2 (3)	0.41
No	22 (100)	67 (97)	

Tabla 7: Antecedentes personales patológicos de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que son hospitalizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán desde diciembre 2006- junio 2007

Número de días para la resolución del cuadro de neumonía para etiología viral y otro tipo de etiología



Prueba de Log-rank = 0.13

Tabla 8: Número de días para la resolución del cuadro de neumonía para etiología viral y otro tipo de etiología de acuerdo a curva de sobrevivencia de Kaplan y Meier, en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que son hospitalizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán desde diciembre 2006- junio 2007

Tabla 9:

	Con aislamiento viral	Sin aislamiento viral	P
Ceftriaxona con claritromicina	18	49	0.499
Vancomicina	0	17	0.005
Piperacilina con tazobactam	1	2	1.000
Carbapenémicos	0	1	1.000
Cefalosporinas antipseudomona	1	12	0.173
Trimetoprim con sulfametoxasol	0	8	0.194
Quinolonas	1	2	1.000
Aminoglucósidos	0	6	0.331
Otros	23	69	0.405

Tabla 10:

	Con aislamiento viral (%)	Sin aislamiento viral (%)	p
Ninguno	3 (13)	0	0.41
1	3 (13)	4 (5.8)	0.36
2	17 (74)	45 (65.2)	0.44
3	0	16 (23.2)	.006
4	0	3 (4.3)	0.41
5	0	1 (1.4)	0.75
Total	23 (100%)	69 (100)	
Media (± 2 DE)	1.8 (2)	2.3 (0.713)	0.25

Tablas 9 y 10: Antibióticos administrados al ingreso en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que son hospitalizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán desde diciembre 2006- junio 2007 separados de acuerdo al tipo de antibiótico (tabla 8) y al número de antibióticos utilizados (Tabla 9)

Resultados microbiológicos

	Sin aislamiento viral (%)	Con aislamiento viral(%)	P
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3 (6.3)	0	NS
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (2.1)	1 (7.6)	NS
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (2.1)	0	NS
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (4.2)	0	NS
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (2.1)	1 (7.6)	NS
Otros	2 (4.2)	1 (7.6)	NS
Total	10 (7.6)	3 (23)	NS

Tabla 11: Resultados microbiológicos en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que son hospitalizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán desde diciembre 2006- junio 2007

Diabetes mellitus			
-------------------	--	--	--

DATOS AL INGRESO

	FECHA DE INGRESO A URGENCIAS							
	NOMBRE COMPLETO							
	TELÉFONO (CON LADA SI NO ES DEL D.F.)							
	Registro							
	Fecha de nacimiento dia/mes/año / /							
	←Edad (mujer restar 10)							
		Si	No					
30	Enfermedad neoplásica			Órgano	Fecha de dx (dd/mm/aa)	En tratamiento		
						Si	No	
						Si	No	
						Si	No	
10	Insuficiencia cardiaca congestiva							
10	Enfermedad cerebrovascular							
10	Enfermedad renal			Creatinina (mg/dl)	Diálisis		Hemodiálisis	
					Si	No	Si	No
20	Enfermedad hepática							
20	Estado mental alterado							
10	pulso mayor de 125 x min							
20	FR ≥ 30 x min							
20	TAS <90							
15	Temp ≤ 35°C o ≥ 40°C							
10	Residente de asilo							
30	pH arterial <7.35			Valor de pH				
20	BUN ≥ 30 mg/dl			Valor de BUN				
20	Na <130			Valor de Na				
10	Glu ≥ 250 mg/dl			Valor de glu				
10	Hematocrito < 30%			Valor de hematocrito				
10	Presión parcial de O2 arterial < 60 mm Hg o SO ₂ <90 por pulsooximetría			Valor de pO ₂				
10	Derrame pleural							
	←PORT ≤70=II 71-90= III 91-130= IV >130= V							
	Estornudos, rinorrea o epífora en los últimos 15 días							

Si No

Diabetes mellitus							
EPOC							
Cirrosis hepática							
Uso de esteroides*							
Uso de otro inmunosupresor			Ciclofosfamida	Azatioprina	Methotrexate	Leflunomida	Otro (especificar)
Postransplante			Médula ósea	Renal	Hepático	Cardíaco	otro
(Años desde el último trasplante)							
SIDA			CD4				
ALCOHOLISMO (mas de 8 cervezas o 4 copas de tequila, aguardiente, güisqui etc, en un día mas de 2 días a la semana)							
USO DE DROGAS ILÍCITAS			Marihuana	Cocaína	Heroína	Cemento	Otra (enunciar)

