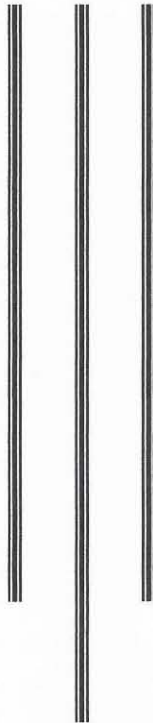




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



Característica de los pacientes con
displasia broncopulmonar y
antecedente de infección
respiratoria de etiología viral
atendidos en el Hospital Infantil de
México Federico Gomez en el
período comprendido entre mayo
2017 a abril 2018.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

NEUMOLOGIA PEDIATRICA

P R E S E N T A :

Dra. Arelis Barragán González

TUTOR:

Dra. Lourdes María del Carmen Jamaica Calderas



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE FIRMAS

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**



**DRA. LOURDES MARIA DEL CARMEN JAMAICA BALDERAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUMOLOGIA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
DIRECTORA DE TESIS**



**DR. HORACIO MÁRQUEZ GONZÁLEZ
APOYO A LA INVESTIGACION CLINICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
TUTOR METODOLÓGICO**

DEDICATORIAS

A Dios por ser mi guía y moldear cada paso de mi vida.

A mi padre quien es mi ángel guardián.

A mi madre y mis hermanas, luchadoras incansables, gracias por ser mi mayor motivación y fortaleza, las amo.

A Claudio gracias por su apoyo incondicional, por esperarme y por ser mi mejor compañía aun en la distancia, te amo.

A la Dra. Jamaica por compartir sus conocimientos y ayudarnos a ser mejores cada día.

A los niños que en estos años han sido mis grandes maestros.

Al hospital Infantil de México Federico Gómez, que permitió que mis habilidades en medicina se siguieran desarrollando.

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
MARCO TEÓRICO.....	7
ANTECEDENTES.....	35
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	36
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	37
JUSTIFICACIÓN.....	38
OBJETIVOS.....	39
MÉTODO.....	41
ÉTICA.....	43
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	44
VARIABLES.....	45
RESULTADOS FINALES.....	47
DISCUSIÓN.....	49
CONCLUSIÓN.....	51
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	52
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	53
BIBLIOGRAFÍA.....	54
ANEXOS.....	60

RESUMEN

Introducción: La displasia broncopulmonar (DBP) es la enfermedad pulmonar crónica más comúnmente observada en niños prematuros que requirieron ventilación mecánica y oxigenoterapia para la dificultad respiratoria, pero también puede ocurrir en recién nacidos a término o pretermino que tuvieron un curso respiratorio menos grave y necesitaron soporte de oxígeno de manera prolongada.^{1,2} Las infecciones respiratorias comunes pueden provocar un incremento en la morbimortalidad en estos pacientes, porque tienen un aumento en la susceptibilidad a la lesión pulmonar inducida por los virus con evidencia de inflamación como resultado de la interrupción de la respuesta inmunológica innata.³

Objetivo: Describir las características de los pacientes con DBP y antecedente de infección respiratoria aguda de etiologías virales atendidos en el último año en nuestra institución. **Metodología:** Se diseñó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal; se revisaron expedientes clínicos y los datos se analizaron EPI INFO.

Resultados: Se revisaron 187 expedientes de los cuales 43 cumplían con los criterios de inclusión, 34.88% eran de sexo femenino y un 65.11% masculinos, la edad más frecuente en el momento de la hospitalización por una infección respiratoria viral fue entre 1 a 12 meses de edad en un 60.27%, el 90.68% eran prematuros, el peso al nacer más frecuente fue de 1.000 – 2.500 gr en el 48.84%, todos los pacientes tenían diagnóstico de DBP dentro de esta el 60.46% fue clasificada como moderada, el 72.09% requirió oxígeno suplementario por más de 90 días. El 46.51% estaban expuestos pasivamente al humo del tabaco, el 46.51% si conviven con mascotas y solo un 10.81% si tenía familiares con atopia o asma. Como tratamiento el 97.67 % de los pacientes recibió manejo con Fluticasona inhalada. En lo referente al diagnóstico viral el Virus Sincitial Respiratorio tipo A en el 16.27 % de los pacientes, y del tipo B 16.27%, fueron los más frecuentemente aislados, seguidos del virus de la Influenza 4.65%, en niños menores de 12 meses en un 60.27%, en relación a los meses de invierno en un 69,76%. **Conclusión:** Los pacientes con DBP e infección respiratoria viral agudas se presentan con mayor frecuencia en el periodo de lactantes y en la época de invierno, asociadas principalmente al VSR seguidos del virus de la Influenza, afectando más a los que padecen DBP moderada y severa, y suelen requerir más días de oxígeno suplementario.

INTRODUCCION

Existen muchos estudios de DBP, sin embargo la mayoría son desde el punto de vista del recién nacido que es atendido en las unidades neonatales, observándose un déficit en la estadística desde la experiencia del neumólogo pediatra que es una de las especialidades que retoma al paciente luego de su egreso de la unidad de cuidados intensivos. Hace falta estudios estadísticamente significativos en relación a esta patología con pacientes lactantes y escolares que permitan dar una visión global del desarrollo integral y comorbilidades que tuvieron estos niños luego de superar las intervenciones recibidas al nacer.

Los pacientes con DBP, en especial los prematuros presentan interrupción en el desarrollo pulmonar y disminución de la respuesta inmune y un mayor riesgo de infección respiratoria grave durante la vida temprana.⁴ La exposición en la infancia de dichos patógenos, en especial los virus, probablemente generen consecuencias respiratorias para toda la vida, como son: mayores tasas de asma infantil, sibilantes recurrentes y alteración de la función pulmonar. Muchos de estos pacientes serán catalogados a futuro como asmáticos, pero los mecanismo subyacentes de las sibilancias son probablemente por otra causa.⁵ En este estudio se pretende identificar los virus que afectan con mayor frecuencia a esta población.

MARCO TEORICO

HISTORIA

En 1967, se describe por primera vez por Northway la DBP que consistía en una enfermedad pulmonar de los bebés prematuros que requerían ventilación mecánica prolongada.⁶ La vieja DBP se caracteriza por cambios quísticos y aireación heterogénea en los pulmones involucrados, mientras que en la nueva DBP se introdujo el uso de esteroides maternos prenatales, surfactante y ventilación mecánica gentil que hizo que cambiara su evolución, esta se caracteriza por una inflamación uniforme, menos fibrosis, ausencia de metaplasia epitelial en las vías respiratorias, hipertrofia del musculo liso, alveolos más grandes y disfunción vascular pulmonar.⁷

DEFINICIÓN Y CLASIFICACION DE LA DBP

Los criterios para definir la DBP desde siempre han carecido de uniformidad. En la definición actual se toma en cuenta la duración total del oxígeno suplementario, los requerimientos de presión positiva y la edad gestacional, además de la dependencia del oxígeno a las 36 semanas de edad postnatal (Tabla 1).² Esta clasificación ha ayudado a identificar la gravedad de la displasia e influye en los resultados pulmonares y del neurodesarrollo, así como en el riesgo de mortalidad.⁸

Tabla 1: Definición de Displasia Broncopulmonar: Criterios Diagnósticos según la American Thoracic Society. Copyright © 2016 American Thoracic Society. Jobe, A.H.; Bancalari, E. Displasia broncopulmonar. A.m. J. Respir. Crit. Cuidado Med. 2001, 163, 1723-1729. El American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine es un diario oficial de la American Thoracic Society

EDAD GESTACIONAL	< 32 SEMANAS	>32 SEMANAS
Edad al diagnóstico	36 semanas de edad post menstrual o alta domiciliaria, lo que se cumpla primero	>28 días, pero <56 días de vida o alta domiciliaria, lo que se cumpla primero
TRATAMIENTO CON OXIGENO FIO2 >21% POR MÁS DE 28 DÍAS		
DBP leve	Respirando aire ambiente a las 36 semanas de edad post menstrual o al alta, lo que se cumpla primero	Respirando aire ambiental a los 56 días de vida o al alta, lo que se cumpla primero
DBP moderada	Necesidad de oxígeno <30% a las 36 semanas de edad post menstrual o al alta, lo que se	Necesidad de oxígeno <30% a los 56 días de vida o al alta, lo que se cumpla primero

	cumpla primero.	
DBP severa	Necesidad de oxígeno >30% y/o presión positiva (CPAP o VPP) a las 36 semanas de edad post menstrual o al alta, lo que se cumpla primero.	Necesidad de oxígeno >30% y/o presión positiva (CPAP o VPP) a los 56 días de vida o al alta, lo que se cumpla primero

Definición de abreviaturas: BPD = displasia broncopulmonar; CPAP = presión nasal continua positiva en la vía aérea; PPV = ventilación con presión positiva.

La DBP se desarrolla generalmente en los neonatos tratados con oxígeno y/o ventilación mecánica por dificultad respiratoria. Un día de tratamiento con oxígeno $FiO_2 >21\%$ significa que debió haberlo recibido durante más de 12 horas ese día, es decir no en el contexto de un evento agudo, sino que debe reflejar la terapia diaria habitual del infante durante varios días, antes y después de la semana 36 de edad postnatal, 56 días de edad postnatal o al alta que son los que presentan mayor riesgo de pobres resultados a largo plazo.¹

Algunos cambios en el manejo en los pacientes prematuros como la introducción de corticoides prenatales, surfactante postnatal, ventilación gentil y mejoría en la nutrición han resultado en menores secuelas pulmonares con poca fibrosis pulmonar pero con evidencia histopatológica de desarrollo pulmonar detenido, lo que algunos llaman “la nueva displasia”.^{9,10,11}

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia de la DBP en los lactantes ventilados mecánicamente es inversamente proporcional a la edad gestacional y peso al nacer, lo que contribuye al desarrollo incompleto de los pulmones. Además de la prematurez hay varios factores de riesgo que pueden contribuir a la gravedad de la DBP como es la ventilación mecánica, toxicidad por oxígeno, infección pre y postnatal, inflamación, restricción del crecimiento intrauterino o déficit nutricional.¹ Estas exposiciones pueden causar daño directo de las vías respiratorias y del parénquima pulmonar e inducir una desviación en el desarrollo normal. Los bebés nacidos entre las 23 a 30 semanas (etapa canalicular y sacular del desarrollo pulmonar) tiene mayor riesgo de desarrollar displasia porque esto conlleva a una detención del desarrollo vascular pulmonar y alveolar.^{12,13} Con los avances en la atención

perinatal siguen mejorando las tasas de supervivencias de lo prematuros, pero no se ve reflejado en la disminución de la aparición de DBP, ni en el grado de severidad.⁷

En el Reino Unido, el 68% de los prematuros extremos nacidos en el año 2006 ha tenido DBP, sin cambios en las tasas desde 1995. Las estimaciones actuales sugieren que hay en Estados Unidos entre 5.000 y 10.000 nuevos casos de displasia broncopulmonar anualmente.¹⁴

En México la prevalencia de recién nacidos pretermino en general es de un 10 % de los neonatos, de los cuales un 8 – 12 % son niños de muy bajo peso al nacer, menor de 1200 gr o menor de 32 semanas de gestación, esta es precisamente la población susceptible de desarrollar DBP.¹⁵

FISIOPATOLOGÍA

En la fisiopatología de la DBP son múltiples los eventos que ocurren, dentro de esos está la alteración en la señalización del epitelio mesenquimal, que conduce a la transdiferenciación de lipofibroblastos alveolares pulmonares a miofibroblastos, estos son incapaces de mantener el crecimiento y la diferenciación de las células epiteliales pulmonares, resultando una alveolización fallida.¹⁶

Por otro lado, existen también cambios inflamatorios locales observados en el parénquima pulmonar los cuales son generalmente el resultado de la infección, trauma ventilatorio y la hiperoxia. Pocos estudios han explorado el impacto de infecciones virales del tracto respiratorio inferior en este proceso, aunque los estudios en animales han puesto de manifiesto su papel adverso potencial. Después del alta de la UCI neonatal, los recién nacidos prematuros que presentan infección viral respiratoria son más propensos a desarrollar enfermedad respiratoria grave, sibilancias recurrentes y asma.^{14,17}

