

11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

118

"AGENTES ETIOLOGICOS DE
BRONQUIOLITIS VIRAL EN NIÑOS".

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:
PEDIATRIA MEDICA
QUE PRESENTA:
DRA. ZELMA A. MANTILLA FIGUEROA
DR. ENRIQUE GUILLERMO CALDERON CRUZ

MEXICO, D.F.

299173

2001.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
HOSPITAL INFANTIL PRIVADO**

**“AGENTES ETIOLÓGICOS DE BRONQUIOLITIS VIRAL EN
NIÑOS”**

Autores:

Dra. Zelma A. Mantilla Figueroa.

Dr. Enrique Guillermo Calderón Cruz.

Tutores:

Dr. César O. Mascareñas De Los Santos.
Subjefe de Enseñanza e Investigación.

Dra. Patricia Saltigeral Simental.
Jefa de Enseñanza e Investigación.

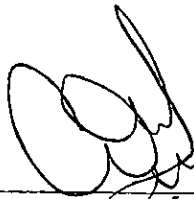
Dr. Martín J. Penagos Paniagua.
Maestro en Ciencias Médicas.

Colaboradores:


Dra. Irma López Martínez.
Jefa de Laboratorio de Virus de Vías Respiratorias.
Del Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica

Hospital Infantil Privado
Viaducto Río Becerra No. 97
Colonia Nápoles.
Delegación Benito Juárez. México, DF.

ASESORES DE TESIS



DR. CÉSAR O. MASCAREÑAS DE LOS SANTOS.
SUBJEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.
HOSPITAL INFANTIL PRIVADO



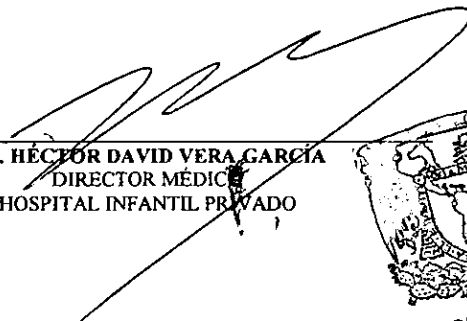
DR. MARTÍN J. PENAGOS PANIAGUA.
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



DRA. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL.
JEFA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.
HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

DIRECCIÓN MÉDICA




DR. HÉCTOR DAVID VERA GARCÍA
DIRECTOR MÉDICO
HOSPITAL INFANTIL PRIVADO



**DIVISION DE ESPECIALIZACION
COMISION DE ESTUDIOS DE POSGRADOS
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. - M.**

AUTORES DE TESIS


Dra. Zelma A. Mantilla Figueroa.


Dr. Enrique Guillermo Calderón Cruz.

ÍNDICE DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS

DEDICATORIAS

RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN	2
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
3. HIPÓTESIS	13
4. OBJETIVOS	15
5. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO.....	17
6. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN	19
7. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	21
8. VARIABLES	26
9. RESULTADOS	29
10. DISCUSIÓN	34
11. CONCLUSIONES	37
12. BIBLIOGRAFÍA	39
13. ANEXOS	43

Tus hijos no son tus hijos

Tus hijos no son tus hijos,
son hijos de la vida,
deseosa de sí misma.

No vienen de ti, sino a través de ti
y aunque estén contigo,
no te pertenecen.

Puedes darles tu amor,
pero no tus sentimientos,
pues ellos tienen sus propios sentimientos.

Debes abrigar sus cuerpos,
pero no sus almas,
porque ellas viven en la casa del mañana,
que no puedes visitar ni siquiera en sueños.

Puedes esforzarte en ser como ellos,
pero no procures hacerlos semejantes a ti.
porque la vida no retrocede,
ni se detiene en el ayer.

Tú eres el arco del cual tus hijos,
como flechas vivas son lanzados,
deja que la inclinación en tu mano de arquero,
sea para la felicidad.

Gibrán Jalil Gibrán.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS POR HABERNOS DADO LA OPORTUNIDAD Y CAPACIDAD DE ELEGIR LA PROFESIÓN DE PROCURAR LA SALUD DE LOS DEMÁS.

A NUESTROS PADRES POR SU COMPRENSIÓN Y APOYO INCONDICIONAL EN TODO MOMENTO.

A NUESTROS MAESTROS POR SU DEDICACIÓN Y ENTREGA EN NUESTRA FORMACIÓN.

A NUESTROS COMPAÑEROS POR SU COLABORACIÓN Y COMPAÑÍA DURANTE LA RESIDENCIA.

Y MUY ESPECIALMENTE, A TODOS AQUELLOS PEQUEÑOS QUE A PESAR DE SU ENFERMEDAD, NOS PERMITIERON REFORZAR NUESTROS CONOCIMIENTOS DE MANERA MÁS OBJETIVA.

DEDICATORIAS

A mi padre, en su ausencia ...

A mi madre, a quien le debo todo lo que soy.

A mi esposo Pablo, por su comprensión y apoyo incondicional.

A mis hermanos y sobrinos, con cariño y respeto.

A mis amigos ecuatorianos, en México.

ZELMA.

A mis padres:

Por haberme dado la vida, y por su apoyo incondicional;
sabiendo que la satisfacción de ésta meta cumplida,
la comparto con ustedes por siempre.

A Adriana:

Por su gran amor, cariño, comprensión, apoyo y confianza
que me ha brindado durante el tiempo que hemos compartido el camino,
sin importarle contratiempos, desesperanzas y distancias.

A mi hermana:

Por las travesuras, sueños, alegrías y tristezas
que hemos vivido juntos.

A mi abuelo:

En su memoria ...
Por haber sido un gran hombre,
que me infundó preceptos e ideales,
con los cuales he salido adelante.

A TODOS ELLOS, GRACIAS.

ENRIQUE.

RESUMEN.

Las enfermedades infecciosas continúan siendo la prioridad en los países subdesarrollados, especialmente Latinoamérica. En México en el año 1999 se reportó a las infecciones respiratorias agudas dentro de las primeras 10 causas de mortalidad. Dentro de las enfermedades del tracto respiratorio bajo la bronquiolitis es una de las más comunes en menores de 2 años, siendo una enfermedad aguda de origen viral, cuyos agentes más comunes son el VSR (causante del 40-75% de los casos), Parainfluenza, Influenza y Adenovirus; siendo el sexo masculino el más afectado; aunque tiene variaciones estacionales, la enfermedad predomina en invierno.

Objetivo: Conocer la frecuencia de casos de bronquiolitis al año en el Hospital Infantil Privado, centro de atención de tercer nivel y los agentes virales más comúnmente asociados.

Tipo de estudio: Descriptivo, observacional.

Descripción general: Se incluyeron pacientes entre 1 y 24 meses, de ambos sexos, con diagnóstico de bronquiolitis en el servicio de Urgencias del Hospital Infantil Privado.