*dosis mayor de 15 mg por mas de 2 meses

OTROS EXAMENES DE LABORATORIO

Hb		Plaquetas totales	
Leucocitos totales		Neutrofilos totales	

ÍNDICE TABÁQUICO

--	--

Número de personas que duermen en el mismo cuarto del paciente

--	--

Si No

Vive con niños \leq 5 años		# de niños				
Cuenta con animales en casa o patio (describir cuáles y cuántos)		Tipo de animal				
		# de animales				
Vacunación vs neumococo en los últimos 5 años		Con documentación	Sin documentación			
Vacunación vs influenza en el último año		Con documentación	Sin documentación			
Tos						
Expectoración		Purulenta	Hialina	Vómica	Hemoptoica	Sangre fresca
Patrón radiológico inicial (Rx)		Alveolar	Reticular	Cavernas	Derrame o empiema	Ninguno
Patrón radiológico inicial		Alveolar	Reticular	Cavernas	Derrame o empiema	Ninguno

(TAC)						
Hospitalización < 1 mes						
Uso de antibióticos previos						
ANTIBIÓTICO ADMINISTRADO PREVIO AL INGRESO (NOMBRE GENÉRICO)	Dosis	Intervalo Hs	#Días	Vía		

Tiempo de evolución del cuadro (días)	≤1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	≥10
---------------------------------------	----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----

TRATAMIENTO HOSPITALARIO Y EVOLUCIÓN

Horas desde el ingreso hasta el inicio de antibióticos	
--	--

ANTIBIÓTICO ADMINISTRADO AL INGRESO (NOMBRE GENÉRICO)	Dosis	Fecha de inicio	Intervalo Hs	#Días de administración	Vía

EVOLUCIÓN

	Si	No	fecha
Requirió Intubación orotraqueal			
Requirió Ventilación mecánica no invasiva			
Traslado a Unidad de cuidados intensivos			
Se complicó con neumonía intrahospitalaria			
OTRA complicación (anotar)			
Ninguna complicación			

Fecha de defervescencia (en que dejó de tener fiebre) dd/mm/aa _____ / ____ / ____

SI NO

Muerte atribuible a neumonía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
------------------------------	--------------------------	--------------------------

CAUSA DIRECTA DE LA MUERTE

HALLAZGOS MICROBIOLÓGICOS

Especimen	Fecha de toma de muestras	Microorganismo aislado				
Espúto						
Exudado nasal						
Hemocultivos						
Otros						

ANTIGENOS EN ORINA

	FECHA	POSITIVO	NEGATIVO
Antígeno de Legionella			
Antígeno de neumococo			

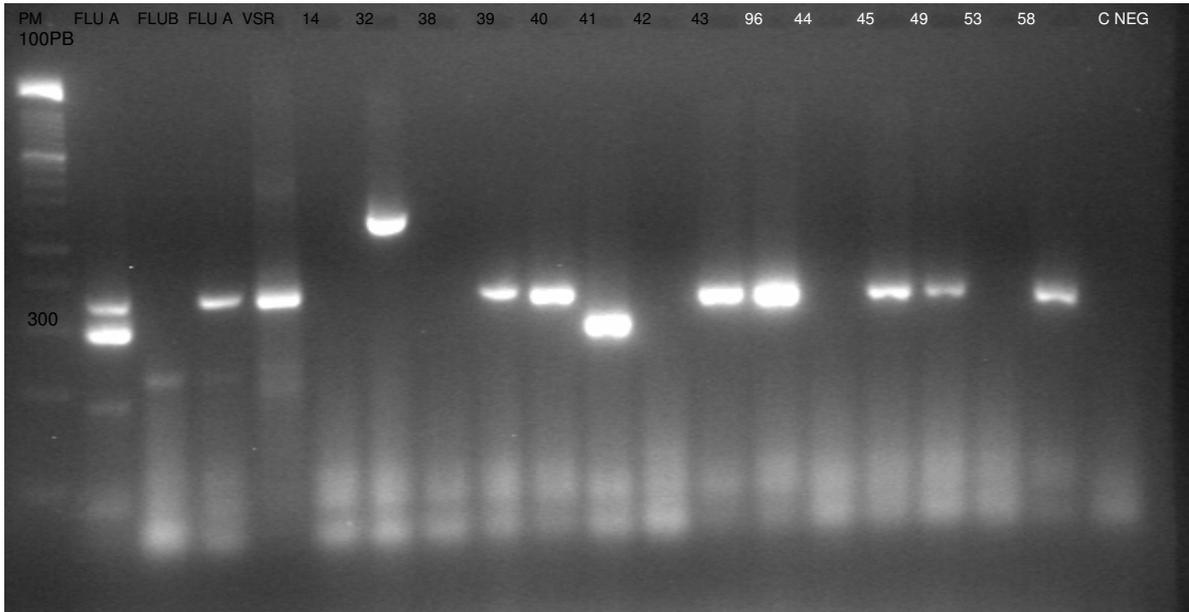


Figura 7: Electroforesis en gel de virus de influenza y virus sincial respiratorio; FLU A= Virus de influenza V, FLU B= virus de influenza B, VSR= virus sincial respiratorio; 14, 32, 38-43, 96, 44, 45, 49, 53: muestras clínicas; CNEG: control negativo

