



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

FRECUENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS
RESPIRATORIOS EN NEUMONÍA ASOCIADA A
CUIDADOS DE LA SALUD EN LA UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS NEONATAL DEL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEONATOLOGÍA

PRESENTA

DRA. NANCY CAMORLINGA TAGLE
DIRECTOR DE TESIS: DR. DANIEL IBARRA RÍOS



Ciudad de México, Febrero 2016



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.

Hoja de Firmas

DRA REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADEMICO



DR DANIEL IBARRA RÍOS
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGIA
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ



DR RODOLFO JIMENEZ JUÁREZ
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARAMENTO DE INFECTOLOGIA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DR SARBELIO MORENO ESPINOSA
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARAMENTO DE INFECTOLOGIA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Dedicatorias

A mi madre.

Por haberme apoyado en todo momento, por la motivación constante que me ha permitido alcanzar mis metas trazadas.

A mi abuelita.

Por darme la fortaleza en continuar con mí sendero.

A mi hermano.

Por estar conmigo y apoyarme siempre, te quiero mucho.

A aquella persona tan especial BMB.

Por brindarme su apoyo incondicional, gracias a su profesionalismo, perseverancia y dedicación, que hizo posible la realización de este sueño.

Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.

Índice

Portada de tesis	1
Hoja de firmas	2
Dedicatorias	3
Índice	4
Resumen	5
Introducción	6
Marco teórico	7
Antecedentes	8
Planteamiento del problema	10
Pregunta de investigación	11
Justificación	12
Objetivos	13
Hipótesis	14
Métodos	15
Plan de análisis estadístico	18
Descripción de variables	19
Resultados	22
Discusión	29
Conclusión	31
Limitación del estudio	32
Cronograma de actividades	33
Referencias bibliográficas	34

Resumen

Antecedentes: Las infecciones respiratorias secundarias a virus en los recién nacidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales [UCIN] incrementan la morbilidad y mortalidad.

Métodos: Pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales con diagnóstico de neumonía nosocomial se identificó infección de virus respiratorios mediante técnica de reacción en cadena de polimerasa [PCR].

Resultados: Se incluyeron en el estudio 38 pacientes con NACS en la UCIN del HIM en el periodo 1 de marzo 2014 a 1 marzo de 2015. Se identificó 11 NACS con identificación de virus sincicial respiratorio, parainfluenzae, influenzae y rinovirus, superior a la reportada en otras poblaciones, con un pico estacional en invierno.

Conclusiones: La detección sistemática mediante métodos moleculares específicos como PCR, incrementa la certeza diagnóstica de infecciones virales en pacientes con NACS en la UCIN. Esto permite indicar tratamientos específicos con el fin de disminuir la mortalidad de los pacientes, así como la resistencia antimicrobiana por el uso de antibióticos de forma empírica. Es necesario realizar estudios con mayor número de pacientes y confirmar estos hallazgos.

Introducción

Las infecciones respiratorias secundarias a virus en recién nacidos en la UCIN dan lugar a elevada morbilidad y mortalidad. Existen datos limitados sobre su frecuencia, debido a que las pruebas para la detección viral no se realiza de rutina en muchas UCIN. Además, la mayoría de los informes sobre la frecuencia de infecciones virales se centra en brotes en pacientes clínicamente estables. ¹⁻⁴

Los signos clínicos de una infección viral en los neonatos en la UCIN es en gran parte desconocida. Estos neonatos son evaluados para el estudio de sepsis, sin embargo, sus hemocultivos a menudo son estériles. Debido al aislamiento disminuido en los hemocultivos, los neonatos reciben terapia antibiótica empírica y prolongada. ⁵

La introducción de nuevas tecnologías moleculares ha facilitado la detección de virus respiratorios, sin embargo, no se aplican de rutina en la UCIN. ⁶⁻⁹

El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia y el papel de infecciones virales respiratorias, detectada mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), entre los neonatos evaluados para neumonía asociada a cuidados de la salud en una UCIN de 3er nivel: Hospital Infantil de México Federico Gómez, México.

Marco Teórico

Las infecciones virales son probablemente responsables de mayor número de infecciones nosocomiales que con anterioridad. Se considera que al menos 5% de todas las infecciones nosocomiales son secundarias a virus, pero seguramente esta subestimado. ¹⁰

El riesgo de adquisición de una infección viral del tracto respiratorio inferior aumenta durante epidemias. ^{11,12} El papel de virus respiratorios en una infección nosocomial es difícil de reconocer, debido a dificultades técnicas en identificar estos agentes y la presentación clínica inespecífica de infección en el 1er año de vida. ¹³

La frecuencia de infección secundaria a virus respiratorios en neonatos no ha sido totalmente identificado y a la fecha hay pocos trabajos en la literatura que describen a los virus en la etapa neonatal. Es importante enfatizar la necesidad de un diagnóstico temprano a fin de elegir apropiadamente la terapéutica y control de transmitir patógenos virales en una UCIN. ^{14,15,16}

Antecedentes

Las infecciones de vías respiratorias son de las principales causa de morbilidad y mortalidad, en edad pediátrica. La Organización Mundial de la Salud reportó 6.6 millones de muertes en el 2012 en niños menores de 5 años de edad en todo el mundo.¹⁷ La mayor mortalidad, aproximadamente 70%, se produjo en los países en vías de desarrollo.¹⁸⁻²¹ México informó más de 26 millones de infecciones de las vías respiratorias agudas en el 2013. La Secretaria de Salud informa la incidencia anual y la prevalencia, pero la etiología de esta patología es desconocida.²²