Material y métodos: El material usado para el estudio consistió en un hisopo metálico flexible estéril, tubo de ensaye con medio de transporte y guantes estériles. La técnica de la toma del exudado nasofaríngeo fue colocar al paciente en posición supina, se midió el hisopo desde la punta de la nariz al lóbulo de la oreja, se introdujo a través de la narina derecha, se giró el hisopo para la toma de la muestra y se colocó inmediatamente en el tubo de ensaye y fue transportado.

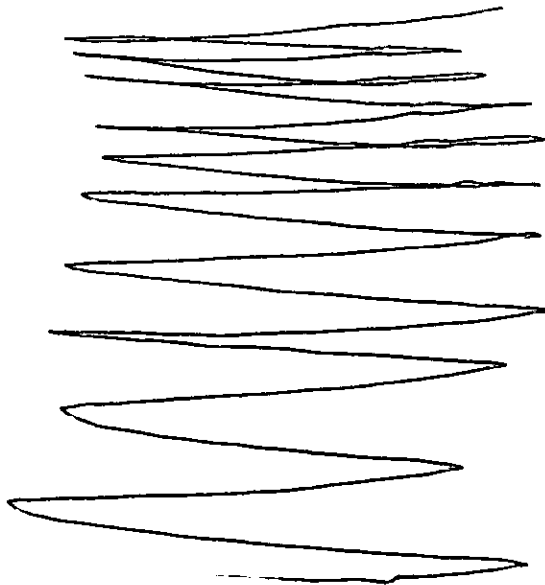
Procedimientos virológicos: El Kit usado fue con técnica indirecta de inmunofluorescencia para identificación de virus en cultivo de células infectadas, y posteriormente identificación específica viral de anticuerpos monoclonales para cada agente viral.

Análisis estadístico: U de Mann-Whitney y Fisher.

Resultados: 14/76 se identificó agente viral en el exudado nasofaríngeo (18%). La mediana para la edad fue de 5 meses(2.75-7), 8/14 fueron hombres (57%). 64% positivos para VSR, 21% para Influenza tipo A, el resto para doble agente viral (VSR+Influenza tipo A y VSR +Parainfluenza tipo1).

Conclusión: La frecuencia de identificación de los agentes virales para bronquiolitis fue 18%; el agente viral más común VSR (64%), la mitad de los casos se presentó entre 3 meses y 1 año de edad.

INTRODUCCIÓN



1. INTRODUCCIÓN.

En el último estudio de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud y Asistencia de México, en el año de 1999, se reportó que las infecciones respiratorias agudas ocupan en el grupo de menores de 1 año la 6° causa de mortalidad con una tasa de 40.1 por 100,000 nacidos vivos registrados, mientras que en el grupo de 1 a 4 años ocupa la 7° causa de mortalidad con una tasa de 2.5 por 100,000 habitantes de ese mismo grupo.⁽¹⁾

Las enfermedades infecciosas continúan siendo la prioridad en los países menos industrializados y en especial en Latinoamérica, por lo que es importante la protección específica, la cual comprende las medidas aplicables a una enfermedad en particular o a un grupo de enfermedades para determinar las causas de la misma antes de que comprometa al hombre; prevenir la diseminación a otros y detener el proceso patógeno, así como complicaciones y secuelas, las enfermedades infecciosas están latentes, sobre todo en la población infantil, algunas se logran erradicar y otras constituyen un problema para los médicos en su manejo y tratamiento.⁽²⁻⁴⁾

Las infecciones agudas del tracto respiratorio representan la infección humana más frecuente, y de éstas las enfermedades del tracto respiratorio bajo son causa de admisión hospitalaria, incluyéndose a la unidad de terapia intensiva pediátrica.⁽⁵⁻⁸⁾

Dentro de las enfermedades del tracto respiratorio bajo, la bronquiolitis (BQL) es una de las más comunes; ésta es una enfermedad aguda de origen viral que se presenta en lactantes, ocurriendo los primeros y más graves episodios entre

los 2 a 6 meses de edad, caracterizados por tos, rinorrea, fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), sibilancias espiratorias, quejido, taquipnea, retracciones costales y/o xifoideas y atrapamiento de aire. Se considera como bronquiolitis al primer episodio de sibilancias, una vez que se ha descartado síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, hiperreacción bronquial o asma. ^(2, 7-16)

La BQL es un padecimiento inflamatorio agudo del tracto respiratorio bajo, que trae como consecuencia la obstrucción de las vías respiratorias pequeñas con predominio en menores de 2 años de edad, teniendo la más alta incidencia al año de edad; el sexo masculino es más afectado que el sexo femenino y aproximadamente del 2 al 5% de los pacientes con BQL requieren apoyo ventilatorio mecánico. ^(5, 7-9, 14-17)

La BQL es una enfermedad altamente contagiosa que se transmite de persona a persona; con sólo un miembro de la familia contagiado la transmisión intrafamiliar alcanza el 46%. El rango de infección nosocomial es alto, de allí que el 45% de niños hospitalizados sin infección previa puedan adquirir una enfermedad respiratoria por el virus *sincicial* respiratorio, éste riesgo se incrementa con una estancia intrahospitalaria larga, siendo el principal vector de transmisión el personal de salud. ^(2, 3, 5, 9, 15, 18-20)

Haciendo un recuento de los antecedentes, en la década de los veinte, se utilizó el término de “bronquitis capilar” para describir una enfermedad inflamatoria a nivel de los primeros alveolos, posteriormente se dejó de usar éste término porque no se podía distinguir clínicamente entre ésta y la neumonía. En 1941, Hubble y Osborn publicaron el artículo “Bronquiolitis aguda en niños” que incluyó a 50 pacientes hospitalizados en una epidemia de BQL. En 1944 Pratt y en 1945 Nelson y Smitt describieron el cuadro clínico de la BQL. En 1954 en la sexta edición del “Textbook of Pediatrics” se usó el término de BQL aguda

asociándolo a una neumonitis intersticial. En el año de 1956, en las afueras de la Ciudad de Washington, D. C., se aisló por primera vez el Virus *Sincicial* Respiratorio (VSR) en una investigación realizada por Morris y sus colaboradores, a un grupo de chimpancés los cuales presentaban un cuadro infeccioso caracterizado por coriza, rinorrea y estornudos, nombrándolo “*agente de la coriza del chimpancé*”. Posteriormente, se dieron cuenta que los trabajadores que cuidaban a los chimpancés también presentaron un cuadro infeccioso de vías respiratorias altas y coriza aunque de menor gravedad.

En ese mismo año Long estudió a niños con bronconeumonía usando muestras obtenidas de lavado bronquial y Schneider estudió a pacientes con crup; Chanock y sus colaboradores hicieron una revisión de éstos estudios encontrando que el agente de los cultivos tisulares con formación de *sincicia* eran similares a los encontrados en los chimpancés, por lo cual le dió el término de “Virus *Sincicial* Respiratorio”. Éstos estudios serológicos indicaron que la infección por VSR ocurre comúnmente en la población pediátrica, los resultados de dicha investigación sugirieron, pero no probaron que la infección por VSR se asociara con BQL.

