



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS
DE LA INFECCIÓN POR VIRUS SINCITAL
RESPIRATORIO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE ALTA
ESPECIALIDAD**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. JUAN PABLO RODRÍGUEZ AUAD

DIRECTORES DE TESIS

**Dr. Jesús Casasola Flores
Dra. Margarita Nava Frías
Dr. José Arellano Galindo**



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

Febrero 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS
DE LA INFECCIÓN POR VIRUS SINCITAL
RESPIRATORIO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE ALTA
ESPECIALIDAD**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. JUAN PABLO RODRÍGUEZ AUAD



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

Dr. Jesús Casasola Flores
Tutor

MÉXICO, D. F.

Febrero 2010

Dedicatoria

A quien más que a mis padres (Julio Gastón y María Elena) que desde que me pensaron existí, dándome la vida, la formación espiritual, moral...gracias al fruto de su amor. Gracias a ellos que me enseñaron a caminar por la vida, a apuntar a las estrellas, con los pies sobre la tierra y la mirada hacia Dios. Gracias por sus sacrificios, sus desvelos, su desgaste, sus años invertidos no remunerados y dados sólo por amor, queridos padres su esfuerzo no fue en vano, los frutos recién se empiezan a recoger...

A mis hermanas (Tania y Karina) que fueron el molde de mi formación, la guía, el ejemplo, el apoyo en todo momento, por confiar en mí, por sus alegrías, sus lágrimas, su siempre sí.

A mi hermano (Gastón), sangre de mi sangre, nudo de mi nudo, fruto del mismo árbol, por haberme enseñado el silencio, las esperanzas y promesas de Dios. De estos en especial a mi madre y hermano que aunque lejos son los que sentí más cerca en todos estos años, siendo testigos fieles de lo que cultivé.

A padre Manfredo por ser el primer amigo que conocí en tierra extranjera, amigo tan cercano y querido, por su apoyo desinteresado, por enseñarme con su vida el fiel testimonio del amor a Dios y al hermano-amigo.

A tanta gente que conocí en esta tierra, quienes me apoyaron en todos los sentidos, a ellos muchas gracias porque su apoyo fue oro para mí.

A mis queridos amigos por hacerme sentir como en casa, a mis profesores que me enseñaron mucho más de lo que se puedan imaginar.

Al "HIM", hospital de mi formación, mi escuela-hogar por tantos años, en sus paredes se encierra gran parte de mi vida, y se quedará siempre en él mi corazón.

A los niños que Dios puso en mis manos, por enseñarme que la vida está en ellos, y que la bata blanca no existe. A ellos por llamarme "doctor" y hacerme sentir como tal. Sólo por ellos comprendo ahora que siempre se puede dar más y que nunca algo es suficiente.

Es tanta la gente que hay que agradecer y recordar...

Finalmente a quien hace que todo esto tenga sentido y que pongo al final porque siempre todo lo que uno escribe antes está lleno de Él, gracias Señor por haberme acompañado, encaminado, dado ánimo y fuerzas. Todo al final fue, es y será por Él.

ÍNDICE	PÁGINA
Antecedentes	2
Marco teórico	4
Planteamiento del problema.....	13
Justificación.....	14
Objetivo	15
Material y métodos	16
Criterios de inclusión, eliminación.....	16
Variables.....	16
Metodología.....	18
Resultados.....	19
Tablas y Figuras.....	22
Discusión.....	28
Conclusiones.....	30
Anexos.....	33
Referencias bibliográficas.....	34
Cronograma de actividades.....	38

ANTECEDENTES

Las infecciones respiratorias agudas son el principal motivo de consulta externa, siendo las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) la causa más frecuente de hospitalización, en los niños menores de 5 años, especialmente en los menores de dos años de edad¹⁻³. Son causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo, sobre todo en lactantes y niños pequeños. La etiología más importante de las IRAB del lactante son los virus respiratorios y de ellos el virus respiratorio sincicial (VSR) ocupa el primer lugar. El VSR provoca epidemias anuales en invierno y principios de la primavera, ocasionando desde infecciones subclínicas hasta defunciones. Es responsable del 50-80% de las hospitalizaciones por infección respiratorias bajas⁸. La importancia del VSR como causa de hospitalización de lactantes en el primer año de vida es grande, ya que se considera como una de las primeras causas de hospitalización en niños menores de 12 meses¹⁴, en Estados Unidos se hospitalizan cada año 75.000 a 125.000 niños por bronquiolitis o neumonía causada por el VSR¹⁻³.

Prácticamente todas las personas han tenido infección por este agente durante sus primeros dos años de vida⁵. La inmunidad no es completa y las reinfecciones son frecuentes¹³. Aunque esta infección ocurre generalmente durante los primeros años de vida, contribuye considerablemente en la exacerbación de infecciones del tracto respiratorio en edades posteriores³⁶.

El VSR es el agente que se recupera con mayor frecuencia de cuadros de bronquiolitis y neumonía en niños¹³. Algunas características demográficas como la edad, sexo y nivel socioeconómico parecen ser factores que influyen en la expresión de la enfermedad. El riesgo de adquirir infección del tracto respiratorio inferior en lactantes se ha asociado al hacinamiento, bajo nivel socioeconómico, días de estancia hospitalaria y exposición pasiva al humo del cigarrillo los primeros seis meses previo al inicio del brote estacional por VSR. Ciertas enfermedades ponen a los niños en riesgo de presentar complicaciones asociadas a la infección por VSR, causando morbilidad prolongada y secuelas¹⁵. Aquellos niños que con frecuencia requieren hospitalización son los que presentan las siguientes

condiciones: enfermedad pulmonar crónica, cardiopatía congénita, inmunocomprometidos, enfermedades crónicas como síndrome nefrótico entre otros³⁴. El VSR incrementa de manera importante la morbilidad y mortalidad de los pacientes inmunocomprometidos, especialmente en aquellos con inmunodeficiencias congénitas, como en los que reciben terapia inmunosupresora¹⁶.

Por las características del VSR, este se convierte en un frecuente y potencialmente peligroso agente de infecciones nosocomiales, las cuales muchas veces no son reconocidas.

Las infecciones nosocomiales adquiridas por lactantes y pacientes mayores con alguna patología de base, especialmente con condiciones de inmunocompromiso, casi siempre presentan cuadros sintomáticos que van desde enfermedad febril de vías aéreas superiores a cuadros graves de vías aéreas inferiores y muerte³⁶.

En México, algunos estudios demuestran la importancia de la frecuencia de la infección por VSR en pacientes pediátricos²⁶. Sin embargo no contamos con un sistema de notificación epidemiológica que permita conocer la carga de la enfermedad y sus características epidemiológicas en el país.

MARCO TEÓRICO

Virus sincicial respiratorio

El VSR fue descubierto en 1956 por Morris y colaboradores, al aislarlo de uno de catorce chimpancés con cuadro gripal. Ellos llamaron a este agente *chimpanzee coryza agent* (CCA). Se sospechó que este virus infectaba a los humanos al identificarse anticuerpos contra el CCA en trabajadores del laboratorio, Chanock y colegas confirmaron que el agente causaba enfermedad respiratoria en humanos al aislarlo en niños y siendo indistinguible con el CCA. Este agente fue recuperado a partir de un exudado faríngeo de un niño con bronconeumonía (cepa Long) y de un niño con laringotraqueobronquitis (cepa Snyder). Chanock y Finberg detectaron la elevación de los anticuerpos específicos neutralizantes contra el CCA en niños con cuadros respiratorios. El hecho de llamar a este virus *chimpanzee coryza agent* se volvió evidentemente inapropiado y fue renombrado como virus sincicial respiratorio (VSR), término que denota sus características clínicas y de laboratorio. Múltiples estudios posteriores siguieron demostrando que el VSR es el principal agente causante de brotes de enfermedad de vías respiratorias en lactantes^{33,36}.

El VSR pertenece a la familia de los Paramixovirus y subfamilia *Pneumoviridae*, que comprende dos géneros, *Pneumovirus* que contiene al VSR y *Metaneumovirus*^{17,30}.