FACTORES DE RIESGO

El pulmón prematuro frecuentemente es difícil de ventilar debido al déficit de surfactante que se refleja en una disminución de la compliance y dificultad en el mantenimiento de la capacidad residual funcional.¹⁸ La presión positiva y el exceso del volumen administrado

por ventilación asistida puede causar lesión al pulmón inmaduro al generar sobredistension de los alveolos, reclutamiento y colapso repetitivo del acino y liberación de mediadores de inflamación, lo que lleva a una lesión celular e inflamación.¹⁹ El oxígeno en concentraciones altas produce una mayor generación de radicales libres procedentes de la cadena respiratoria mitocondrial, sistemas enzimáticos, sistema P450, auto oxidación del ácido araquidónico y metales de transición con la producción de anión superóxido, peróxido de hidrogeno e ion hidroxilo entre otros, estos entran en contacto con varios componentes celulares induciendo lesiones tisulares a través del estrés oxidativo y lesionando específicamente las células alveolares en un pulmón en desarrollo.^{20,21} Los bebés pequeños para la edad gestacional o con restricción del crecimiento intrauterino tiene mayor riesgo de efectos adversos en los pulmones.^{22,23} siendo un importante predictor de hipertensión arterial pulmonar asociado a DBP.²⁴ El fracaso en el crecimiento postnatal influye en los factores de riesgos de desarrollar DBP, lo que sugiere que una adecuada nutrición en la primera semana de vida y en la etapa de lactantes juega un papel importante.^{10,22} Cuando hay presencia de conducto arterioso persistente se asocia a mayor repercusión hemodinámica, facilitando el desarrollo de DBP. La respuesta inflamatoria pulmonar secundaria a infección puede ocasionar una detección de la tabicación alveolar e interferir sobre el desarrollo microvascular.²⁵

Junto a la inmadurez estructural asociada con el nacimiento prematuro y el posterior desarrollo de BPD, muchos bebés tienen insuficiente producción y composición de agente tensioactivo pulmonar. El surfactante es crucial para mantener la estabilidad funcional alveolar a través de la reducción de la tensión superficial en la interfase aire - líquido, lo que impide el colapso pulmonar en final de la espiración. El papel biológico de la sustancia tensioactiva, en la modulación y el mantenimiento de la defensa del huésped pulmonar contra la infección y la inflamación se ha vuelto cada vez más reconocido, con varios estudios que informan mayor riesgo de infección y de inflamación en niños recién nacidos a término y adultos con deficiencia o inactivación del surfactante.²⁶

ETIOLOGIA VIRAL ²⁷

Las infecciones respiratorias de origen viral se transmiten de persona a persona. Muchos de estos virus se portan en la nasofaringe de forma,²⁸ pudiendo manifestarse en días

posteriores. Si bien en la mayoría de los casos se trata de enfermedades leves, en los pacientes con DBP, estas infecciones presentan un riesgo alto porque pueden causar síntomas graves como dificultad respiratoria o inestabilidad hemodinámica. Sabemos que diversos agentes virales comunes, como el virus sincitial respiratorio (VRS), son causa de gran morbimortalidad en este tipo de pacientes, además de otros virus clásicos, como el virus de la influenza, rinovirus (RV), metapneumovirus humano (hMPV), coronavirus (CoV) y bocavirus humano (hBoV), los cuales desempeñan un papel cada vez más importante en las infecciones respiratorias de estos lactantes.²⁹ En la siguiente tabla mencionaremos algunas de sus principales características (tabla 2).

TABLA 2. Principales virus respiratorios y características

Familia/ Subflia	Género	Especie	Serotipos	Características
<i>Orthomyxoviridae</i>	<i>Influenza</i>	A, B, C	Muchos	Virus RNA Estacionalidad: invierno Edad: todas especialmente < 5 años
<i>Paramyxoviridae</i>	<i>Paramyxovirus</i> <i>Rubulavirus</i>	Parainfluenza Parainfluenza	1,3 2, 4A, 4B	Virus RNA Edad: < de 5 años PIV 1: otoño PIV2: invierno PIV3: primavera, verano PIV4: diciembre, enero,
<i>Adenoviridae</i>	<i>Mastadenovirus</i>	Adenovirus	55	Virus ADN Estacionalidad: invierno, primavera y comienzo del verano Edad: todas.
<i>Paramyxoviridae</i>	<i>Pneumovirus</i>	Virus Sincitial Respiratorio	A y B	Virus ARN Estacionalidad: noviembre a enero Edad: lactantes pequeños
	<i>Methapneumovirus</i>	Methapneumovirus humano	A y B	Virus ARN Estacionalidad: febrero a abril Edad: 50% menores de 12 meses (en general < 2 años)
<i>Picornaviridae</i>	<i>Rinovirus</i>	Rinovirus humanos	> 130	Virus ARN Estacionalidad: septiembre y abril-mayo Edad: lactantes pequeños
	<i>Enterovirus</i>	Coxsackie	varios	
<i>Coronaviridae</i>	<i>Coronavirus</i>		varios	Virus RNA Estacionalidad: finales de invierno, principios de primavera
<i>Parvoviridae</i>	<i>Bocavirus</i>	Bocavirus humano		Virus DNA

				Estacionalidad: invierno. Edad: < 5 años (75% < 2 años)
--	--	--	--	--

FAMILIA *Orthomyxoviridae*

La influenza o gripe fue reconocida hace varios siglos como una enfermedad respiratoria aguda, extraordinariamente contagiosa. A pesar de que a menudo aparenta ser una enfermedad benigna, la gripe es una enfermedad grave que provoca la muerte a miles de personas cada año. No solamente produce pandemias, tales como al gripe “Española” (1918) la gripe “Asiática” (1957), sino también epidemias anuales que pueden tener consecuencias dramáticas sobre los grupos de alto riesgo (principalmente ancianos y personas que padecen enfermedades crónicas). El agente causal fue aislado por primera vez en 1933, a partir de secreciones respiratorias de casos humanos y fue denominado virus influenza tipo A.

TAXONOMÍA: Las familias *Orthomixoviridae* (del griego *orthos*: derecho y *myxo*: mucus) y *Paramyxoviridae* (par: al lado) están integradas por virus que poseen afinidad por las mucinas. La familia *Orthomyxoviridae* posee sólo un género, influenza y tres especies A, B y C. El ordenamiento alfabético de los tres tipos corresponde a su importancia epidemiológica y clínica. Los virus influenza A producen infección en humanos y animales (aves, porcinos, equinos, focas) mientras que influenza B y C están asociadas sólo a enfermedades humanas.

NOMENCLATURA: Los antígenos NC y M son específicos de tipo y en base a ellos se caracteriza al virión como perteneciente al tipo A, B o C. Las variaciones antigénicas se producen en los antígenos de superficie NA y HA. Considerando el papel fundamental de estas glicoproteínas en la determinación del carácter antigénico la OMS ha propuesto un sistema de nomenclatura en el cual los antígenos de superficie se designan numéricamente. En la designación actual se consideran: 1- el tipo de virus (A, B, C); 2- el huésped de origen si no es humano (por ej.: “eq” equino; “sw” porcino, etc.); 3- lugar geográfico del aislamiento; 4- número de la cepa del laboratorio; 5- año del aislamiento. Para el virus A se agrega el subtipo de HA y NA.

MORFOLOGÍA Y ESTRUCTURA: Forma redondeada u oval de aproximadamente 80 a 120 nm. Son virus envueltos con 2 tipos de espículas glicoprotéicas en su superficie dispuestas a intervalos regulares, denominadas hemaglutinina (HA) y neuraminidasa

(NA), específicas para cada cepa, enclavadas en una doble membrana lipídica (envoltura) ubicada sobre una capa proteica (proteína M o matriz) que da forma y estabilidad a la envoltura (ver figura 1). La nucleocápside (NC) es de simetría helicoidal, dividida en ocho fragmentos que contienen segmentos de ARN genómico. La NC está constituida por 1 solo tipo de proteínas. El genoma está constituido por ARN de cadena simple y sentido negativo con ocho segmentos para el virus influenza A y B, y siete segmentos para influenza C. Proteínas: polipéptido-polimerasas son componentes internos del virión.

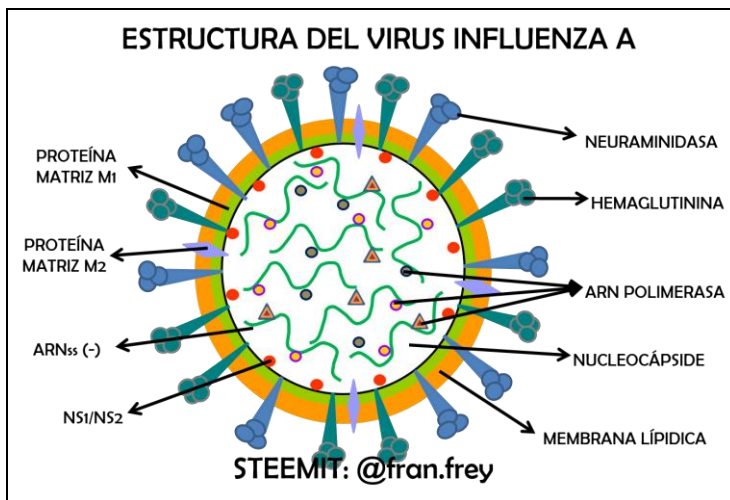


Figura 1. Esquema de la estructura de Influenza A

VARIACIÓN ANTIGÉNICA: Uno de los aspectos únicos y más notables del virus influenza es la frecuencia con la cual ocurren cambios en la antigenicidad. Este hecho es más frecuente para el virus A que para el B, y no se ha observado para el virus C. Este fenómeno ayuda a explicar por qué la gripe continúa siendo una enfermedad epidémica. Las variaciones antigénicas involucran fundamentalmente a la HA y NA. Las variaciones en la HA son las más importantes por ser más frecuentes. Por otro lado los anticuerpos neutralizantes están dirigidos contra estas glicoproteínas. Se conocen dos tipos de variaciones antigénicas producidas por mecanismos diferentes y que afectan la HA y NA: 1- variaciones menores o fluctuaciones antigénicas (*drift*) y 2- las variaciones mayores (*shift*).

EPIDEMIOLOGÍA: El virus influenza A infecta no sólo al hombre sino también animales (porcinos, aves domésticas y silvestres, focas). En mamíferos, la enfermedad está limitada al aparato respiratorio, mientras que en aves se puede manifestar como infección

asintomática o enfermedad sistémica letal. El virus C es el menos importante y causa infecciones leves esporádicas no epidémicas, el virus B en ocasiones puede producir epidemias, sin embargo, el virus A puede cruzar continentes y causar pandemias. Las pandemias son eventos mundiales producidos por nuevas variantes antigénicas del virus influenza A, que aparecen en períodos variables de 10 años. Las tasas de ataque son altas en todos los países y afectan a todos los grupos etarios, la mortalidad es elevada. Las pandemias comienzan y se diseminan en cualquier época del año y pueden producir 2 o 3 ondas en 1 o 2 años de expansión. Las epidemias son producidas por virus influenza A o B que han sufrido variaciones menores. Aparecen cada 2 o 3 años y no se inician en un lugar determinado, sino que surgen en diferentes lugares

PATOGENIA: Como para el resto de los virus respiratorios la puerta de entrada es la vía respiratoria. Altamente infeccioso, se transmite de persona a persona por gotitas llevadas por el aire, por contacto directo con otra persona infectada, o por contacto con superficies contaminadas con secreciones respiratorias, destacamos muy especialmente las manos como vehículo de transmisión de los virus respiratorios por su importancia capital en la prevención de infecciones nosocomiales en especial entre niños. Luego de que ingresa a las vías respiratorias, alcanza la mucosa o directamente llega a los alvéolos pulmonares. Si las partículas virales no son expulsadas por el reflejo de la tos y escapan a la neutralización por anticuerpos IgA específicos, o es inactivado por sustancias inespecíficas de las secreciones mucosas, pronto se formará una progenie de viriones nuevos que se diseminan a las células adyacentes. La NA como vimos disminuye la viscosidad de la película mucosa y favorece la dispersión del virus hacia sectores inferiores del tracto respiratorio. En los estudios histológicos se observa reordenamiento de las células columnares, picnosis, fragmentación nuclear y vacuolización citoplasmática. Al desintegrarse los núcleos se observan cuerpos de inclusión en el citoplasma y las cilias desaparecen. En definitiva la infección termina destruyendo las células que infecta.