Las infecciones relacionadas al cuidado de la salud, causan incrementos en la morbilidad y la mortalidad. Aproximadamente 1.7 millones de infecciones hospitalarias se producen cada año y estas causan aproximadamente 99 000 muertes.²³ Los pacientes quien ingresan a una UCIN son mas susceptibles de colonización e infección secundario a la enfermedad subyacente y condiciones médicas, el uso de equipo médico invasivo, contacto frecuente con trabajadores de la salud, días de estancia intrahospitalaria prolongada y exposición innecesaria a antibióticos.²⁴ Aproximadamente 20% de las infecciones intrahospitalarias son adquiridas en una UCIN.²⁵

Las neumonías asociadas a cuidados de la salud (NACS), son causa importante de morbilidad y mortalidad, con tasas de mortalidad cercana a 62%. Son la segunda causa mas común de infecciones asociadas a cuidados de la salud en

general, pero son la causa más común documentado en una UCI. Además, las NACS producen la más alta tasa de mortalidad asociada con infección asociada a cuidados de la salud.²⁶

Los virus son responsables de gran proporción de infecciones de vías respiratorias inferiores, con presencia de signos clínicos como fiebre.²⁷ Sin embargo, debido a la imposibilidad de identificar con precisión los pacientes con infección viral, la mayoría reciben tratamiento antibiótico inapropiado.

El desarrollado de nuevas tecnologías para la detección de virus, como la reacción en cadena de la polimerasa múltiple (PCR) permite la detección sensible y específica de un amplio panel de virus convencionales y emergentes en las muestras de las vías respiratorias.²⁸ Estos avances tecnológicos han cambiado el panorama de la detección de virus y ofrece la oportunidad de entender mejor la epidemiología de los virus respiratorios en NACS.

El diagnóstico certero y temprano es muy importante para el tratamiento antiviral oportuno y específico para la aplicación de medidas de control de transmisión, lo que reduce el riesgo de infecciones nosocomiales.

Planteamiento del Problema

Objetivos.

Identificar la frecuencia de virus respiratorios y principales agentes virales, mediante PCR en NACS en la UCIN del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con el propósito de elegir apropiadamente la terapéutica antimicrobiana y tomar medidas preventivas necesarias para evitar la transmisión y propagación de virus respiratorios.

Preguntas

¿Cuál es la frecuencia de aislamiento de virus respiratorios en NACS en la UCIN del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

¿Cuales son los agentes virales identificados en pacientes con NACS en la UCIN en el Hospital infantil de México Federico Gómez?

Justificación.

Pocos trabajos en la literatura describen a las neumonías virales en etapa neonatal. Existe la necesidad de diagnóstico temprano a fin de elegir apropiadamente la terapéutica y control de transmisión. ¹⁴⁻¹⁶

La investigación es factible en tiempo y disponibilidad de recursos institucionales, con fondos de protocolo HIM/2012/031.

Lo anterior llevará a elegir apropiadamente la terapéutica antimicrobiana, evitar la aparición de bacterias multiresistentes y control de transmisión de virus respiratorios.

Preguntas de Investigación

1. ¿Cuál es la frecuencia de aislamiento de virus respiratorios en NACS en la UCIN del Hospital Infantil de México Federico Gómez?
2. ¿Cuales son los agentes virales identificados en pacientes con NACS en la UCIN en el Hospital infantil de México Federico Gómez?

Justificación

La frecuencia de infección secundaria a virus respiratorios en neonatos no ha sido ampliamente estudiado y a la fecha hay pocos trabajos en la literatura que describen a los virus en la etapa neonatal. Es importante enfatizar la necesidad de diagnóstico temprano a fin de elegir apropiadamente la terapéutica y control de transmitir patógenos virales en una UCIN. ¹⁴⁻¹⁶

Objetivos

1. Identificar la frecuencia de virus respiratorios mediante PCR en NACS en la UCIN del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
2. Identificar los principales agentes virales en pacientes con NACS en la UCIN del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
3. Describir las características clínicas de pacientes con NACS secundaria a infección viral y compararlas con NACS sin infección viral.

Hipótesis

H_0 : las características clínicas de neonatos con NACS secundaria a infección viral son similares a aquellos sin esta.

H_A : las características clínicas de neonatos con NACS secundaria a infección viral son diferentes a aquellos sin esta.

Métodos

Método de la investigación

Es un estudio de cohorte prospectivo de todos los neonatos hospitalizados con diagnóstico de neumonía nosocomial en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en un periodo comprendido de 01 de marzo de 2014 al 01 de marzo del 2015. La unidad cuenta con 30 camas sensables, Nivel 3C, predominantemente una unidad quirúrgica con 250 ingresos anualmente. El uso de batas así como guantes no es necesario para el contacto con los pacientes. Los padres tienen acceso limitado, con horarios de visita bien establecidos. Se pide a los padres el lavado de manos previa al contacto con el paciente.

Se eligieron a los pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial, después de consentimiento informado, se realizó la obtención de muestra por exudado nasofaríngeo para la identificación de virus respiratorios por PCR dentro de las 72 h del diagnóstico. Los expedientes clínicos fueron revisados para las características, clínicas, radiográficas y de laboratorio hasta su alta de UCIN. El estudio fue aprobado por los reglamentos institucionales del Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

Muestra Nasofaríngea

El exudado nasofaríngeo se obtiene al introducir un hisopo de alginato de calcio, paralelo al paladar hasta llegar a la nasofaringe y subsecuentemente en un tubo cónico que contiene solución balanceada de sales de Hanks estéril y se mantiene a 4°C y se almacena hasta su procedimiento a -70°C.