El VSR es un virus ARN envuelto que mide de 120 a 300nm, con un genoma no segmentado, de cadena sencilla y sentido negativo, carece de hemaglutinina y neuraminidasa. Se clasifica en 2 grupos antigénicos A y B, y cada grupo en varios genotipos según las características de la glicoproteína G. Se encuentra rodeado de proteínas virales que conforman la nucleocápside. La envoltura viral consiste en una bicapa lipídica derivada de la membrana plasmática de la célula huésped. Tiene la apariencia de un cardo con presencia de glicoproteínas transmembrana de superficie de 11 a 12nm de largo y 6 a 10nm de separación^{36,33}. Ha sido descrita la secuencia genética completa de la cepa A2. El RNA viral consiste en 15 222 nucleótidos que son transcritos en 10 ARNs mensajeros poliadenilatados

monocistronicos, cada uno de los cuales codifica para una proteína mayor, excepto por el ARNm M2 que posee dos marcos de lectura que codifica para dos proteínas separadas (M2-1 y M2-2). Tres de las proteínas (N, P y L) están asociadas con la nucleocápside, de las cinco proteínas asociadas a la envoltura, tres (F, G y SH) son proteínas de superficie transmembrana glicosiladas mientras que M y M2 son proteínas de la matriz no glicosiladas. Dos proteínas, NS1 y NS2 son proteínas no estructurales del virión. Las dos proteínas glicosiladas de superficie, proteína F y G son importantes en la infectividad y patogénesis del virus^{18, 20, 22,30}.

La proteína F o de fusión, comparte una estructura similar a la proteína de fusión de los virus de para influenza. La proteína F inicia la penetración del virus por fusión de este con la membrana celular promoviendo la diseminación del virus a otras células no infectadas produciendo como resultado la formación de sincitios. Sin embargo la fusión eficiente requiere la coexpresión de las tres glicoproteínas de superficie (F, G y SH). De estas la glicoproteína G es la más grande y es la que inicia la adhesión del virus a la célula huésped^{19,21}.

El VSR crece bien en varias líneas celulares de animales y humanas. Para aislamiento primario se prefieren células HEp-2 de epitelio de carcinoma laríngeo, células HeLa del tejido epitelial del adenocarcinoma cervical y células A549 de las células tipo II de epitelio alveolar de carcinoma de pulmón³⁰.

Gracias a la producción de anticuerpos monoclonales se detectaron grandes diferencias entre las cepas lo que permitió el aislamiento y posterior división en dos grupos de VSR, (A y B); y estos en subtipos dentro de cada grupo. El grupo A es representado por la cepa A2 y el grupo B por la cepa 18 537^{21,32}.

Cepas de ambos grupos circulan simultáneamente durante los brotes estacionales, pero la proporción de grupos A y B varía, al igual que los subtipos^{21,33}.

La importancia clínica y epidemiológica de las diferentes cepas aún no se ha determinado, se considera que existen diferencias antigénicas entre ellas que confieren a algunas mayor virulencia.

Epidemiología

Los humanos son la única fuente de infección. La transmisión es por contacto directo o cercano con secreciones respiratorias contaminadas (gotas, fómites), puede persistir en superficies por horas y media hora o más en las manos. El VSR es un virus ubicuo que se encuentra en diferentes climas y regiones²³. Se caracteriza por presentar brotes estacionales que en EEUU ocurren sobre todo en invierno y primavera con duración aproximada de 20 o más semanas. En climas templados se han descrito picos bianuales; y en climas cálidos los brotes pueden ser más prolongados con picos menos pronunciados³⁶.

La asociación de la infección por VSR con la estación fría ha sido demostrada en regiones con clima templado y en regiones tropicales puede o no estar asociada a la época de lluvias. Sin embargo en diferentes regiones del mundo la estacionalidad del VSR varía según clima y región, como lo demuestran los estudios realizados en Brasil y Taiwan⁴. En Europa dicha infección suele aparecer de otoño a primavera⁹.

En los países desarrollados, el virus sincicial respiratorio (VSR) es la causa más frecuente de infecciones respiratorias agudas (IRA) en los lactantes y niños pequeños, ocasiona formas de IRAB (bronquiolitis o neumonía) en el 30% de los casos, 1 a 3% de los niños requiere internación y aproximadamente el 0,3% fallece³⁷. El 95% de los niños ha sido infectado por este virus a los dos años. Durante el periodo pico de una epidemia, el VSR se puede aislar hasta en un 89% de los lactantes internados en el hospital con un cuadro de vías respiratorias inferiores. En contraste, rara vez se aísla en niños sin sintomatología respiratoria. El riesgo de hospitalización debida a infección por VSR es mayor en durante el primer año de vida de pacientes que cursan con enfermedad pulmonar crónica (388 por 1.000 niños), seguidos por aquellos con cardiopatías congénitas (97 por 1.000 niños), en comparación con niños sanos nacidos a término (30 por 1.000 niños)^{36,24}.

La transmisión de VSR en el ambiente hospitalario puede ser por auto inoculación con secreciones contaminadas del propio personal de salud o de los pacientes; el fortalecimiento de las políticas para el control de las infecciones nosocomiales

disminuye el riesgo de transmisión. El periodo de incubación varía de 2 a 8 días, el sitio de ingreso del virus es generalmente a través de la nariz y los ojos, siendo la boca un sitio de entrada poco frecuente.

El periodo de excreción del virus es de 3 a 8 días, pero este puede ser mayor en pacientes inmunocomprometidos, en quienes puede prolongarse por 3 a 4 semanas³⁸.

Patogénesis

La infección por VSR se confina a las vías respiratorias y la diseminación del virus suele ocurrir durante la infección primaria desde las vías aéreas superiores hacia las inferiores^{32,33,36}. El VSR se replica en el epitelio nasofaríngeo y al cabo de tres días se propaga al tracto respiratorio inferior, la respuesta inflamatoria en la bronquiolitis, se caracteriza por necrosis y desprendimiento del epitelio que reviste los bronquiolos pequeños, edema, secreción de moco aumentada y obstrucción de las vías aéreas terminales. Las manifestaciones clínicas principales de la bronquiolitis son: sibilancias, hiperinflación alveolar y atelectasia^{12, 39}.

Alrededor del 50% de los niños hospitalizados presentan episodios subsecuentes de sibilancias, con reclutamiento de linfocitos TH-2, eosinófilos y la liberación de mediadores solubles tales como histamina, kininas y leucotrienos. Las sibilancias intensas se han correlacionado con niveles altos de anticuerpos de la clase IgE y la liberación de células y mediadores de la inflamación que, suelen afectar también las vías neurales con hiperreactividad bronquial, tan característica de la bronquiolitis viral³⁹.

Entre el 25-40% de los niños infectados por VRS hay progresión de la infección hacia el tracto respiratorio inferior produciendo bronquiolitis y/o neumonía^{6, 7}.

Los pacientes con neumonía presentan un infiltrado intersticial de células mononucleares que se puede acompañar con edema y aéreas necróticas^{32,36}.

La inmunidad natural adquirida a la infección por VSR es incompleta, variable y transitoria. Infecciones repetidas son comunes, pero enfermedad grave raramente ocurre después de la infección primaria^{25,33}.

Manifestaciones clínicas

La infección primaria se manifiesta como una enfermedad aguda de las vías respiratorias en todos los grupos de edad. En lactantes y niños pequeños se manifiesta como neumonía, bronquiolitis, traqueo bronquitis o cuadro de vías respiratorias superiores, las cuales se acompañan comúnmente de fiebre y otitis media^{26,36,30}. Muy ocasionalmente la primera infección cursa de manera asintomática. El riesgo de presentar infección de vías aéreas inferiores es alto durante la primoinfección²⁸. Las formas más graves de la enfermedad se observan en niños menores de 6 meses y en aquellos con historia de prematuridad, cardiopatías congénitas, enfermedad pulmonar crónica o inmunodeficiencias. La enfermedad respiratoria de las vías inferiores, generalmente es precedida de un cuadro de vía aéreas superiores que se acompaña de congestión nasal y tos. La fiebre de bajo grado, con duración de 2 a 4 días, ocurre en la gran mayoría de los niños al inicio de la enfermedad. Usualmente después de un periodo de sintomatología de vías aéreas superiores, se presenta disnea, aumento de la frecuencia respiratoria y retracciones de músculos intercostales. En la auscultación se puede escuchar crepitantes y/o sibilancias. En niños previamente sanos la letalidad suele ser baja (0.1%), sin embargo esta puede variar considerablemente dependiendo de la cepa viral como de las características propias de cada paciente^{11, 33,36}.

