



Universidad Nacional Autónoma De México
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias
Médicas, Odontológicas y de la salud
Epidemiología Clínica

TÍTULO

“Prevalencia y características clínicas de neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez”

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD**

PRESENTA:

Margarita Torres García

TUTORA:

Dra. Daniela de la Rosa Zamboni
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Ciudad de México, Noviembre 2017



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.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| I. RESUMEN | 5 |
| II. ANTECEDENTES | 8 |
| Costos de NN..... | 9 |
| Diagnóstico de Neumonía nosocomial..... | 9 |
| Etiología | 12 |
| Fisiopatología..... | 14 |
| Estudios de infección nosocomial asociada a virus respiratorios..... | 15 |
| Neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios | 18 |
| III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 21 |
| IV. JUSTIFICACIÓN..... | 22 |
| V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN..... | 22 |
| VI HIPÓTESIS..... | 22 |
| VII. OBJETIVOS | 22 |
| Objetivo general..... | 22 |
| Objetivos específicos | 23 |
| Objetivos secundarios | 23 |
| VIII. METODOLOGÍA..... | 23 |
| Diseño del estudio | 23 |
| Universo de trabajo | 23 |
| Criterios de inclusión..... | 24 |
| Criterios de exclusión..... | 26 |
| Descripción del estudio | 28 |
| Operacionalización de variables | 30 |
| Plan de análisis estadístico..... | 35 |
| IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD | 37 |
| Consideraciones éticas | 37 |
| Consideraciones de bioseguridad..... | 37 |
| X. RESULTADOS..... | 38 |
| Características basales y clínicas | 38 |
| Patógenos virales respiratorios identificados..... | 39 |
| Características clínicas en NNNoV y NNV | 43 |

| | |
|--|----|
| XI. DISCUSIÓN..... | 48 |
| XII.LIMITACIONES..... | 52 |
| XIII. CONCLUSIONES..... | 53 |
| XIV. ANEXOS | 54 |
| Anexo 1. Características basales de los pacientes con neumonía nosocomial..... | 55 |
| Anexo 2. Criterios diagnósticos de neumonía nosocomial en ≤ 1 año | 57 |
| Anexo 3. Criterios diagnósticos de neumonía nosocomial en > 1 año y ≤ 12 años..... | 58 |
| Anexo 4. Criterios diagnósticos de neumonía nosocomial en > 12 años..... | 59 |
| Anexo 5. Formato de recolección de datos “Prevalencia de neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios en el HIMFG” | 60 |
| Anexo 6. Carta de consentimiento informado..... | 62 |
| Anexo 7. Autorización de los comités de investigación..... | 66 |
| XV. REFERENCIAS..... | 67 |

Abreviaturas

| | |
|--------|---|
| CDC | The Centers for Disease Control and Prevention |
| HcoV | Coronavirus humano |
| HIMFG | Hospital Infantil de México Federico Gómez |
| IACS | Infección asociada a los cuidados de la salud |
| IC | Intervalos de confianza |
| IMSS | Instituto Mexicano del seguro social |
| ISSSTE | Instituto de Salud y Seguridad Social de los Trabajadores al Servicio del Estado |
| NAV | Neumonía asociada al ventilador |
| NN | Neumonía nosocomial |
| NNNoV | Neumonía nosocomial no asociada a virus respiratorios |
| NNV | Neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios |
| OR | Razón de momios. |
| PCR | Reacción en Cadena de la Polimerasa |
| PIM | Índice predictor de mortalidad |
| RIQ | Rango intercuartil |
| RR | Riesgo relativo |
| SARS | Síndrome respiratorio agudo severo |
| SESA | Servicios Estatales de Salud |
| UCIN | Unidad de cuidados intensivos neonatales |
| UCIP | Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos |
| VSR | Virus sincicial respiratorio |

I. RESUMEN

Introducción. La neumonía nosocomial (NN) es una infección que se adquiere como consecuencia de fallas en el proceso de cuidado hospitalario. En México, la NN es la primera causa de infección asociada a la asistencia sanitaria. Los virus respiratorios se ha reportado como agente causal en 20- 30%. Los estudios de infección viral respiratoria se centran en poblaciones específicas o virus específicos, estos estudios no diferencian entre infección de vías respiratorias altas y neumonía nosocomial. Una mejor comprensión del papel de los virus en la infección es necesaria para planear e implementar estrategias de prevención y terapéuticas, especialmente en pacientes de alto riesgo.

Objetivo. Estimar la prevalencia de NN viral en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Métodos. Se trata de un estudio transversal en pacientes pediátricos que cumplen con los criterios clínicos, de laboratorio y radiológicos para neumonía nosocomial (CDC, 2016). El tamaño de la muestra calculado para identificar una proporción estimada del 30% es de 126 pacientes. Se obtuvo muestra a través de hisopado nasofaríngeo para la detección de virus respiratorios por PCR previo consentimiento informado. Las muestras se procesaron en el laboratorio de biología molecular del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Se realizó un análisis descriptivo de las características basales y clínicas de la población en estudio. Derivado de los resultados del laboratorio la muestra se dividió en 2 grupos: neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios y neumonía

nosocomial no asociada a virus respiratorios. Se compararon las características basales de los dos grupos, se estimó la proporción de neumonías asociadas a virus respiratorios IC 95%, se realizó un análisis descriptivo de la frecuencia de ventilación mecánica e ingreso a terapia intensiva en los dos grupos de estudio.

Resultados. Se presentan resultados preliminares de 63 pacientes. Entre los pacientes con neumonía nosocomial la prevalencia de neumonía asociada a virus respiratorios observada fue de 63% IC 95% (51, 76).

Las características basales de los dos grupos de estudio como sexo, edad en meses, sala de hospitalización, diagnóstico médico no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Las características clínicas como presencia de fiebre, taquipnea, saturación de O₂, biometría hemática no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Los virus respiratorios más frecuentemente identificados fueron VSR tipo A y B (25%), Virus parainfluenza tipo1, 3 y 4 (25%), Influenza AH1N1 y B (16.7%), Rhinovirus y enterovirus (14.6%), Bocavirus (8.3%), Adenovirus (6.3%), y metapneumovirus humano (4.2%).

Conclusiones. Los virus respiratorios pueden asociarse a neumonía nosocomial. Es importante la identificación de patógenos virales respiratorios en pacientes NN, por la contribución que podrían tener en el manejo del paciente relacionados con el ajuste del tratamiento; podría disminuir los costos de la atención al detener la búsqueda de agente etiológico, a juicio del clínico y podría contribuir en la reducción de la selección de microorganismos relacionados con el uso excesivo de

antibióticos; además son útiles para el prevencionista de infecciones debido a que la identificación temprana nos permite hacer cohortes de pacientes e implementar medidas de precaución de acuerdo al mecanismo de transmisión de los virus identificados.

Los resultados sugieren la necesidad de acelerar la investigación para la búsqueda de vacunas, y terapias eficaces contra otros virus respiratorios como VSR, parainfluenza los cuales son mucho más frecuentes que el virus de la influenza, para el que si existe tratamiento y vacuna.

II. ANTECEDENTES

Las infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS) se adquieren como consecuencias de fallas en el proceso de cuidado, representan el evento adverso más frecuente durante la atención sanitaria y tienen impacto en la morbilidad, mortalidad y calidad de vida. En países desarrollados 7 de cada 100 pacientes hospitalizados adquiere una IACS, mientras que en países en desarrollo la proporción de pacientes infectados aumenta a 15 por 100 pacientes.^{1,2}

En México, la prevalencia de IACS es mayor a los estándares internacionales. En un estudio transversal, realizado en 25 entidades federativas, en 54 hospitales generales y regionales del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), de los Servicios Estatales de Salud (SESA), y del Instituto de Salud y Seguridad Social de los Trabajadores al Servicio del Estado (ISSSTE) incluyeron a 4,274 pacientes, 13% de los pacientes ingresados en las unidades de terapia intensiva. Los resultados del estudio muestran la prevalencia de IACS a nivel nacional de 21.4% (914 pacientes infectados), 33% de infecciones (335 casos) corresponden a neumonía nosocomial (NN), la principal causa de IACS en nuestro país.³

A nivel nacional, específicamente en población pediátrica, la NN se ubica dentro de las primeras causas de IACS. En salas de pediatría de tercer nivel de atención la incidencia de IACS estimada es de 4.7 por cada 100 egresos, la NN no asociada a ventilador y la Neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) se ubican como la tercera y quinta causa de infección.⁴ En oncología pediátrica la NN representa la segunda causa de IACS.⁵

Costos de NN

Se sabe que la NN incrementa los días de estancia hospitalaria, la mortalidad hospitalaria y los costos para el sistema de salud y el paciente. Se estima que la mortalidad atribuible a NN es de 27%.^{6,7} Los días de estancia hospitalaria son mayores en los pacientes con NN al compararlos con pacientes no infectados (17 días versus 6.07 días $p<0.001$). Además la NN se asocia independientemente de las características de los pacientes con un aumento en promedio de 75% en los costos por hospitalización \$28 160 95 (IC 95%: \$27 573 76 - \$28 778 13) al comparar con los pacientes sin la infección.⁷

Diagnóstico de Neumonía nosocomial

La NN se define como la infección que afecta al parénquima pulmonar, se manifiesta después de 72 horas o más del ingreso del paciente a un hospital, y en el momento de ingreso del paciente al centro hospitalario no estaba presente ni en período de incubación. Cuando la infección se desarrolla en pacientes expuestos por más de 48 horas a ventilación mecánica, o bien, en las primeras 48 horas de retiro de la ventilación mecánica se denomina NAV. En ocasiones puede presentarse NN dentro de las 72 horas de intubación traqueal.⁸

El diagnóstico de NN puede ser particularmente difícil. Otras condiciones no infecciosas (por ejemplo, edema pulmonar, descompensación en insuficiencia cardíaca congestiva) pueden simular la presencia de neumonía. En esos casos más difíciles, los resultados de series de rayos X ayudan a separar la infección de procesos pulmonares no infecciosos. Para ayudar a confirmar los casos, se debe utilizar la revisión múltiple de imágenes de varios días calendario. La NN puede

tener un rápido inicio y progresión, pero no se resuelve con rapidez. La evidencia radiológica debe persistir. Una resolución rápida de las imágenes descarta la presencia de NN, el paciente puede cursar con otros procesos no infecciosos como atelectasias y fallas cardíacas congestivas.⁹

De acuerdo con los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Estados Unidos, una neumonía nosocomial se caracteriza por la combinación de criterios clínicos, radiológicos y de laboratorio (Figura 1).

| Imagen radiológica | Signos, síntomas y datos de laboratorio |
|---|--|
| <p>Dos o más radiografías de tórax con al menos uno de los siguientes: Nuevo y persistente o progresivo y persistente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infiltrado • Consolidación • Cavitación • Neumatoceles en pacientes ≤ 1 año de edad | <p>Para cualquier paciente, al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre (mayor a 38°C) • Leucopenia ($\leq 4000/mm^3$) o leucocitosis ($\geq 12\ 000/mm^3$) • Para adultos mayores ≥ 70 años, estado mental alterado sin causa aparente <p>Y al menos 2 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aparición de esputo purulento o cambios en las características del esputo, o aumento de las secreciones, o aumento de las necesidades de aspiración • Aparición o empeora la tos, disnea, taquipnea • Estertores o ruidos respiratorios • Empeora intercambio del intercambio gaseoso (desaturación de O_2 [$PaO_2Fio_2 \leq 240$], aumento de las necesidades de O_2, o demanda de ventilación] |
| <p>Nota: en pacientes sin enfermedades pulmonares o cardiacas (Ejemplo, síndrome de distress respiratorio., broncodisplasia pulmonar, edema pulmonar o enfermedad pulmonar obstructiva crónica), una imagen es suficiente.</p> | <p>Criterios alternativos, para pacientes \leq de 1 año de edad: Empeoramiento del intercambio gaseoso (oximetría $< 94\%$, aumento de oxígeno o demanda ventilación)</p> <p>Y 3 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inestabilidad de la temperatura • Leucopenia ($\leq 4000/mm^3$) o leucocitosis ($\geq 15000/mm^3$) desviación a la izquierda ($\geq 10\%$ bandas) • Aparición de esputo purulento o cambios en sus características, o aumento de las secreciones o incremento en las necesidades de aspiración • Apnea, taquipnea, aleteo nasal con retracción de pared torácica o con ruidos • Sibilancias, estertores o roncus • Tos • Bradicardia (< 100 latidos/min) o taquicardia (> 170 latidos/min) |
| | <p>Criterios alternativos, para pacientes $>$ de 1 año o \leq de 12 años de edad, al menos tres de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre ($> 38^\circ C$) o hipotermia ($< 36.0^\circ C$) • Leucopenia ($\leq 4000/mm^3$) o leucocitosis ($\geq 15000/mm^3$) • Aparición de esputo purulento o cambios en las características del esputo, o aumento de las secreciones, o aumento de las necesidades de aspiración • Aparición de tos, disnea, apnea o taquipnea • Estertores o ruidos respiratorios • Deterioro del intercambio gaseoso (desaturación de O_2 [$PaO_2Fio_2 \leq 240$], aumento de las necesidades de O_2, o demanda de ventilación] |

Figura 1. Criterios para la identificación de neumonía asociada a los cuidados de la salud

Fuente The Centers for Disease Control and Prevention. Pneumonia Ventilator-associated (VAP) and non-ventilator-associated Pneumonia (PNEU) Event [Internet]. Estados Unidos; 2016. Disponible en <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/6pscVAPcurrent.pdf>.