FAMILIA *Paramixoviridae*

En las últimas décadas ha habido cambios considerables en la nomenclatura y taxonomía de los virus parainfluenza humanos (HPIV). Fueron descritos en 1950, cuando 3 tipos distintos de virus fueron aislados en niños que padecían una IRA baja, estructuralmente parecidos a los mixovirus (influenza), rápidamente fueron separados en otra familia.

Difieren de los virus gripales en su tamaño, estructura antigénica y genoma, no crecen con facilidad en huevos embrionados. La familia *Paramixoviridae* incluye a los agentes causales de enfermedades comunes en la infancia como el sarampión y paperas, y virus que producen infecciones respiratorias que son los que trataremos en este capítulo. Todos ingresan por vía respiratoria y producen infecciones agudas, ya sea localizadas en el tracto respiratorio, o bien diseminadas a otros órganos.

TAXONOMÍA: Esta familia comprende virus que infectan al hombre y animales. Actualmente se dividen en dos subfamilias: *Paramixoviridae* y *Pneumoviridae*.

- *Paramixoviridae*, incluye cuatro géneros: 1- *Respirovirus*, (una especie, *Parainfluenza* 1 y 3); 2- *Rubulavirus*, (dos especies, *Parainfluenza* 2, 4A, 4B y *Parotiditis*); 3- *Morbilivirus*, (una especie, *Sarampión*). 3- *Megamyxovirus*, (dos especies, *Hendra* y *Nipali* recientemente descritos).

- *Pneumoviridae*, incluye dos géneros: 1- *Pneumovirus*, (una especie, VRS); 2- *Methapneumovirus*, (una especie, *metapneumovirus* humano (HMVP), recientemente descrito filogenéticamente, más cercanamente relacionado con los *morbilivirus*).

MORFOLOGÍA Y ESTRUCTURA: Los *paramixovirus* son virus esféricos de mayor tamaño que los *orthomixovirus*, presentan más pleomorfismo debido a que poseen una envoltura laxa. Su tamaño varía entre 150 y 250nm. Es muy lábil al calor, a la desecación, por ello el transporte de las muestras clínicas para aislamiento debe realizarse con extremo cuidado a 4°C para evitar la inactivación viral. **Nucleocápside:** tubular de simetría helicoidal, constituida por dos proteínas (N y NP) cercanamente relacionadas con el genoma. El mismo está constituido por ARN de polaridad negativa asociada a una transcriptasa viral, una diferencia esencial con respecto a los *orthomixovirus* es que el genoma no es segmentado, lo que hace que sea más estable genéticamente. **Envoltura:** una doble capa lipídica que adquieren al brotar de la célula huésped posee tres proteínas: dos son glicoproteínas y una es no glicosilada y se encuentra en la parte interna (proteína M). Las dos glicoproteínas se encuentran en dos tipos de proyecciones o espículas, una de ellas contiene juntas la actividad de hemaglutinina y neuraminidasa y se denomina HN. La otra espícula de los *paramixovirus* contiene la glicoproteína F o proteína de fusión, fundamental para la penetración viral por fusión de su envoltura con la membrana celular, así como la diseminación intracelular, dando lugar a la formación de sincicios (células gigantes multinucleadas). Para ser activa la proteína F debe ser clivada en dos polipéptidos F1 y F2, lo que ocurre por acción de proteasas celulares.

VIRUS PARAINFLUENZA

Los virus Parainfluenza pueden producir un amplio espectro de cuadros clínicos, de gravedad variable que dependen del tipo de virus y sobre todo de la edad del paciente. Tienen una distribución mundial, existen 5 tipos (1, 2, 3, 4A y 4B). Producen habitualmente infecciones leves del tracto respiratorio superior en adultos y constituyen clásicamente la causa más frecuente de laringitis en niños pequeños. La primoinfección, habitualmente en lactantes se manifiesta como una infección respiratoria aguda alta (rinitis, faringitis). Sin embargo cuando afecta al tracto respiratorio inferior producen, laringitis (crup), bronquiolitis, neumonía. Las primoinfecciones suelen ser producidas por el tipo 3, después del primer mes de vida. Se ha demostrado que la mitad de los niños poseen anticuerpos antes del primer año de vida. Ocurren infecciones durante todo el año, son frecuentes los brotes epidémicos en guarderías. En niños entre 6 meses y 6 años los virus Parainfluenza 1 y 2 constituyen las causas más frecuentes de laringitis. La mayoría de los casos se observa en forma epidémica en los meses de otoño. Parainfluenza 3 puede producir bronquiolitis, neumonías y otitis media. Los tipos 4A y 4B producen habitualmente infecciones respiratorias altas de menor gravedad. Las reinfecciones son frecuentes, tanto en niños como en adultos, ya que la inmunidad es de escasa duración y tipo específica.

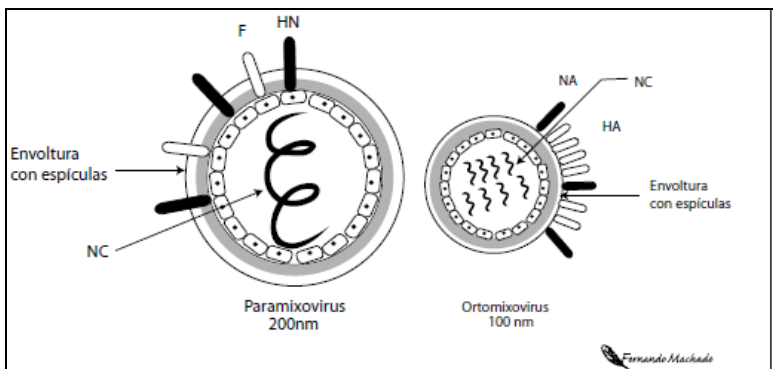


Figura 2. Paramixovirus y el Ortomixovirus.

VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL (VRS)

Es un importante patógeno productor de infecciones respiratorias agudas en niños pequeños tanto por su frecuencia como por su gravedad. El VRS es la causa más frecuente de bronquiolitis en niños menores de un año, y constituye la causa más frecuente de hospitalización por IRA en menores de un año. Se diferencia de otros *paramixovirus* en que no posee hemaglutinina, en su envoltura posee una glicoproteína

mayor, proteína G, que permite la unión al huésped y una proteína de fusión o F, factor esencial en la infección y la patogenia, ya que media la fusión de la envoltura y la membrana celular. Se conoce sólo un serotipo con cuatro variantes o subtipos (A, B, no A-no B y AB). Es un virus muy lábil a la desecación, al calor y a los agentes externos, una adecuada higiene de manos y objetos es fundamental en el control de la transmisión del mismo. Los dos grupos antigénicos principales A y B han sido identificados sobre la base de anticuerpos monoclonales, estos grupos antigénicos cocirculan en cada epidemia, siendo el grupo A, el más frecuentemente encontrado y el que habitualmente se asocia a enfermedad más grave según distintas series. Sin embargo, se ha visto que existe una alternancia en la predominancia entre los grupos A y B durante años sucesivos, no habiendo diferencias en cuanto a la gravedad de la enfermedad según grupo antigénico. El VRS es responsable de más de la mitad de las infecciones respiratorias agudas en niños menores de 3 meses. Las formas graves de infecciones por VRS, potencialmente evitables, afectan tanto a niños sanos como a pretérminos, o niños con comorbilidad. El conocimiento de la epidemiología de esta infección en adultos es muy limitado, ya que no hay muchos estudios al respecto. En un estudio. Se ha documentado al VRS como causa frecuente de infección intrahospitalaria, siendo las manos del personal de salud el vehículo más frecuente de transmisión. Las epidemias se suceden al final del otoño, durante todo el invierno extendiéndose hacia el inicio de la primavera. Precede a la epidemia por virus influenza A.

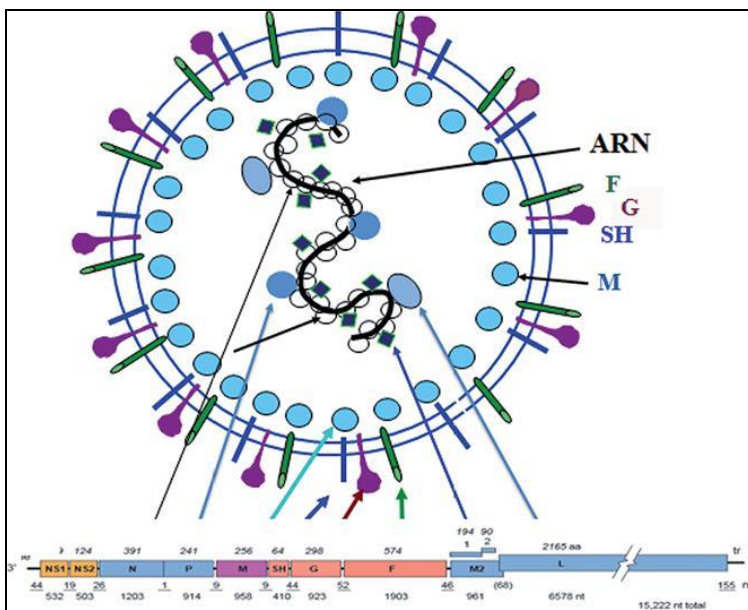


Figura 3. Esquema de la estructura de Virus respiratorio sincicial

METAPNEUMOVIRUS HUMANO (hMPV)

Se ha descrito en Holanda en el 2001 y se lo relacionó como un nuevo agente causal de infección respiratoria aguda (IRA), tras su hallazgo en niños, jóvenes, adultos y ancianos. Este virus se asocia a cuadros de bronquiolitis, obstrucción y neumonía, entre otras manifestaciones, y su espectro clínico aún no se encuentra totalmente definido. Se ha visto fuertemente asociado a exacerbaciones asmáticas agudas, lo que supone que sería uno de los responsables agentes virales que gatillarían los episodios de broncoespasmo tanto en niños como en adultos.