Los cuadros de neumonía y bronquiolitis suelen ser difíciles de diferenciar y muchos niños pueden presentar un cuadro intermedio entre el uno y el otro. La presencia de sibilancias, estertores gruesos e infiltrados en la radiografía se puede encontrar en ambos síndromes³². En la bronquiolitis el infiltrado es debido a atelectasias, sin embargo este no se puede diferenciar de la sombra inflamatoria observada en la neumonía. La presencia de hipoxemia es común en niños hospitalizados y resulta del compromiso difuso del parénquima pulmonar. En un bajo porcentaje de niños hospitalizados, la hipoventilación alveolar y la hipercapnia progresiva requieren ventilación mecánica. En la gran mayoría de los lactantes la enfermedad dura de 7 a 21 días^{36,31}.

La radiografía de tórax puede presentar una variedad de hallazgos como áreas de infiltrado intersticial e hiperinsuflación. Estas anomalías pueden ser mínimas a pesar de la gravedad de la enfermedad. La hiperaereación suele ser especialmente indicativo de infección por VSR, presentándose hasta en 50% de los niños hospitalizados. Imágenes de consolidación acompañadas por atelectasia se ha observado en un 20% a 25% de los casos. La infección por VSR que se presenta después del primer o segundo año de vida, representa generalmente reinfección³⁶.

Infección nosocomial

El VSR produce brotes cada año tanto en niños como en adultos hospitalizados, incluyendo al personal médico¹⁴. La infección por VSR es generalmente introducida a las salas de hospitalización por el personal médico o los visitantes, quienes cursan con infección comunitaria leve o no reconocible. Una vez introducida, la diseminación de la infección puede ser rápida y difícil de controlar, y la morbilidad como la mortalidad pueden ser apreciables³⁶. Además, la diseminación del virus es facilitada por el número de lactantes admitidos durante un brote, los niños pequeños tienden a eliminar títulos elevados de virus por periodos prolongados. La introducción de la infección a una sala de hospitalización es casi inevitable, y los sujetos susceptibles están siempre presentes, pudiendo ocasionar infecciones fatales sobre todo en pacientes con enfermedad de base^{36,29}.

Tanto el personal de salud como los visitantes juegan un rol importante en la introducción y la diseminación del virus. Por ejemplo, el VSR en las secreciones de lactantes con infección puede sobrevivir por más de 24 horas y en la bata médica, papel, tejidos y piel entre 15 a 60 minutos. Según estudios realizados por Aldao y cols., se ha visto que el contacto directo con secreciones infecciosas por fómites es más importante para la diseminación del virus que las partículas pequeñas de aerosol³².

Niños con enfermedades de base

Aproximadamente tres cuartas partes de los niños con infección por VSR tienen alguna condición patológica de base con una mortalidad estimada de 3% a 4 %.

La prematuridad asociada o no a enfermedad crónica pulmonar, es el factor de riesgo más frecuentemente identificado^{29,32,33}. El riesgo de hospitalización en lactantes cuya edad gestacional es menor a 36 semanas es de aproximadamente tres veces más que los niños nacidos a término y para los niños nacidos antes de las 32 semanas de gestación el riesgo se incrementa hasta siete veces más³⁶.

Aproximadamente 17% de los niños con enfermedad pulmonar crónica o broncodisplasia pulmonar requieren hospitalización durante sus primeros dos años de vida y tienen mayor riesgo de ingreso a la unidad de cuidados intensivos por necesidad de ventilación mecánica. Por otro lado los niños con fibrosis quística son más vulnerables a la infección por VSR³³.

Aproximadamente un tercio a un cuarto de los niños con cardiopatía congénita requieren manejo intensivo y de estos un 20% requiere ventilación mecánica. El tipo de cardiopatía asociada a un peor pronóstico no se ha identificado con claridad, pero la hipertensión pulmonar que la acompaña incrementa el riesgo considerablemente. La mortalidad en estos niños es tres a cuatro veces más que en los niños sin patología de base, provocando un mayor compromiso cardiorrespiratorio, por un aumento de las resistencias pulmonares, incremento de la postcarga del ventrículo derecho y favoreciendo el corto circuito de derecha-izquierda en las cardiopatías con cortocircuitos, incrementando de esta manera la hipoxemia^{10, 34}.

Pacientes inmunocomprometidos

La infección por VSR en estos pacientes es similar clínicamente a la infección producida por otros agentes oportunistas lo que dificulta el diagnóstico etiológico en estos pacientes, ya que muchas veces no se sospecha la participación del VSR en estos casos. Frecuentemente, la infección inicia como un cuadro leve o poco florido. Cuando hay afección de las vías aéreas inferiores, los hallazgos en la radiografía de tórax son inespecíficos, estos pueden ir desde infiltrado intersticial,

con hiperinsuflación o condensación lobar, hasta infiltrado alveolar generalizado o incluso una imagen compatible con síndrome de dificultad respiratoria aguda. La hipoxemia acompaña con frecuencias estas presentaciones, progresando a un cuadro grave de vías respiratorias inferiores³⁵.

La confirmación de la infección por VSR en estos pacientes es también problemática, incluso cuando existe un marcado compromiso respiratorio, esto debido a que el VSR tiene bajos títulos de diseminación, por lo que el aislamiento del virus, así como la detección rápida de antígenos usando las secreciones de las vías aéreas superiores es un método poco sensible e inadecuado para el diagnóstico. Estas pruebas aplicadas en las secreciones de lavado broncoalveolar tienen mayor positividad.

Pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen también mayor morbilidad y mortalidad durante la infección por el VSR. La gravedad varía de acuerdo con la clasificación y gravedad de la infección por VIH, aunque la enfermedad en estos pacientes no suele ser tan grave como en los pacientes trasplantados y con inmunodeficiencias congénitas³⁵. Este tipo de pacientes eliminan el virus por periodos prolongados de tiempo.

Complicaciones

La apnea es una de las complicaciones más comunes de la infección por VSR en los lactantes menores hospitalizados con afección de las vías aéreas inferiores, y se observa en un 20% de los casos. Los pacientes con mayor riesgo para presentar apneas son los prematuros con una edad gestacional menor a las 32 semanas y aquellos con historia de apnea y prematuridad. De forma característica la apnea ocurre al inicio de la infección por VSR, y puede ser el signo inicial, previo a la aparición de los síntomas respiratorios³².

Los pacientes hospitalizados con infección por VSR reciben con frecuencia antibióticos, sin embargo un gran número de estudios muestran que la infección bacteriana secundaria es una complicación poco usual de la infección por el VSR. En un estudio prospectivo con 9 años de seguimiento a pacientes pediátricos con infección por VSR se identificó neumonía bacteriana secundaria en el 1% de los

casos¹². El tratamiento antibiótico de pacientes con infección por VSR sin coinfección bacteriana no ha mostrado mejorar el grado de recuperación de lactantes y ejerce presión selectiva sobre la flora normal. El manejo antibiótico debe reservarse para los casos donde se documente una complicación infecciosa bacteriana. Sin embargo en países en vías de desarrollo la infección bacteriana concurrente es mucho más frecuente y el retraso en el manejo antibiótico puede contribuir apreciablemente a la mortalidad por VSR³⁶.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de la infección por virus sincicial respiratorio en pacientes pediátricos atendidos en un hospital de alta especialidad durante el periodo 2003-2008?

JUSTIFICACIÓN

- En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, el VSR es el virus respiratorio que se identifica con mayor frecuencia, ocupando el primer lugar en las infecciones respiratorias bajas, sin embargo no se conocen las características clínicas y epidemiológicas de este virus en nuestros pacientes pediátricos. La diferencia que puede haber entre la población que asiste a centros de salud y la HIM puede ser la gravedad de las manifestaciones.
- Nuestro hospital brinda atención a pacientes con patologías complejas y muchos de ellos presentan algún grado de inmunocompromiso ya sea primario o secundario, no conocemos los factores de riesgo, el comportamiento ni la gravedad de la infección por VSR en este tipo de pacientes.
- El tener información sobre las características epidemiológicas de la infección por VSR, nos permitirá proponer medidas de prevención y control más adecuadas.

OBJETIVOS

Describir las características clínico epidemiológicas de la infección por VSR en pacientes pediátricos atendidos en un hospital de alta especialidad: edad, sexo, antecedentes perinatales, nivel socioeconómico, patología de base, internamiento previo, días de estancia hospitalaria, evolución, condiciones al egreso, distribución estacional y detectar factores de riesgo de morbimortalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Estudio de una serie de casos: retrolectivo, transversal, descriptivo.

Criterios de inclusión

Pacientes de 0 a 18 años atendidos en el HIMFG con prueba de inmunofluorescencia indirecta POSITIVA para VSR durante el periodo 2003-2008.

Criterios de eliminación

Pacientes con expediente clínico que carezca de información para las variables de estudio.