En 1957, en el Children's Hospital of the Distric of Colombia, Washington, se realizó un estudio para comparar la presencia de la enfermedad del tracto respiratorio en los niños, causado por diversos virus mediante el asilamiento de los mismos, dentro de los cuales se incluyó el VSR. En 1960, Beem y Hamre, observaron que era más fácil cultivar el virus en exudados faríngeos, que eran inoculados inmediatamente después de la toma, en cultivos de tejidos, sin ser previamente congelados y descongelados, éstos hallazgos confirmaron la base en la etiología de la neumonía causada por el VSR. En 1971, Ditchburn identificó como un serio problema, la infección nosocomial del VSR, encontrando mayor

susceptibilidad en los pacientes lactantes con enfermedades cardiorrespiratorias, así como enfermedades congénitas cardíacas y estados de inmunodeficiencia. También encontró que la transmisión se puede dar por contacto de secreciones infectadas, por partículas de aerosoles y por fomites; recomendando posteriormente a la realización de sus investigaciones la aplicación de medidas higiénicas por el personal de salud. En 1974, Simpson y sus colaboradores asociaron la severidad de la BQL con aislamiento del VSR y la edad de los pacientes. En los 90's la American Academy of Pediatrics recomendó el uso de rivabirina, en casos graves de BQL, como droga antiviral usada dentro de las primeras 72 horas de la infección, en la que se corrobore que ésta se debe a VSR. (4, 11, 12, 14, 19, 21-23)

La etiología de la BQL se considera prácticamente de origen viral, incluso hay reportes de casos con doble etiología viral. En reportes de Estados Unidos el VSR es el causante de la mayoría de los casos, se ha estimado entre el 40 al 75%, mientras que el resto está constituido por otros virus tales como el Rinovirus, Parainfluenza tipo 3, Adenovirus tipos 3, 7 y 21, Influenza y ocasionalmente Varicela. Mientras que en México se ha reportado que el VSR es el causante del 50% de los casos y el resto es causado por Parainfluenza, Adenovirus, Influenzae y Rinovirus, raramente el *Mycoplasma pneumoniae* se ha asociado como causante de BQL en lactantes. (2-16, 18, 21, 24)

El VSR pertenece a la familia de los paramixoviridae del género neumovirus, es un virus pleomórfico con un diámetro de 150-300nm, con genoma de RNA, produciendo características de efectos citopáticos de formación *sincicial* y destrucción celular. Mediante análisis con anticuerpos monoclonales se observó que el VSR está compuesto por dos grupos: A y B, éstos grupos difieren en el componente de la superficie glucoproteica, la proteína G es la glucoproteína de

superficie mayor, y la proteína F la de fusión, ambas juegan un papel importante tanto en la infección como en la replicación viral, además en la respuesta inmune viral. (4, 6, 15, 24-26)

El Parainfluenza Virus pertenece a la familia de los paramixoviridae del género paramixovirus, es un virus RNA de polaridad negativa con un diámetro entre 150-200nm, se reconocen los tipos 1, 2 y 3; siendo el 2 y el 3 los que se han podido reconocer en la formación *sincicial*. (6, 15, 26)

El Adenovirus pertenece a la familia de los adenoviridae, del género mastadenovirus, es un virus DNA icosaédrico con un diámetro de 70-90nm, en niños menores de 5 años el adenovirus es responsable del 5% de infecciones de vías respiratorias agudas (6, 15)

El Influenza Virus pertenece a la familia de los ortomixoviridae, es un virus pleomórfico RNA con un diámetro entre 80-120nm, existen 3 tipos: A, B y C, siendo el tipo A cuatro veces más frecuente que el tipo B, mientras que el tipo C raramente causa infecciones del tracto respiratorio bajo (6, 15)

La fisiopatogenia de la BQL se debe a que la infección se inicia en el epitelio nasofaríngeo por aspiración directa y replicación viral in situ; el virus progresa hacia el tracto respiratorio inferior por extensión directa (célula a célula) o por aspiración de secreciones contaminadas, se instala en la pared del bronquiolo, donde se produce edema e infiltrado inflamatorio, principalmente linfocitario; hay acúmulo de secreciones y el moco obstruye la luz, si la obstrucción es parcial la respiración se deteriora sobretodo en la fase espiratoria lo que da como resultado atrapamiento de aire e hiperinsuflación alveolar, con enfisema y sobredistención pulmonar subsecuente; si la obstrucción es completa se forman atelectasias al reabsorberse el aire distal, produciéndose disminución

del intercambio hemato-gaseoso con hipoxemia, hipercapnia y acidosis respiratoria. También existe infiltrado bronquiolar intersticial y a nivel de tabiques interalveolares, pero debido a que la mayoría de los alveolos están libres, sólo eventualmente puede haber trasudados, las lesiones pueden ser locales o difusas según el agente causal, el tejido intersticial y las paredes alveolares están engrosadas por la presencia de un número variable de células, encontrándose hipertrofia e hiperplasia de las células epiteliales alveolares^(2, 4, 7-9, 14-16, 21)

El organismo cuenta con factores protectores que actúan como mecanismos de defensa, tales como barreras anatómicas y mecánicas, la actividad humoral, la función inmune celular y la actividad fagocítica. La producción de Ig A secretora en las vías respiratorias superiores posee actividad antibacteriana y antiviral a pesar de su pobre actividad opsonica, los niveles bajos de ésta se asocian con mayor adherencia bacteriana. La Ig G e Ig M entran a las vías aéreas principalmente por trasudación de la sangre, teniendo un papel similar en la opsonización bacteriana, activación del complemento, aglutinación y actividad de neutralización que a nivel sérico. En las secreciones nasofaríngeas se han encontrado anticuerpos Ig E específicos para VSR en niños con cuadros severos de BQL, un factor protector son los anticuerpos Ig A transferidos madre – hijo a través del calostro, otro mediador es el leucotrieno C4 que se puede encontrar en las secreciones nasofaríngeas del lactante con BQL.^(4, 14, 15, 17, 21, 26)

Las manifestaciones clínicas de la BQL empiezan con un cuadro previo de infección de vías aéreas superiores, posterior a la exposición el periodo de incubación es entre 4 a 6 días, los signos iniciales de la infección incluyen rinorrea hialina, tos, irritabilidad, hiporexia, fiebre y raramente vómito, los síntomas son rápidamente progresivos en severidad del tercero al séptimo día; en 24 horas o menos el paciente puede empeorar rápidamente y presentar datos de

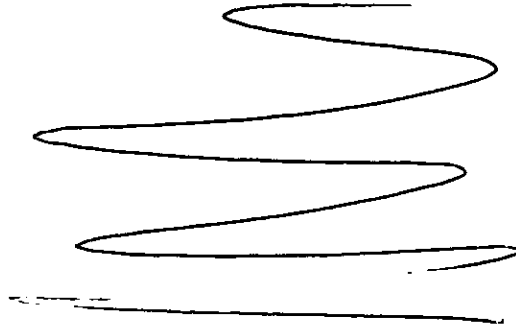
dificultad respiratoria, entre un 50-80% tiene fiebre, taquicardia y polipnea. Dentro de los hallazgos físicos a la inspección puede haber tórax sobredistendido, tiraje intercostal y retracción xifoidea, a la palpación la transmisión de la voz está disminuida, a la percusión hay hiperresonancia y a la auscultación al inicio los ruidos respiratorios están disminuidos sin detectarse estertores, posteriormente se auscultan estertores bronquiales secos o sibilantes y escasos alveolares; con una fase espiratoria prolongada. (2, 7-11, 14-16)