TAXONOMÍA: Basándose en estudios moleculares y de microscopía electrónica, este virus se ha clasificado como perteneciente a la familia *Paramyxoviridae*, sub-familia *Pneumovirinae*, género *Metapneumovirus*. Recientemente se han identificado, por análisis filogenéticos, dos serotipos: A y B, los cuales a su vez se subdividen en dos subtipos cada uno (A1–A2 y B1-B2, respectivamente)

MORFOLOGÍA Y ESTRUCTURA: Como todos los virus de la familia *Paramyxoviridae*, tiene características pleomórficas. Es de mayor tamaño que los ortomixovirus, y posee una envoltura en doble capa muy frágil cubierta de proyecciones. Este virus posee un ARN de simple cadena negativa no segmentada, cuya organización es diferente a la del VSR y carece de los genes que codifican para las proteínas no estructurales, NS1 y NS2. El genoma asociado a las proteínas N (nucleoproteína), P (fosfoproteína) y L (large), conforman la nucleocápside helicoidal que está envuelta por un manto, constituido por una bicapa de lípidos derivada de la membrana plasmática de la célula huésped, en la cual se encuentran insertas tres glicoproteínas (gp): la Proteína G de adhesión, la Proteína F de fusión, que participa en la formación de sincicios en los cultivos celulares, y una pequeña con características hidrofóbicas denominada Proteína SH. Tanto la proteína G como la F constituyen las espículas que se encuentran en la superficie del virión. En la cara interna de la membrana estas glicoproteínas interactúan con la Proteína M de la matriz. La Proteína L es considerada la ARN polimerasa viral y para su funcionamiento requiere de la presencia de las proteínas N y P

EPIDEMIOLOGÍA: La infección por hMPV tiene un período de incubación de 5-6 días, su mecanismo de propagación es el común a todos los virus respiratorios y se realiza por aerosoles producidos con la tos y el estornudo. También, y no menos importante desde el punto de vista epidemiológico, se puede transmitir a través de las manos o utensilios de uso común contaminados lo que permite que el virus acceda a través de las vías aéreas,

boca o conjuntivas. La eliminación del virus se extiende entre dos a cuatro semanas en niños y un período menor en adultos. En algunas ocasiones se han reportado casos aislados de reinfección por hMPV como también se ha descrito coinfección con otros patógenos. Además se ha observado que se puede presentar en brotes que parecen coincidir con el VSR. Se han publicado coinfecciones no sólo con VSR sino también con Adenovirus aunque se estima que esto no produce un aumento de la severidad de la infección. Las infecciones debidas al hMPV, como todas las asociadas a IRA baja, ocurren preferentemente en invierno y primavera. En zonas templadas, el pico estacional de infecciones por este agente aparece al final del invierno y comienzos de primavera y se ve solapado con el pico de aparición de las infecciones con VSR. Además, se ha demostrado, en muy baja frecuencia, la presencia del virus en individuos asintomáticos. En cuanto a la infección primaria, suele presentarse en la mayoría de los casos, en niños en el primer año de vida, hospitalizados con enfermedad respiratoria aguda. La infección puede repetirse pues no deja inmunidad completa debido a la heterogenicidad del genoma

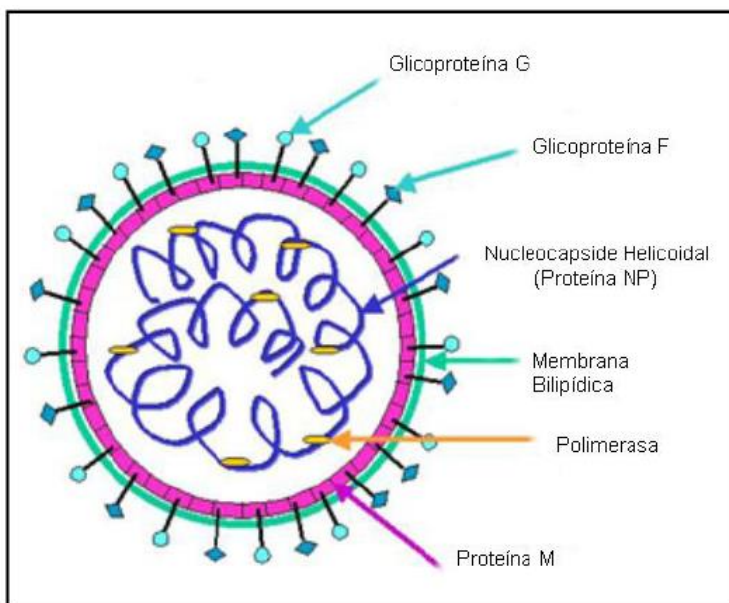


Figura 4. Esquema de la estructura del Metapneumovirus Humano

FAMILIA *Adenoviridae*

TAXONOMÍA: Comprende un gran número de especies de origen humano y animal. La clasificación actual ha agrupado a los miembros de esta familia en dos géneros:

mastadenovirus y *aviadenovirus*. Los *mastadenovirus* incluyen *adenovirus* humanos, simioscos, bovinos, equinos, porcinos, ovinos y murinos. Todos ellos se caracterizan por ser específicos de especie y por presentar gran variabilidad genética. Producen una amplia gama de enfermedades que tienen como puerta de entrada ya sea la orofaringe, mucosa ocular o intestinal. Clasificación de los adenovirus humanos: se han descrito hasta el momento 42 especies o serotipos diferentes. Los adenovirus humanos se han agrupado en seis subgéneros (A a F) en base a las características fisicoquímicas, homología de sus ADN genómicos. El subgénero A comprende los serotipos 12, 18 y 31. El subgénero B contiene a los serotipos 3, 7, 11, 14, 16, 21, 34 y 35. El subgénero C incluye los serotipos 1, 2, 5 y 6. El D comprende los serotipos 8, 9, 100, 13, 15, 17, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 36, 37, 38, 39, y 42 al 49. El subgénero E contiene una única especie, hAd4. El subgénero F está representado por los serotipos 40, 41, adenovirus entéricos.

MORFOLOGÍA Y ESTRUCTURA: Nucleocápside: de simetría icosaédrica, constituida por 252 unidades morfológicas o capsómeros, formadas a partir de proteínas estructurales. De ellas, 240 son hexones, que constituyen cada una de las caras triangulares del prisma y 12 son pentones, que se ubican en cada uno de los vértices y poseen una proyección con apariencia de “antena” que se denomina fibra y es la estructura que interactúa con la superficie celular en la adsorción viral. Los principales determinantes antigénicos están localizados en los hexones y pentones. El hexón está formado por tres cadenas idénticas del polipéptido II y cada fibra por tres unidades idénticas del polipéptido IV. Son virus desnudos, hecho que les ofrece gran resistencia a las condiciones ambientales, son estables a pH bajo y resistentes a las secreciones ácidas del estómago, también resisten solventes orgánicos como éter, alcohol, clorhexidina; el hipoclorito 500ppm lo inactiva en 10 minutos y la temperatura mayor de 60°C también. **Genoma:** constituido por ADN bicatenario, lineal, asociado a los polipéptidos V y VII formando un core organizado en 12 subunidades esféricas, cada una de ellas asociada con un vértice del icosaedro.

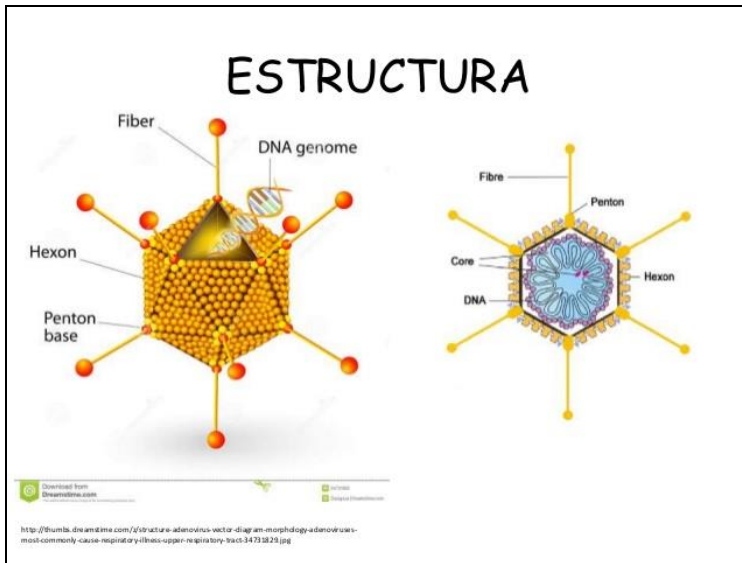


Figura 4. Esquema de la estructura del Adenovirus

PATOGENIA: Los adenovirus se caracterizan por su capacidad para suprimir la expresión del genoma de la célula huésped y por la importante síntesis de proteínas estructurales que tiene lugar en la misma. Esto tiene como consecuencia la acumulación de proteínas virales (cuerpos de inclusión) que interfieren en el normal funcionamiento de la célula. La proteína de la base del pentón (fibra) se asocia con una actividad tóxica responsable del desprendimiento de monocapas celulares en cultivo, por otro lado la cápside es capaz de ejercer un efecto directo sobre la bicapa lipídica del endosma provocando la liberación de su contenido al citosol.

EPIDEMIOLOGÍA: Causan infecciones oculares, diarrea, infecciones urinarias y de vías respiratorias. Las infecciones por adenovirus ocurren en todo el mundo como epidemias, endemias o casos esporádicos. Los diferentes genotipos muestran diferencias según su distribución geográfica. Las infecciones por adenovirus son más frecuentes en invierno y primavera. La faringoamigdalitis se ve más frecuentemente en verano asociado a las piscinas. Las infecciones respiratorias tienen un pico de incidencia entre los seis meses y cinco años. Los factores de riesgo son las deficiencias en la inmunidad mediada por células, prematuros, recién nacidos, transplantados, pobreza. La transmisión se realiza a través del contacto directo con aerosoles o secreciones respiratorias a través de las manos, vía fecal-oral, agua contaminada. También se ha demostrado como agente de infecciones nosocomiales.

Infecciones respiratorias: responsables del 5% de los casos de infecciones respiratorias en niños menores de 5 años y del 10% de las infecciones que requieren hospitalización. También pueden ocasionar fundamentalmente en niños, laringitis, bronquiolitis, pero las neumonías son, sin lugar a dudas, las manifestaciones clínicas más severas, sobre todo en niños e inmunodeprimidos, muchas veces mortales. En algunas oportunidades, luego de una infección severa por adenovirus en niños, se observa daño pulmonar residual con bronquiectasias y bronquiolitis obliterante, síndrome de pulmón hiperclaro unilateral, condiciones que pueden llevar al niño a ser dependiente de oxígeno (daño potviral). En suma, los adenovirus afectan fundamentalmente a la población pediátrica, la gravedad dependerá del huésped y del serotipo implicado. Raramente se producen infecciones por el mismo serotipo debido a que se produce una respuesta inmune tipo específico.

FAMILIA *Picornaviridae*

Son los virus de ARN de menor tamaño, de donde deriva su nombre (pico = pequeño). Constituida por diferentes géneros: enterovirus, rinovirus y dos géneros que infectan animales, aftovirus y cardiovirus.

Tabla 3. Picornavirus humanos

Género	Especie	Serotipo
Enterovirus	Polio	3 (1 a 3)
	Coxsackie grupo A	23 (A1 a A22, A24)
	Coxsackie grupo B	6 (b1 a B6)
	ECHO	31 (1 A 9, 11 A 27, 29 A 33)
	Enterovirus	5 (68 a 71, el 72 Virus hepatitis A)
Rinovirus	Rinovirus humanos	> de 110
Coronavirus		Varios

MORFOLOGÍA Y ESTRUCTURA: Miden entre 20 y 30 nm, su genoma es de ARN de cadena simple no segmentado de polaridad positiva. Poseen una cápside de simetría icosaédrica y son virus desnudos. Al carecer de envoltura son resistentes a los solventes y detergentes, sin embargo se inactivan rápidamente por radiaciones ionizantes, hipoclorito y formol. Los enterovirus son resistentes a pH ácido lo que les permite, luego de la replicación inicial en orofaringe, atravesar estómago e implantarse en el tracto digestivo inferior. La temperatura óptima de replicación de los enterovirus es a 37°C mientras que para los rinovirus es de 33°C. Los rinovirus infectan sólo a primates superiores y humanos. Son los agentes responsables del resfrío común, existen más de

100 serotipos que no presentan inmunidad cruzada entre ellos, lo que permite la existencia de infecciones repetidas. En regiones de climas templados se presentan picos característicos en otoño y primavera, mientras que en regiones de clima tropical las infecciones se localizan en la época lluviosa del año. Su distribución es mundial y la transmisión se produce en forma directa por vía respiratoria e indirecta por manos u objetos contaminados. Los principales sitios de transmisión son el hogar y la escuela, siendo los niños en edad escolar los que frecuentemente la introducen. Los coronavirus son virus ARN, monocatenarios, ARN, envueltos y pleomórficos, con proyecciones de la superficie en forma de palo de golf. Dentro de esta familia de virus han sido identificados agentes de infecciones respiratorias e intestinales en animales. En humanos fueron identificados como una de las etiologías del resfrío común, también asociados a diarrea infecciosa.