Clasificación de las variables

Variables independiente

Infección por VSR

Variable dependiente:

Patrón clínico y epidemiológico de los pacientes

Variables de estudio

a) Variables demográficas

- Edad
- Sexo
- Estado socioeconómico
- Lugar de procedencia

b) Variables clínicas

- Tos
- Polipnea
- Fiebre

- Sibilancias
- Dificultad respiratoria
- Gravedad
- Área de internamiento
- Patrón radiográfico
- Intubación
- Manejo en unidad de terapia intensiva
- Tratamiento con oxígeno

c) Variables asociadas

- Estación del año
- Comorbilidad
- Adquisición nosocomial

Definición operacional

a) Infección de vías aéreas superiores (IVAS): Rinitis, faringitis, otitis y laringotraqueitis fueron agrupados como cuadro de

b) Infección de vías aéreas inferiores (IVAI): cuadros de bronquiolitis y neumonía

METODOLOGÍA

Revisión de la literatura nacional, internacional y local.

Revisión de los registros de panel para virus respiratorios realizados en el Laboratorio de Virología durante el periodo de estudio señalado, se capturo la información referente a los registros de pacientes con muestras positivas por IFI para VSR.

Una vez con la información de los registros, se procedió a solicitar, revisar y capturar la información contenida en los expedientes de dichos pacientes para identificar las variables de estudio.

De los pacientes hospitalizados se obtuvo la siguiente información: nombre, edad, género, fecha, lugar donde la muestra fue obtenida, fecha de ingreso y egreso, lugar de procedencia, enfermedad de base, datos clínicos, diagnóstico clínico, duración de hospitalización, severidad del cuadro, así como si el cuadro fue o no fatal.

Las características clínicas incluyeron tos, rinorrea, sibilancias, broncoespasmo, dificultad respiratoria, presencia de crepitantes, estertores, hipoventilación, rudeza respiratoria, polipnea, apnea, cianosis, así como la presencia o ausencia de fiebre. (Anexo I).

Prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFI): Las muestras fueron procesadas para la detección del VSR con el kit de panel viral para virus respiratorios (Respiratory Panel Viral Screening and Identification Kit).

Los datos fueron analizados con el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 16.0 para obtener las frecuencias absolutas y para la comparación de las variables. Los valores de la media, desviación estándar, mediana y moda fueron obtenidos para la edad y la duración de la hospitalización. La prueba de chi-cuadrada (X^2) fue utilizada para la comparación de proporciones; el nivel de significancia fue establecido en 0.05 (5%).

RESULTADOS

El HIMFG es un Instituto Nacional de Salud, que brinda atención pública de alta especialidad, que atiende a pacientes pediátricos de 0 a 18 años residentes del Distrito Federal (D.F.) y del Estado de México principalmente, sin embargo por ser un Hospital de referencia nacional recibe a niños de todos los estados de la república mexicana. El hospital cuenta con 240 camas censables y 50 no censables, las cuales se encuentran ocupadas por pacientes con enfermedades complejas.

Durante el periodo de estudio, se procesaron 2 911 muestras de pacientes pediátricos de 0 a 18 años, donde 9,2% (269/2 911) fueron positivas para VSR por IFI. Se incluyeron en el estudio 154 muestras de pacientes cuyos expedientes contaban con la información completa, se eliminaron 115 expedientes por no contar con la información completa requerida para el estudio.

Referente a la procedencia de los pacientes el 57,8% (89/154) fueron del Estado de México, 25,3% (39/154) del Distrito Federal y el 16,9% (26/154) de otros estados de la república mexicana.

Las edades de los pacientes variaron desde recién nacidos hasta 180 meses (media de 23 meses, mediana de 9,5 meses, moda de 2 meses y desviación estándar de 38 meses). Aproximadamente el 78,5% (121/154) de los pacientes infectados con VSR fueron menores de 24 meses. En lo referente al sexo, el 50%(77/154) fueron mujeres y 50%(77/154) hombres. Relación hombre:mujer 1:1. El 51,2% (79/154) de las muestras procedieron del servicio de Urgencias, 3,8% (6/154) de la Unidad de Cuidados Intensivos (UTI) y 9% (14/154) de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). Los diagnósticos clínicos fueron: neumonía en 62,3% (96/154) de los casos, faringitis en 14,9% (23/154) y bronquiolitis en 12,3%(19/154), (Tabla 1.)

Los pacientes con infección por VSR adquirida en la comunidad fueron 64,3% (99/154), los cuales estuvieron hospitalizados de uno a 117 días (media 11 días, mediana 7 días, moda 1 días, y desviación estándar 15 días). De los pacientes hospitalizados, la estancia hospitalaria promedio fue menor a siete días en 46,5%

(46/99); de siete a 14 días en 28,3% (28/99) y más de 14 días en el 22,5% (25/99). De todos los pacientes hospitalizados fallecieron 11,6% (18/154), 9 de estos pacientes se asoció su muerte a la infección por el VSR. (Figura 5.)

En términos de la distribución anual del total de casos diagnosticados de infección por VSR, el 1% (3/269) ocurrieron durante el año 2003; 18,2% (49/269) en 2004; el 20,4% (55/269) en 2005; 8,6%(23/269) en 2006; 33,8% (91/269) en 2007, y 17,8% (48/269) en 2008 (Figura 1).

En relación a la estacionalidad 59,1% (91/154) de los casos se presentaron en Otoño, 26,6%(41/154) en Invierno, 2,0%(3/154) en Primavera y 12,3% (19/154) en Verano, (Figura 2). Durante los 6 años de estudio, el pico estacional de la infección por VSR fue durante los meses de octubre y noviembre. (Figura 7.)

Los casos adquiridos en la comunidad fueron 64,3% (99/154) en comparación al 35,7% (55/154) de los casos catalogados como de adquisición nosocomial. (Figura 3.)

De los pacientes con infección por VSR el 80,5% (124/154) tenían alguna patología de base, siendo la cardiopatía congénita la más frecuente con el 24,6% (38/154), seguida de los procesos neoplásicos con el 12,4% (19/154) principalmente. Esto se observa mejor reflejado en el grupo de 1 a 24 meses, como lo demuestra la Figura 6.

Un 10,5% fueron prematuros menores de 34 semanas de gestación; mientras que el 80,5% fueron recién nacidos de término y el restante 9,0% fueron pacientes con antecedente de nacimiento entre las 34 y 37 semanas de gestación. No hubo ningún paciente mayor o igual a 42 semanas de gestación. El peso promedio de todos estos pacientes al nacimiento fue de 2 870g, con rango de 890g a 4 050g.

En lo referente a los datos clínicos el 53,2% (82/154) presentaron fiebre (igual o mayor a 38°) al momento del diagnóstico, tos en el 78,6% (121/154), dificultad respiratoria en 42,8%(66/154) y rinorrea en 42,2% (65/154). Los hallazgos más frecuentes referidos al examen físico en los expedientes fueron “crepitantes pulmonares” en el 48,0% (74/154), estertores en 53,2% (82/154), sibilancias 25,9%(40/154). Cinco pacientes (3,2%) presentaron apnea al momento del diagnóstico.

El 68,2% (105/154) recibieron antibióticos a su ingreso al hospital, siendo los más utilizados cefuroxima (22,5%), ampicilina (20%) y cefotaxima más dicloxacilina (12,4%) por sospecha de neumonía de origen bacteriano.

En lo referente a los estudios de laboratorio, los hallazgos en la biometría hemática de estos pacientes fueron en promedio: leucocitos 12 975/ul, segmentados 42,67%, linfocitos 40,46%, bandas 4,4%, monocitos 5,9%, plaquetas 295 274/ul. De los pacientes que tenían radiografía de tórax (84/154), el 89,2% (75/84) presentaron alguna alteración, siendo el infiltrado intersticial el más frecuente en el 26,2% (22/84) de los casos, seguido por el infiltrado parahiliar e infiltrado mixto con 19,0% (16/84) y 15,5% (13/84) respectivamente; el resto de los pacientes presentaron datos de sobredistensión pulmonar, consolidación, infiltrado bibasal y atelectasias.

Por último en lo que se refiere a la gravedad del cuadro, de los 154 pacientes estudiados 25 (16,2%) requirieron ventilación mecánica. El 5,8% de estos (9/154) fallecieron como consecuencia de la infección por VSR; el 1,3% (2/154) de los pacientes no tenían antecedentes de patología de base. El promedio de edad de los pacientes fallecidos fue de 10 meses. Un tercio de los pacientes fallecidos eran pacientes con cardiopatía congénita, siendo en nuestro estudio la patología que se asoció a cuadros más frecuentes de infección por VSR, como a tiempo de hospitalización más prolongada como mayor requerimiento de ventilación mecánica. (Tablas 2 y 3.).