PCR para virus respiratorios

De las muestras de hisopado nasofaríngeo, se realiza la extracción de ácidos nucleicos totales. Con equipo para extracción de ácidos nucleicos, MagNa Pure Compact Instrument. Con el Kit MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I, número de catalogo 03 730 964 001. Posteriormente se realiza amplificación de ácidos nucleicos totales mediante PCR, mediante reactivos de amplificación. CLART^R Pneumovir para amplificación para la detección de Virus respiratorios, N° de catálogo AT-0607-48-MT. GENOMICA. Para la amplificación de Coronavirus; Metapneumovirus (subtipos A y B); Parainfluenza virus 1, 2, 3 y 4 (subtipos A y B) y VSR-A, Adenovirus; Bocavirus; Enterovirus (Echovirus); virus Influenza A, B, C e Influenza A H1N1/2009; Metapneumovirus; Rhinovirus y VSR-B. Ala detección viral por este método se consideró positivo.

Definiciones

Neonatos son pacientes de 28 días o menos. Hipotermia se definió por temperatura axilar $\leq 36^{\circ}\text{C}$,²⁹ y fiebre como temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$.³⁰ Signos respiratorios sugestivos de infección incluyen rinorrea, congestión nasal, tos, taquipnea (> 60 respiraciones por minuto) tirios intercostales o hipoxia ($\text{SaO}_2 < 90\%$). El diagnóstico de NACS se integró por hallazgos clínicos y radiográficos posterior a las 72 horas de estancia intrahospitalaria. Taquicardia se define como > 180 latidos por minuto, hipotensión como presión sanguínea menor a percentil 5 para la edad.³¹

Plan de análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para tabulación de datos. Para identificar las diferencias entre las características de neonatos con NACS secundaria a infección viral y aquellos sin esta se utilizó para variables cuantitativas la prueba T para muestras independientes y para variables cualitativas la prueba de ji cuadrada o prueba exacta de Fisher según el caso. Para evaluar la supervivencia para las distintas variables, se realizaron curvas de Kaplan y Meier y se utilizó la prueba de Log Rank para identificar la diferencia entre grupos. Se utilizó el programa SPSS versión 16.0. La significancia estadística se evaluó con un valor de $p < 0.05$.

Descripción de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
Días de estancia intrahospitalaria	Periodo de tiempo transcurrido entre su ingreso a hospitalización hasta su egreso	se obtuvo de la información contenida en el expediente	razón	días
Edad de gestación	Período de tiempo comprendido entre la concepción y el nacimiento	se obtuvo de la información contenida en el expediente	razón	semanas
Peso	Fuerza con la que la tierra atrae a un cuerpo	se obtuvo de la información contenida en el expediente	razón	gramos
Edad al evento de neumonía	Tiempo transcurrido desde el nacimiento al evento de neumonía	se obtuvo de la información contenida en el expediente	razón	días
Hemoglobina	Heteroproteína de la sangre, que transporta el oxígeno	se obtuvo de la información contenida en el expediente	continua	gramos/decilitro
Hematocrito	porcentaje del volumen total de la sangre compuesta por glóbulos rojos.	se obtuvo de la información contenida en el expediente	continua	porcentaje
Leucocitos	células sanguíneas ejecutoras la respuesta inmunitaria	se obtuvo de la información contenida en el expediente	continua	miles/microlitro

Neutrófilos	células sanguíneas ejecutoras la respuesta inmunitaria	se obtuvo de la información contenida en el expediente	continua	porcentaje
Bandas	células sanguíneas ejecutoras la respuesta inmunitaria	se obtuvo de la información contenida en el expediente	continua	porcentaje
Linfocitos	células sanguíneas ejecutoras la respuesta inmunitaria	se obtuvo de la información contenida en el expediente	continua	porcentaje
Plaquetas	Células sanguíneas involucradas en la hemostasia	se obtuvo de la información contenida en el expediente	continua	miles/microlitro
Inestabilidad térmica	Alteración para mantener una temperatura constante	se obtuvo de la información contenida en el expediente	dicotómica	hipotermia/fiebre
Soporte respiratorio	Mecanismos de aporte de oxígeno suplementario	se obtuvo de la información contenida en el expediente	nominal	puntas nasales/presión continua de la vía aérea nasal/ventilación mecánica convencional
Virus	Agente infeccioso microscópico acelular que solo puede multiplicarse dentro de las células de otros organismos.	se obtuvo de la información contenida en el expediente	dicotómica	presente/ausente

Co-infección	Infección por mas de 1 germen en el mismo periodo de tiempo	se obtuvo de la información contenida en el expediente	dicotómica	presente/ausente
Mes al evento de neumonía	Cada una de las doce partes en que se divide un año	se obtuvo de la información contenida en el expediente	nominal	enero, febrero, marzo, abril, mayo, junio, julio, agosto, septiembre, octubre, noviembre, diciembre.
Mortalidad	Defunciones en una población durante un tiempo dado	se obtuvo de la información contenida en el expediente	dicotómica	vivo/muerto