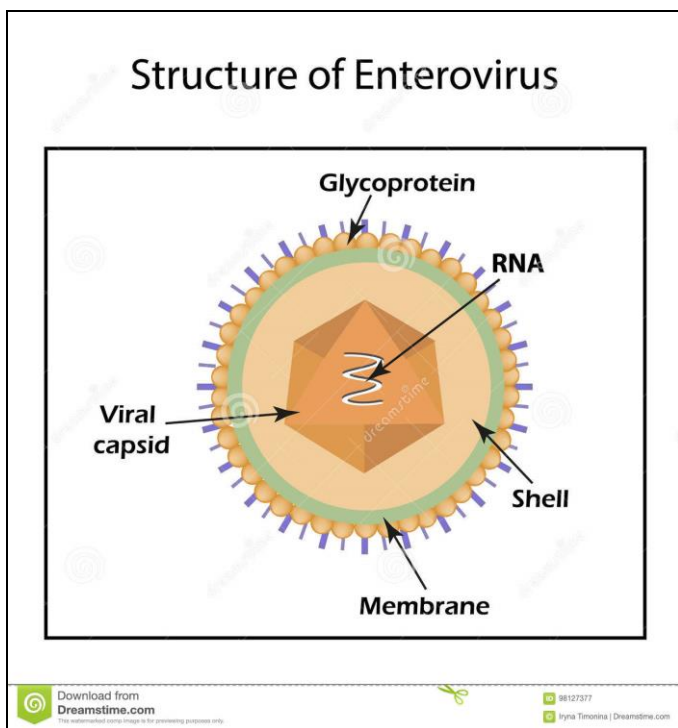


Figura 5. Esquema de la estructura del Enterovirus

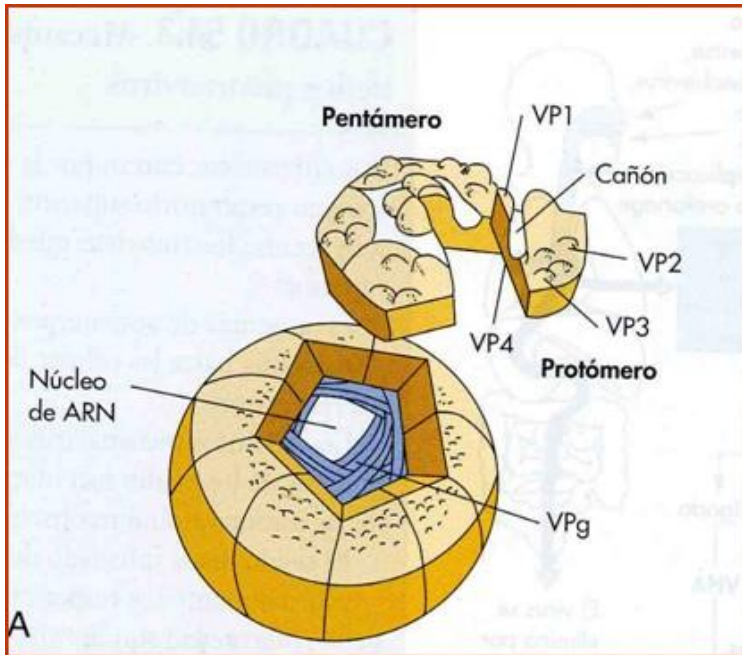


Figura 6. Esquema de la estructura del Rinovirus

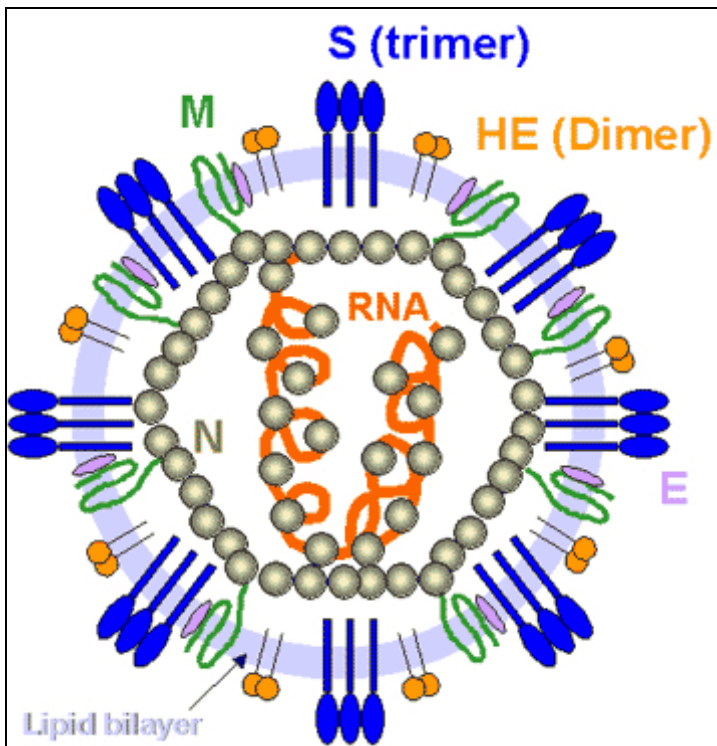


Figura 7. Esquema de la estructura del Coronavirus

Familia *Parvoviridae*

BOCAVIRUS HUMANO (HBoV)

Es un virus descrito por primera vez en el año 2005 por Allander y cols , identificado en muestras de aspirado nasofaríngeo en niños con infecciones del tracto respiratorio inferior, detectándose también en muestras fecales, sanguíneas y urinarias. En infección respiratoria se describe una prevalencia de 2,7%1 a 19% (Suecia) principalmente en niños menores de dos años de edad. Estas diferencias pueden explicarse por la estacionalidad, predominando en invierno, y por las distintas poblaciones de los estudios

TAXONOMÍA: La organización genómica de HBoV se relaciona a dos virus de la subfamilia Parvovirinae: virus minute canino (CMnV) y parvovirus bovino (BPV), ambos virus veterinarios, y el International Committee on Taxonomy of Viruses reagrupó estos tres virus en un nuevo género llamado Bocavirus. El nuevo virus identificado, denominado como bocavirus humano (HBoV), muestra separación filogenética de CMnV y BPV, presentando una identidad de sólo 43 y 42% con CMnV y BPV, respectivamente. HBoV fue clasificado en la familia Parvoviridae, subfamilia Parvovirinae y género Bocavirus

MORFOLOGÍA Y ESTRUCTURA: Los virus de la familia Parvoviridae son de pequeño tamaño (20-26 nm), de simetría icosaédrica y no poseen manto, su genoma está formado por ADN de simple hebra y es dependiente de células en división para la replicación viral. El genoma viral de HBoV contiene información genética para proteínas estructurales y no estructurales. Los genes de proteínas no estructurales representan regiones conservadas, mientras que los genes que codifican para proteínas de cápside presentan mayor variabilidad. Los parvovirus poseen dos proteínas estructurales: las proteínas virales 1 (VP1) y 2 (VP2), idénticas en secuencia, que sólo difieren en la región amino-terminal de VP1, conocida como región única de VP1 (VP1u). En HBoV esta región posee 129 aminoácidos y tiene actividad de fosfolipasa A2, que es importante para la capacidad infectante viral, favoreciendo la entrada al núcleo de la célula hospedera para iniciar la replicación viral.

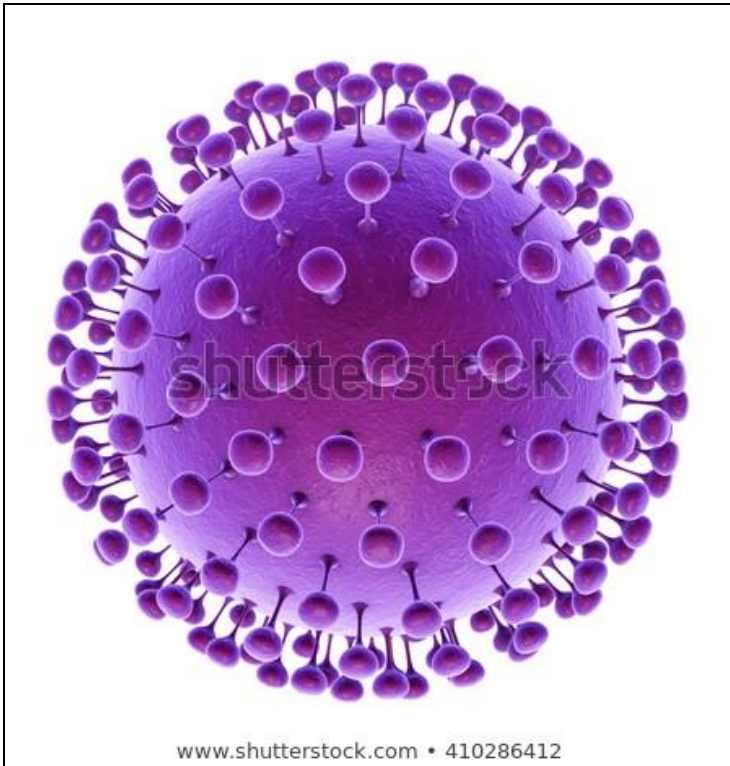


Figura 8. Esquema de la estructura del Bocavirus

CLÍNICA

En cada niño, la DBP se manifestara de acuerdo con el tipo y la gravedad de la lesión pulmonar. Los síntomas clínicos van a depender de la edad a la que se evalué por primera vez al paciente, y dentro de las más frecuentes están la taquipnea, tirajes, sibilantes, tos y broncorrea. Si en etapas tempranas el niño ha presentado principalmente compromiso respiratorio, durante la infancia predominaran los episodios de sibilancias recurrentes, hiperreactividad bronquial o tos crónica persistente. Si la lesión que predominó inicialmente fue la falla en la alveolización y en la vascularización pulmonar, la manifestación clínica predominante durante la infancia será la taquipnea e insuficiencia respiratoria, con mayor riesgo de hipertensión pulmonar. En un gran número de niños van a coexistir ambos patrones.³⁰

Con respecto a las condiciones clínicas asociadas a las infecciones virales, en esta revisión se hará énfasis a las entidades que afectan la vía aérea inferior como son la bronquiolitis, episodios de sibilancias recurrentes, neumonía y crisis asmática.³¹

Bronquiolitis: Es una infección aguda de causa viral que afecta a las vías aéreas inferiores y que tras un período catarral cursa fundamentalmente con obstrucción e inflamación de los bronquiolos terminales inferiores. Clínicamente se caracteriza por ser el primer episodio de taquipnea y disnea espiratoria (respiración sibilante) en los 24 primeros meses de vida o por la presencia de hipoxia (sat < 95%) por pulsoximetría e hiperinsuflación en la radiografía de tórax en ausencia de sibilancias. Los síntomas que asocia son congestión nasal, tos y fiebre en grado variable seguidos de dificultad respiratoria, aleteo nasal, tiraje y dificultad para la alimentación por vía oral. Solo el 1-2% de las bronquiolitis presentan suficiente gravedad como para requerir ingreso hospitalario. Un porcentaje no despreciable (hasta un 10%) de los lactantes ingresados por bronquiolitis desarrollan apnea. En algunos casos la apnea es una de las primeras manifestaciones de la enfermedad, constituyendo la prematuridad un factor de riesgo. La bronquiolitis es la infección viral asociada a sibilancias más frecuente en la infancia. El VRS causa aproximadamente el 60-70% de todas ellas, seguido por RV, HBoV, adenovirus y hMPV(22).

Episodios de sibilancias recurrentes: Es la infección respiratoria con sibilancias habiendo presentado algún episodio similar previo, en niños menores de 2 años. Estos episodios han recibido distintas denominaciones, actualmente el término más utilizado y aceptado es el de episodio de sibilancias asociado a infección vírica. Estos episodios, similares a las bronquiolitis en su presentación clínica, tiene una etiología al igual que en las bronquiolitis de tipo viral y los virus implicados son en primer lugar los VRS (40%) seguidos muy de cerca por el grupo de los RV (30%), adenovirus, HBoV y hMPV y con menor participación del resto de los virus (gripe, PIV y CoV).

Neumonía: Es un infiltrado focal con consolidación en la radiografía de tórax en ausencia de sibilancias. Es sabido que la etiología viral está presente entre un 30 y un 50% de las neumonías de forma aislada o en coinfección con bacterias, siendo más frecuente la asociación con virus en los niños más pequeños (< 3 años). Los virus implicados son prácticamente todos los virus respiratorios siendo más frecuentes los VRS, adenovirus, RV y HBoV.