TABLAS Y FIGURAS

Distribución anual de casos de pacientes de 0-18 años con infección por VSR en el HIMFG

Figura 1.

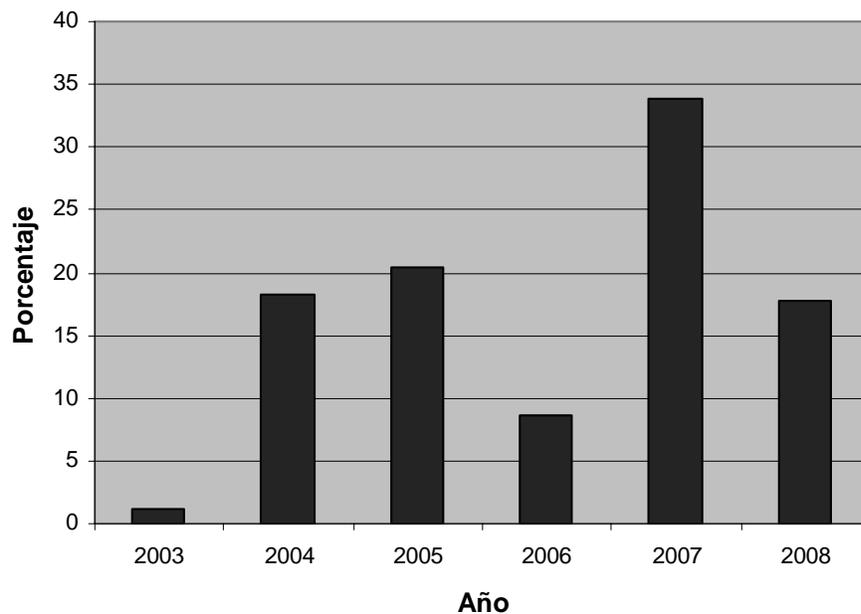


Figura 2.

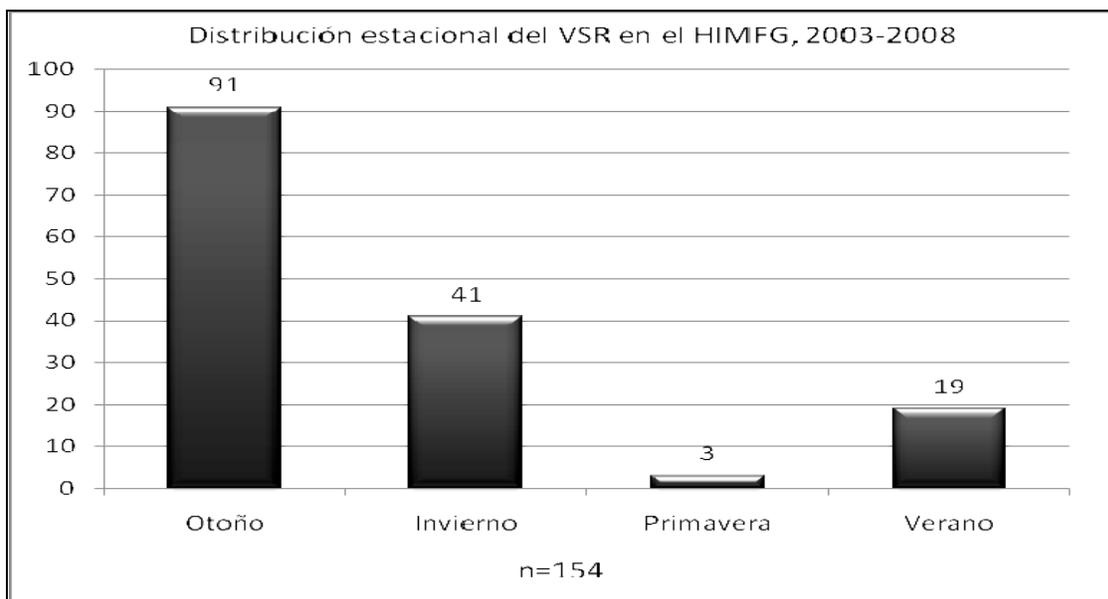


Figura 3.

Origen de infección en pacientes de 0 a 18 años con VSR, 2003-2008 (n=154)



TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VSR EN EL HIMFG, 2003-2008.

NEUMONÍA	96
FARINGITIS	23
BRONQUIOLITIS	19
NEUMONÍA ATÍPICA	8
RINITIS	4
OTITIS	4
LARINGOTRAQUEITIS	0
TOTAL	154

Figura 4.

Distribución por edad de pacientes con infección por VSR, 2003-2008

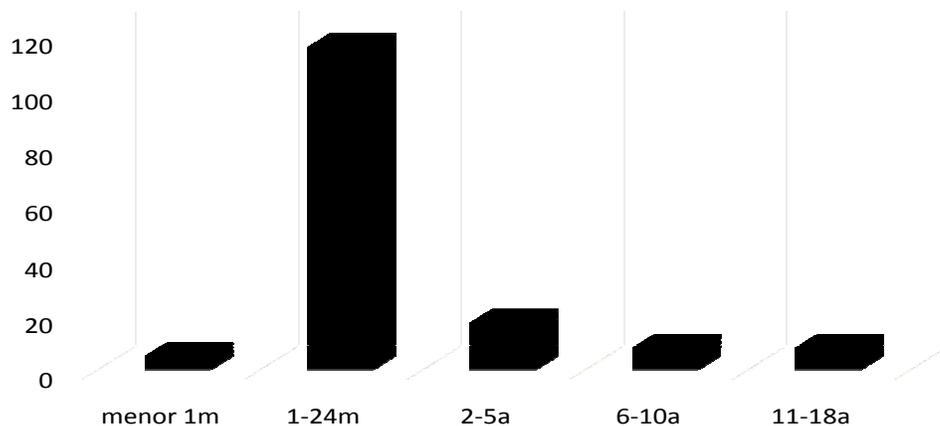


Tabla 2. Distribución de pacientes con cardiopatía y días de hospitalización

Cardiopatía	Estancia hospitalaria (días)		Total
	< 7 días	> 7 días	
SI	11	30	41
NO	37	21	58
Total	48	51	99

X^2 Pearson = 13,13. $P < 0,005$

Tabla 3. Distribución de pacientes con cardiopatía congénita y requerimiento de ventilación mecánica.

Cardiopatía	Intubación		Total
	SI	NO	
SI	9	29	38
NO	16	100	116
Total	25	129	154

Fuente: Elaboración propia. χ^2 Pearson= 95,048 ; $P < 0,005$

Figura 5.