Etiología

Se conoce que la obtención de agente etiológico en NN es limitada. Algunos estudios han identificado agente causal en neumonía en 31.9% de eventos.¹⁰ La etiología micótica y bacteriana se reporta con mayor frecuencia. Dentro de los agentes patógenos identificados se encuentran *Pseudomonas spp*, *Acinetobacter spp*, *enterobacterias* (excluyendo *E. Coli*), *Estafilococo aureus*, *Estafilococo coagulasa negativo* y *Candida spp* en menor frecuencia.²

Aunque la etiología de la infección es diferente en cada institución y varía de acuerdo al tipo de hospital, los factores de riesgo de la población atendida, y de los métodos de diagnóstico disponibles,¹¹ es ampliamente reconocida la susceptibilidad de los hospitales pediátricos a la introducción de virus respiratorios debido al impacto que tienen las infecciones virales respiratorias en la infancia,^{12,13,14} especialmente en pacientes inmunocomprometidos quienes con frecuencia requieren hospitalización por éste motivo.¹⁵

Neumonía Nosocomial asociada a virus respiratorios

Existen diferentes virus que son capaces de originar infección viral respiratoria, virus de Influenza A, B, C pertenecientes a la familia *Orthomixoviridae*; Virus sincicial respiratorio (VSR), Parainfluenza humano 1 a 4 (HPIVs), Metapneumovirus humano (hMPV) pertenecientes a la familia *Paramixoviridae*; Rhinovirus (RV), pertenece a la familia *Picornaviridae*; Coronavirus humano (HCoV), pertenece a la familia *Coronaviridae*; Adenovirus (AdV) pertenece a la familia *Adenoviridae*.^{16,17}

Se estima que aproximadamente 20% de los individuos con neumonía relacionada a los cuidados de la salud presentan infección viral. El VSR se detecta con mayor frecuencia.¹⁸ Los virus respiratorios presentan un marcado patrón estacional. El riesgo de transmisión nosocomial es directamente proporcional a su nivel de actividad comunitario.^{19,20}

Diagnóstico de neumonía nosocomial de origen viral

De acuerdo con los criterios 2016 de *The Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, el diagnóstico de neumonía nosocomial de origen viral se establece en un paciente que reúna criterios clínicos, radiológicos y de laboratorio para neumonía, más el aislamiento de algún virus en secreciones de vías respiratorias.

En la actualidad las pruebas diagnósticas para la detección de virus respiratorios en secreciones faríngeas permiten a los métodos de amplificación de ácidos nucleicos mejorar la capacidad del diagnóstico de las infecciones virales del tracto respiratorio, debido a su capacidad de detectar virus que no son posibles de detectar por otros métodos, pero que son frecuentes en las infecciones respiratorias de origen viral.²¹

La sensibilidad que demuestran los métodos moleculares frente a las pruebas no basadas en los ácidos nucleicos es mayor, lo que se traduce en la obtención del diagnóstico con mayor precisión y con más frecuencia. El beneficio de un diagnóstico más preciso es en primer lugar, el beneficio al paciente, en lo referente a la recepción de los medicamentos antivirales apropiados, como oseltamivir en el caso de influenza; en segundo lugar se trata de una herramienta necesaria para el

control de IACS, al fundamentar la instauración de precauciones basadas en la transmisión, cuando son necesarias, permitiendo reducir el riesgo de propagación nosocomial; tercero, se puede detener la búsqueda de un diagnóstico, de acuerdo al juicio clínico del tratante.²²

Fisiopatología

Los virus respiratorios tienen un periodo corto de incubación (entre 1 y 8 días),²³ y el mecanismo de transmisión es de persona a persona. La transmisión puede ser por contacto directo con secreciones contaminadas inoculando el epitelio nasal y conjuntivas, o por aerosoles de gotas.²⁴

Los virus respiratorios pueden limitarse al tracto respiratorio o utilizar el tracto respiratorio como puerta de entrada para establecer una infección sistémica.²⁵

Diversos tipos de células pueden servir de blanco a los virus respiratorios. En primer lugar, las células epiteliales alveolares cuya destrucción (o la desregulación) puede, si es grave, comprometer la función respiratoria; en segundo lugar, las células de origen hematopoyético, células inflamatorias e inmunes que pueden, como los virus, inducir daño en el tejido y compromiso de la función pulmonar.

Cuando los virus respiratorios lesionan las células epiteliales respiratorias, pueden hacerlo desde nasofaringe, hasta alvéolos llegando a causar muerte celular, cuando la destrucción es grave, se produce acumulación de las células muertas, compromiso de la función pulmonar y del intercambio gaseoso, pérdida de la integridad del epitelio con la consecuente pérdida de su función de barrera y estimulación o supresión de la respuesta de las células madre epiteliales. Si el blanco de los virus respiratorios son las células hematopoyéticas se produce muerte

celular ocasionando acumulación de restos celulares e inhibición del aclaramiento viral; algunos virus como Influenza y SARS CoV son capaces de diseminarse sistémicamente. La infección por virus respiratorios en ambos tipos de células produce la activación de la respuesta inmune innata, conduciendo al huésped a un estado de inhibición del aclaramiento viral, producción de citosinas, quimiocinas e interferón 1 A y B.²⁶

Algunos autores refieren que el periodo de diseminación de los virus respiratorios a través de las gotas al toser, hablar o estornudar representan un problema importante y desafío para el control de la infección. Se ha observado que en pediatría algunos virus como rinovirus pueden diseminarse de 5 hasta 44 días a partir del inicio de los síntomas,²⁷ VSR puede diseminarse hasta por 21 días.²⁸

Estudios de infección nosocomial asociada a virus respiratorios

Algunos autores han estudiado la prevalencia de infecciones virales respiratorias en poblaciones específicas. Estudios prospectivos realizados en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) estiman el porcentaje de neonatos prematuros que desarrollan infección viral respiratoria durante su estancia en neonatología de 22%²⁹ y hasta 52%,³⁰ los virus detectados con mayor frecuencia son rinovirus, virus parainfluenza humano, metapneumovirus, VSR, adenovirus, coronavirus. Sin embargo estos estudios no diferencian las infecciones de vías respiratorias altas de neumonías.

Se ha demostrado que cuando existen protocolos para la detección de virus respiratorios, es factible su identificación. En un estudio prospectivo realizado en una UCIN durante 18 meses, se realizaron pruebas de detección de patógenos

virales respiratorios mediante PCR en 60 pacientes sospechosos de sepsis nosocomial, en quienes se inició tratamiento antibiótico, la búsqueda permitió detectar en 10% (6) de los pacientes al menos un patógeno respiratorio (5 picornavirus y 1 VSR). En ese estudio los autores no encontraron hallazgos clínicos que permitan distinguir entre infecciones virales y bacterianas.³¹ En pacientes pos operados de cirugía cardíaca un estudio de cohorte retrospectivo detecto rinovirus en 18%³²

Además algunos estudios de infección nosocomial respiratoria de origen viral se han enfocado en virus específicos. En pacientes críticamente enfermos de un hospital pediátrico de referencia, la vigilancia establecida durante la temporada estacional de VSR al ingreso de los pacientes a la unidad permitió establecer prevalencia de infección respiratoria nosocomial por VSR de 14.2%³³ a 28%.³⁴ Este estudio no diferencia la infección de vías respiratorias superiores de neumonía nosocomial.

Por otra parte, la infección por virus respiratorios también se ha estudiado en brotes de infección nosocomial. Se han documentado brotes de infección nosocomial e incluso se ha llegado a documentar la misma cepa circulante de influenza AH1N1 en la comunidad y en el hospital en la misma temporada estacional.³⁵ En unidades de terapia intensiva neonatal y pediátrica se han documentado brotes de virus respiratorios como Coronavirus humano 229E, la tasa de ataque puede ser de 28.3 y 7.6 por 100 ingresos respectivamente. Durante el brote hasta 46% de los pacientes afectados llegan a requerir soporte ventilatorio (media 20 días), 51%

requieren aumento de oxígeno, con patrón estacional durante los meses de febrero, agosto, diciembre.³⁶

Se sabe que en los pacientes que adquieren infección viral respiratoria de origen nosocomial los días de estancia hospitalaria y la duración de la ventilación mecánica son mayores cuando se comparan con los pacientes con infección viral respiratoria de origen comunitario; hasta una cuarta parte de los pacientes con IACS por VSR mueren, la mortalidad asociada a VSR de adquisición en UCIP estimada es de 13%, mientras que en IACS por VSR en salas de hospitalización se ha estimado de 21%.³³

Datos de un estudio de cohorte realizado durante seis temporadas estacionales de VSR en una UCIP de un hospital universitario muestran aumento en la incidencia de IACS de origen viral en pacientes con cardiopatías congénitas, enfermedad pulmonar crónica, alteraciones de las vías respiratorias, e inmunosupresión. En el mismo estudio la presencia de comorbilidades se asocia con el riesgo de morir (RR= 2.36, IC 95% de 2.02, 2.76), los pacientes con cardiopatías congénitas presentan mayor riesgo (RR= 2.98; IC95% de 2.16, 4.12), el riesgo es 4 veces mayor cuando los niños presentan dos comorbilidades. Los días de estancia hospitalaria y PIM son mayores cuando se han comparado con sus semejantes sin IACS.³⁷

Algunos autores han demostrado que la IACS de origen viral puede prevenirse. Un estudio prospectivo logró reducción de IACS por VSR de 42.9 a 3.1 casos / 1000 ingresos después de una intervención.³⁸

Neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios

En la revisión de la literatura, encontramos 3 estudios realizados en pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial en los que se buscó etiología viral respiratoria, uno en población pediátrica y dos en adultos. A continuación se describen cada uno de ellos.

Valenti y cols. en 1980 realizaron un estudio en un hospital universitario con el objetivo de conocer la frecuencia de infecciones virales respiratorias, gastrointestinales y exantemáticas de adquisición hospitalaria. Incluyeron a todos los pacientes en quienes se detectaron IACS de origen viral. Específicamente en infección viral respiratoria los casos fueron identificados mediante vigilancia de laboratorio y visitas a las salas de hospitalización; los criterios utilizados para definir IACS fueron los periodos de incubación, que fueron considerados de 3 a 7 días según el tipo de virus identificado. Las infecciones virales respiratorias asociadas a los cuidados de la salud se encontraron en diferentes salas de hospitalización, se encontró una frecuencia de 19.7% (28 de 142) de neumonías con aislamiento de al menos un virus.³⁹

Hong y cols. en 2014 realizaron un estudio de cohorte prospectivo con el objetivo de estimar la incidencia y distribución de los virus respiratorios en adultos con neumonía nosocomial que requirieron ingreso a terapia intensiva. Incluyeron a 262 individuos con neumonía asociada a los cuidados de la salud y en 107 pacientes (40.8%) realizaron lavado broncoalveolar para el diagnóstico etiológico. Los virus respiratorios fueron identificados utilizando Reacción en Cadena de la Polimerasa.