Crisis asmática: Son episodios de sibilancias espiratorias, acompañadas o no de tos, dificultad respiratoria y/o dolor torácico en un marco clínico en el que el diagnóstico de asma es probable y se han excluido otros diagnósticos menos frecuentes. Las crisis asmáticas pueden acompañarse o no de fiebre. En los últimos años el empleo de técnicas

basadas en la amplificación genómica ha permitido conocer que la proporción de exacerbaciones asmáticas asociadas a virus. Los virus más frecuentemente implicados son el grupo de los RV (50%) seguidos de adenovirus, HBoV, los VRS y con menor frecuencia otros virus como gripe, PIV y CoV.

DIAGNOSTICO

El diagnostico de la DBP es fundamentalmente clínico y se basa en el total de días del oxígeno suplementario, la asistencia respiratoria y la edad gestacional, según los criterios de Bancalari descritos en la tabla 1.

Radiografía de tórax: Es útil en la DBP, para describir el patrón radiológico, simetría, grado de hiperinsuflación, presencia de infiltrado intersticial, distribución en focal o difusas, tamaño del corazón y comparación de las imágenes radiológicas anteriores. Según la correlación clínica del paciente, la radiografía de tórax permite saber si presenta atelectasia, aumento del patrón intersticial o aumento del flujo pulmonar lo que podría orientar a la realización de un ecocardiograma para determinar la presencia de hipertensión arterial pulmonar y sugerir un abordaje terapéutico con el uso de medicamentos como los diuréticos, broncodilatadores, corticoides, antioxidantes, etc., que disminuyen directamente el flujo pulmonar, la inflamación o broncodilatación.³²

La radiografía de tórax en las infecciones respiratorias virales tiene escasa utilidad, principalmente si el paciente no presenta fiebre, ni crepitantes por lo que suelen incrementar los costos de la asistencia, exponen a los niños innecesariamente a las irradiaciones y aumentan la probabilidad para emplear antibióticos en una infección viral, este estudio estaría indicado solamente ante la presencia de fiebre elevada, hipoxia, necesidad de hospitalización y/o sospecha clínica de neumonía.

Analítica: En general no aporta ningún dato en casos de sospecha de infección viral. La realización de hemograma, proteína C reactiva y hemocultivo están indicadas cuando el niño tiene fiebre elevada, aspecto de enfermedad y cuando se objetiva un infiltrado radiológico.

Diagnóstico virológico ³¹

Muestras clínicas: Las muestras adecuadas para el diagnóstico de las infecciones respiratorias virales de origen respiratorio son: el frotis nasal, el lavado nasal, el frotis faríngeo y el aspirado nasofaríngeo. Todas ellas obtenidas referiblemente en los tres primeros días después del inicio de los síntomas, dado que posteriormente la cantidad de virus presente en las secreciones del tracto respiratorio superior disminuye significativamente. Es recomendable que los hisopos utilizados sean de poliéster o cualquier otro material sintético, nunca de algodón o alginato de calcio, que pueden contener sustancias que inhiban la amplificación genómica. Si la situación clínica del paciente lo requiere, son útiles las muestras invasivas como el lavado broncoalveolar, el aspirado bronquial, el aspirado traqueal y el material de biopsias.

Métodos de diagnóstico directos

- **Aislamiento viral en cultivo celular:** El crecimiento viral se detecta por la aparición de un efecto citopático en la monocapa celular tras diferentes días post-inoculación, dependiendo del virus presente en la muestra. Sin embargo, el cultivo como método de diagnóstico primario es lento, necesitando un mínimo de 5-7 días, y su sensibilidad puede verse afectada por la labilidad de algunos virus, puesto que la integridad de éstos y su carga son factores limitantes para el buen desarrollo de este método diagnóstico. Por otro lado, existen virus no cultivables por no conocerse la línea celular adecuada (HBoV) o cuyo crecimiento no produce un efecto citopático evidente (CoV, RV, PIV). De modo que, aunque el aislamiento viral es el *gold estándar* para el diagnóstico viral, su costo y la infraestructura necesaria limitan su aplicación en la mayoría de los laboratorios de microbiología.

- **Técnicas de diagnóstico rápido por detección de antígeno:** Entre las técnicas rápidas se incluyen la Inmunofluorescencia (IF), la Inmunocromatografía (IC) y el Enzimoimmunoanálisis (EIA). Todas se basan en la utilización de anticuerpos monoclonales dirigidos frente a distintos antígenos virales, pudiendo detectarse el virus en un corto periodo de tiempo, incluyendo además determinados virus no viables presentes en la muestra. El principal problema es su baja sensibilidad y especificidad y el número limitado de anticuerpos monoclonales que no cubre a todos los virus implicados en los procesos respiratorios.

- **Detección de ácidos nucleicos:** los métodos moleculares de diagnóstico fundamentados en la detección de ácidos nucleicos están basados en la búsqueda y el

reconocimiento del genoma viral en la muestra clínica o en el cultivo viral. Suponen una ventaja respecto al cultivo en cuanto a mayor sensibilidad, rapidez, especificidad y a que no es necesaria la presencia de virus viables en la muestra clínica. En el caso de algunos virus como PIV tipo 4, RV, hMPV, HBoV o algunos CoV, la detección de sus ácidos nucleicos constituye el método de elección para su diagnóstico. Existen diversos métodos:

– **Amplificación genómica mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR y RT-PCR):** es un método que permite amplificar exponencialmente secuencias específicas de ADN genómico o de cDNA, gracias a la acción enzimática de la ADN polimerasa. El procesamiento de una muestra para la amplificación de ácidos nucleicos viene determinado por una serie de etapas: extracción de los ácidos nucleicos, retrotranscripción en el caso de virus ARN, amplificación y detección del producto final. La diferencia fundamental entre la PCR convencional y la, cada vez más empleada, *PCR a tiempo real* lo constituye la fase de detección, ya que se realiza al mismo tiempo que la amplificación, mientras que en la PCR convencional la detección se realiza después de que el proceso de amplificación ha finalizado completamente. La PCR a tiempo real permite la cuantificación de las moléculas diana de manera inmediata. Por otro lado, la existencia de un elevado número de virus involucrados en la patología respiratoria, no siendo infrecuente la detección de infecciones múltiples, ha hecho necesario el diseño de métodos de PCR múltiple en los que simultáneamente se puedan identificar diferentes virus

– **PCR acoplada a enzimoanálisis:** consiste en una amplificación cuyos productos se detectan mediante sondas específicas (PCR-EIA). En la actualidad existe una técnica comercializada basada en la PCR-EIA capaz de detectar y diferenciar virus influenza A y B, PIV 1, 2, 3 y VRS

– **Microarrays o biochips de ADN:** Son sistemas de detección de productos de amplificación mediante sondas que se encuentran inmovilizadas en una superficie de diferente naturaleza química.

Métodos indirectos:

Técnicas serológicas: El diagnóstico serológico de los virus respiratorios necesita generalmente de la extracción de dos muestras de suero, la primera en la fase aguda de la enfermedad y la segunda en la fase de convalecencia. Esto representa una de las mayores dificultades del diagnóstico serológico, ya que muchos de los virus respiratorios además de ser muy prevalentes producen reinfecciones, por lo que el paciente presenta

una inmunización previa frente a un determinado virus, que será aumentada por la reinfección. Por tanto, no se podrá demostrar en muchos casos una verdadera seroconversión, ni un aumento de título significativo. Su mayor utilidad son los estudios seroepidemiológicos.

MANEJO

En los pacientes con DBP la morbilidad respiratoria es común en los primeros dos años de vida. Los pacientes pueden requerir oxigenoterapia durante muchos meses, y precisar asistencia hospitalaria frecuente. Pueden sufrir un deterioro lento y progresivo de su estado respiratorio, o presentar exacerbaciones agudas, casi siempre relacionadas con infecciones virales y/o hiperreactividad bronquial. La sintomatología respiratoria es consecuencia del edema, los tapones mucosos y la broncoconstricción. Es muy importante prevenir e identificar precozmente dicho deterioro. El rechazo del alimento, el cansancio en las tomas, el aumento de la frecuencia respiratoria y del tiraje y, por supuesto, el descenso de la SaO₂, son signos de alarma. No existe un consenso generalizado sobre los fármacos específicos a utilizar en el niño con DBP una vez pasada la fase crítica de la enfermedad y es dado de alta a su domicilio. El manejo deberá individualizarse en función de la sintomatología respiratoria, las necesidades del requerimiento de oxígeno y la evolución del crecimiento. Es muy importante su seguimiento estricto para valorar el tiempo que debe mantenerse los medicamentos y vigilar sus posibles efectos secundarios; los más utilizados ambulatoriamente son los broncodilatadores, glucocorticoides inhalados, diuréticos, vitaminas antioxidantes, oxigenoterapia e inmunizaciones.^{33,34}

Broncodilatadores inhalados: Los broncodilatadores inhalados empleados en recién nacidos con DBP que presentan hipereactividad de la vía aérea son β -2 agonistas y anticolinérgicos o combinados.³⁵ Estos pueden incrementar la conductancia, disminuir la resistencia de la vía aérea y aumentar los flujos espiratorios. En lactantes y preescolares se usan solo cuando se presenta en el paciente un episodio agudo de obstrucción bronquial, siempre que la respuesta sea favorable. Recordando que en los pacientes que se asocian a traqueobroncomalacia pueden tener una respuesta paradójica.³⁶

Corticoides inhalados: La inflamación es un medidor primario de la lesión en la patogenia de la DBP, los agentes antiinflamatorios como los corticoides han sido durante mucho tiempo el punto de atención en los trabajos de investigación. Hay un metanálisis que combina el enfoque de prevención y tratamiento e incluye recién nacidos prematuro desde el nacimiento en adelante, con 16 ensayos, en general 1596 bebés, 804 en el grupo de intervención activa y 792 en el grupo de control, y se encontró que los corticoides inhalados se asociaron con una reducción significativa en la muerte o DBP a las 36 semanas postnatal, se redujo significativamente la DBP, y no hubo efectos sobre la mortalidad.³⁷

Diuréticos:

Los diuréticos son fármacos que aumentan la distensibilidad pulmonar y reduce la resistencia de la vía aérea a través de la reducción del edema pulmonar. Los diuréticos ejercen un efecto directo sobre el balance hídrico pulmonar a través de la alteración del transporte de agua u iones o tono vascular pulmonar.³⁵ Están indicados en pacientes con hipoxemia con congestión pulmonar, el más utilizado es la furosemida, pero no hay evidencia suficiente para recomendar su uso de manera prolongada. Si es necesario usarlos por tiempo prolongado la asociación con la espironolactona es una alternativa razonable para minimizar los efectos secundarios, haciendo controles electrolítico periódico. Su retirada se valorará ante la mejoría clínica, ausencia de hipertensión pulmonar y de necesidad de oxígeno.³⁸

Oxigenoterapia: El objetivo de la oxigenoterapia ambulatoria en el niño con DBP es el manejo de la hipoxemia crónica o intermitente derivada de la enfermedad. El oxígeno complementario mejora la ganancia de peso, reduce la resistencia de la vía aérea, aumenta la distensibilidad pulmonar y reduce la hipertensión pulmonar; una vez que el paciente alcanza la edad gestacional a término y adquiere una vascularización retiniana, el oxígeno suplementario será el necesario para mantener saturaciones óptimas.³⁹ Los niños con DBP pueden presentar hipertensión arterial, de causa no aclarada. Suele debutar entre el 2º y 4º mes tras el alta; generalmente es leve y responde bien al tratamiento. La toma de la tensión arterial pulmonar se debe realizar periódicamente durante el seguimiento.