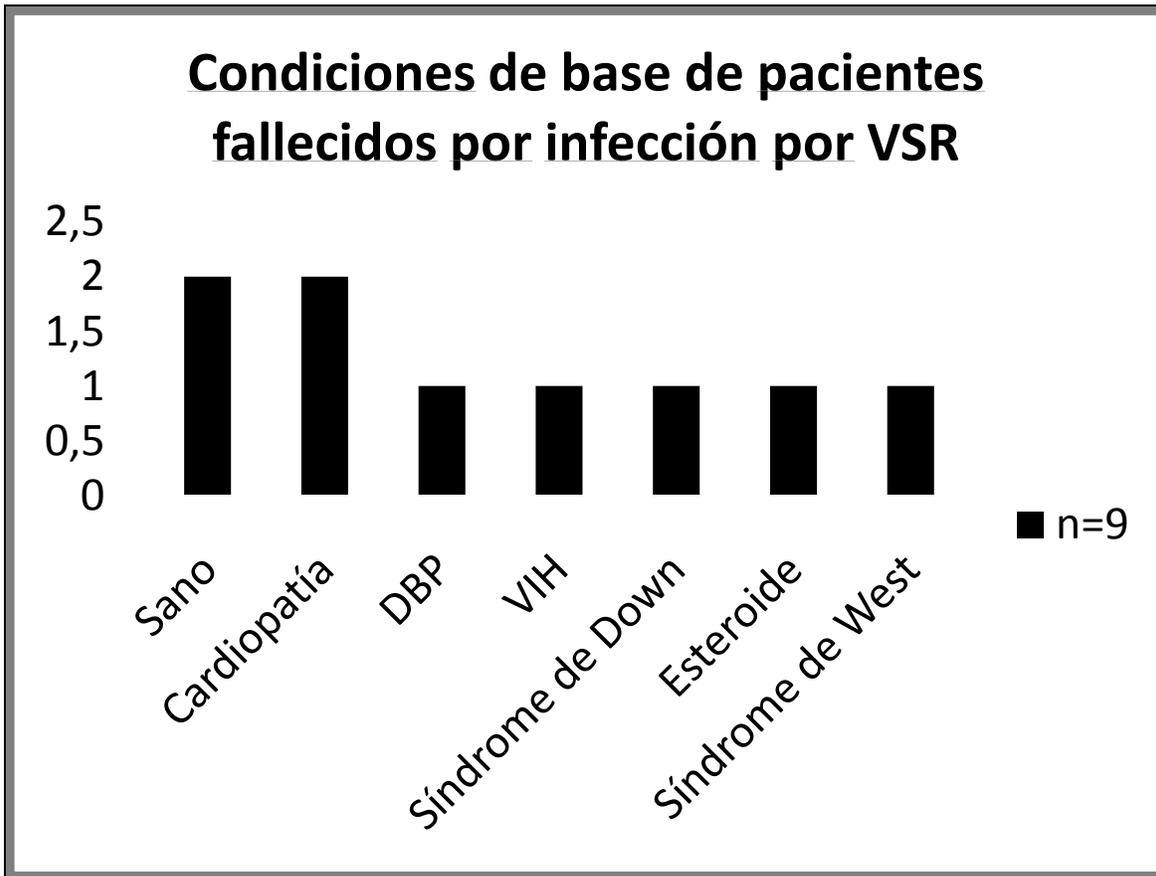
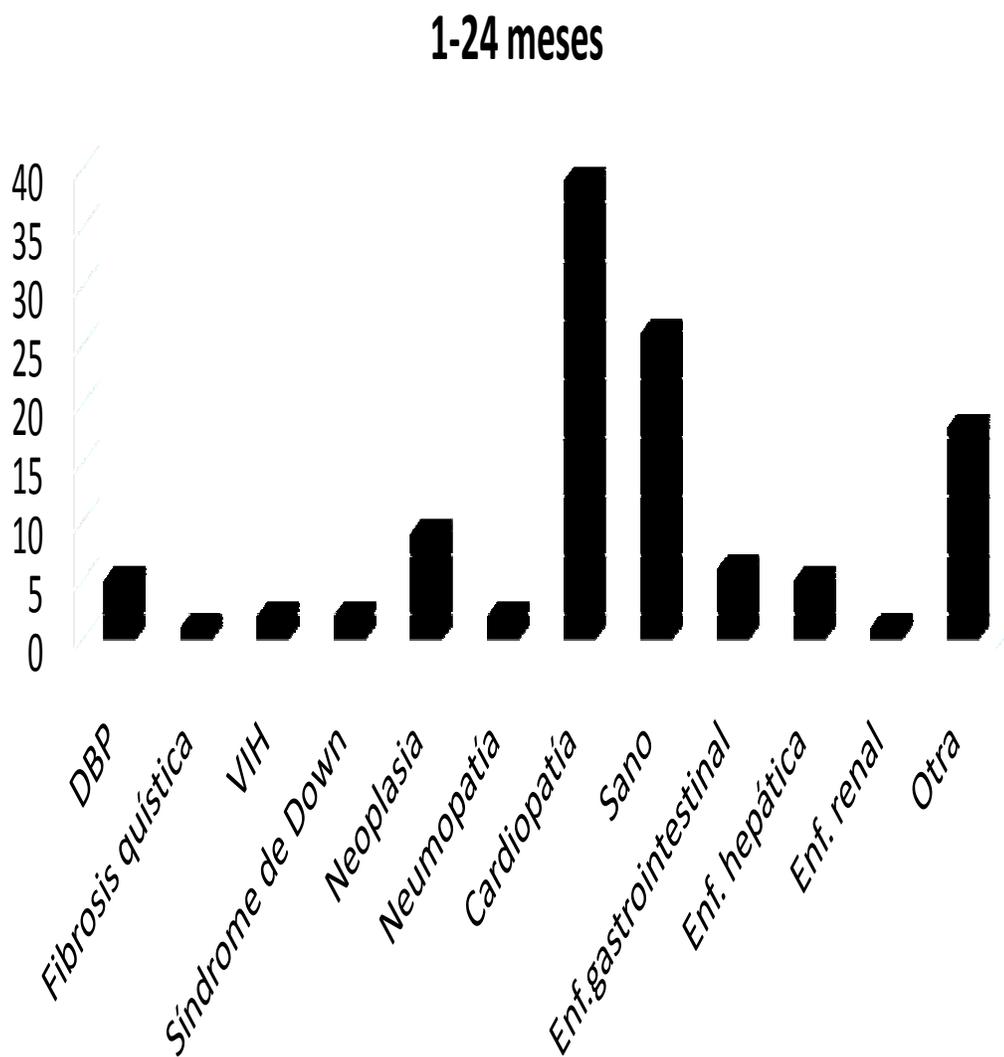


Figura 6.

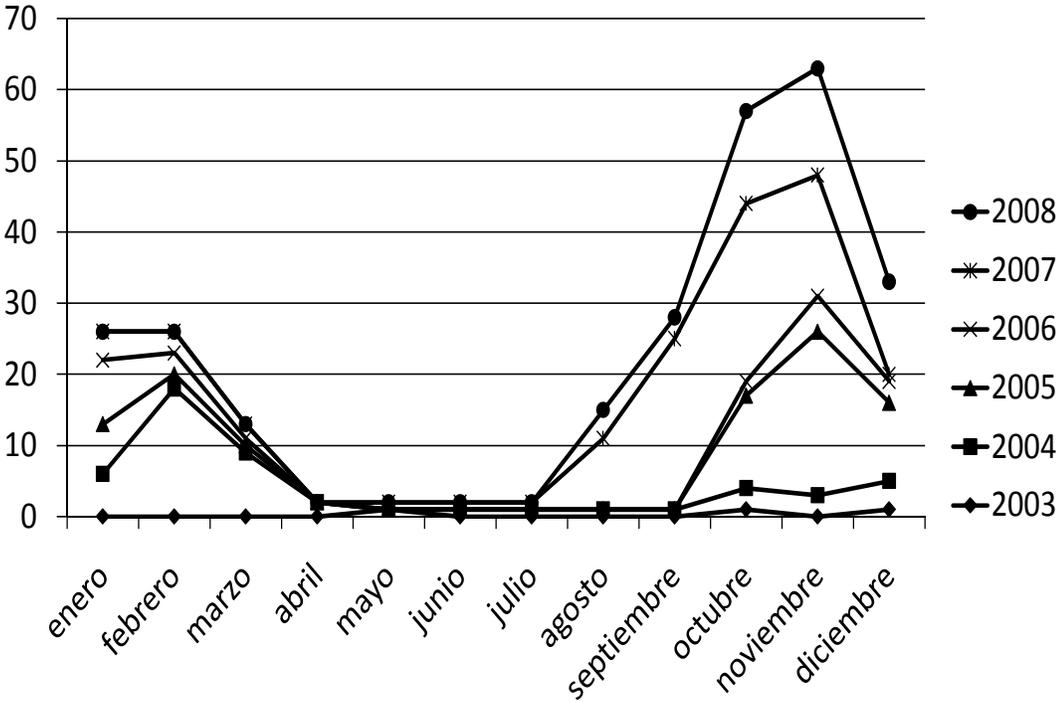
Enfermedad de base en pacientes con infección por VSR (n=116)



DBP=Displasia broncopulmonar; VIH= Virus de la inmunodeficiencia humana

Figura 7.

Distribución anual de la infección por VSR, 2003-2008



DISCUSIÓN

El VSR sigue siendo uno de los agentes virales más frecuentemente identificados en infecciones de vías respiratorias en los hospitales de todo el mundo, ocupando en el HIMFG el primer lugar dentro de los agentes virales según los datos registrados en los archivos del laboratorio de virología del HIMFG. Al ser el HIMFG una institución de tercer nivel donde se reciben pacientes con diferentes patologías de base, tales como neoplasias, cardiopatías congénitas, inmunodeficiencias primarias y secundarias, el rol que juega este virus en estos pacientes es de tomar en consideración, ya que incrementa en ellos la morbilidad y la mortalidad, como se ha reportado ya en diferentes estudios^{10,34} En nuestro estudio la mortalidad global asociada a la infección por VSR fue del 5,8% en comparación con la descrita en EEUU que va entre 3% a 4%³⁶; esto se puede explicar por las características propias del paciente, como por las características propias del virus; por otro lado la mortalidad en pacientes previamente sanos se ha descrito que es del 0,1%,³³ mientras que en nuestro estudio fue de 1,3%.