En 156 pacientes (59.9%) detectaron infección bacteriana, en 59 pacientes (22.5%) detectaron infección viral, en 21 pacientes (8%) detectaron coinfección viral-bacteriana. En los tres grupos las manifestaciones clínicas como presencia de fiebre ($p=0.964$), tos ($p=0.290$), esputo ($p=0.693$), Disnea ($p=0.317$), alteraciones en el estado de conciencia ($p=0.115$), Choque ($p=0.793$), APACHE ($p=0.08$), SOFA ($p=0.93$) no se observaron diferencias estadísticamente significativas.⁴⁰

Short y cols. en 2016 realizaron un estudio de retrospectivo para describir la prevalencia de virus en adultos con neumonía asociada a los cuidados de la salud y determinar factores independientes para el aislamiento de algún virus. Se utilizaron pruebas de biología molecular para la identificación de patógenos virales. Incluyeron 174 individuos, en 22.4% identificaron al menos un virus respiratorio, en 23.6% de los pacientes identificaron patógenos bacterianos. Los pacientes con identificación de algún virus respiratorio tuvieron mayor probabilidad de estancia en la UCI una semana previa al inicio de la infección ($p=0.020$) que los pacientes sin infección viral. Los pacientes con enfermedad coronaria ($p=0.045$) fueron más prevalentes en el grupo de neumonía no viral. El resto de características como días de estancia hospitalaria, diagnóstico médico, Charlson, mortalidad, días de estancia hospitalaria posterior a la infección y reingreso no mostraron diferencias estadísticas significativas entre los dos grupos.⁴¹

Cuadro de evidencias

| ESTUDIOS DE VIRUS RESPIRATORIOS EN NEUMONÍA NOSOCOMIAL | | | | | |
|--|---------------------|--------------------------|--|---|--|
| Autor, año | Diseño | N | Objetivos | Neumonía con virus respiratorios | Diferencias entre grupos |
| Valenti, 1980 | Cohorte prospectivo | 1164 adultos y pediatría | Identificar el rol de los virus como patógenos en IACS | NN viral en pediatría 19.7% (n=28) Virus aislados: influenza, adenovirus, VSR, parainfluenza | Días de estancia hospitalaria son más, media de 5.8 y 5.1 ($p<0.05$) en pacientes con neumonía asociada a virus respiratorios |
| Hong, 2014 | Cohorte prospectivo | 262 adultos | Estimar la incidencia y distribución de los virus en NN severa | 22.5% (N=59) viral 8% (21) coinfección viral-bacteriana Virus aislados: rinovirus, coronavirus, bocavirus, metapneumovirus adenovirus, VSR e influenza. | Evaluaron presencia de fiebre, tos, esputo, disnea, alteraciones en el estado de conciencia, choque, APACHE, SOFA sin diferencias estadísticamente significativas |
| Short, 2016 | Prevalencia | 174 Adultos | Determinar la prevalencia de VR en NN, describir las características basales de la población | VR en 22.4% de NN Virus aislados: Rinovirus (n=19), Influenza (n=7), parainfluenza (n=5) y metapneumovirus y rinovirus (n=4 cada uno) | Mayor probabilidad de estancia en la UCI una semana previa al inicio de la infección en pacientes con VR. Enfermedad coronaria más prevalente en neumonía sin VR. Días de estancia hospitalaria, diagnóstico, Charlson, mortalidad y días de estancia hospitalaria posterior a la infección sin diferencias estadísticas |

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En México la NN es la primera causa de IACS, 33% de estos eventos adversos se atribuyen a NN.³ La NN es una causa importante de complicaciones durante el cuidado de la salud que aumenta la morbilidad y mortalidad.^{6,7} Aunque la obtención de etiología es limitada,¹⁰ se reconoce ampliamente el papel de patógenos bacterianos en NN.² Sin embargo, estudios recientes proporcionan evidencia del rol de los virus respiratorios en NN en población adulta.^{40,41}

En niños, algunos autores han estudiado el papel de los virus respiratorios en IACS, es bien reconocida la capacidad de los VR de causar brotes de infección intrahospitalaria.⁴² Además se ha estudiado la infección viral respiratoria en poblaciones específicas, o en virus específicos. Estos estudios, sin embargo, no diferencian la neumonía asociada a los cuidados de la salud de la infección de vías respiratorias altas; o bien, la IACS de la infección comunitaria.

Existen escasos estudios que determinen la contribución de los virus respiratorios en neumonía nosocomial en población pediátrica.

IV. JUSTIFICACIÓN

El estudio podría contribuir en el conocimiento acerca de la epidemiología de NN en pediatría. Estudios han demostrado que las características clínicas de los pacientes con neumonía nosocomial con aislamiento de virus respiratorios es similar al compararlos con los pacientes con neumonía nosocomial sin aislamiento de virus respiratorios.^{40, 41}

La infección por virus respiratorios se puede prevenir.³⁸ Una mejor comprensión de la contribución de virus específicamente en neumonía nosocomial, es necesaria para contribuir en la planeación de mejoras para el manejo clínico, y en la planeación de estrategias de prevención de la diseminación hospitalaria.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de NN asociada a virus respiratorios en los pacientes con NN del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

VI HIPÓTESIS

En el 30% de los pacientes pediátricos con neumonía nosocomial se identificará al menos un virus respiratorio.

VII. OBJETIVOS

Objetivo general

Estimar la prevalencia de neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Objetivos específicos

1. Describir las características basales de los pacientes con NN en el HIMFG
2. Identificar la frecuencia de neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios
3. Describir la frecuencia de los virus respiratorios identificados en los pacientes con NN en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Objetivos secundarios

1. Determinar diferencias en las características clínicas y demográficas entre los pacientes con neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios y neumonía nosocomial no asociada a virus respiratorios
2. Describir el desenlace de los pacientes con neumonía nosocomial, definido como ingreso a terapia intensiva y necesidad de ventilación mecánica

VIII. METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Se trata de un estudio transversal

Universo de trabajo

Pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial de acuerdo a los criterios del CDC 2016, disponibles en:

<http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/6pscVAPcurrent.pdf>.

Criterios de inclusión

1. Pacientes que otorgaron su consentimiento informado por escrito
2. Pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial asociada y no asociada a la ventilación mecánica, el paciente debe cumplir con los criterios clínicos, radiológicos y de laboratorio de acuerdo a los CDC, 2016 en los primeros 5 días de iniciado el cuadro clínico

- a. Criterios radiológicos: dos o más radiografías de tórax con al menos uno de los siguientes:

Nuevo y persistente o progresivo y persistente

- I) Infiltrado
- II) Consolidación
- III) Cavitación
- IV) Neumatoceles en pacientes ≤ 1 año de edad

En pacientes sin enfermedades pulmonares o cardíacas (ejemplo, síndrome de distress respiratorio., broncodisplasia pulmonar, edema pulmonar o enfermedad pulmonar obstructiva crónica), una imagen es suficiente.

- b) Criterios clínicos y de laboratorio

En mayores de 12 años de edad: al menos uno de los siguientes:

- I) Fiebre (mayor a 38°C)
- II) Leucopenia ($\leq 4000/\text{mm}^3$) o leucocitosis ($\geq 12\ 000/\text{mm}^3$).

Y al menos 2 de los siguientes:

- III) Aparición de esputo purulento o cambios en las características del esputo
- IV) Aumento de las secreciones, o aumento de las necesidades de aspiración

- V) Estertores o ruidos respiratorios
- VI) Inicio o empeoramiento de tos, disnea, taquipnea
- VII) Empeoramiento del intercambio gaseoso (desaturación de O_2 [$PaO_2Fio_2 \leq 240$], aumento de las necesidades de O_2 , o demanda de ventilación)

Criterios alternativos, para pacientes \leq de 1 año de edad:

- I) Empeoramiento del intercambio gaseoso (oximetría $< 94\%$, aumento de oxígeno o demanda ventilación).

Y 3 de los siguientes:

- II) Inestabilidad de la temperatura
- III) Leucopenia ($\leq 4000/mm^3$) o leucocitosis ($\geq 15000/mm^3$) desviación a la izquierda ($\geq 10\%$ bandas)
- IV) Aparición de esputo purulento o cambios en sus características, o aumento de las secreciones o incremento en las necesidades de aspiración
- V) Apnea, taquipnea, aleteo nasal con retracción de pared torácica o con ruidos
- VI) Sibilancias, estertores o roncus
- VII) Tos
- VIII) Bradicardia (< 100 latidos/min) o taquicardia (> 170 latidos/min)

Criterios alternativos, para pacientes $>$ de 1 año o \leq de 12 años de edad, al menos tres de los siguientes:

- I) Fiebre ($> 38^\circ C$) o hipotermia ($< 36.0^\circ C$)

- II) Leucopenia (≤ 4000 /mm³) o leucocitosis (≥ 15000 /mm³)
- III) Aparición de esputo purulento o cambios en las características del esputo, o aumento de las secreciones, o aumento de las necesidades de aspiración
- IV) Aparición de tos, disnea, apnea o taquipnea
- V) Estertores o ruidos respiratorios
- VI) Empeoramiento del intercambio gaseoso (desaturación de O₂ [$PaO_2Fio_2 \leq 240$], aumento de las necesidades de O₂, o demanda de ventilación).

Criterios de exclusión

1. Individuos con diagnóstico de NN, que no acepten participar.
2. Pacientes con diagnóstico de neumonía asociada a los cuidados de la salud adquirida en otro centro hospitalario.

Cálculo del tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó la fórmula para estimar una proporción.⁴³ Tomando los datos del estudio de Hong y cols en donde se estimó 30.5% de neumonías con aislamiento de al menos un virus respiratorio con un nivel de confianza del 95%, y una precisión de 8%, se obtuvo un tamaño de la muestra de 126 pacientes.

Fórmula para estimar una proporción de una muestra

$$n = Z\alpha \frac{p_o \times q_o}{d^2}$$

Despejando n se obtiene:

$$n = \frac{Z\alpha \times p_o \times q_o}{d^2}$$

n = tamaño de la muestra

$Z\alpha$ = Valor z correspondiente al error alfa ($1 - \alpha$)

P_o = Proporción esperada

q_o = $1 - P_o$

d = precisión, igual a $\frac{1}{2}$ de la amplitud del IC

Sustituyendo la ecuación:

$$n = 3.8416 \times 0.70 \times 0.30 \div 0.0064$$

$n = 126$ pacientes para una prevalencia esperada de 30% con IC que va de 22 a 38%

Descripción del estudio

El estudio se realizó del 15 de octubre de 2016 al 14 de mayo de 2017. Se incluyeron a niños que cumplieron con los criterios de neumonía nosocomial de acuerdo con The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Estados Unidos, 2016. Se realizaron visitas a las salas de hospitalización, terapias intensivas, neonatología y urgencias tres veces por semana con el objetivo de detectar pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión.

La identificación de los pacientes candidatos a participar en el estudio se realizó, utilizando el formato “Criterios diagnósticos para neumonía nosocomial” basado en los criterios de los CDC, 2016 de acuerdo a la edad del paciente (anexos 2, 3,4). Para los datos demográficos, fecha de ingreso hospitalario y características clínicas del paciente al inicio de la infección se utilizó el formato arriba mencionado, como herramienta de tamizaje. Las características clínicas y datos de identificación del paciente se tomaron de los expedientes de cada paciente y un infectólogo pediatra adiestrado en diagnóstico de neumonía nosocomial valoró cada radiografía de tórax. Cuando el paciente cumplía los criterios clínicos, de laboratorio y radiológicos se invitó a los familiares de los pacientes a participar en el estudio para proceder a la obtención de la muestra nasofaríngea para la detección de virus respiratorios en los primeros 5 días de inicio de los signos y síntomas de la infección. Una vez incluidos en el estudio se obtuvieron del expediente las características clínicas del paciente en el formato de recolección de datos “Prevalencia de neumonía nosocomial viral y factores asociados en el HIMFG” que se muestra en el anexo 5.

La toma de muestras en los pacientes incluyendo aquellos con ventilación mecánica fue mediante hisopado nasofaríngeo, 2 en cada paciente (narina derecha, narina izquierda) dentro de los 3 a 5 días de inicio de los síntomas y transportada al laboratorio de biología molecular del Hospital Infantil de México con guantes, gradilla y un contenedor de poliestireno posterior a su obtención.