Resultados

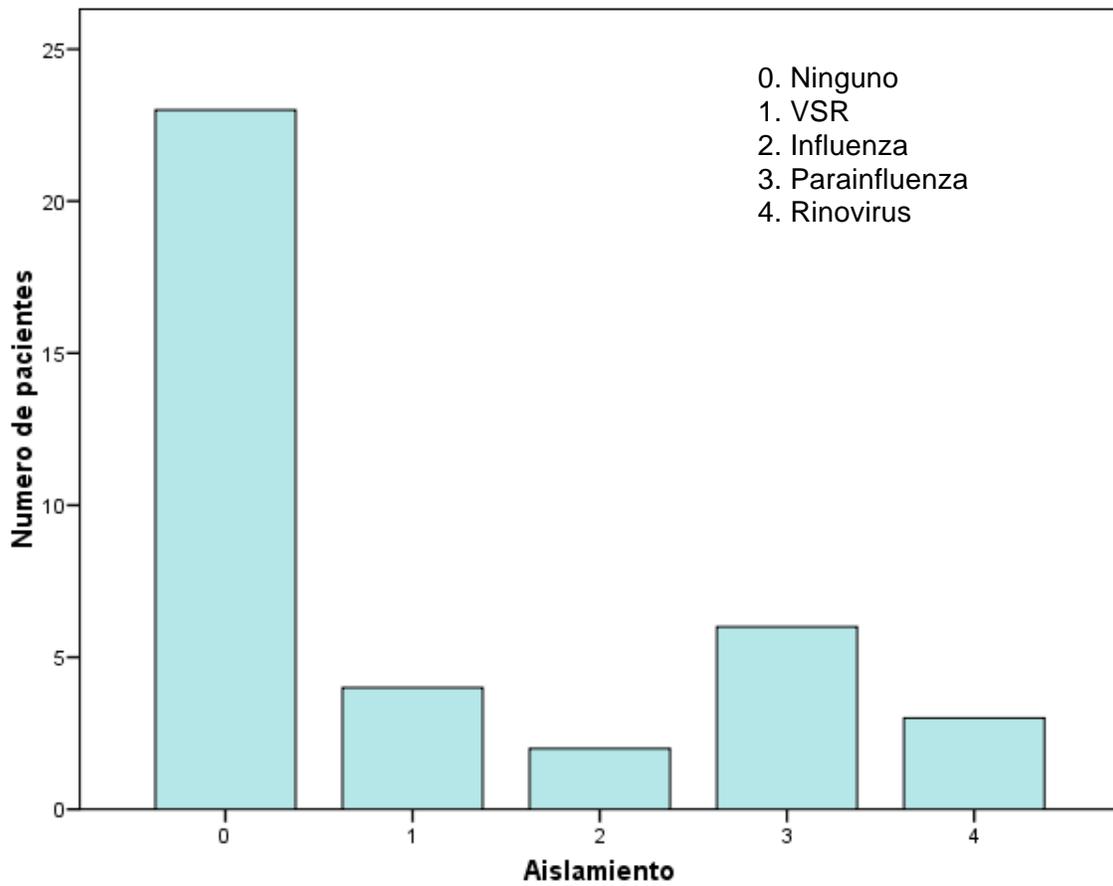
Se incluyeron en el estudio 38 pacientes con NACS en la UCIN del HIM en el periodo 1 de marzo 2014 a 1 marzo de 2015. Las características clínicas se describen en el **Cuadro 1**.

Cuadro 1. Características clínicas de los pacientes con NACS en la UCIN en el periodo de 1 de marzo 2014 a 1 marzo de 2015.

Características de pacientes con NACS	
Días de estancia intrahospitalaria (días \pm DE)	81(53)
Semanas de gestación (semanas \pm DE)	35(3.7)
Peso al nacimiento (gramos \pm DE)	2 313(875)
Edad (días \pm DE)	37.9 (36)
Peso al diagnóstico de NACS (gramos \pm DE)	2725 (875)
Hemoglobina (g/dL \pm DE)	11.1 (1.9)
Hematocrito (% \pm DE)	33.6 (5.9)
Leucocitos (n/mL \pm DE)	11 717 (5433)
Neutrófilos (% \pm DE)	44.3 (16.8)
Bandas (% \pm DE)	5.4 (7.43)
Linfocitos (% \pm DE)	37.4(19.7)
Plaquetas (n/mL \pm DE)	323 964 (151 855)

En el estudio de PCR para virus, se identificó el estudio positivo en 15 pacientes y negativo en 23. Los virus identificados fueron parainfluenza=6, virus sincial respiratorio=4, rinovirus=3 e influenza= 2 (**Gráfico 1**).

Gráfico 1. Frecuencia de virus respiratorios en pacientes con neumonía nosocomial.



El análisis comparativo entre las características de pacientes con NACS con PCR positiva para virus y negativa se describe en el **cuadro 2**. Las características que mostraron diferencias entre ambos grupos fueron

Cuadro 2. Características clínicas de los pacientes con NACS con virus y sin virus.

VARIABLE	NACS SIN VIRUS (n=23)	NACS CON VIRUS (n=15)	VALOR P*
Días de estancia intrahospitalaria (días ± DE)	81(52)	80(57)	NS
Semanas de gestación (semanas ± DE)	36.2(3.0)	33.5(4.0)	0.03
Peso al nacimiento (gramos ± DE)	2 428(873)	2 136(1252)	NS
Edad (días ± DE)	58(22)	51(47)	NS
Peso al diagnóstico de NACS (gramos ± DE)	2618(779)	2890(1022)	NS
Hemoglobina (g/dL ± DE)	10.8(1.4)	11.5(2.3)	NS
Hematocrito (% ± DE)	32.4(4.5)	35.2(7.4)	NS
Leucocitos (n/mL ± DE)	11 876(5689)	11 470(5272)	NS
Neutrófilos (% ± DE)	47(17)	39(14)	NS
Bandas (% ± DE)	2(3)	9(9)	0.03
Linfocitos (% ± DE))	37(20)	37(19)	NS
Plaquetas (n/mL ± DE)	335 882(181 842)	305 545(93 491)	NS

* Prueba T para muestras independientes

Grafico 2. Diagrama de cajas y bigotes donde se comparan pacientes con y sin aislamiento de virus con semanas de gestación.