Por otro lado, la infección por este virus en pacientes con alguna patología de base incrementa la estancia hospitalaria aumentando el riesgo de complicaciones asociadas como son las infecciones intrahospitalarias. Si bien ya se ha descrito la asociación directamente proporcional entre cardiopatía y mayor gravedad y frecuencia de infección por VSR en pacientes pediátricos, en nuestro estudio se presentó dicha asociación según se demuestra en la tabla 1 y 2, donde se observa de manera significativa ($p < 0,005$) la relación entre pacientes con cardiopatía y la necesidad de ventilación mecánica como mayores días de hospitalización en este tipo de pacientes.

La gran mayoría de los estudios incluyen a los pacientes menores de 2 años de edad, ya que este grupo es el que requiere con mayor frecuencia hospitalización, si bien en nuestro estudio se incluyeron a pacientes de 0 a 18 años, los menores de 2 años representaron el grupo con el mayor número de casos (78,5%). A diferencia de otros estudios, en nuestro estudio no hubo diferencia en cuanto al género, ya que hombres y mujeres obtuvieron las mismas proporciones.

Más de la mitad de los casos se diagnosticaron a su llegada al servicio de urgencias, que cuenta con un número limitado de cubículos aislados incrementando considerablemente el riesgo de diseminación nosocomial de este virus.

Llama la atención el diagnóstico de neumonía en la gran mayoría de los casos (62,3%) y el escaso número de bronquiolitis diagnosticados (12,3%); si bien muchas veces estos cuadros no se pueden diferenciar con facilidad, el integrar los antecedentes epidemiológicos, hallazgos clínicos, exploración física de síndrome de condensación pulmonar o presencia de sibilancias, los hallazgos radiológicos y de la biometría hemática, pueden permitir a los clínicos diferenciar ambos cuadros en la mayoría de los casos, sin embargo, muchas veces el cuadro clínico como la radiografía suelen ser muy similares³⁶. El cuadro neumónico puede llevar a cuadros de mayor severidad con requerimiento de apoyo ventilatorio como incremento en los costos y tiempo de hospitalización.

Como bien lo demuestran otros estudios^{4,9,23}, la distribución anual de las epidemias por VSR pueden tener gran variación, esto puede estar asociado al tipo de virus como a otros factores ambientales. Se observa en nuestro estudio que la frecuencia de los casos en nuestra población fue heterogénea, con rangos que van desde 1,2% en el año 2003 a 33,8% en 2007, año en el cual se presentaron el mayor número de casos, como mencionamos anteriormente el mayor número de casos se presentaron durante los meses de octubre y noviembre con pico en la estación de otoño (59,1%), a diferencia de lo referido en EEUU donde se presenta con mayor frecuencia durante las estaciones de invierno y primavera³⁶. lo que demuestra la importancia de realizar estudios epidemiológicos locales.

En nuestro estudio llama la atención el elevado número de casos de infección de adquisición nosocomial (35,7%) principalmente en el grupo de recién nacidos y lactantes, lo que indica que se debe mejorar las medidas de prevención y control de los brotes nosocomiales ya que muchos de estos pacientes presentan diferentes patologías de base (80,5% en nuestro estudio) las cuales pueden empeorar el pronóstico de los pacientes al adquirir una infección por VSR en el hospital.

De los pacientes incluidos en nuestro estudio, casi el 50% no presentaron fiebre al momento del diagnóstico, siendo los datos clínicos más frecuentemente encontrados la tos, dificultad respiratoria y rinorrea. A diferencia de otros estudios, las sibilancias a la exploración física se reportaron en un bajo porcentaje (25,9%). A nivel de la biometría hemática no se observó elevación de linfocitos ni de leucocitos como se refiere en la literatura médica³⁶.

Las limitaciones de nuestro estudio están dadas por el tipo de población de nuestro hospital, donde la gran mayoría presentan alguna enfermedad subyacente, lo que puede predisponer a cuadros respiratorios más graves por el VSR, sin embargo también hubo cuadro graves en pacientes previamente sanos, lo que sugiere que otros factores diferentes al huésped juegan también un rol importante en la patogenia de la infección por el VSR. Nuevos estudios que aborden estos puntos son necesarios en nuestra población pediátrica.

CONCLUSIONES

- De acuerdo a nuestros hallazgos, la infección por VSR representa la primera causa dentro de los agentes virales identificados a través de la prueba de panel viral (IFI) en pacientes pediátricos con infección de vías respiratorias.
- Los grupos de edad más afectados son los lactantes, seguido de los preescolares; con una relación hombre: mujer 1:1 a diferencia de lo reportado en otras series donde se refiere mayor predominio del sexo masculino.
- Las manifestaciones clínicas de los pacientes fueron inespecíficas aunque la sintomatología respiratoria más encontrada fue tos, dificultad respiratoria y rinorrea en contraste con los datos de broncoespasmo (sibilancias) reportados en otros estudios.
- Los factores de riesgo identificados que incrementan el riesgo de complicaciones fueron: presencia de cardiopatía congénita y la edad menor de 2 años, este grupo de paciente fueron los que requirieron con mayor frecuencia ventilación mecánica. Por lo que se deberá extremar los cuidados en estos pacientes cuando se sospeche infección por el VSR.

- En relación a los casos nosocomiales, se observó un elevado número de casos adquiridos en el hospital, esto atribuido a transmisión cruzada por el personal de salud y familiares, lo cual puede estar dado por falta de apego a las precauciones estándar, de contacto y gotas. Por lo que se deberá reforzar las medidas de control de infecciones nosocomiales. La vigilancia epidemiológica activa que consiste en la identificación de los casos, estudios para identificar la fuente, así como la capacitación al 100% de los involucrados son medidas a considerar.
- Cuadros graves que requirieron ventilación fueron también observados en pacientes previamente sanos, lo que orienta a que no sólo los factores del huésped pueden tener participación en el tipo de presentación del cuadro, sino también que los factores propios del virus pueden ser causa también de esta variedad de presentación del cuadro clínico. Futuros estudios sobre la relación entre gravedad y tipo de virus son de importancia para profundizar el conocimiento sobre la patogénesis de este cuadro viral.
- El diagnóstico al ingreso fue de neumonía bacteriana en la mayoría de los casos, iniciándose manejo antibiótico en un elevado porcentaje de los casos pese a contar con datos clínicos, laboratoriales y radiográficos compatibles con proceso viral. Por lo que se deberá realizar capacitación y orientación sobre el abuso de antibióticos en el manejo de los procesos neumónicos.
- Si bien las defunciones estuvieron asociadas a alguna patología de base, hubieron pacientes sanos que fallecieron por infección por el VSR.
- La distribución de los casos dio inicio en los meses de julio y agosto, con pico en los meses de octubre y noviembre; reportándose los últimos casos en el mes de marzo. A diferencia de lo que ocurre en EEUU, el mayor número de casos inicia en el mes de julio por lo que se deberán implementar medidas de prevención (uso de palivizumab) en nuestra población en tales meses.
- Para la población estudiada, no se observó circulación del virus durante todo el año.
- Es necesario realizar estudios a nivel comunitario para poder caracterizar la infección por VSR, desde el punto de vista del agente viral (subtipos y/o

genotipos circulantes, virulencia, etc.) epidemiológico, clínico y de desenlace, toda vez que el 100% de los pacientes ingresados a nuestro hospital representan una población con alto riesgo de complicaciones por la comorbilidad asociada.

ANEXO I

Hoja de recolección de datos

Nombre.....Nº. Expediente.....
 Edad.....Nº Caso.....Fecha de diagnóstico.....
 Sexo: M / F Sala:.....F. Ingreso:.....F. egreso.....
 Lugar de procedencia:.....Estado socioeconómico.....
 Tipo de infección: Comunitaria.....Nosocomial.....

Enfermedad de base:

Displasia broncopulmonar	Fibrosis quística	Asma	Cardiopatía congénita:.....	Semanas al nacimiento:.....
Immunodeficiencia primaria	VIH	Leucemia	Quimioterapia	Esteroides
Enfermedad neuromuscular	Sx. Down	Enf. Pulmonar	Trasplante:..... Fecha:.....	Otra:.....