Para la identificación de virus respiratorios se utilizó el método diagnóstico CLART^R *PneumoVir*, estándar de práctica en el Hospital Infantil de México para el diagnóstico de enfermedades virales respiratorias mediante identificación genómica. Los virus analizados son: Adenovirus; Bocavirus; Coronavirus; Enterovirus (Echovirus); Influenza virus A (subtipos H3N2 humano, H1N1 humano, B, C y H1N1/2009); Metapneumovirus (subtipos A y B); Parainfluenza virus 1, 2, 3, y 4 (subtipos A y B); Rhinovirus; Virus Sincitial Respiratorio tipo A (VSR-A); Virus Sincitial Respiratorio tipo B (VSR-B)

De acuerdo a los resultados del análisis de las muestras emitido por el laboratorio de biología molecular, los participantes del estudio se clasificaron de la siguiente manera:

- a) Caso de neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios (NNV) es el individuo que cumple con criterios de neumonía nosocomial, con PCR positiva para al menos algún virus respiratorio, en los primeros 5 días de inicio del cuadro clínico de la infección
- b) Caso de neumonía nosocomial no asociada a virus respiratorios (NNNoV) es el individuo que cumple con criterios de neumonía nosocomial, con PCR

negativa para virus respiratorios, en los primeros 5 días de inicio del cuadro clínico de la infección

El médico tratante fue notificado de los resultados y el resultado impreso por el laboratorio de biología molecular fue colocado en el expediente clínico de cada paciente.

Operacionalización de variables

Adenovirus. Virus ADN Agente causal de infección en humanos, periodo de incubación de 5.6 días. Agente etiológico de neumonía nosocomial viral. Se tomará como agente causal cuando la técnica de biología molecular detecte su ADN y el laboratorio emita por escrito los resultados. Variable cualitativa nominal.

Enterovirus. Virus ARN, perteneciente a la familia *Picornaviridae*, la especie (EV) A-D Infecta a humano, periodo de incubación similar a VSR. Agente causal de neumonía nosocomial viral. Se tomará como agente causal cuando la técnica de biología molecular detecte su ARN y el laboratorio emita el resultado por escrito. Variable cualitativa nominal.

Rhinovirus. Virus RNA, no envuelto, pertenece a la familia *Piconavirus*⁴⁴. Agente etiológico de neumonía nosocomial viral. Se tomará como agente causal cuando la técnica de biología molecular detecte su ARN y el laboratorio emita por escrito el resultado. Variable cualitativa nominal

Influenza A. Virus ARN, pertenece a la familia de los *Orthomyxoviridae*. Agente etiológico de neumonía nosocomial viral, periodo de incubación 1.4.días.²³ Se

tomará como agente causal cuando la técnica de biología molecular detecte su ARN y el laboratorio emita el resultado por escrito. Variable cualitativa nominal

Influenza B. Virus ARN, pertenece a la familia de los *Orthomyxoviridae*. Agente etiológico de neumonía nosocomial viral, periodo de incubación 0.6 días.²³ Se tomará como agente causal cuando la técnica de biología molecular detecte su ARN y el laboratorio emita el resultado por escrito. Variable cualitativa nominal

Parainfluenza Virus ARN, envuelto, perteneciente a la familia *Paramyxoviridae*. Agente etiológico de neumonía nosocomial viral⁴⁵, periodo de incubación 2.6 días.²³ Se tomará como agente causal cuando la técnica de biología molecular detecte su ARN y el laboratorio emita el resultado por escrito. Variable cualitativa nominal.

Virus sincicial respiratorio. Virus envuelto perteneciente a la familia *Paramyxoviridae* y al género *Pneumovirus*,⁴⁶ periodo de incubación 4.4 días.²³ Agente etiológico de neumonía nosocomial viral. Se tomará como agente causal cuando la técnica de biología molecular detecte su ARN y el laboratorio emita por escrito los resultados. Variable cualitativa nominal

Bocavirus. Virus perteneciente a la familia Parvoviridae causante de infección respiratoria en humanos.⁴⁷ Se tomará como agente causal cuando la técnica de biología molecular detecte su ARN y el laboratorio emita por escrito los resultados. Variable cualitativa nominal.

Metapneumovirus. Virus envuelto, ARN, perteneciente a la familia *Paramyxoviridae* agente etiológico de neumonía nosocomial viral. Se tomará como agente causal

cuando la técnica de biología molecular detecte su AR y el laboratorio emita por escrito los resultados. Variable cualitativa nominal

Edad. Tiempo transcurrido en meses desde el nacimiento a la fecha del diagnóstico de la neumonía nosocomial. La fecha de nacimiento del niño con NN se tomará del expediente clínico correspondiente para calcular la edad en meses a la fecha de la infección. Variable cuantitativa continúa

Recién nacido. Grupo etario <28 días de edad.⁴⁸ Se deriva del tiempo transcurrido desde el nacimiento a la fecha de la infección. Variable cualitativa nominal

Lactante. Grupo etario de 28 días a < 1 año de edad.⁴⁸ Se deriva del tiempo transcurrido desde el nacimiento a la fecha de la infección. Variable cualitativa nominal

Preescolar Grupo etario de 1 a 4 años de edad.⁴⁸ Se deriva del tiempo transcurrido desde el nacimiento a la fecha de la infección. Variable cualitativa nominal.

Escolar. Grupo etario de 5 a 14 años de edad.⁴⁸ Se deriva del tiempo transcurrido desde el nacimiento a la fecha de la infección. Variable cualitativa nominal.

Adolescente. Grupo etario de 15 años de edad y mayores.⁴⁸ Se deriva del tiempo transcurrido desde el nacimiento a la fecha de la infección. Variable cualitativa nominal.

Estado nutricional. Estado de crecimiento de un individuo.⁴⁹ Se deriva del cálculo antropométrico (peso y talla) por puntaje Z del índice de masa corporal de la Organización Mundial de la Salud de acuerdo a la edad y sexo del paciente, se consideran los datos de la historia clínica más cercanos a la fecha del evento, o

dentro de los 30 días previos a la infección. Categorías: obesidad =>3, sobrepeso =>2, riesgo de sobrepeso=>1, normal = 0 ó <-1, emaciado= IMC <-2, severamente emaciado =<-3⁵⁰. En recién nacidos pretérmino se utiliza las tablas de Fenton⁵¹

Día de la infección. Se refiere a la fecha de inicio de signos y síntomas de la infección. Variable cuantitativa discreta

Servicio de la infección. Sala de hospitalización donde el paciente se encuentra ingresado el día de la infección o el día anterior al evento.⁹ Variable cualitativa nominal. Se considera fecha de ingreso al servicio la asentada en su expediente. Variable cualitativa nominal

Estancia hospitalaria. Tiempo transcurrido desde el ingreso del paciente al servicio de hospitalización hasta la infección.⁵² El cálculo se obtendrá considerando la fecha de ingreso al hospital de la nota de ingreso asentada en el expediente de cada paciente y la fecha de inicio de la infección, se medirá en días. Variable cuantitativa discreta.

Diagnóstico. Entidad clínica presente al ingreso en el hospital de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades 10°. CIE 10° REVISION.⁵³ Se registrará el diagnóstico actualizado y escrito en el expediente. Se deriva del diagnóstico escrito en el expediente de cada paciente actualizado a la fecha de la infección. Categorías: enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), enfermedades congénitas del sistema circulatorio, otras malformaciones congénitas, neoplasias malignas, enfermedades del aparato genitourinario,

enfermedades crónicas respiratorias, otras enfermedades del sistema circulatorio.

Variable cualitativa nominal

Ventilador: Un dispositivo para asistir o controlar la respiración inclusive durante el periodo de transición en que se retira el dispositivo, a través de una traqueotomía o mediante intubación traqueal.⁹ Se registrará en días, variable cuantitativa discreta

Neumonía asociada al ventilador. Infección del parénquima pulmonar cuando el paciente se encuentra bajo ventilación mecánica por >2 días calendario en la fecha del evento, el día que se coloca el ventilador es el día 1, y el paciente se encuentra con ventilación mecánica el día de la infección o el día anterior a la infección.⁹

Variable cualitativa nominal

Taquipnea. Frecuencia respiratoria más rápida a la normal de acuerdo a la edad. Se trata del primer signo de dificultad respiratoria en lactantes. Se deriva de la frecuencia respiratoria registrada en la hoja de enfermería al inicio de la infección, utilizando los parámetros de la Organización Mundial de la Salud: lactantes <1 año de 30-60 espiraciones por minuto, niños de 1 a 3 años de 24-40 respiraciones por minuto, preescolar de 4 a 5 años de 22-34 respiraciones por minuto, adolescente de 13 a 18 años de 12 a 16 respiraciones por minuto.⁵⁴

Fiebre. Temperatura corporal >38°C registrada con termómetro oral, rectal o axilar.⁹

Se deriva de los registros de la hoja de enfermería de cada paciente en la fecha de inicio de los signos y síntomas clínicos de la infección, se toma la temperatura más alta. Variable cuantitativa continua.

Leucopenia. Cuenta de leucocitos $<4\ 000$ células/mm.⁹ Considerando la biometría hemática del día de la infección. Variable cuantitativa continua.

Leucocitosis en niños ≤ 1 año y \leq de 12 años. Cuenta de leucocitos $\geq 15\ 000$ células/mm.⁹ Considerando la biometría hemática del día de la infección. Variable cuantitativa continua.

Leucocitosis en niños >12 años. Cuenta de leucocitos $\geq 12\ 000$ células/mm.⁹ Considerando la biometría hemática del día de la infección. Variable cuantitativa continua.

Plan de análisis estadístico

Los datos fueron capturados y analizados con el paquete SPSS, versión 22. Para las variables cuantitativas se realizó un análisis descriptivo con determinación de medidas de tendencia central y de dispersión. Para las variables cualitativas se obtuvieron frecuencias. Se realizaron pruebas de normalidad de cada una de las variables para conocer la distribución de los datos.

Para describir las características basales de la población se utilizó mediana y rango intercuartil, por la distribución asimétrica de los datos. Las variables categóricas se describen en frecuencias y porcentajes

Como medida de frecuencia de la enfermedad se estimó la tasa de prevalencia de neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios, con IC del 95%.

Para describir a los virus respiratorios identificados en los pacientes con neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios se utilizó estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes.

Para determinar diferencias en las características clínicas entre el grupo de neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios y el grupo de neumonía nosocomial no asociada a virus respiratorios grupos se utilizó una prueba χ^2 para variables cualitativas. Para las variables cuantitativas con distribución asimétrica se utilizó una prueba de U de Mann Whitney.

Para comparar el desenlace entre los dos grupos de estudio definido por ingreso a terapia intensiva y necesidad de ventilación mecánica se utilizó una prueba χ^2

IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD

Consideraciones éticas

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, artículo 17, se trata de una investigación de riesgo mínimo, porque se obtuvieron muestras biológicas de los participantes en el estudio. Se solicitó un consentimiento informado para poder ser incluido en el estudio. No se realizó ninguna intervención diferente a la obtención de hisopados nasofaríngeos.

La realización del estudio se apegó además a la Norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, a la Declaración de Helsinki, y al Informe Belmont.

Consideraciones de bioseguridad

Los desechos que se generaron durante la toma de muestras se manejaron en concordancia con la NORMA Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos. Clasificación y especificaciones de manejo y la NORMA Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-2005, Que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos.

El protocolo de investigación fue aprobado por los comités de investigación, ética y bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez con registro HIM 2016-082.

X. RESULTADOS

De los 88 pacientes que cumplieron con los criterios para neumonía nosocomial hasta el 15 de mayo, aceptaron participar 63 pacientes, 3 pacientes fallecieron, 10 no aceptaron participar y en 12 pacientes la confirmación de la infección fue después del quinto día del inicio de los signos y síntomas, por lo que ya no se incluyeron en el estudio. Sin embargo la comparación de las características basales de este grupo como edad, sexo, diagnóstico, días de estancia hospitalaria previas a la infección y servicio de infección se compararon con el grupo de estudio y no mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$). Anexo 1

Características basales y clínicas

Se presentan resultados de 63 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del 15 de octubre de 2016 al 15 de mayo de 2017. Las características basales de la población en estudio se presentan en la Tabla 1. La mediana de edad en meses fue de 25 (RIQ, 6-103), 55.6% fueron de sexo masculino. La mediana de días de estancia hospitalaria previos a la infección fue de 19 (RIQ, 8-36). Los diagnósticos más frecuentes fueron enfermedades congénitas del aparato circulatorio (28.6%, n=16), neoplasias malignas (27%, n=17), enfermedades del aparato genitourinario (11%, n=7), otras malformaciones congénitas (9.5%, n=6), otras enfermedades (24%, n=15). La mayoría de las infecciones se adquirieron en salas de hospitalización (81%, n=51) y el resto fueron adquiridas en las unidades de cuidados intensivos (19%, n=12).