El diagnóstico de la BQL es esencialmente clínico, siendo los aspectos epidemiológicos y la edad del paciente de gran ayuda; con estudios de laboratorio y gabinete se puede dar un apoyo al diagnóstico de la misma. La biometría hemática puede ser normal o mostrar leucocitosis moderada con linfocitosis, pero hay numerosas excepciones que convierten al estudio en inespecífico. La teleradiografía de tórax puede ser normal, o mostrar aumento de la trama broncovascular con infiltrado micronodular (50%), más notable parahiliar, pero lo más sobresaliente suele ser campos pulmonares hiperinsuflados con aumento de los diámetros antero-posterior y lateral, abatimiento de hemidiafragmas, aumento de los espacios intercostales (60%) , a veces herniación del parénquima pulmonar y atelectasias (10-25%). (2, 4, 7, 9, 10, 15, 16)

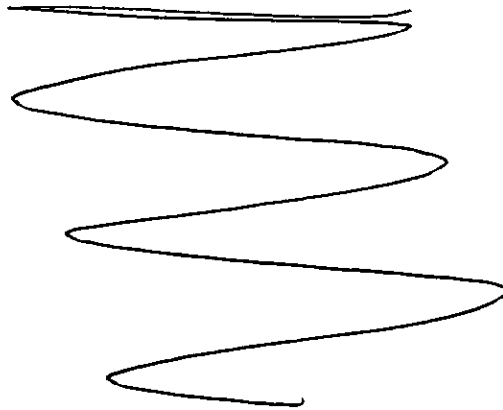
Para la confirmación diagnóstica y etiológica de la BQL los métodos más comúnmente usados son la toma de muestra infectada a nivel de nasofaringe y posteriormente aislamiento/confirmación en cultivos y detección directa; siendo el primero el método estándar más usado en los laboratorios por ser el más sensible para la detección de los virus respiratorios. Se usa el "Respiratory Panel 1, Light Diagnostics, Temecula, CA" en el cual se hace la identificación viral en cultivos de células infectadas a través de inmunofluorescencia indirecta, considerándose una muestra positiva cuando la célula es fluorescente por la

presencia del virus respiratorio, posteriormente se usan anticuerpos monoclonales para la identificación específica del virus; la prueba reporta hasta un 26% de positividad para los diversos virus respiratorios, y para cada virus se reporta en: Adenovirus 6.7%, VSR 10.2%, Influenza A 1.7%, Influenza B 0.6%, Parainfluenza 1 1.7%, Parainfluenza 2 0.8%, y Parainfluenza 3 4.3%. Cuando el resultado es negativo se reporta como “sin observación de agente viral”, lo cual se puede deber a diversos factores como una toma inadecuada, colección inapropiada de la muestra y manipulación, técnica inapropiada de cultivo, uso inapropiado de la línea celular o de la temperatura durante el aislamiento y otras limitantes como la contaminación bacteriana. ^(2-6, 10, 11, 14, 15, 19, 21, 26, 27)

Los beneficios de la utilización de una prueba diagnóstica viral incluyen la reducción del uso de antibióticos, desarrollo eficaz en la terapia antiviral y la disminución en la estancia hospitalaria. ^(6, 27)



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA



2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En el lactante, las infecciones de las vías respiratorias tienen una alta incidencia en la morbi-mortalidad, siendo la bronquiolitis una enfermedad frecuente en ésta etapa; se puede usar dentro de los estudios de laboratorio una prueba diagnóstica viral para disminuir la estancia hospitalaria y evitar el uso indiscriminado de antibióticos.

No se conocen los agentes virales que causan bronquiolitis en lactantes en la Ciudad de México, consideramos que sus condiciones ambientales y de altura podrían influir en la patogénesis y manifestaciones de la enfermedad, de allí que se establezca la siguiente pregunta:

¿Cuál será la frecuencia, el comportamiento estacional y los agentes etiológicos virales respiratorios en pacientes con diagnóstico de bronquiolitis, en el Hospital Infantil Privado durante el período comprendido entre el 12 de enero del año 2000 al 11 de enero del 2001?

HIPÓTESIS



3. HIPÓTESIS.

HIPÓTESIS GENERAL.

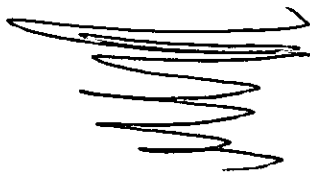
En el 20% de los pacientes con diagnóstico de bronquiolitis, se podrán identificar agentes respiratorios virales, de los cuales los más comúnmente asociados serán de la familia paramixoviridae del género neumovirus.

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS.

- a. La frecuencia de identificación de agentes respiratorios virales en casos de bronquiolitis será del 20%, en niños atendidos en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención.
- b. El 50% de los casos de bronquiolitis estarán asociados a virus *sincicial* respiratorio.
- c. Existe un comportamiento estacional en el tipo de agente viral asociado a los cuadros de bronquiolitis.
- d. La mayor frecuencia de casos de bronquiolitis se presentará entre los 3 a 6 meses de edad.



OBJETIVOS



4. OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

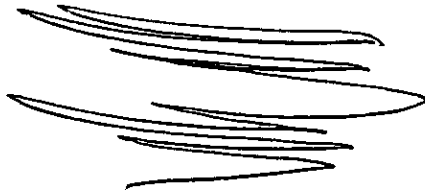
Conocer la frecuencia de casos de bronquiolitis al año en el Hospital Infantil Privado, que es un centro de atención de tercer nivel, y los agentes virales más comúnmente asociados.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- a. Determinar la frecuencia de bronquiolitis en pacientes pediátricos atendidos en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención y la frecuencia de identificación de agentes virales.
- b. Conocer los agentes más comúnmente asociados a bronquiolitis en niños atendidos en un hospital pediátrico de tercer nivel.
- c. Establecer si existe un comportamiento estacional en el tipo de agente viral asociado a los cuadros de bronquiolitis.
- d. Conocer la edad en la cual se presenta la mayor frecuencia de bronquiolitis en niños.



TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO



5. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO.

Diseño del estudio: Encuesta descriptiva.
Tipo de estudio: Etiología o causalidad.

Nivel 1. Por la aplicación de una maniobra: Observacional.

Nivel 2. Por la presencia de un grupo control: Descriptivo.

Nivel 3. Por la dirección del análisis: Causa y efecto.

Nivel 4. Por las unidades de análisis: Individual.

Nivel 5. Por la captación de la información: Prolectivo.