Datos Clínicos:

FC:.....	FR:.....	Tº:.....	Rudeza	Sibilancias
Estridor	Retracciones	Tos	Polipnea	Broncoespasmo
Crepitantes	Hipoventilación	Estertores	Apnea	Cianosis

Presentación:

Rinorrea	Otitis	Crup	Bronquiolitis	Neumonía	Neumonía atípica
----------	--------	------	---------------	----------	------------------

Infección concomitante (especificar):

Bacilos Gram negativo:.....	Parainfluenza	Influenza	Adenovirus	Parásitos.....
Coco Gram positivo:.....	Otros virus.....	Hongos	Uso de antibióticos:	

Estudio de Gabinete

Leucocitos	Segmentados	Bandas	Monocitos	Linfocitos
Plaquetas	GASOMETRIA:	pH	PO2	PCO2
RADIOGRAFIA	Normal	Anormal (especificar):		

Severidad

Apnea en el hospital		pH menor 7.35		PCO2 mayor 45mmHg		Sat O2 Menos 87%	
Ventilación mecánica		O2 suplementario		Estancia hospitalaria(días)			

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. McCarthy C, Breese C. Respiratory Syncytial Virus: concerns and control. *Pediatrics in Review* Vol 24 No.9, September 2003.
2. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* Volume 118, Number 4, October 2006.
3. James E, Gern , MD. Viral respiratory infection and the link to asthma. *Pediatr Infect Dis J*, 2004; 23:S78-86. Vol 23. No1.
4. Moura F, Nunes I, Silva G, Siqueira M. Short Report: Respiratory syncytial virus infections in northeastern Brazil: Seasonal trends and general aspects.2006. *Am.J.Trop.Med.Hyg.* 74(1):165-167.
5. Leader S and Kohlase K. Respiratory syncytial virus-coded pediatric hospitalizations, 1997 to 1999. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21:629-632.
6. Doraisingham S, Ling AE. Patterns of viral respiratory tract infections in Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* 1986;Vol 15:1; 9-14.
7. McConnochie KM, Hall CB, Walsh EE et al. Variation in severity of respiratory syncytial virus infections with subtype. *J Pediatr.* 1990; 117: 52-62.
8. M^a.L. García García, M.Ordobás Gabin, C Calvo Rey et al. Infecciones virales de vías respiratorias inferiores en lactantes hospitalizados: etiología, características clínicas y factores de riesgo. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 101-107.
9. Ducoffre G. RSV Epidemiology in Belgium in 1998, 1999 and 2000, *ESPID* 2000.
10. Altman CA, Englund JA, Demmler G et al, Respiratory Syncytial Virus in Patients with Congenital Heart Disease: A Contemporary Look at Epidemiology and Success of Preoperative Screening. *Pediatr Cardiol* 21; 433-438, 2000.
11. Avendaño L, Palomino M, Larragaña C. Surveillance for Respiratory Syncytial Virus in Infants Hospitalized for Acute Lower Respiratory Infection

- in Chile (1989 to 2000)2003. *Journal of Clinical Microbiology*. 41 (10): 4879-4882.
12. Hall C, Powell K, Schnabel K, et al. The risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial viral infections. *J Pediatr*. 1988;113:266-271.
 13. Polack F and cols. A Role for Immune Complexes in Enhanced Respiratory Syncytial Virus Disease. *The Journal of Experimental Medicine* • Volume 196, Number 6, September 16, 2002 859–865.
 14. Stensballe L. An epidemiological study of respiratory syncytial virus associated hospitalizations in Denmark *Respir Res* 2002, 3 (suppl 1):S34-S39.
 15. Moler F, Ohmit S. Severity Of Illness Models For Respiratory Syncytial Virus–Associated Hospitalization. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Vol 159 1999 1234-1240.
 16. Taylor G, Vipond B, Caul O. Molecular Epidemiology of Outbreak of Respiratory Syncytial Virus within Bone Marrow Transplantation Unit. *Journal of Clinical Microbiology*. 2001, p. 801–803.
 17. Chávez-Bueno S, Mejías A, Gómez A, et. al. Respiratory syncytial virus-induced acute and chronic airway disease is independent of genetic background: An experimental murine model *Virology Journal* 2005, 2:46.
 18. Mentel R, Wegner U, Bruns R, Gurtler. Real-time PCR to improve the diagnosis of respiratory syncytial virus infection. *Journal of Medical Microbiology* 2003; 52: 893–896.
 19. Mojica M, Escobar M, Escalante M, Jaramillo C, Delgado M. Detección y tipificación del virus sincitial respiratorio mediante la técnica de RT-PCR anidada en pacientes con infección respiratoria aguda. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. Vol 21. No 2.
 20. Fodha I, Vabret A, Ghedira L, et al. Respiratory syncytial virus infections in hospitalized infants: association between viral load, virus subgroup, and disease severity. *J. Med. Virol*. 79: 1951-1958.

21. Mufson M, Belshe R, Orvell C, Norrby E. Subgroup characteristics of respiratory syncytial virus strains recovered from children with two consecutive infections. *J. Clin. Microbiol.* 1987;25:1535-1539.
22. Zlateva K, Vijgen L, Dekeersmaeker N, Naranjo C, Ranst M. 2007. Subgroup prevalence and genotype circulation patterns of human respiratory syncytial virus in Belgium during ten successive epidemic seasons. *J. Clin. Microbiol* 45: 3022-3030.
23. Lee P, Chen J, Lee Ch et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in northern Taiwan, 2001-2005 — seasonality, clinical characteristics, and disease burden. *J Microbiol Immunol Infect.* 2007;40:293-301.
24. Calegari T, Queirz D, Yokosawa Jh et al. Clinical-Epidemiological Evaluation of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children Attended in a Public Hospital in Midwestern Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2005;9(2):156-161.
25. Shinoff J et al. Young Infants Can Develop Protective Levels of Neutralizing Antibody after Infection with Respiratory Syncytial Virus. *The Journal of Infectious Diseases* 2008; 198:1007–15.
26. Cabello C, Manjarrez ME, Olvera R, Villalba J, valle L, Paramo I. Frequency of viruses associated with acute respiratory infections in children younger than five years of age at a locality of Mexico City. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, Vol. 101(1): 21-24, February 2006.
27. McNamara P, Smyth R. The pathogenesis of respiratory syncytial virus disease in childhood. *British Medical Bulletin* 2002;61: 13–28.
28. Stensballe L, Devasundaram J, Simoes E. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Pediatr Infect Dis J*, 2003;22:S21–32.
29. Simoes E, Carbonell-Estrany X. Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries. *Pediatr Infect Dis J*, 2003;22:S13–20.

30. Archundia F, Alejandre J, Cabello C, Rosete D, Manjarrez M. 2000. Incorporación de la técnica de RT-PCR para la detección del virus sincitial respiratorio. *Rev Inst Nal Resp Mex.* 13: 145-152.
31. Walsh E, MacConnochie K, Long Ch, Hall C. Severity of Respiratory Syncytial Virus Infection Is Related to Virus Strain JID 1997;175 814.820.
32. Aldao Jh, Lattof M, Hernández C, Cuña I. Virus respiratorio sincitial en neonatología *Arch Pediatr Urug* 2005; 76(3): 239-242.
33. Bricks L. Prevention of respiratory syncytial virus infections. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo* 56(3):79-90, 2001.
34. Hoffman S, Laham F, Polack F. Mechanisms of illness during respiratory syncytial virus infection: the lungs, the virus and the immune response. *Microbes and Infection* 6 (2004) 767–772.
35. Brandenburg A, Jeanet P, Steensel H, et al. Local variability in respiratory syncytial virus disease severity. *Archives of Disease in Childhood* 1997;77:410–414.
36. Mandell G, Bennett J, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 2005. 6° edition.
37. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999; 354:847-852.
38. Pickering LK, Baker CJ, Long SS, Mc Millan JA eds. Red Book 2006: Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2006.
39. Carrada-Bravo. Patofisiología y patogenia de la bronquiolitis viral: Avances recientes y perspectivas. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2002 ;3:172-191.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

		2008					2009						
		Noviembre		Diciembre			Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Actividad	Tiempo (Meses)												
Búsqueda Bibliográfica		■	■	■	■								
Estructuración del Protocolo						■	■						
Recolección de datos							■	■	■	■			
Análisis de datos										■	■	■	
Radacción final del documento											■	■	■
Presentación del documento final											■	■	■
Impresión y encuadernación												■	■
Entrega de la tesis final												■	■