Se observó que más del 60% de los participantes en el estudio se encontraban en las etapas de lactante y preescolar, mientras que el 23% se encontraban en la etapa

escolar y el 11 % corresponde a recién nacidos. Con respecto al estado nutricional determinado del cálculo antropométrico del IMC por puntaje Z de la Organización Mundial de la Salud, el 49% de los participantes en el estudio se encontraban sin riesgo nutricional; 51% presentaba algún grado de malnutrición, de esos 11% sobrepeso y obesidad y 40% algún grado de desnutrición.

Como se puede observar 76% (46) de los pacientes presentaron fiebre; la mediana de saturación de oxígeno fue de 88 (RIQ, 77-93), 83% (52) presentaron saturación de oxígeno menor de 94%. El 25% (16) presentaron leucocitosis, 12.7% (12) presentaron leucopenia.

Patógenos virales respiratorios identificados

Se identificó ácido nucleico viral en 63% (41) de las 63 muestras obtenidas, de éstas se observó un solo patógeno viral en 52.2% (34), y una coinfección con 2 virus en 10.8% de las muestras (7).

Los virus respiratorios detectados en orden de frecuencia fueron, 25.1% (12) VSR tipo A y B, 25.1% (12) Virus parainfluenza 1,3 y 4, 16.7%(16) Influenza AH1N1 y B, 12.5% (6) Rhinovirus, 8.3% (4) bocavirus, 6.3% (3) adenovirus, 4.2% (2) Metapneumovirus humano, 2.1% (1) enterovirus, como se puede observar en la tabla 2.

Tabla 1. Características basales de la población en estudio

| Variables | n=63 |
|--|----------------|
| Edad en meses* | 25 (6-103) |
| Recién nacido** | 7 (11.1) |
| Lactante** | 20 (31.7) |
| Preescolar** | 18 (28.6) |
| Escolar** | 15 (23.8) |
| Adolescente** | 3(4.8) |
| Genero** | |
| Masculino | 35 (55.6) |
| Estado nutricional ** | |
| Sin riesgo | 31 (49.2) |
| Sobrepeso | 2 (3.2) |
| Obesidad | 5 (7.9) |
| Emaciado | 8 (12.7) |
| Severamente emaciado | 17 (26.9) |
| Servicio de la infección** | |
| UCI | 12 (19) |
| Sala general | 51 (81) |
| Días de EIH* | 19 (8-36) |
| Diagnóstico** | |
| Enfermedades congénitas sistema circulatorio | 18 (28.6) |
| Otras malformaciones congénitas | 6 (9.5) |
| Neoplasias malignas | 17 (27) |
| Enfermedades A genitourinario | 7(11.1) |
| Enfermedades Crónicas respiratorias | 4 (6.3) |
| Otras | 11 (17.5) |
| NAV** | 6 (9.5) |
| Temperatura corporal * | 38.4 (38-38.9) |
| Fiebre** | 46(76) |

| | |
|---------------------------------------|-------------------------------|
| Saturación de Oxígeno* | 88 (77-93) |
| Saturación O ₂ menor 93%** | 52 (83) |
| Leucocitosis** | 16 (25.4) |
| Leucopenia** | 8 (12.7) |
| Leucocitos ^{3*} | 10 700 (5 000-17 000) |
| Neutrófilos % | 67 (42-78) |
| Bandas% | 2. (0-9.2) |
| Linfocitos % | 21(10-34.8) |
| Monocitos % | 5 (3-9) |
| Plaquetas, miles* | 212 500(135 000 – 351 000) |

* Los datos se presentan con Mediana y RIQ.

** Los datos se presentan en frecuencias y porcentajes

Tabla 2. Diagnóstico microbiológico de neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios

| Variables | n=41(%) |
|---|-------------------|
| Proporción de individuos con NNV | 63 IC 95% (51-76) |
| Virus sincicial respiratorio | 11 (25.1) |
| VSR A | 9 (18.8) |
| VSR B | 3 (6.3) |
| Virus parainfluenza | 11 (25.1) |
| Tipo 1 | 1 (2.1) |
| Tipo 3 | 7 (16.7) |
| Tipo 4 | 3 (6.3) |
| Influenza | 8 (16.7) |
| Influenza AH1N1 | 3 (6.3) |
| Influenza B | 5 (10.4) |
| Rhinovirus | 6 (12.5) |
| Bocavirus | 4 (8.3) |
| Adenovirus | 3 (6.3) |
| Metapneumovirus humano | 2 (4.2) |
| Enterovirus | 1 (2.1) |

Los datos se presentan en frecuencias y porcentajes

Características clínicas en NNNNoV y NNV

La comparación de las características clínicas entre el grupo de NNoV y NNV se muestra en la **Tabla 3**. Como puede observarse no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$). La mediana de edad en meses, sexo, estado nutricional, días de estancia hospitalaria, diagnóstico médico, presencia de fiebre, taquipnea, saturación de oxígeno y biometría hemática fueron similares en ambos grupos.

En el momento de presentar la neumonía nosocomial, la mayoría del grupo de NNNNoV 71% (15) requirió ventilación mecánica, mientras que en el grupo de NNNV la proporción fue de 45% (19) ($p= 0.04$). Otros desenlaces de los pacientes con NN como ingreso a terapia intensiva y muerte en los primeros 30 días de la infección no mostraron diferencias estadísticas ($p>0.05$) en ambos grupos como se observa en la tabla 4.

Tabla 3. Características basales de la población en NNNoV y NNV

| Variable | NNNoV N= 21 | NNV N=42 | P |
|---|------------------------|---------------------|-------------------|
| Edad en meses* | 25 (5-124) | 23 (6-94) | 0.78 ¹ |
| Genero** | | | 0.59 ³ |
| Femenino | 8 (38.1) | 20 (47.6) | |
| Masculino | 13 (61.9) | 22 (52.4) | |
| Estado nutricional** | | | 0.19 ³ |
| Sin riesgo | 7 (33.3) | 24 (58.5) | |
| Sobrepeso | 1 (4.8) | 1 (2.4) | |
| Obesidad | 1 (4.8) | 4 (9.83) | |
| Emaciado | 5 (23.8) | 3 (7.3) | |
| Severamente emaciado | 7 (33.3) | 8 (22.0) | |
| Días de EIH* | 31(13-82) | 13 (5-27) | 0.24 ¹ |
| Otras enfermedades congénitas** | 4 (19) | 2 (5) | 0.08 ² |
| Neoplasia maligna** | 5 (23.8) | 13 (31) | 0.55 ³ |
| Enf congénita sistema circulatorio** | 7 (33.9) | 11 (26.2) | 0.55 ³ |

| | | | |
|---|---------------------|-------------------|-------------------|
| Enfermedades aparato genitourinario** | 3(14.3) | 4(9.5) | 0.67 ² |
| Enfermedades respiratorias crónicas** | 1 (4.8) | 3(7.1) | 1 ² |
| Otros diagnósticos médicos** | 2 (10) | 9 (21.4) | 0.47 ² |
| NAV** | 4(19) | 2 (4.8) | 0.08 ² |
| Temperatura corporal * | 38.4 (37.9 - 38.8) | 38.4(3- 39) | 0.72 ¹ |
| Fiebre** | 14 (66.7) | 32 (78) | 0.33 ³ |
| Taquipnea** | 16 (80) | 27 (64) | 0.40 ³ |
| Saturación de O₂ * | 88 (79 -93) | 86 (79- 93) | 0.78 ¹ |
| Saturación de O₂ * menor de 94% | 17 (81) | 35 (83) | 1 ² |
| Leucocitosis** | 5 (23) | 11 (26) | 0.35 ³ |
| Leucopenia (menos de 4000 mm³) | 1 (4.8) | 7 (16.8) | |
| Leucocitos, miles/mm³** | 13.30(7.15 – 16.20) | 9.20 (4.77-18.15) | 0.24 ¹ |
| Neutrófilos % | 67 (50 -75) | 67(39 – 78) | 0.92 ¹ |

| | | | |
|-------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------|
| Bandas% | 3 (1-9) | 1 (0 – 8) | 0.42 ¹ |
| Linfocitos % | 22 (13-34) | 18 (10 – 36) | 0.42 ¹ |
| Monocitos % | 5 (3– 8) | 5.5 (3 – 9) | 0.78 ¹ |
| Plaquetas, miles | 149.00 (122.50-339.00) | 221.75 (141.75-359. 50) | 0.78 ¹ |

*Los datos se presentan con Mediana y RIQ. ** Los datos se presentan en frecuencias y porcentajes

1. Se realizó una prueba de U de Mann Whitney para determinar la diferencia entre grupos
2. Se realizó una prueba exacta de Fisher para determinar la diferencia entre grupos
3. Se realizó una prueba Chi cuadrado de Pearson para determinar la diferencia entre grupos.

Tomando como significancia estadística una $p < 0.05$

Tabla 4. Desenlace de los pacientes con NN

| Variable | NNNoV | NNV | P |
|------------------------------------|--------------|-------------|-------------------|
| | N= 21 | N=42 | |
| Ventilación mecánica | 15 (71) | 19 (45) | 0.04 ¹ |
| Ingreso a terapia intensiva | 3(14.3) | 14(33.3) | 0.10 ¹ |
| Muerte | 2 (9.5) | 4(9.5) | 1 ² |

Los datos se presentan en frecuencias y porcentajes

1. Se realizó una prueba Chi cuadrado de Pearson para determinar la diferencia entre grupos

2. Se realizó una prueba exacta de Fisher para determinar la diferencia entre grupos

Tomando como significancia estadística una $p < 0.05$

XI. DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que los virus respiratorios son frecuentemente identificados en población pediátrica con neumonía nosocomial. En casi dos tercios (60%) de los pacientes con neumonía nosocomial se aisló al menos un virus respiratorio. Las características clínicas y desenlace, definido éste como intubación traqueal, ingreso a terapia intensiva y muerte de los pacientes con NNV fueron similares comparadas con los pacientes con NNNoV ($p < 0.05$).

La importancia de los virus respiratorios en niños con neumonía nosocomial fue estudiada por primera vez en 1980 por Valenti y cols. En un estudio realizado en un hospital universitario de Estados Unidos, el propósito del estudio fue detectar toda infección viral nosocomial considerando el periodo de incubación de cada tipo de virus para definirse como nosocomial. En éste estudio identificaron en 20% de los pacientes pediátricos con neumonía nosocomial por lo menos un virus respiratorio, estas infecciones se detectaron por vigilancia microbiológica que consistió en mera revisión de resultados de laboratorio como fuente inicial y en base a tal buscaban las características clínicas del paciente.³⁹ Recientemente, un estudio realizado en Washington, Estados Unidos identificó al menos un virus respiratorio en 22% de adultos con neumonía nosocomial, utilizaron la vigilancia microbiológica como punto de inicio para el estudio en pacientes con más de 48 horas de ingreso al centro hospitalario.⁴¹ El hecho de realizar la vigilancia dirigida por laboratorio y no la búsqueda intencionada de virus respiratorios en pacientes con neumonía nosocomial bajo un régimen estricto pre establecido de vigilancia epidemiológica activa como se llevó en nuestro estudio puede explicar el mayor porcentaje de virus

respiratorios encontrado en nuestro estudio en comparación con lo previamente publicado.