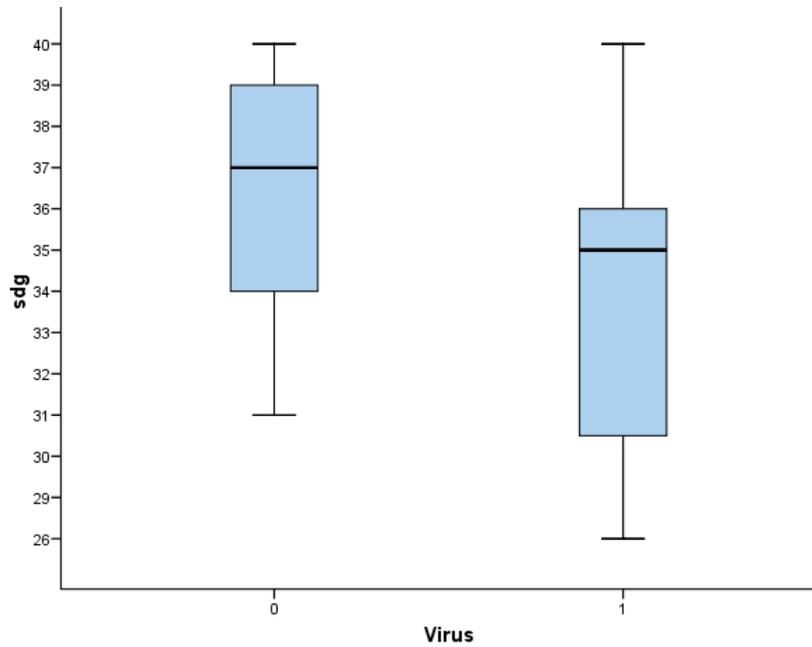
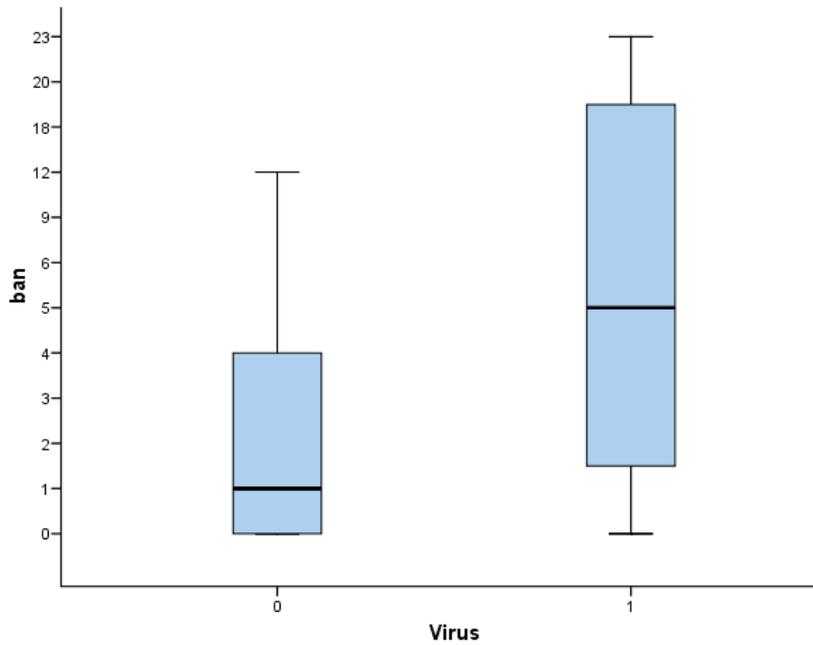


Grafico 3. Diagrama de cajas y bigotes donde se comparan pacientes con y sin aislamiento de virus con porcentaje de bandas.



La distribución estacional de NACS mostró mayor frecuencia en el mes de febrero (Grafico 4) de igual forma que la NACS viral (Grafico 5).

Grafico 4. Frecuencia estacional de pacientes con NACS.