Nivel 6. Por la selección de los casos: Incidentes.

Nivel 7. Por la relación entre grupos: No aplica.

6. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- a. Edad de 1 mes a 24 meses.
- b. Ambos sexos.
- c. Padecimiento menor de 5 días de evolución.
- d. Diagnóstico clínico y radiológico de bronquiolitis.
- e. Consentimiento del padre o tutor para participar en el estudio.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.

- a. Administración de tratamiento antiviral 72 horas previas al ingreso del estudio.
- b. Rechazo a la toma de la muestra.
- c. Enfermedad hemorrágica (Plaquetopenia, hemofilia).

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- a. Muestra inadecuada o contaminada.
- b. Proceso de etiología bacteriana, parasitaria o micótica.

7. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Sitio donde se realizó el estudio.

El estudio se realizó en el Hospital Infantil Privado, el cual es un centro de atención pediátrica de tercer nivel, que cuenta con 106 camas para hospitalización, 30 de las cuales son de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y 7 de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica. A los pacientes se les da la primera atención en el servicio de Urgencias del Hospital, de donde se decide su egreso o su ingreso que dependiendo de la gravedad puede ser a hospitalización o la UTIP, en los casos de bronquiolitis.

Pacientes.

Se incluyeron a niños con edades entre el mes y 24 meses, de ambos sexos, que acudieron al servicio de Urgencias con diagnóstico de bronquiolitis, que reunían los criterios de selección. Se solicitó consentimiento informado de los padres o tutores y se tomó una muestra de exudado nasofaríngeo con hisopo para la búsqueda de virus respiratorios. Las muestras se procesaron en el Laboratorio de Virus de Vías Respiratorias del Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (I.N.D.R.E.).

Evaluación inicial.

Todo aquel paciente con diagnóstico de bronquiolitis se consideró para ingresar al estudio. Se tomaron signos vitales, se realizó exploración física completa y se tomó radiografía de tórax, posteriormente se obtuvo la muestra de exudado

nasofaríngeo con la técnica abajo descrita, previa autorización del padre o tutor por medio del consentimiento informado.

Material:

El material usado para el estudio consistió en un hisopo metálico flexible estéril, un tubo de ensaye con medio de transporte y guantes estériles. Además de las hojas de recolección de datos y de consentimiento informado.

Técnica:

La técnica para la toma del exudado nasofaríngeo, consistió en colocar al paciente en posición supina, se midió el hisopo desde la punta de la nariz al lóbulo de la oreja, la cual es la longitud que se introduce el hisopo a través de la narina derecha, se giró el hisopo para la toma de la muestra y se retiró inmediatamente. Se colocó el hisopo con la muestra dentro del tubo con medio de transporte, se cerró herméticamente, se rotuló y se dejó en refrigeración entre 4 a 8°C, para posteriormente ser llevado al Laboratorio de Virus de Vías Respiratorias del I.N.D.R.E., donde a través de inmunofluorescencia indirecta, se buscaron virus respiratorios y luego la identificación específica de cada agente viral.

Procedimientos virológicos.

En el estudio se utilizó el kit de panel respiratorio viral 1 para búsqueda e identificación mediante el diagnóstico *in vitro* usando cultivos cualitativos para la confirmación de adenovirus, influenza A, influenza B, parainfluenza 1, 2, 3 y virus *sincicial* respiratorio. El kit usado en el estudio fue con la técnica indirecta de inmunofluorescencia para la identificación de virus en cultivos celulares

infectados. La positividad de la prueba es cuando se encuentra una célula fluorescente. El estudio inicial confirma de manera indiscriminada la presencia de virus respiratorios, posteriormente se usan identificadores específicos virales de anticuerpos monoclonales para adenovirus; influenza A y B; parainfluenza 1, 2 y 3; y virus *sincicial* respiratorio.

La identificación de los diferentes agentes virales fue mediante los siguientes datos observados:

Virus *sincicial* respiratorio: la fluorescencia se observa en citoplasma y se asocia con el *sincicio*; el citoplasma se puntea con pequeñas inclusiones.

Influenza A y B : la fluorescencia se observa a nivel nuclear, citoplasmática o ambas; a nivel nuclear el brillo es uniforme, el citoplasma se puntea con grandes inclusiones.

Parainfluenza tipos 1, 2 y 3.: la fluorescencia se confirma al citoplasma, el citoplasma se puntea con inclusiones irregulares.

Adenovirus: la fluorescencia es nuclear, citoplasmática o en ambas, a nivel nuclear hay un brillo uniforme y a nivel citoplasmático el punto es irregular.

El medio de transporte utilizado en la toma de muestra para aislamiento de virus respiratorios contiene 0.5 % de albúmina sérica bovina-proteína estabilizadora del medio para prevenir la interferencia de anticuerpos inherentes, 1-2 ml de antibiótico (penicilina 100.000 UI y estreptomycinina 100ng/ml), 1 ml de antimicótico (nistatina 100 ng/ml), 10 ml de una solución de sulfato de magnesio al 0.2 y 100 ml de solución de Hanks balanceada.

Tamaño de la muestra.

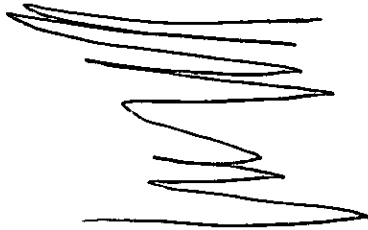
Se incluirán a todos los niños con diagnóstico de bronquiolitis de enero del 2000 a enero del 2001, por lo que no será necesario calcular tamaño muestra.

Análisis estadístico.

1. Análisis univariado con cálculo de medidas de tendencia central y de dispersión. Las variables no tuvieron distribución normal, por lo que se empleó a la mediana y los límites intercuartiles como medidas de resumen.
2. Se empleó la prueba de U de Mann-Whitney para comparar variables cuantitativas entre grupos y la prueba exacta de Fisher para variables cualitativas.



VARIABLES



8. VARIABLES.

8.1 *Edad.*

Definición: Tiempo transcurrido desde el nacimiento al momento de la evaluación.

Escala: Cuantitativa discreta.

Categoría: Meses, años.

8.2 *Sexo.*

Definición: Condición orgánica que distingue lo masculino de lo femenino, determinado por las características fenotípicas del individuo.

Escala: Cualitativa nominal.

Categoría: Masculino / Femenino.

8.3 *Agente etiológico viral.*

Definición: Agente infeccioso causante de una enfermedad respiratoria que se detecta por inmunofluorescencia indirecta y posteriormente con anticuerpos monoclonales específicos.

Escala: Cualitativa nominal.

Categoría: Adenovirus, Influenza A y B, Parainfluenza 1, 2 y 3, Virus Sincicial Respiratorio.

8.4 *Estación del año.*

Definición: Temporada del año en que se realiza el estudio.

Escala: Cualitativa nominal.

Categoría: Primavera, Verano, Otoño, Invierno.