Otro aspecto que pudo influir en la mayor prevalencia de virus detectada en nuestro estudio es el tipo de población. Dos terceras partes de los participantes presentaron al menos un factor de riesgo conocido para neumonía viral como broncodisplasia pulmonar por prematuridad (7%), las cardiopatías congénitas (29%), neoplasias (27%).⁴⁶

Nosotros encontramos que 33% de los pacientes con NNV requirieron ingreso a terapia intensiva. Estos hallazgos son similares a los reportados en un estudio realizado en Corea del Sur en el que detectaron en más de la tercera parte de adultos (34%) con NN que requirieron ingreso a terapia intensiva al menos un tipo de virus respiratorio.⁵⁵

En este estudio encontramos que los pacientes con NNV requieren con mayor frecuencia ventilación mecánica (71%), al compararlos con los pacientes con NN (45%), sin embargo esto es solo una aproximación estadística $p=0.049$ y no se ha estudiado en reportes anteriores. Short en el 2017 reportó no encontrar diferencias estadísticamente significativas en neumonía viral tomando en consideración como variable de desenlace la muerte. Cuando construimos una variable de desenlace incluyendo ingreso a terapia intensiva, ventilación mecánica y muerte, no encontramos diferencia estadísticamente significativa. Se necesitan estudios con mayor número de pacientes para establecer asociación. No obstante lo anterior es relevante el hecho de que casi la mitad de los pacientes con NNV requirieron

ventilación mecánica, lo que nos puede hablar de que la neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios es grave.

Es bien reconocido que la diseminación de virus respiratorios en los hospitales es paralela a la actividad de los virus en la comunidad,²⁰ nos llama la atención que nuestros resultados comparten algunas similitudes con los reportados en otros estudios. Nosotros detectamos con mayor frecuencia VSR tipo A y B (25%), virus parainfluenza tipo 1, 3 y 4 (25%), influenza AH1N1 y B (16.7%), rinovirus y enterovirus (14.6%). Mientras que en un estudio realizado en Corea,⁴⁰ los virus aislados más frecuentemente fueron también VSR A y B (27%), virus parainfluenza tipo 1 y 3 (27%). Sin embargo, los resultados de este estudio difieren de los publicados por Short en pacientes adultos con neumonía nosocomial de un Hospital de Washington, Estados Unidos, los virus observados con mayor frecuencia fueron los siguientes 42% (19) Rhinovirus, Influenza 15% (7), parainfluenza 13% (6), el estudio se llevó a cabo de enero a diciembre de 2014.⁴¹ Los tres estudios se realizaron en países ubicados en el hemisferio norte, durante estaciones similares al nuestro. Nuestros resultados pueden ser diferentes a los publicados por Short debido a que durante el periodo de este estudio y en la misma ubicación geográfica ocurrió el brote de enterovirus D-68 (EV-D68), con lo que el grupo de EV-Rhinovirus puede estar sobre representado⁵⁶. Los datos publicados por Short no especifican si se realizó detección de EV-D68 en las muestras positivas para el grupo enterovirus-rhinovirus.

Este estudio, es el primer estudio que se enfoca en la detección de virus respiratorios en pacientes pediátricos con neumonía nosocomial asociada y no

asociada al ventilador. La principal medida de prevención contra la infección viral respiratoria de adquisición nosocomial es el cumplimiento de medidas específicas durante el cuidado del paciente como la higiene de manos, uso de precauciones basadas en la transmisión por gotas y por contacto, uso de la etiqueta respiratoria, separar al personal de salud enfermo del cuidado directo de los pacientes seguidos por una educación adecuada.⁵⁷

La principal contribución de nuestro estudio radica en que, al menos durante las estaciones otoño-invierno la asociación de los virus respiratorios en niños con neumonía nosocomial es muy frecuente. Existe poca información de NN la mayoría de los estudios se han enfocado en NAV y, hasta nuestro conocimiento es el primer estudio que aborda la etiología viral buscada en vigilancia clínica activa en neumonía nosocomial. Nosotros no encontramos características clínicas que nos permitan diferencia a los pacientes con NNV de la NNNv. La identificación de virus respiratorios en pacientes con neumonía nosocomial tiene beneficios para el paciente, estos beneficios se relacionan con el ajuste del tratamiento; podría disminuir los costos de la atención al detener la búsqueda de agente etiológico, a juicio del clínico y podría contribuir en la reducción de la selección de microorganismos relacionados con el uso excesivo de antibióticos. Existen diversos factores que contribuyen a la resistencia antimicrobiana, sin embargo, la neumonía nosocomial es la causa más frecuente de IACS en México y representa una de las razones más comunes para la prescripción de antibióticos y cada ciclo de antibióticos agrega presión selectiva.⁵⁸

El aislamiento de virus respiratorios debe interpretarse con precaución. Los clínicos deben continuara con la evaluación clínica del paciente, los resultados de microbiología y la respuesta al tratamiento.

XII.LIMITACIONES

El presente estudio tiene algunas limitaciones. Primero, el tamaño de la muestra. La inclusión de todos los pacientes con neumonía nosocomial en nuestro estudio no fue posible, se incluyeron solo 71% de los pacientes infectados, sin embargo, al comparar las características basales del grupo que no se incluyó con el grupo de estudio no se observan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$), por lo que podemos asumir que los grupos son similares y la prevalencia de virus respiratorios detectada podría generalizarse en los pacientes con neumonía nosocomial durante el periodo de estudio. Segundo, la no obtención de diagnóstico bacteriano. Algunos autores refieren que la identificación en hemocultivos de algún patógeno bacteriano puede asumirse como etiología en pacientes con NN.⁹ En ninguno de los pacientes del estudio se identificó algún patógeno bacteriano en sangre, sin embargo, no puede asumirse la no etiología bacteriana, algunos estudios reportan obtención de etiología en 32% de los pacientes con la infección.¹⁰ Existen otros métodos para la obtención de etiología en pacientes con neumonía como el lavado broncoalveolar, o el cepillado broncoalveolar sin embargo, este estudio no interfirió con las decisiones en el manejo del paciente, y no se realizaron estas pruebas. Tercero, el estudio se realizó en un hospital de tercer nivel, la generalización de los resultados puede verse limitada.

XIII. CONCLUSIONES

Los virus respiratorios pueden asociarse a neumonía nosocomial durante temporada otoño-invierno en población pediátrica del tercer nivel de atención en casi dos terceras partes de los pacientes. Las características clínicas y desenlace de los pacientes con NNV son similares al compararlos con los pacientes con NNNoV.

Es importante la identificación de patógenos virales respiratorios en pacientes con neumonía, por la contribución que podrían tener en el manejo del paciente, por ejemplo, recibir el tratamiento antiviral como oseltamivir en el caso de influenza; además son útiles para el prevencionista de infecciones debido a que la identificación temprana nos permite hacer cohortes de pacientes e implementar medidas de precaución de acuerdo al mecanismo de transmisión de los virus identificados. Las cohortes de pacientes agrupadas con el mismo virus debería reducir el riesgo de adquirir un nuevo virus.

Los resultados sugieren la necesidad de acelerar la investigación para la búsqueda de vacunas, y terapias eficaces contra otros virus respiratorios como VSR, parainfluenza los cuales son mucho más frecuentes que el virus de la influenza, para el que si existe tratamiento y vacuna.

XIV. ANEXOS

Anexo 1. Características basales de los pacientes con neumonía nosocomial

Anexo 2. Criterios diagnósticos de neumonía nosocomial en ≤ 1 año

Anexo 3. Criterios diagnósticos de neumonía nosocomial en > 1 año y ≤ 12 años

Anexo 4. Criterios diagnósticos de neumonía nosocomial en < 12 años

Anexo 5. Formato de recolección de datos “Prevalencia de neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios en el HIMFG”

Anexo 6. Carta de consentimiento informado

Anexo 7. Autorización de los comités de investigación

Anexo 1. Características basales de los pacientes con neumonía nosocomial

| Variable | Excluidos N= 25 | Incluidos N=63 | P |
|---|----------------------------|---------------------------|-------------------|
| Edad* | 18 (5-80) | 6 (25-103) | 1 ¹ |
| Etapas de desarrollo** | | | 0.89 ² |
| Recien nacido | 3(12) | 7 (11) | |
| Lactante | 6(24) | 20 (31) | |
| Preescolar | 9 (36) | 18 (29) | |
| Escolar | 5 (20) | 15 (23) | |
| Adolescente | 2 (8) | 3 (5) | |
| Enfermedades congénitas del aparato circulatorio** | 4 (16) | 18 (28) | 0.21 ³ |
| Otras enfermedades congénitas** | 4 (16) | 5 (8) | 0.2 ² |
| Neoplasias malignas** | 10 (40) | 19 (65) | 0.37 ³ |
| Enfermedades del aparato** genitourinario | 0 | 7 (11) | 0.18 ² |
| Enfermedades respiratorias** crónicas | 3 (12) | 4 (6) | 0.40 ² |
| Otras enfermedades** | 4 (16) | 11 (18) | 1 ² |
| Servicio de infección | | | 0.60 ³ |

| | | | |
|--|------------|-----------|----------------|
| Terapia intensiva** | 6 (24) | 12(19) | |
| Hospitalización | 19 (76) | 51 (81) | |
| Días de estancia hospitalaria previos a la infección* | 10 (18-30) | 8 (19-36) | 1 ¹ |

*Los datos se presentan con Mediana y RIQ. ** Los datos se presentan en frecuencias y porcentajes 1. Se realizó una prueba de U de Mann Whitney para determinar la diferencia entre grupos. 2. Se realizó una prueba exacta de Fisher para determinar la diferencia entre grupos. 3. Se realizó una prueba Chi cuadrado de Pearson para determinar la diferencia entre grupos. Tomando como significancia estadística una $p < 0.05$

PREVALENCIA DE NEUMONÍA NOSOCOMIAL VIRAL Y FACTORES ASOCIADOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Anexo 2. Criterios diagnósticos de neumonía nosocomial en ≤ 1 año

| | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--------------------|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Folio del paciente | | | | | |
| Datos generales | | | | | | | | | | | |
| Nombre del paciente | | | | | | Registro | | | | | |
| Servicio | | | | | | Fecha de infección | | | | | |
| | | | | | | d | d | m | m | a | a |
| Dx: Cardiopatía congénita, enfermedad pulmonar obstructiva, fibrosis quística, | | | | | | 0= No, 1=Si | | | | | |

El paciente debe cumplir con los siguientes tres criterios:

1. Criterios Radiológicos.

En pacientes con enfermedades subyacentes, 2 o más radiografías con uno de los siguientes

| RX 1 | RX 2 | |
|--------------------------|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Infiltrado nuevo o progresivo y persistente |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Consolidación |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Cavitación |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Pneumatoceles en pacientes menores de 1 año |

2. Criterios clínicos

| | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | Deterioro del intercambio gaseoso (desaturación de O ² por oximetría de pulso < 94%, aumento de las necesidades de oxígeno, necesidad de ventilación) |
| Y tres de los siguientes | |
| <input type="checkbox"/> | Inestabilidad de la temperatura corporal |
| <input type="checkbox"/> | Leucopenia (<4,000 leucocitos/ml) o leucocitosis (>15,000 leucocitos /mm ³) y desviación a la izquierda (≥ 10 bandas) |
| <input type="checkbox"/> | Expectoración de reciente inicio o cambio en características del esputo, incremento de secreciones respiratorias o de necesidad de aspiración |
| <input type="checkbox"/> | Apnea, taquipnea, aleteo nasal con retracción de la pared torácica o quejidos |
| <input type="checkbox"/> | Sibilancias, estertores gruesos |
| <input type="checkbox"/> | Tos |
| <input type="checkbox"/> | Bradycardia (<100 latidos por minuto) o taquicardia (> 170 latidos por minuto) |



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
 FEDERICO GÓMEZ
 Instituto Nacional de Salud

PREVALENCIA DE NEUMONÍA NOSOCOMIAL VIRAL Y FACTORES ASOCIADOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Anexo 3. Criterios diagnósticos de neumonía nosocomial en > 1 año y ≤12 años

| | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--------------------|--|--------------------|----------|----------|----------|
| Folio del paciente | | | | | | | | | |
| Datos generales | | | | | | | | | |
| Nombre del paciente | | | | Registro | | | | | |
| Servicio | | | | Fecha de infección | | | | | |
| | | | | | | d | d | m | m |
| | | | | | | a | a | a | a |
| Dx: Cardiopatía congénita, enfermedad pulmonar obstructiva, fibrosis quística, | | | | | | 0= No, 1=Si | | | |

El paciente debe cumplir con los siguientes tres criterios:

Criterios Radiológicos.

En pacientes con enfermedades subyacentes, 2 o más radiografías con uno de los siguientes

| | | |
|--------------------------|--------------------------|---|
| RX 1 | RX 2 | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Infiltrado nuevo o progresivo y persistente |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Consolidación |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Cavitación |

Criterios clínicos.