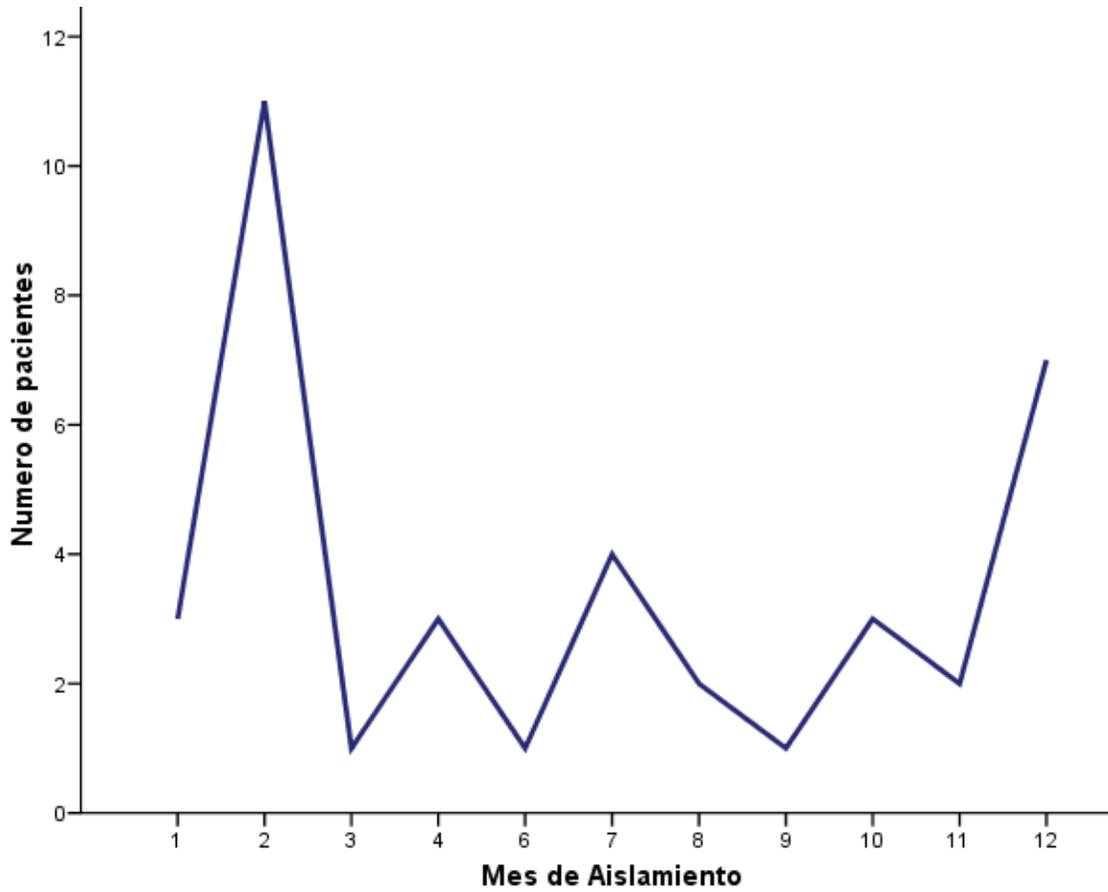
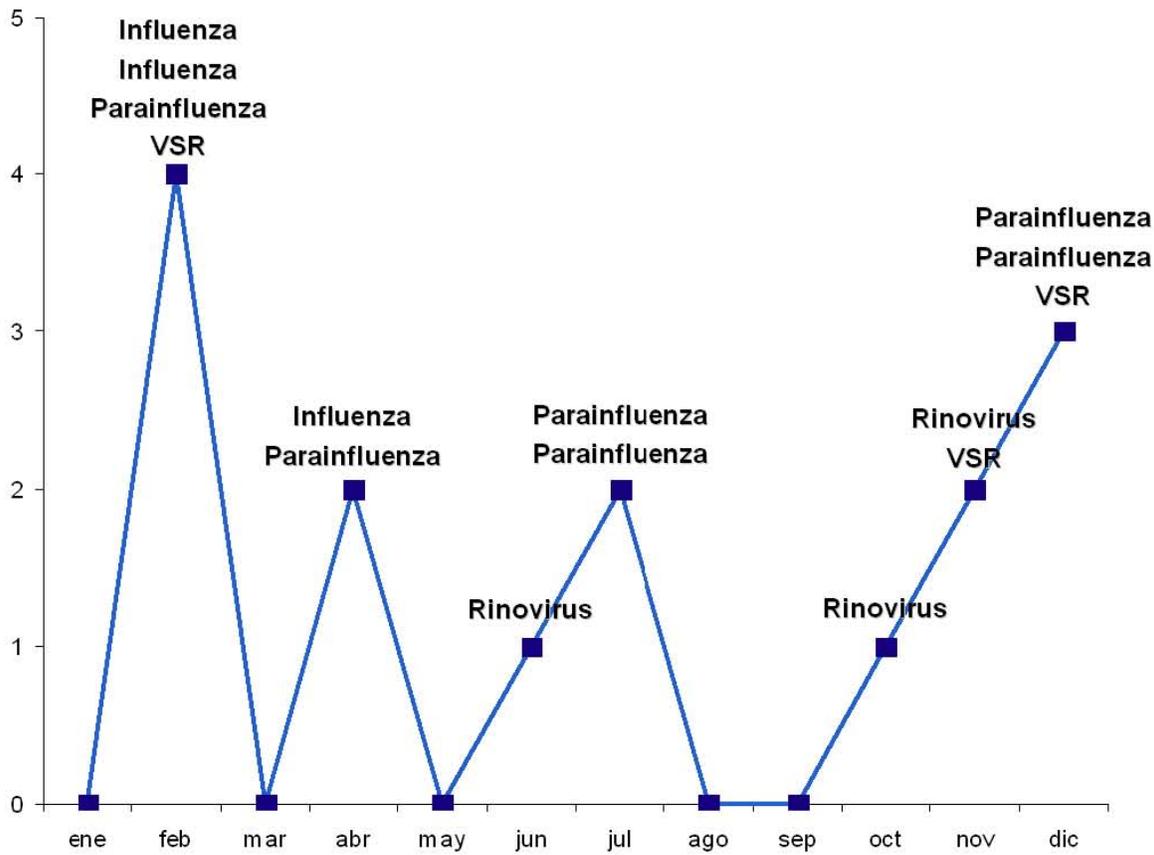
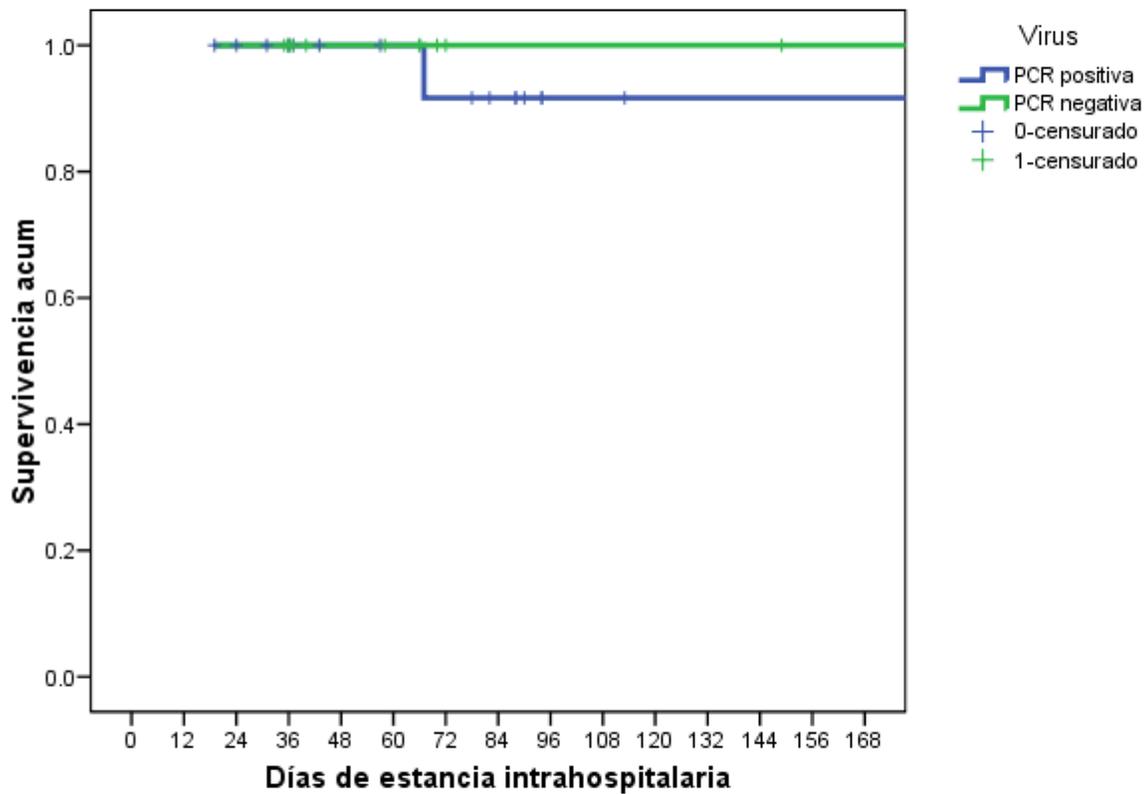