8.5 *Bronquiolitis.*

Definición: Los pacientes deberán cursar con una infección respiratoria, caracterizada por fiebre, tos y datos de dificultad respiratoria; además a la auscultación de campos pulmonares cursar con sibilancias espiratorias y datos de atrapamiento de aire. Se tomarán exámenes de laboratorio: biometría hemática donde se valorará el total de leucocitos y la diferencial. También se tomarán radiografías de tórax donde se valorará la presencia de imágenes micronodulares y datos de atrapamiento de aire.

Escala: Cualitativa nominal.

Categoría: Presente/ Ausente.

8.6 *Tratamiento previo.*

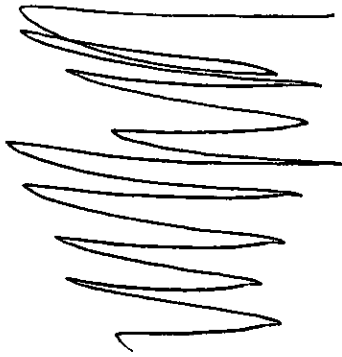
Definición: Administración de tratamiento sintomático y/o antimicrobiano hasta 5 días previos del ingreso al estudio.

Escala: Cualitativa nominal.

Categoría: Sí / No.

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping, wavy lines that form a stylized, illegible name.

RESULTADOS

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping, wavy lines that form a stylized, illegible name.

9. RESULTADOS

En el estudio que se realizó de enero del 2000 a enero del 2001 en el Hospital Infantil Privado. Setenta y seis pacientes cumplieron con los criterios de selección.

Catorce de ellos, tenían al menos un agente viral identificado en el exudado nasofaríngeo (18%). La mediana para la edad de éstos pacientes fue de 5 meses (Liq 2.75 - 7). Ocho de los 14 pacientes fueron hombres (57%).

El 64% (n= 9) tuvieron aislamiento de VSR, virus Influenza tipo A en 3 (21%) y de doble etiología viral en 2 casos (VSR +Virus Influenza tipo A y VSR + Virus Parainfluenza 1). Gráfica 1

De acuerdo a la edad en que se aisló el agente viral, 4 pacientes (29%) tenían entre 1 a 3 meses de edad; 8 pacientes (57%) entre 3 meses a 1 año de edad; y 2 pacientes (14.28%) entre 1 a 2 años de edad.

Con respecto al cuadro clínico, todos los pacientes tenían tos y a la auscultación pulmonar sibilancias espiratorias. La fiebre se había presentado en 9 pacientes (64%) al momento del contacto hospitalario en el Servicio de Urgencias del Hospital Infantil Privado. Dentro de los datos de dificultad respiratoria, se presentó en 13 pacientes (92.85%), siendo el signo que predominó, tiraje intercostal en 11 pacientes (78.57%) , seguido por aleteo nasal en 8 pacientes (57.14%), retracción xifoidea en 3 pacientes (21.42%), quejido inspiratorio en 3 pacientes (21.42%) y cianosis en 1 paciente (7.14%). La evaluación basada en la escala de Silverman-Andersen (SA) se reportó de la siguiente manera: SA = 0, en 1 paciente (7.14%); SA = 1, en 3 pacientes (21.42%); SA = 2, en 7 pacientes (50%) y SA = 3, en 3 pacientes (21.42%).

Entre los estudios complementarios usados fueron: Biometría hemática encontrándose normal en el 50% de los casos, con reporte de leucocitosis a expensas de linfocitos en un 37.5% y con leucopenia a expensas de segmentados en un 12.5%. Con respecto a los exámenes de gabinete, la telerradiografía de tórax mostró infiltrado intersticial y datos de sobredistención pulmonar en todos los casos, y en 3 casos también se observó infiltrado lobar.

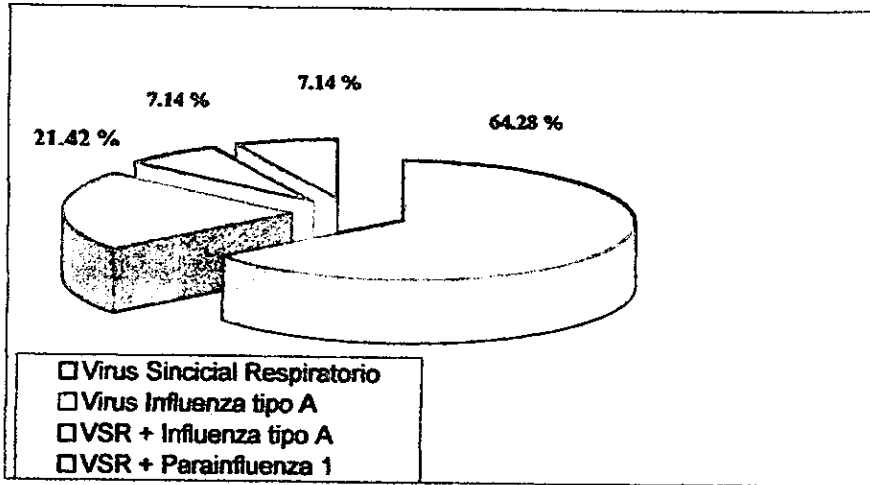
El comportamiento estacional que presentaron los agentes virales aislados para la BQL fue el siguiente:

- El VSR se aisló en 9 pacientes: 6/9 en verano, 2/9 en otoño y 1/9 en invierno.
- El Virus de Influenza tipo A se aisló en 3 pacientes: 2/3 en invierno y 1/3 en otoño.
- VSR y Virus Influenza tipo A en 1 paciente (invierno)
- VSR y Virus Parainfluenza 1, en 1 paciente (verano). Gráfica 2

De los 14 pacientes en quienes se aisló algún agente viral antes de su primer contacto hospitalario en el Servicio de Urgencias del Hospital Infantil Privado, 6 pacientes (42.85%) ya contaban con tratamiento a base de antibiótico y sintomáticos; 2 pacientes (14.28%) con tratamiento sintomático únicamente; y 6 pacientes (42.85%) sin tratamiento alguno.

Gráfica 1

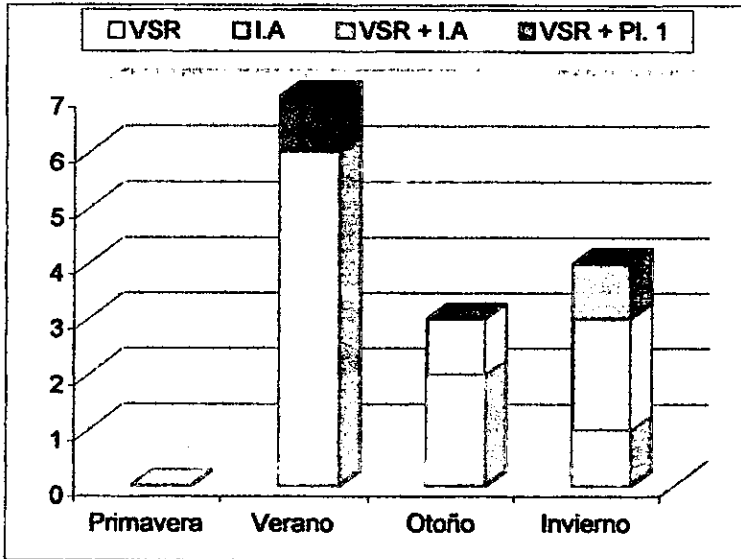
Virus identificados en Bronquiolitis en el Hospital Infantil Privado
2000 - 2001.