Al menos 3 de los siguientes:

| | |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | Fiebre (>38°C) o hipotermia (< 36°C) |
| <input type="checkbox"/> | Leucopenia (<4,000 leucocitos/ml) o leucocitosis (>15,000 leucocitos /mm ³) |
| <input type="checkbox"/> | Expectoración de reciente inicio o cambio en características del esputo, incremento de secreciones respiratorias o de necesidad de aspiración |
| <input type="checkbox"/> | Nuevo inicio o empeoramiento de tos, o disnea, apnea, o taquipnea |
| <input type="checkbox"/> | Estertores bronquiales |
| <input type="checkbox"/> | Deterioro del intercambio gaseoso (desaturación de O ² por oximetría de pulso < 94%, aumento de las necesidades de oxígeno, necesidad de ventilación |

PREVALENCIA DE NEUMONÍA NOSOCOMIAL VIRAL Y FACTORES ASOCIADOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Anexo 4. Criterios diagnósticos de neumonía nosocomial en > 12 años

| | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--------------------|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Folio del paciente | | | | | |
| Datos generales | | | | | | | | | | | |
| Nombre del paciente | | | | | | Registro | | | | | |
| Servicio | | | | | | Fecha de infección | | | | | |
| | | | | | | d | d | M | m | a | A |
| Dx: Cardiopatía congénita, enfermedad pulmonar obstructiva, fibrosis quística, | | | | | | 0= No, 1=Si | | | | | |

El paciente debe cumplir con los siguientes tres criterios:

Criterios Radiológicos.

En pacientes con enfermedades subyacentes, 2 o más radiografías con uno de los siguientes

| | | |
|--------------------------|--------------------------|---|
| RX 1 | RX 2 | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Infiltrado nuevo o progresivo y persistente |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Consolidación |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Cavitación |

Criterios clínicos.

Al menos uno de los siguientes:

| | |
|----------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | Fiebre (>38°C) o hipotermia (< 36°C) |
| <input type="checkbox"/> | Leucopenia (<4,000 leucocitos/ml) o leucocitosis (>12,000 leucocitos mm ³) |
| Y al menos dos de los siguientes | |
| <input type="checkbox"/> | Expectoración de reciente inicio o cambio en características del esputo, incremento de secreciones respiratorias o de necesidad de aspiración |
| <input type="checkbox"/> | Nuevo inicio o empeoramiento de tos, o disnea, apnea, o taquipnea |
| <input type="checkbox"/> | Estertores |
| <input type="checkbox"/> | Deterioro del intercambio gaseoso (desaturación, por ejemplo PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 240), aumento de las necesidades de oxígeno, necesidad de ventilación |



Anexo 5. Formato de recolección de datos "Prevalencia de neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios en el HIMFG"

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--------------------------|--|--|--|---------------------|--|------------------------------|--|----------------|--|--------------------|--|--|--|--|--|
| Folio del paciente | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| I. DATOS GENERALES | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nombre del paciente: _____ | | | | | | | | Registro | | | | | | | | | |
| Fecha de nacimiento | | | | | | | | Edad | | | | | | | | | |
| d d m m a a | | | | | | | | a a m m d d | | | | | | | | | |
| Sexo | | | | <input type="checkbox"/> (0=mujer, 1=hombre) | | Edad en meses | | | | | | | | | | | |
| II. DATOS DE LA INFECCIÓN | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fecha de ingreso | | | | | | | | Fecha de la infección | | | | | | | | | |
| d d m m a a | | | | | | | | d d m m a a | | | | | | | | | |
| Días estancia hospitalaria | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mes de la infección | | | | | | | | Año (1=2016, 2=2017) | | | | | | | | | |
| m m | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 Enero | | 2 Febrero | | 3 Marzo | | 4 Abril | | 5 Mayo | | 6 Junio | | | | | | | |
| 7 Julio | | 8 Agosto | | 9 Septiembre | | 10 Octubre | | 11 Noviembre | | 11 Diciembre | | | | | | | |
| Servicio de la infección | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 Neonatología | | | | 8 Nefrología | | | | 15 Gastroenterología | | | | | | | | | |
| 2 Terapia intensiva médica | | | | 9 Medicina interna | | | | 16 Cardiología | | | | | | | | | |
| 3 Terapia intensiva quirúrgica | | | | 10 Infectología | | | | 17 Neurocirugía | | | | | | | | | |
| 4 Recuperación avanzada | | | | 11 Pediatría mixta | | | | 18 Cardiovascular | | | | | | | | | |
| 5 Urgencias | | | | 12 Neumología | | | | 19 Urología | | | | | | | | | |
| 6 Oncología | | | | 13 Neurología | | | | 20 Cirugía general | | | | | | | | | |
| 7 Trasplante medula ósea | | | | 14 Reumatología | | | | 21 Ortopedia | | | | | | | | | |
| Uso de oxígeno suplementario previo a la infección | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ventilación mecánica | | | | <input type="checkbox"/> (0=No, 1=Si) | | | | | | | | | | | | | |
| Fecha de intubación | | | | | | | | Fecha de extubación | | | | | | | | | |
| d d m m a a | | | | | | | | d d m m A A | | | | | | | | | |
| Días ventilación mecánica | | | | | | | | NAV | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | (1=No, 2=Si) | | | | | | | | | |
| Oxígeno suplementario | | | | <input type="checkbox"/> (0=No, 1=Si) | | Mascarilla facial | | | | Puntas nasales | | | | | | | |
| | | | | | | BIPAP | | | | CPAP | | | | | | | |
| Datos clínicos de la infección | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Temperatura | | | | Frecuencia respiratoria | | | | Frecuencia cardiaca | | | | | | | | | |
| Distermia (1=No, 2=Si) | | <input type="checkbox"/> | | Temperatura mínima | | | | Saturación de O ₂ | | | | | | | | | |
| Biometría hemática: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leucocitos | | | | Neutrófilos % | | | | Bandas % | | | | Linfocitos % | | | | | |
| Monocitos % | | | | Eosinófilos % | | | | Basófilos % | | | | Plaquetas | | | | | |
| III. Factores de riesgo del paciente | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Peso | | | | SC | | | | Zscore | | | | Sin riesgo | | | | | |
| k k g g | | | | | | | | | | | | Sobrepeso | | | | | |
| Talla | | | | IMC | | | | | | | | Obesidad | | | | | |
| m m c m | | | | | | | | | | | | Emaciado | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | Severamente emacia | | | | | |
| Diagnóstico del paciente | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0 Sano | | | | 1 Cardiopatía congénita | | | | 2 Enfermedad pulmonar | | | | | | | | | |
| 3 Neoplasia hemato oncológica | | | | 4 Neoplasia maligna | | | | 5 Trasplante de medula ósea | | | | | | | | | |
| 6 Trasplante de órgano | | | | 7 | | | | 8 | | | | | | | | | |
| 9 | | | | 10 | | | | 11 | | | | | | | | | |
| Prematuro | | | | <input type="checkbox"/> (0=No, 1=Si) | | | | | | | | | | | | | |
| Vacuna vs influenza | | | | <input type="checkbox"/> (0=NA, 1=Si, 2= No) | | Fecha de vacunación | | | | | | | | | | | |
| IV. Muestras obtenidas | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 Tipo de muestra | | | | Fecha de obtención | | | | | | | | | | | | | |

Anexo 6. Carta de consentimiento informado

Carta de Consentimiento Informado para participar en el estudio de investigación

PREVALENCIA, PATRÓN ESTACIONAL Y FACTORES ASOCIADOS PARA NEUMONÍA NOSOCOMIAL VIRAL HIM 2016-082

Estimado (a) padre, madre o tutor del niño o niña:

Por medio de esta carta, lo (la) invitamos a participar en el estudio mencionado arriba, el cual es una investigación que pretende conocer cuales son los virus que pueden estar provocando la enfermedad de las vías respiratorias en su hijo (a). Actualmente no conocemos cuales son los virus que afectan con más frecuencia a los niños en sus vías respiratorias. Conocer estos virus será muy importante para poder utilizar los tratamientos más precisos en niños con infección.

Queremos que usted sepa que participar en esta investigación es totalmente voluntario y que usted puede decidir no participar en el estudio sin que pierda la oportunidad de ninguna prestación a la que tiene derecho su hijo en el Hospital Infantil de México.

A continuación le explicamos de forma breve, que nuestro estudio es descriptivo y en el pretendemos investigar los virus que pueden ser los causantes de la enfermedad de su paciente para que, con toda la información usted voluntariamente pueda decidir si le interesa o no participar en él.

En este estudio se pretende ayudar en el diagnóstico oportuno de una infección respiratoria que puede presentarse en su niño y que pudo adquirir en el ambiente del hospital.

En caso de que su niño haya adquirido la infección por algún virus respiratorio, se podrían presentar complicaciones por esta infección dependiendo de la gravedad con que se manifieste esta infección en su niño, lo que en algunos casos podría llegar hasta a poner en peligro la vida de su niño.

En caso de que usted acepte la participación de su niño en este estudio es necesario tomar una muestra de moco de la nariz de su niño con un hisopo de alginato de calcio nuevo y estéril. Solamente si al momento del estudio su niño tiene un tubo en la boca que lo ayude a respirar, la toma de la muestra de moco será del tubo por el que respira su niño.

Se realizarán estudios con técnicas especiales para conocer el contenido genético viral de la muestra en forma de ARN o ADN. Los resultados no tendrán ningún costo extra para usted.

Beneficios.

Es posible que los estudios que se van a realizar a su niño puedan orientar al médico tratante a tomar medidas más rápidas y con evidencias para tratarlo.

Riesgos

En términos generales, las muestras que se le tomen a su niño no tienen un alto riesgo ni para usted (madre) ni para su niño; sin embargo, si el médico tratante del niño indica por cualquier motivo que no es conveniente el hacerlo, automáticamente no se tomará la muestra, aunque usted haya aceptado ingresar a este estudio y se le informará de inmediato esta decisión.

Alternativas

Si decide no participar en el estudio, su niño continuará con la adecuada atención médica, que inició desde que ingreso a este instituto hospitalario sin ningún problema. Sin embargo, si decide participar puede ser que el resultado pueda ayudar al tratamiento de su niño.

Confidencialidad

Los resultados de todas las pruebas del estudio realizadas a su niño, se discutirán con usted y el médico tratante, el resto de la información obtenida en este estudio será considerada confidencial y será usada sólo a efectos de investigación. La identidad del paciente será mantenida de manera confidencial en la medida en que la ley lo permita.

El derecho a rehusar o abandonar

La participación de su niño en el estudio es enteramente voluntaria y usted como su madre, padre o tutor es libre de rehusar a tomar parte o abandonar en cualquier momento el estudio, sin afectar ni poner en peligro la atención médica futura.

Consentimiento Informado

Estoy de acuerdo en que mi niño:_____

participe en este estudio. He recibido una copia de este impreso y he tenido la oportunidad de leerlo y comentarlo con el médico colaborador de este estudio.

Nombre de la Madre, padre o tutor.

Firma de la Madre, padre o tutor

Nombre del médico colaborador que solicito a la madre la participación en el estudio_____

Firma_____

Nombre de testigo (1)_____

Parentesco con el paciente_____

Dirección_____

Firma _____

Nombre de testigo (2)_____

Parentesco con el paciente_____

Dirección _____

Firma _____

Investigador Principal. Dra. Daniela de la Rosa Zamboni Tel. [REDACTED] ext. [REDACTED]

[REDACTED].

Anexo 7. Autorización de los comités de investigación



HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



México, D.F., a 21 de octubre del 2016

DI 4000/ 1258 /2016


Dra. Daniela de la Rosa Zamboni
Jefe de Departamento de Epidemiología Hospitalaria
Presente

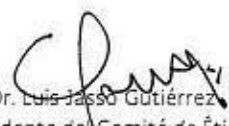
Informo a usted, que los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad, después de revisar el protocolo **HIM 2016-082** "Prevalencia, patrón estacional y factores asociados para neumonía nosocomial viral en el hospital infantil de México Federico Gómez". Al respecto me permito informarle que los Comités han decidido emitir un dictamen favorable al mismo.

No omito recordarle que la autorización para que este estudio se lleve a cabo será otorgada por la Dirección General de nuestra Institución.