Gráfico 5. Frecuencia estacional de pacientes con NACS positivo para virus.



La supervivencia global de los pacientes con NACS fue similar entre los dos grupos a 6 meses de seguimiento (Gráfica 6).

Gráfica 6. Curva de Kaplan y Meier de mortalidad en neonatos con NACS con PCR positiva y negativa para virus en la UCIN (prueba de Log Rank $p > 0.181$; NS).



Discusión

Las infecciones respiratorias virales en pacientes con NACS en la UCIN son un problema en la práctica clínica cotidiana. No se conocen con detalle datos sobre la frecuencia de estas infecciones debido a que no se realiza detección de virus respiratorios en los pacientes de forma rutinaria, en especial en pacientes de la UCIN. Esta falta de identificación de agentes patógenos virales, en ausencia de cultivos bacterianos positivos, generan diagnósticos erróneos y por consiguiente tratamientos que a largo plazo incrementan la resistencia microbiana.

Las características clínicas relevantes de pacientes con NACS con virus y sin virus, mostraron diferencias en la edad de gestación y el tipo de respuesta inflamatoria. Los niños con infecciones virales tenían casi 3 semanas de gestación menos en comparación con aquellos sin infecciones virales. De la misma forma, los pacientes con infecciones virales presentaron incremento de bandas en comparación con los pacientes sin virus.

Aun cuando la muestra es pequeña, se identificó alta proporción de pacientes con infecciones virales en el contexto de NACS. Esta frecuencia de 39.5% es superior a la informada en otras poblaciones que oscila entre 8 y 18% de los pacientes. Este patrón de distribución presenta un patrón estacional, con incremento de infecciones en el mes de febrero y el virus de parainfluenza como el agente etiológico más frecuentemente identificado.

Respecto a la supervivencia, el seguimiento fue hasta seis meses y no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes con NACS con y sin infecciones virales. Sin embargo, la supervivencia global de los pacientes con virus positivo fue menor.

Conclusiones

La detección sistemática mediante métodos moleculares específicos como PCR, incrementa la certeza diagnóstica de infecciones virales en pacientes con NACS en la UCIN. Esto permite indicar tratamientos específicos con el fin de disminuir la mortalidad de los pacientes, así como la resistencia antimicrobiana por el uso de antibióticos de forma empírica. Es necesario realizar estudios con mayor número de pacientes y confirmar estos hallazgos.

Limitación del estudio

La interpretación de la detección de virus respiratorios de hisopado nasofaríngeo en un paciente con infección del tracto respiratorio inferior puede ser un reto. Es posible que el virus sea secundario a un proceso de infección de vías respiratorias superiores en resolución.

La detección de influenza, adenovirus, virus sincitial respiratorio, y probablemente metapneumovirus puede generalmente correlacionar a un infección del tracto respiratorio inferior, pero la co-infección o super-infección no es rara. Una enfermedad bifásica, una consolidación focal en la radiografía de tórax, y los reactantes de fase aguda incrementan la probabilidad de una infección bacteriana. Se necesita mas investigación para determinar que el aislamiento de virus es la única causa de neumonía.

En la evaluación de diagnóstico, no es suficiente demostrar que la nueva prueba identifica correctamente la presencia de patógenos respiratorios. El clínico debe ser capaz de interpretar un resultado positivo en el contexto de datos clínicos y determinar el manejo apropiado. Se deberán de realizar mas estudios para establecer la importancia de la presentación de agentes virales.