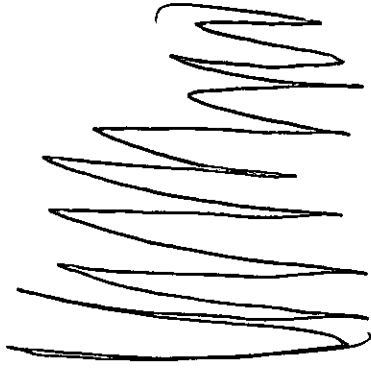
Fuente : hoja de recolección de datos de protocolo de bronquiolitis

Gráfica 2

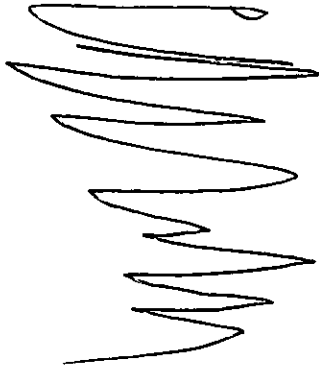
Frecuencia de aislamiento de virus en bronquiolitis de acuerdo a la estación del año en el Hospital Infantil Privado.
2000 - 2001



Fuente : Hoja de recolección de datos del protocolo de bronquiolitis

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of connected, wavy, and somewhat vertical strokes that form a cursive, illegible name.

DISCUSIÓN

A second handwritten signature in black ink, similar in style to the first, with a series of connected, wavy, and somewhat vertical strokes forming a cursive, illegible name.

10. DISCUSIÓN.

En este estudio el VSR fue responsable del 64% de los casos de BQL, concordando así con las estadísticas mundiales, pero no con las estadísticas mexicanas que reportan un 50% de aislamiento del virus; con respecto al Virus Influenza tipo A vemos que el porcentaje es menor, siendo similar a los reportes revisados; la doble etiología viral que se menciona en la literatura como algo poco usual, en ésta revisión lo reportamos igualmente en un mínimo porcentaje. El Virus Parainfluenza reportado en la literatura aunque con una frecuencia mínima es el tipo 3, sin embargo nosotros reportamos al tipo 1, siendo también en un porcentaje bajo, ya que se encuentra dentro de la doble etiología viral. Debemos tomar en cuenta que la población que presentó un agente positivo en la muestra de exudado nasofaríngeo, es pequeña, siendo en un alto porcentaje el VSR el causante, quizá esto explique el bajo porcentaje del resto de virus que son también causantes en mínima frecuencia de la BQL como son Influenza y Parainfluenza, en este estudio no se aisló Adenovirus.

En este estudio no se consideró el medio ambiente, como causante directo de la BQL, de tal manera que no podemos determinar en forma precisa si influye directamente en la incidencia de esta enfermedad, se estudiaron la relación que tiene la BQL con las estaciones del año, encontrando una mayor incidencia en el verano a diferencia de los reportes previos que presentan mayor prevalencia en el invierno, de ahí que nos llama la atención relacionar este estudio con el medio ambiente de éste país, tomando en cuenta el grado de contaminación de la Ciudad de México y que relación tiene con los pacientes que cursan con ésta enfermedad.

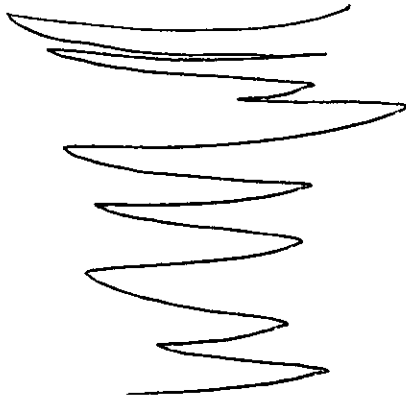
En ésta revisión la mayor frecuencia se observó en lactantes masculinos con un rango de edad que va de 3 meses a 1 año de edad, presentando los

episodios más graves y severos, en la literatura se informa una edad más temprana de 2 a 6 meses de edad.

No se aislaron agentes bacterianos.

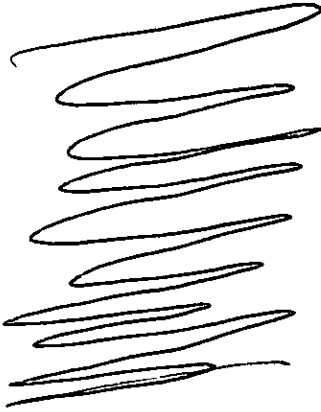
A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping, wavy strokes that form a stylized, somewhat abstract shape.

CONCLUSIONES

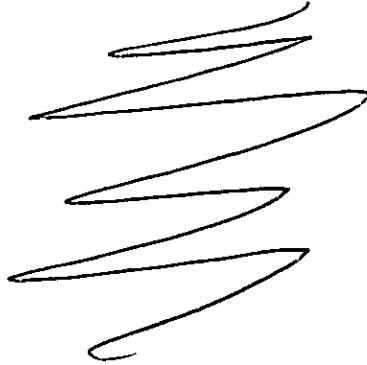
A handwritten signature in black ink, similar in style to the one above, featuring multiple overlapping, wavy lines that create a complex, flowing appearance.

11. CONCLUSIONES.

- a. La frecuencia de identificación de agentes virales en niños con bronquiolitis fue de 18%.
- b. El agente viral más comúnmente identificado fue el virus *sincicial* respiratorio (64%).
- c. La mayoría de los casos de infección por virus *sincicial* respiratorio se presentaron en verano.
- d. Más de la mitad de los casos se presentó entre los 3 meses y 1 año de edad.



BIBLIOGRAFÍA



12. BIBLIOGRAFÍA.

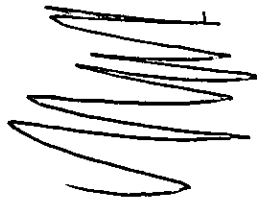
1. I.N.E.G.I., S.S.A./D.G.E.I., 1999.
2. Bedoya VI, Abad V, Trujillo H. Frequency of Respiratory Syncytial Virus in hospitalized infants with lower acute respiratory tract infection in Colombia. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 1123-1124.
3. Anderson LJ, Parker RA, Strikas RL. Association between Respiratory Syncytial Virus Outbreaks and Lower Respiratory Tract Deaths of Infants and Young Children. *J Infect Dis* 1990; 161: 640-646.
4. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999; 354: 847-852.
5. Green M, Brayer AF, Schenkman KA, et al. Duration of hospitalization in previously well infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 601-605.
6. Chemicon International Inc. Light Diagnostics Respiratory Panel 1. Viral Screening and Identification Kit. Temecula, CA. 1998.
7. Helfaer MA, Nichols DG, Chantarojanasiri T, et al. Lower Airway Disease: Bronchiolitis and Asthma
8. Games EJ, Palacios TJ. Introducción a la Pediatría. Méndez Editores, 6ª edición. México, D. F. 1997: 375-378.
9. González SN, Torales TN, Gómez BD. Infectología clínica pediátrica. Editorial Trillas, 6ª edición. México, D.F. 1997; 104-109
10. Kleigman RM, et al. Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy. W. B. Saunders Company. 1996: 74, 102-105.
11. Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet* 1990; 335: 1259-1261.