Como investigadora responsable de este protocolo será su obligación asegurarse de que sea llevado a cabo tal y como fue enviado a los Comités antes citados; cualquier modificación al protocolo o a la carta de consentimiento informado requiere ser notificada para ser evaluada por los mismos. Deberá ajustarse a las normas éticas vigentes y deberá enviar cualquier información que le sea solicitada a este Comité sobre su desarrollo.

Atentamente


Dr. Juan Garduño Espinosa
Director de Investigación


Dr. Luis Jasso Gutiérrez
Presidente del Comité de Ética
en Investigación


Dra. Marcela Salazar García
Presidenta del Comité de
Bioseguridad

Con copia:

Dr. José Alberto García Aranda, Director General.

C.P. Elías Hernández Ramírez, Jefe del Departamento de Control
Investigación.

JGE/JGO/ash



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD AFILIADO A LA UNAM

DR. MÁRQUEZ 162, COL. DOCTORES, DEL. CUAUHTÉMOC, C.P. 06720 MÉXICO D.F.
CONMUTADOR: 5228-9917 EXT. 4315 Y 4100
www.himfa.edu.mx

XV. REFERENCIAS

1. Report on the endemic burden of healthcare-associated infection worldwide. Geneva: World Health Organization; 2011. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/80135/1/9789241501507_eng.pdf. Accessed 30 Mayo 2017
2. Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;377:228–41
3. Secretaría de Salud. Medición de la prevalencia de infecciones nosocomiales en hospitales generales de las principales instituciones públicas de salud Informe documental en extenso (monografía en internet). México; 2011 (acceso 10 enero 16). Disponible en http://www.dged.salud.gob.mx/contenidos/dess/descargas/estudios_especiales/NOSOCO_MIAL_IF.pdf
4. Hernández I, López A, Rivera C, Candelas E, Plascencia A, Luevanos A. Incidencia de infecciones nosocomiales en el área de pediatría del antiguo Hospital civil “Fray Antonio Alcalde”. *Bioquímica*, vol. 32, núm. SuA, marzo, 2007, p. 111. Sociedad Mexicana de Bioquímica A. C. Distrito Federal, México. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57609845>.
5. Hernández-Orozco H, Lucas- Reséndiz E, Castañeda J, De Colza A, Ramírez- Mayans J, Johnson K, González N, Caniza M, Surveillance of Healthcare Associated Infections in Pediatric Cancer Patients Between 2004 and 2009 in a Public Pediatric Hospital in México City, México. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014. 36(2):96-8
6. Barreiro-Lopez B., Tricas J.M., Mauri E., Quintana S., Garau J. Risk factors and prognostic factors of nosocomial pneumonia outside the intensive care units. *Enfermedades Infecc Med Clin*. 2005;23:519–525. (In Spanish) [[PubMed](#)]
7. Thompson D, Makary M, Dorman T, Pronovost P. Clinical and economic outcomes of hospital acquired pneumonia in intra-abdominal surgery patients. *Ann Surg*. 2006; 243(4):547-52
8. Díaz E, Martín-Loeches I, Vallés J. Neumonía nosocomial. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(10):692–698
9. The Centers for Disease Control and Prevention. Pneumonia Ventilator-associated (VAP) and non-ventilator-associated Pneumonia (PNEU) Event [Internet]. Estados Unidos; 2016 [actualizado Enero 2016; citado Feb 2016]. Disponible en <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/6pscVAPcurrent.pdf>.
10. Sopena N, Heras E, Casas I, Bechini J, Guasch I, Pedr-Botet ML, et al. Risk Factors for hospital-acquired pneumonia outside the intensive care unit: A case-control study. *Am J Infect Control*. 2014;42(1):38-42
11. Kalil A, Metersky M, Klompas M, Muscedere J, Sweeney D, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice

Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *CID* 2016;63(5):e61-111

12. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 1545-55

13. Rodríguez JP, Nava M, Casasola J, Johnson K, Nava A, Pérez V, Caniza MA, The epidemiology and clinical characteristics of respiratory syncytial virus infection in children at a public pediatric referral hospital in Mexico. *Int J Infec Dis* 2012;16:508–13.

14. Hall C. Nosocomial viral respiratory infections: perennial weeds on pediatric wards. *Am J Med* 1981; 70:670–6.

15. Teo WY, Rajadurai VS, Bhavani Sriram B. Morbidity of Parainfluenza 3 Outbreak in Preterm Infants in a Neonatal Unit. *Ann Acad Med Singapore*. 2010;39:837-42

16. Olvera DP, Archundia FJ, Cabello C, Manjarres ME. Patogenia de las infecciones respiratorias por virus. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2002;15(4):239-254

17. Kahn J. Epidemiology of Human Metapneumovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(3): 546–557

18. de-Paris Fernanda, Beck Caroline, Pires Márcia Rosane, Santos Rodrigo Pires dos, Kuchenbecker Ricardo de Souza, Barth Afonso Luis. Viral epidemiology of respiratory infections among children at a tertiary hospital in Southern Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet]. 2014 Apr [cited 2016 Mar 27]; 47(2): 223-226. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822014000200223&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0080-2013>.

19. Hall CB, Douglas RG, Joyce M, Messner M. Nosocomial Respiratory Syncytial Virus Infections. *N Engl J Med*. Dec 1975; 293(26):343-6.

20. Aitken C, Jeffries D. Nosocomial Spread of Viral Disease. *Clin Microbiol Rev*. 2001. 14(3):528–546

21. Ginocchio C, Mc Adam A. Current Best Practices for Respiratory Virus Testing. *J Clin Microbiol*. 2011; 49(9S):S44–S48 doi:10.1128/JCM.00698-11. Downloaded from <http://jcm.asm.org/> on February 2, 2016

22. Mahony J. Detection of Respiratory Viruses by Molecular Methods. *Clin Microbiol Rev*. 2008; 21(4):716–747. doi:10.1128/CMR.00037-07 Downloaded from <http://cmr.asm.org/> on February 2, 2016

23. Lessler J, Reinch N, Brookmeyer R, Perl T, Nelson K, Cummings D. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2009. 9(5): 291 – 300.

24. Goins W, Talbot HK, Talbot T. Health Care–Acquired Viral Respiratory Diseases. *Infect dis clin North Am*. 2011;25(1):227-244. doi:10.1016/j.idc.2010.11.010.

-
25. Al von Messling V, Griffin D. How respiratory viruses overcome mucosal defenses and exploit the unique environment of the respiratory tract. *Curr Opin Virol*. 2012; 2:221–224.
26. Gorski S, Hufford M, Braciale T. Recent insights into pulmonary repair following virus-induced inflammation of the respiratory tract. *Curr Opin Virol* 2012; 2:233–241.
27. Steiner M, Strassl R, Straub J, Böhm J, Popow-Kraupp T, Berger A. Nosocomial rhinovirus infection in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31(12):1302-1304
28. Hall CB, Kopelman AE, Douglas RG, et al. Neonatal respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1979; 300:393—396.
29. Carrasco E, Calvo C, García-García ML, Beato M, Muñoz Archidona C, Pozo F, et al. Viral respiratory tract infections in the Neonatal Intensive Care Unit [Article in Spanish]. *An Pediatr (Barc)*. 2015;82:242L 246
30. Bennett, Nicholas J. et al. Unrecognized Viral Respiratory Tract Infections in Premature Infants during their Birth Hospitalization: A Prospective Surveillance Study in Two Neonatal Intensive Care Units. *J Pediatr* 2012. 161(5): 814 - 818.
31. Kieszun A, Hansmann A, Winter J, Grondahl B, Knuf M, Weise K, et al. Detection of respiratory viral infections in neonates treated for suspicion of nosocomial bacterial sepsis: A feasibility study. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:102-04
32. Roeleveld PP, Guijt D, Kuijper EJ, Hazekamp MG, de Wilde RBP, de Jonge E. Ventilator-associated pneumonia in children after cardiac surgery in The Netherlands. *Intensive Care Med*. 2011; 37:1656–1663
33. Thourburn K, Eisenhut M, Riordan A. Mortality and morbidity of nosocomial respiratory syncytial virus (RSV) infection in ventilated children--a ten year perspective. *Minerva Anesthesiol*. 2012 Jul;78(7):782
34. Thorburn K, Kerr S, Taylor N, van Saene H. RSV outbreak in a pediatric intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2004; 57:194–201. www.elsevierhealth.com/journals/jhin
35. Bearden A, Friedrich T, Goldberg T, Byrne B, Spiegel C, Schult P, et al. An outbreak of the 2009 influenza A (H1N1) virus in a children's hospital. *Influenza Other Respi Viruses*. 2012; 6(5):374–379.
36. Gagneur A, Vallet S, Talbot PJ, Legrand-Quillien MC, Picard B, Payan C, et al. Outbreaks of human coronavirus in a paediatric and neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr*. 2008; 167:1427–1434
37. Thorburn K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child* 2008;94:99–103. <http://adc.bmj.com/> on January 11, 2016
38. Lavergne V, Ghannoum M, Weiss K, Roy J, Beliveau C. Successful prevention of respiratory syncytial virus nosocomial transmission following an enhanced seasonal infection control program. *Bone marrow transplant*. 2011;46:137–142.

-
39. Valenti WM, Menegus MA, Hall CB, et al. Nosocomial viral infections: I. Epidemiology and significance. *Infect Control* 1980; 1:33–7
40. Hong HL, Hong SB, Ko GB, Huh JW, Sung H, et al. (2014) Viral Infection Is Not Uncommon in Adult Patients with Severe Hospital-Acquired Pneumonia. *PLOS ONE* 9(4)
41. Shorr A, Zilberberg M, Micek S, Kollef M. Viruses are prevalent in non-ventilated hospital-acquired pneumonia. *Respir Med.* 2017;(122): 76 - 8
42. Chu HY, Englund JA, Podczervinski S, et al. Nosocomial Transmission of Respiratory Syncytial Virus in an Outpatient Cancer Center. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(6):844-851.
43. Talavera JO, Rivas-Ruíz R, Bernal-Rosales LP. Investigación clínica V. Tamaño de la muestra. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 49 (5): 517-522.
44. Kennedy JL, Turner RB, Braciale T, Heymann PW, Borish L. Pathogenesis of Rhinovirus Infection. *Curr Opin Virol.* 2012;2(3):287-293. doi:10.1016/j.coviro.2012.03.008
45. Schomacker H, Schaap-Nutt A, Collins PL, Schmidt AC. Pathogenesis of acute respiratory illness caused by human parainfluenza viruses. *Curr Opin Virol.* 2012;2(3):294-299. doi:10.1016/j.coviro.2012.02.001
46. Van Drunen LH, Watkiss ER. Pathogenesis of respiratory syncytial virus. *Curr Opin Virol* 2012, 2(3):300-305 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879625712000247>
47. Allander T, Tammi M T, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 12891-6
48. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Anuario estadístico 2016 (monografía en internet). México; 2017 (acceso 30 de marzo 17). Disponible en <http://www.himfg.edu.mx/descargas/documentos/planeacion/AnuariosEst/AnuarioHIMFG2016.pdf>
49. Fondo de las naciones unidas para la infancia. Glosario de nutrición. 2012 disponible en: https://www.unicef.org/lac/Nutrition_Glossary_ES.pdf
50. Organización mundial de la salud. Curso de capacitación sobre la evaluación del crecimiento del niño. Ginebra, 2008. Disponible en: http://www.who.int/childgrowth/training/c_interpretando.pdf
51. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13:59.

52. Instituto de salud del Estado de México [Página principal en internet]. México;2015[actualizado 4 de diciembre 2015; consultado 5 diciembre 2015]. Disponible en http://salud.edomexico.gob.mx/html/estadisticas_nmet_hosp.html

53. Secretaría de salud [Página principal en internet]. México;2015[actualizado 10 agosto 2015; consultado 11 noviembre 2015]. Disponible en <http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/comece/documentos>.

54. Cobo D, Daza P. Signos vitales en pediatría. Revista gastrohnp. 2011; 13(1):58-70.

55. S.H. Choi, S.B. Hong, Ko, et al., Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 186 (2012) 325e332.

56. Messacar K., Abzug MJ, Dominguez SR. 2014 outbreak of enterovirus D68 in North America. J. Med. Virol. 2016;88:739–745.

57. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/>

58. Pavia AT. Viral Infections of the Lower Respiratory Tract: Old Viruses, New Viruses, and the Role of Diagnosis. Clinical Infectious Diseases. 2011;52(Suppl 4):S284-S289.