Cronograma de actividades

MES/ ACTIVIDAD	2014												2015					
	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN		
Redacción de proyecto de investigación	X	X	X	X														
Recolección de datos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X							
Revisión de expedientes						X	X	X	X	X	X							
Análisis de datos												X	X					
Elaboración de informe final													X	X	X	X		

Referencias bibliográficas

1. Bennett NJ, Tabarani CM, Bartholoma NM, Wang D, Huang D, Riddell SW. (2012). Unrecognized viral respiratory tract infections in premature infants during their birth hospitalization: a prospective surveillance study in two neonatal intensive care units. *J Pediatr* , 161, 814-8.
2. Diniz EM, Vieira RA, Ceccon ME, Ishida MA, Vaz FA. (2005). Incidence of respiratory viruses in preterm infants submitted to mechanical ventilation. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* , 47, 37- 44.
3. Tzialla C, Civardi E, Borghesi A, Sarasini A, Baldanti F, Stronati M. (2011). Emerging viral infections in neonatal intensive care unit.. *J Matern Fetal Neonatal Med* , 24(Suppl 1), 156-8.
4. Verboon-Maciolek MA, Krediet TG, Gerards LJ, Flier A, van Loon TM. (2005). Clinical and epidemiologic characteristics of viral infections in a neonatal intensive care unit during a 12-year period. *Pediatr Infect Dis J* , 24, 901-4.
5. Cantey JB, Sanchez PJ. (2011). Prolonged antibiotic therapy for “culture-negative” sepsis in preterm infants: it’s time to stop!. *J Pediatr* , 159, 707-8.

6. Popowitch EB, O'Neill SS, Miller MB. (2013). Comparison of the Biofire FilmArray RP, Genmark eSensor RVP, Luminex xTAG RVPv1, and Luminex xTAG RVP fast multiplex assays for detection of respiratory viruses. *J Clin Microbiol*, 51, 1528-33.
7. Dundas NE, Ziadie MS, Revell PA, Brock E, Mitui M, Leos NK. (2011). A lean laboratory: operational simplicity and cost effectiveness of the Luminex xTAG respiratory viral panel. *J Mol Diagn*, 13, 175-9.
8. Woo PC, Chiu SS, Seto WH, Peiris M. (1997). Cost-effectiveness of rapid diagnosis of viral respiratory tract infections in pediatric patients. *J Clin Microbiol*, 35, 1579-81.
9. Pierce VM, Hodinka RL. (2012). Comparison of the GenMark Diagnostics eSensor respiratory viral panel to real-time PCR for detection of respiratory viruses in children. *J Clin Microbiol* , 50, 3458-65.
10. Valenti, W.M. (1980). Nosocomial viral infections: Epidemiology and significance. *Infect. Control. Infect. Control.*, 1, 33-37.
11. Berman, S. (1991). Epidemiology of acute respiratory infections in children of developing countries. *Rev. Infect. Dis.*, 13(suppl.6), 454-62.

12. Enarson, D.A. Epidemiology of respiratory infectious diseases. *Curr. Opin. pulm. Med.*, (1999) 5: 128-135.

13. Boyer, K.M. (1998). Nonbacterial pneumonia. En *Textbook of pediatric infectious diseases*(260-73). Philadelphia: Saunders.

14. Diniz, E. (1999). Clinical and laboratorial evaluation of neonates with respiratory syncytial virus pneumonia. *Proceedings*, 59-62.

15. Vieira, R. (2003). Clinical and laboratory study of newborns with lower respiratory tract infection due to respiratory viruses. *J. Matern. Fetal neonatal med*, 13, 341-350.

16. Albuquerque, E. (2005). Incidence of respiratory viruses in preterm infants submitted to mechanical ventilation. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, 47(1), 37-44.

17. WHO. (2014). Global Health Indicators. 2015, de World Health Statistics Sitio web: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112738/1/9789240692671_eng.pdf?ua=1

18. Global Burden of Disease. (2010). *The Lancet*. Institute for Health Metrics and Evaluation: Compare G.

19. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE. (2012). Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. . *The Lancet*, 379(9832), 2151–61.
20. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. 2015, de *The Lancet* Sitio web: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)
21. Simoes EC, T. Chow J. (2006). *Acute Respiratory Infections in Children*. Washington (DC): Disease Control Priorities in Developing Countries.
22. Secretaría de Salud. (2012). *Anuarios de morbilidad. 2015*, de Dirección general de Epidemiología Sitio web: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html>
23. Klevens RM, Edwards JR, Richards CL Jr,. (2007). Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep*, 122(2), 160–166.
24. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. (2007). Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control*, 35(10 suppl 2), S65–S164.

25. Wenzel RP, Thompson RL, Landry SM. (1983). Hospital acquired infections in intensive care unit patients: an overview with emphasis on epidemics.. *Infect Control*, 4 (5), 371–375.
26. C Rotstein, G Evans, A Born. (2008). Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* , 19(1), 19-53.
27. Byington CL, Enriquez FR, Hoff C. (2004). Serious bacterial infections in febrile infants 1 to 90 days old with and without viral infections. *Pediatrics*, 113, 1662–6.
28. Mahony JB. (2008). Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev*, 21, 716–747.
29. Lunze K, Bloom DE, Jamison DT, Hamer DH. (2013). The global burden of neonatal hypothermia: systematic review of a major challenge for newborn survival. *BMC Med*, 11, 24.
30. Baraff LJ. (2008). Management of infants and young children with fever without source. *Pediatr Ann*, 37, 673-9.

31. American Academy of Pediatrics. (1993). Routine evaluation of blood pressure, hematocrit, and glucose in newborns. *Pediatrics* , 92, 474-6.