12. Everard ML. Acute bronchiolitis –a perennial problem. *Lancet* 1996; 348: 279-280.
13. McConnochie KM, Roghmann KJ. Parenteral Smoking, Presence of Older Siblings, and Family History of Asthma Increase Risk of Bronchiolitis. *AJDC* 1986; 140: 806-811.
14. Feigin RD, Cherry JD. *Textbook of Pediatric Infectious Disease*. Third edition, Vol. 1; W. B. Saunders Company 1992: 245-252.
15. Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. *Nelson Tratado de Pediatría*. 15ª edición. McGraw Hill Interamericana 1997: 1138-1141, 1521-1523.
16. González SN. *El Paciente Pediátrico Infectado*. 3ª edición. Editorial Trillas 1997: 147-150.
17. Welliver RC. Immunology of respiratory syncytial virus infection: eosinophils, cytokines, chemokines and asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 780-783.
18. Sánchez PJ. Immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 791-801.
19. Madge P, Payton JY, McColl JH, et al. Prospective controlled study of four infection-control procedures to prevent nosocomial infection with respiratory syncytial virus. *Lancet* 1992; 340: 1079-1083.
20. Meissner HC, Welliver RC, Chartrand SA, et al. Prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: consensus opinion on the role of immunoprophylaxis with respiratory syncytial virus hyperimmune globulin. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 1059-1068.
21. Ogra PL. From chimpanzee coryza to palivizumab: changing times for respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 774-779.
22. Chanock RM, Wha KH, Vargosko AJ, et al. Respiratory Syncytial Virus. *JAMA* 1961; 176: 97-103.

23. Devincenzo JP. Therapy of respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 786-790.
24. Piedra PA. Respiratory syncytial virus vaccines: a recent developments. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 805-808.
25. Breese HA, Walsh EE, Schnabel KC, et al. Occurrence of Groups A and B of Respiratory Syncytial Virus over 15 Years: Associated Epidemiologic and Clinical Characteristics in Hospitalized and Ambulatory Children. *J Infect Dis* 1990; 162: 1283-1290.
26. Heilman CA. Respiratory Syncytial and Parainfluenza Viruses. *J Infect Dis* 1990; 161: 402-406.
27. Adcock PM, Stout GG, Hauck MA, et al. Effect of rapid diagnosis on the management of children hospitalized with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 16: 842-846.

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping, wavy horizontal strokes that form a dense, scribbled appearance.

ANEXOS

A handwritten signature in black ink, featuring a few large, sweeping, wavy horizontal strokes that are more distinct than the signature above.

PROTOCOLO BRONQUIOLITIS

NÚMERO DE CASO

SEXO
1) FEMENINO 2) MASCULINO

EDAD EN MESES

FECHA DE INGRESO

FECHA DE EGRESO

TIEMPO DE EVOLUCIÓN EN DÍAS

FIEBRE
1) SI 2) NO

TEMP.

TOS
1) SI 2) NO

ALETEO NASAL
0 1 2

QUEJIDO
0 1 2

TIROS INTERCOSTALES
0 1 2

RETRACCIÓN XIFOIDEA
0 1 2

CIANOSIS
0 1 2

SILVERMAN - ANDERSEN

SIBILANCIAS
1) SI 2) NO

RX DE TÓRAX

INFILTRADO INTERSTICIAL

1) SI 2) NO

INFILTRADO LOBAR

1) SI 2) NO

SOBREDISTENCIÓN PULMONAR

1) SI 2) NO

BHc

Hb	
LEUCOCITOS	
SEGMENTADOS	
BANDAS	
LINFOCITOS	
MONOCITOS	
EOSINOFILOS	
BASOFILOS	
PLAQUETAS	

TRATAMIENTO PREVIO

AGENTE AISLADO _____

ANEXO 2

FORMATO DE CONSENTIMIENTO

ESTUDIO PARA EVALUAR LA FRECUENCIA DE ETIOLOGÍA VIRAL DE LAS INFECCIONES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS MÁS FRECUENTES EN PEDIATRÍA DE UN HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

La meta principal de este estudio, es confirmar la etiología viral de las infecciones de vías respiratorias más frecuentes en pediatría (resfriado común, bronquiolitis, laringotraqueítis y bronconeumonía).

Éste estudio se realizará según las reglas de la declaración de Helsinki. Su participación es voluntaria y será confidencial, no altera los cuidados médicos que el paciente requiera.

¿Qué pasa si toma la decisión de participar?

Al paciente se le toma una muestra de exudado nasofaríngeo; si se interna el paciente se le dará seguimiento del mismo, si se egresa del servicio de urgencias se dará seguimiento por vía telefónica.

Las pruebas que se realicen serán exclusivamente para la búsqueda de agentes virales de las infecciones de vías respiratorias.

¿Existe un riesgo?

Las reacciones que se pueden presentar son mínimas, ya que el material usado para la toma de la muestra es un hisopo metálico flexible.

¿Existe un beneficio para el paciente?

El beneficio es que al aceptar la toma de la muestra, se puede determinar el agente etiológico viral de la infección de vías respiratorias, así como el pronóstico de la evolución de la enfermedad.

¿El estudio tiene algún costo?

El material para la toma de la muestra y el examen de inmunofluorescencia serán totalmente gratuitos para usted, éstos serán solventados por el I.N.D.R.E. (Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica) y el Hospital Infantil Privado.

¿Quién recibirá los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán comunicados al Hospital Infantil Privado en forma codificada totalmente anónima.

La identidad del paciente durante el estudio será confidencial. En ninguna publicación de los resultados aparecerá la identidad del paciente.

Antes de firmar este consentimiento haga usted las preguntas que le parezcan necesarias al médico, el cual está a su disposición para cualquier información adicional o aclaración relativa a dicho estudio.

CONSENTIMIENTO

Certifico haber leído estos documentos (o que alguien me lo ha leído), todas las explicaciones que me fueron dadas me han satisfecho y tuve la oportunidad de hacer preguntas. Entendí perfectamente lo que se va a realizar, los riesgos y el beneficio. Es mi decisión de que mi hijo participe o no en el estudio, lo cual no cambiara los cuidados médicos que se deben de proporcionar.

**ACEPTO PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO
EN LAS CONDICIONES ANTES MENCIONADAS**

**Nombre y firma del Padre o
Tutor**

**Nombre y firma del
Investigador.**