Vitamina D: El efecto antiinflamatorio de la vitamina D en estudios recientes demostró una mejoría en la oxigenación y la supervivencia en un modelo animal observándose una disminución de la incidencia de DBP grave en un 65% de los que se expusieron a oxígeno, además que promovía la maduración pulmonar perinatal. En otro estudio también con modelos animales la vitamina D protegió contra la lesión pulmonar neonatal inducida por la hiperoxia y el anormal desarrollo del pulmón.⁴⁰

Vitamina A: La vitamina A se almacena en el septo de los alveolos y su deficiencia puede provocar alteración en la integridad de las células epiteliales y disminución de la septación alveolar, por lo que se sugiere su uso en los pacientes con DBP.⁴¹

Con respecto a las infecciones respiratorias virales en pediatría el manejo sigue siendo únicamente tratamiento sintomático. Los antibióticos no están justificados salvo que se detecte una infección bacteriana concomitante o se sospeche por los datos clínicos y analíticos.

El virus sincitial respiratorio es el principal patógeno implicado en infecciones del tracto respiratorio inferior de los bebés (bronquiolitis) y aunque la vacuna no está disponible, la profilaxis con los anticuerpos monoclonales palivizumab en bebés de alto riesgo se ha establecido en todo el mundo. El virus de la gripe es un patógeno respiratorio común responsable de las epidemias año por año, incluyendo todos los grupos de edad, y la vacunación anual es un método establecido para la prevención de la enfermedad.

Palivizumab: Puede ser considerada durante la estación del virus sincitial respiratorio durante el primer año de vida de pacientes con DBP. Durante el segundo año de vida, se recomienda aplicarla solo para los niños que padecen esta condición y además siguen requiriendo apoyo médico (corticoterapia crónica, tratamiento con diuréticos u oxígeno suplementario) durante el período de 6 meses antes del inicio de la segunda estación del virus. Para los bebés con DBP que no continúan necesitando ayuda médica en el segundo año de vida no es recomendable que sea aplicada esta profilaxis.⁴² Se administra vía intramuscular a 15 mg/kg de peso, mensualmente durante la temporada del VRS.

Vacuna contra la influenza: La vacunación del paciente con DBP debe ir suplementada con la vacunación frente a la gripe de las personas de su entorno cercano (incluyendo hermanos), al menos 2 semanas antes del contacto directo. Se recomienda la vacunación

antigripal de la familia durante los 2 primeros años de vida del paciente. A partir de los 6 meses de edad se recomienda la vacunación antigripal a todos los niños con DBP. La vacunación se realizará con la vacuna inactivada trivalente autorizada para el año en curso: 2 dosis de 0,25 ml separadas con un intervalo de un mes la primera vez que se vacunen, y una sola dosis los años sucesivos.⁴³

ANTECEDENTES

La incidencia de DBP en los pacientes lactantes que nacieron de 28 semanas o menos ha sido relativamente estable, en aproximadamente el 40%, en las últimas décadas.^{44,45,46,47} Hay varios estudios que sugieren tasas crecientes de lactantes que sobreviven con DBP, pero los cambios en la definición y en los manejos con el uso de la terapia de oxígeno influyen y complican la interpretación de los datos históricos o antiguos.^{44,48} Aunque el uso de corticoides prenatales, la administración de surfactante en el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido ha tenido un gran impacto en la supervivencia, estos avances no traducen en una disminución de la tasa de incidencia en la DBP.^{1,49}

En comparación con los recién nacidos sanos, los bebés con DBP suelen tener síntomas más severos cuando se ven afectados por las infecciones virales respiratorias, lo que resulta en estancias hospitalarias más prolongadas, duraciones más largas de hipoxia y más reingresos UCI.⁵⁰ Estas infecciones también conducen a morbilidades respiratorias a largo plazo, incluyendo el asma.^{51,52} Limitados son los datos que existen de la carga enfermedad de esta entidad más allá del alta de las unidades neonatales y los primeros meses de vida. Es importante destacar que existe una escasez de datos publicados de los trópicos, donde la epidemiología de los virus respiratorios, tales como el virus de la gripe y respiratorio sincitial son diferentes comparados con los en climas templados,⁵³ como es el caso del Distrito Federal de México, además la transmisión de los virus durante el transcurso del año suele ser variable, por lo que el estudio de su comportamiento en nuestra región tendría un gran impacto en la toma de decisiones para optar medidas preventivas al respecto.

La mayoría de los estudios disponibles se han centrado también en la carga de las enfermedades relacionadas con el virus sincitial respiratorio en esta población. Los informes sobre otros virus, como el virus de la parainfluenza (PIV), rinovirus humano y metapneumovirus (MPVH) no han sido ampliamente reportado.⁵³

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cuidado del paciente prematuro extremo en promedio requiere una duración media de hospitalización de 60 días, con alta tasa de necesidad de apoyo médico adicional, incluidas rehospitalizaciones después del alta.⁵⁴ Durante su primer año de vida, el 49% de los niños con DBP requerirán reingreso y los riesgos de mortalidad asociados con complicaciones pulmonares son significativos.^{55,56} Los estudios de seguimiento de los niños y adultos jóvenes que sobrevivieron a la DBP son importantes porque permiten visualizar la afectación de la función pulmonar y las defensas pulmonares comprometidas, los síntomas parecidos al asma, la hipertensión pulmonar y la intolerancia al ejercicio con respuesta alterada a la hipoxia.¹

La contaminación medio ambiental como los agentes patógenos respiratorios, el tabaquismo pasivo y la exposición al humo de biomasa pueden complicar la resolución de la DBP y prolongar los riesgos de morbilidad por enfermedad pulmonar.⁵⁷ Los niños prematuros tienen una mayor susceptibilidad a las infecciones y este riesgo persiste durante toda la infancia.⁴ Las infecciones respiratorias comunes pueden provocar un incremento en la morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Estas situaciones medioambientales, en un pulmón displásico, con una base inflamatoria pueden generar una lesión adicional en el parénquima, en un pulmón que está en recuperación y que es vulnerable. Los estudios epidemiológicos han demostrado que la DBP aumenta la susceptibilidad a la lesión pulmonar inducida por infección viral con evidencia de inflamación como resultado de la interrupción de la respuesta inmunológica innata.³

Los virus respiratorios en los pacientes con DBP aumentan su morbimortalidad de manera significativa. Con el desarrollo reciente de pruebas de laboratorio especializadas, como es la reacción en cadena de la polimerasa, se ha facilitado la detección rápida de múltiples virus permitiendo su identificación. Existen muy pocos datos estadísticos publicados con respecto a la DBP, los virus respiratorios y la edad de infección, además no se cuenta con registros epidemiológicos del tipo de virus que infecta a los pacientes con DBP en México.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características de los pacientes con DBP y antecedente de infección respiratoria aguda de etiología viral atendidos en el hospital infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre mayo del 2017 a abril del 2018?

JUSTIFICACIÓN

La DBP es la enfermedad pulmonar crónica más frecuente en el lactante, donde se asocia a una importante morbilidad en los primeros años de vida e implica un riesgo de secuelas pulmonares a largo plazo y/o a resultados adversos en el neurodesarrollo. Se presenta en el periodo neonatal, principalmente en los recién nacidos prematuros que necesitaron tratamiento por insuficiencia respiratoria en las primeras semanas de vida.³⁰

Es prioritario conocer las características de nuestra población, en donde el aislamiento viral al inicio del cuadro respiratorio nos permitirá en estos niños un abordaje precoz, individualizado y específico con el fin de minimizar las complicaciones y contribuir en la mejoría de la calidad de vida de estos pacientes.

Los ingresos hospitalarios por infecciones respiratorias virales son un importante problema, no sólo por la posibilidad de progresión a condiciones que amenazan la vida, sino también debido al impacto en los costos en salud relacionados y el considerable efecto negativo sobre la calidad de vida de los niños y sus familias. La identificación de los niños con DBP y el seguimiento estrecho permite abordar los pacientes que están en riesgo de necesitar hospitalizaciones por estas infecciones, beneficiándose de intervenciones más eficaces y específicas tanto preventivas como terapéuticas, en un intento de reducir las complicaciones.⁵⁸

La DBP y la infección por virus respiratorio se relacionan con un aumento en costo sanitario, porque estos pacientes ante las infecciones virales suelen desarrollar síntomas más severos, estancias hospitalarias prolongadas, hipoxia crónica y reingresos a las unidades de cuidados intensivos. Por lo que es importante conocer las características de nuestra población para lograr un abordaje precoz, proponer Inmunoprofilaxis activa y pasiva y las medidas generales en las épocas del año con mayor circulación viral.

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir las características de los pacientes con DBP y antecedente de infección respiratoria aguda de etiología viral atendido en el hospital infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre mayo del 2017 a abril del 2018

Objetivos específicos

- Describir el tipo de virus respiratorios aislados en los pacientes con diagnóstico de DBP
- Identificar las edades en que se presentan con mayor frecuencia las infecciones virales respiratorias
- Identificar la estación del año en que se presentan las infecciones virales respiratorias
- Describir las características generales de los paciente con DBP e infección respiratoria viral

HIPÓTESIS

No es necesaria debido a que la naturaleza descriptiva del estudio.

METODO

a. AREA DE ESTUDIO

Se revisaron los expedientes clínicos en el área del archivo del Hospital infantil de México Federico Gómez, previa solicitud de los registros médicos de los pacientes con diagnóstico de DBP que fueron atendidos en el hospital infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre mayo del 2017 a abril del 2018

b. TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo, observacional, retrospectivo, trasversal.

c. CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN

Universo: Los Pacientes atendidos en la consulta externa de neumología con diagnóstico DBP, en el periodo comprendido del 1 de mayo de 2017 a 30 de abril 2018, a quienes se les realizó la detección de virus respiratorios aislados por hisopado nasofaríngeo, por método de extracción y amplificación de material genético con visualización por microarreglo cuyo reporte fue positivo

Muestreo: Por conveniencia de casos consecutivos que tuvieran los criterios de selección.

Criterios de inclusión

- Paciente que cumplan con los criterios de DBP según Bancalari
- Antecedente de ingreso hospitalario por infección respiratoria tipo viral
- Pacientes que cuenten con reporte de detección de virus respiratorios aislados por hisopado nasofaríngeo, por método de extracción y amplificación de material genético y visualización por microarreglo

Criterios de exclusión

Pacientes con otras patologías crónicas como como: Fibrosis quística, inmunodeficiencias, aspiración de cuerpo extraño, discinecia ciliar, tuberculosis pulmonar, cardiopatías congénitas cianosante y pacientes con reporte negativo o que no tengan reporte de panel viral en expediente.

Criterios de eliminación

- Paciente con DBP que fallecieron

d. TAMAÑO DE MUESTRA

La intención del trabajo fue realizar un registro clínico del los pacientes con esta enfermedad por lo que se incluyeron todos los que fueron atendidos y que presentaban aislamiento viral positivo en el periodo propuesto

El muestreo fue por conveniencia de casos consecutivos a de acuerdo a la reunión de los criterios de selección.

ÉTICA

Por ser un estudio retrospectivo no requiere autorización del comité de bioética y bioseguridad, según la Ley General de Salud en Materia de Investigación en el artículo 17, debido a que la información sobre este protocolo se obtendrá de los expedientes y censos se clasifica SIN RIESGO.

El presente trabajo se realizo tomando en cuenta los principios éticos de la Declaración de Helsinki 2013.

PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Se revisaron los expedientes en el área de archivo clínico del hospital infantil de México Federico Gómez que fueron atendidos en el periodo comprendido del 1 de mayo de 2017 a 30 de abril 2018. Se aplicó un instrumento de recolección de datos y se analizaron según los criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron los datos en el programa EPI INFO versión 7.22.6. Se realizó estadística descriptiva en las variables cualitativas frecuencias y porcentajes; las de carácter cuantitativo se analizaron en su distribución y de acuerdo al comportamiento paramétrico o se utilizaron medidas de tendencia central (promedio, mediana) o dispersión (desviación estándar o rangos intercuartiles).

VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	ESCALA	ESCALA DE MEDICION
Edad gestacional	Período de tiempo comprendido entre la concepción y el nacimiento de un bebé	Cuantitativa	<28 semanas 28 – 32 semanas 32 – 36 semanas >36 semanas
Sexo	Característica fenotípica	Cualitativa	Masculino Femenino
Peso al nacer	Peso de un bebé inmediatamente después de su nacimiento	Cuantitativa	<750 gramos 750-999 gramos 1000 – 2500 gramos >2500 gramos
Terapia de oxigenación suplementaria	Días de administración de oxígeno a concentraciones mayores que las que se encuentran en aire ambiente, para tratar o prevenir los síntomas y las manifestaciones de la hipoxia	Cuantitativa	<90 días >90 días
Clasificación de la DBP según Bancalari	De acuerdo a la necesidad de oxígeno y/o la asistencia respiratoria en el momento del diagnóstico	Cualitativa	Leve Moderada Severa
Factores de riesgo agravantes	Característica, exposición o enfermedades coexistentes de los padres o en el ambiente que aumente la probabilidad de complicaciones respiratorias virales	Cualitativa	Asma en padres Exposición a tabaquismo pasivo Exposición a zoonosis
Virus según la estación del año	Las estaciones son períodos en los que las condiciones climáticas se mantienen, en una determinada región, dentro de cierto rango y duran aproximadamente tres meses	Cualitativa	Primavera Verano Otoño Invierno

Edad en la que se aisló el virus	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento en que aisló el virus	Cualitativa	1 – 12 meses 13 – 24 meses 25 – 36 meses 36 - 48 meses 48 – 60 meses
Tipo de virus respiratorio	Virus aislado mediante método de extracción y amplificación de material genético	Cualitativa	VSR tipo A VSR tipo B Rhinovirus Influenza tipo A Influenza tipo B Parainfluenza 1 Parainfluenza 2 Parainfluenza 3 Parainfluenza 4 Bocavirus Adenovirus Metapneumovirus Coronavirus Enterovirus
Tratamiento de la DBP	Son medicamentos destinados para prevenir, aliviar o mejorar el estado de salud	Cualitativa	Broncodilatador Esteroides inhalados Diuréticos Vitaminas antioxidantes

RESULTADOS FINALES

Se realizó el estudio sobre las características de los pacientes con displasia broncopulmonar y antecedente de infección respiratoria aguda de etiología viral atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre mayo del 2017 a abril del 2018, evaluándose 190 expedientes, de los cuales solo cumplieron con los criterios de inclusión 43 historias clínicas.

Datos epidemiológicos de los pacientes ingresados al estudio

De los pacientes analizados, el 65.11% fueron hombres (ver tabla 1). Con respecto a la edad en el momento de la hospitalización por una infección respiratoria viral vario entre 1 a 12 meses de edad en un 60.27%, 13 a 24 meses 16.27%, 25 a 36 meses 9.3%, 37 a 48 meses 2.32% y 49 a 60 meses 11.62%. El grupo en que se presentó mayor riesgo de infección viral fue en el de 1 a 12 meses, y dentro de este en edades comprendidas entre los 4 y 6 meses y 7 y 9 meses (ver tabla 2)

En lo referente a las características generales de los pacientes con DBP e infección respiratoria viral: El 9.30 % de los sujetos no fueron prematuros, mientras que el 90.68% fueron prematuro. El peso al nacer fue de menor de 750 gr en el 6.98%, 750 – 999 en el 30.23%, 1.000 – 2.500 gr en el 48.84%, y más de 2.500 gr en el 13.95%. Todos los pacientes tenían diagnóstico de DBP, el 9.3% se catalogo con DBP leve, el 60.46% como moderada y el 30.23% como severa. El tiempo en el requerimientos del uso de oxígeno suplementario que recibieron los sujetos del estudio por más de 90 días fue el 72.09% y menos de 90 días el 27.9% (ver tabla 1).

El 46.51% de los sujetos estaban expuestos pasivamente al humo del tabaco, mientras que el 53.49 no estaba expuestos. El 53.49% no conviven con mascotas, mientras que un 46.51% si conviven con mascotas. El 89.19% de los familiares de los sujetos del estudio no tienen alergia o asma, solo un 10.81% si tienen familiares de alergia o asma. (ver tabla 1)

En relación con la evolución de los niños con DBP seguidos por consulta externa de neumología: el tratamiento que recibieron los sujetos fue con salbutamol inhalado en esquema de rescate en el 34.88 %; mientras que el 65.12% de los sujetos no recibió salbutamol inhalado. El 97.67 % de los pacientes recibió como tratamiento con

Fluticasona inhalada; mientras que el 2.33% de los sujetos no recibió Fluticasona inhalada. El 67.44% de los sujetos del estudio recibió como tratamiento diuréticos; mientras que el 32.56 % no recibió tratamiento con diuréticos. El 76.74 % de los niños recibió como vitaminas antioxidantes; mientras que el 23.26% de los sujetos no recibió vitaminas antioxidantes. (ver tabla 1)

En lo referente al diagnostico viral realizado por el método de extracción y amplificación de material genético en panel viral en los niños con DBP tenemos: Virus Sincitial Respiratorio tipo A en el 16.27 % de los pacientes, y del tipo B 16.27%, Rinovirus 9.3%, Influenza tipo A 4.65% y tipo B 4.65%, Metapneumovirus tipo A en el 4.65%, Parainfluenza tipo 1 en el 2.32% y tipo 3 en el 2.32%, Coronavirus en el 2.32 %. Además el 37.20% de los sujetos del estudio, reporto tener más de 1 virus aislado en el mismo panel viral al momento del estudio (ver tabla 3)

En relación a la estacionalidad la mayoría de los virus fueron aislados durante los meses de invierno (diciembre, enero, febrero), con un 69.76%, seguidos de la estación de otoño (septiembre, octubre, noviembre) en el 11.62%, primavera (marzo, abril, mayo) en un 9.3% y verano (junio, julio, agosto) con un 6.97%. El mayor número de infecciones respiratorias en los pacientes con DBP se presentaron en el invierno y el virus mas frecuentemente aislado fue el virus Sincitial respiratorio tipo A en el 38.7% y el tipo B en el 29.03%. (ver tabla 4).

DISCUSION

En relación a las características demográficos de los pacientes en estudio, la edad de la infección respiratoria en el paciente con DBP que se presentó con mayor frecuencia fue en los menores de 12 meses, lo cual está en relación con el artículo de Yeo KT et al (2018),⁵³ donde se refiere que la frecuencia de los episodios infecciosos virales en lactantes con antecedente de prematurez tiene una alta incidencia en los niños de 6 meses a 1 año.

El virus más frecuentemente aislado en nuestro estudio fue el Virus Sincitial Respiratorio, lo cual coincide con estudios previos como el de Liese JG et al (2003),⁵⁹ donde se encontró que el VSR fue aislado con mayor frecuencia y asociado con altas tasas de rehospitalización en los paciente con antecedente de prematurez en la etapa de lactantes. Otro estudio es el de García et al (2015),⁵⁰ que reportó al VSR como el principal virus aislado, sin embargo ellos encontraron otros agentes como el Bocavirus y el Rinovirus como importantes patógenos en las infecciones virales respiratorias en niños prematuros. Además el Metapneumovirus y el virus Parainfluenza también parecen jugar un papel importante en este grupo de niños, lo cual coincide con lo encontrado en nuestro estudio.

Otro hallazgo importante encontrado es que los pacientes con DBP e infección respiratoria viral suelen presentarse con mayor frecuencia en los niños clasificados en DBP moderada y severa, los cuales a su vez suelen requerir un mayor gasto en salud para el manejo de su patología aguda y las secuelas pulmonares a largo plazo. Tal como se refiere en su estudio Bennett et al (2012),⁶⁰ donde concluyen que estos paciente presentan estancias hospitalarias significativamente más prolongadas con gastos en salud más altos, sobretodo en los niños con DBP que padecieron infección respiratoria viral, y peor aun si tiene antecedente de prematurez. Acuña et al encontraron que las infecciones respiratoria aguda en paciente con antecedente de DBP en los 2 primeros años de vida suelen aumentar los días en la duración de la oxigenoterapia ambulatoria posterior, tal como reportó nuestro estudio.

La infección por Virus Sincitial Respiratorio (VSR) en los niños prematuros produce una alta mortalidad. El VSR infecta aproximadamente cerca del 100% de los niños al final del segundo al año de vida, en la actualidad, la prevención de la infección por VSR se fundamenta en las medidas sanitarias sumadas a una estrategia destacable como es la

utilización de Inmunoprofilaxis con palivizumab en grupos de prematuros de alto riesgo como son los pacientes con DBP, tal como lo refiere en su artículo Restrepo et al (2014),⁶¹ que según los resultados de nuestro estudio, donde el VSR es el principal agente aislado, consideramos el uso de palivizumab como una estrategia terapéutica útil para este tipo de población debido a la vulnerabilidad a múltiples complicaciones debido a este agente causal.

CONCLUSION

En relación a las características de los pacientes con displasia broncopulmonar y antecedente de infección respiratoria aguda de etiología viral, se encontró que suelen presentarse principalmente en aquellos niños con antecedentes de prematuridad extrema y de menor peso al nacer. Los pacientes que padecen DBP moderada o severa presentan estos episodios con mayor frecuencia, además que suelen requerir más días de oxígeno suplementario. La exposición pasiva al humo del tabaco y tener convivencia con mascotas fueron los factores de riesgo agravantes más encontrados.

Tenemos que entre los principales agentes infecciosos están el virus Sincitial Respiratorio tipo A y tipo B, seguidos del Rinovirus y el virus de la Influenza, estas infecciones se presentaron con más frecuencia en pacientes menores de 12 meses y en la época de invierno.

Con respecto a las alternativas de prevención, teniendo en cuenta los principales virus aislados en nuestra población, consideramos que es importante la vigilancia en el cumplimiento sistemático en la aplicación de la vacuna de la gripe al paciente y a sus convivientes, además de la implementación en nuestra institución para la aplicación del palivizumab en los niños con mayores factores de riesgo (corticoterapia crónica, tratamiento con diuréticos u oxígeno suplementario).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Por ser un estudio retrospectivo, podríamos encontrar en los expedientes clínicos de algunos pacientes datos perinatales incompletos.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Mayo - Junio 2018	Julio - Diciembre 2018	Enero - Marzo 2019	Abril – Mayo 2019
Revisión bibliográfica				
Realización y a del protocolo				
Recolección de datos				
Análisis y procesamiento de los datos				
Elaboración del reporte final (discusión y conclusiones)				
Entrega de trabajo completo				

BIBLIOGRAFÍA

1. Davinson L.M., Berkelhamer S.K. Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. *J Clin Med.* 2017; 6: 1-4.
2. Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;163:1723–1729
3. Nakanishi H., Uchiyama A., Kusuda S. Impact of pulmonary hypertension on neurodevelopmental outcome in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: A cohort study. *J. Perinatol.* 2016;36:890–896.
4. Seger N., Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009
5. Strunk T., Currie A., Richmond P., Simmer K., Burgner D. Innate immunity in human newborn infants: Prematurity means more than immaturity. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2011;24:25–31
6. Ballard A.R., Mallett L.H., Pruszynski J.E., Cantey J.B. Chorioamnionitis and subsequent bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth weight infants: A 25-year cohort. *J. Perinatol.* 2016;36:1045–1048
7. Subramaniam P., Ho J.J., Davis P.G. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016
8. Baud O., Maury L., Lebail F., Ramful D., El Moussawi F., Nicaise C., Zupan-Simunek V., Coursol A., Beuchee A., Bolot P., et al. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (premiloc): A double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2016;387:1827–1836.
9. Bancalari E., Claure N., Sosenko I.R. Bronchopulmonary dysplasia: Changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin. Neonatol.* 2003;8:63–71
10. Clouse B.J., Jadcherla S.R., Slaughter J.L. Systematic review of inhaled bronchodilator and corticosteroid therapies in infants with bronchopulmonary dysplasia: Implications and future directions. *PLoS ONE.* 2016;11:e0148188

11. Darlow B.A., Graham P.J., Rojas-Reyes M.X. Vitamin a supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016
12. Northway W.H, Rosan R.C, Porter D.Y. Lung disease after the breathing therapy for hyaline membrane disease: dysplasia bronchopulmonary 1967. *N Engl J Med* 1967; 276 (7): 357-368.
13. Tan K., Krishnamurthy M.B., O'Heney J.L., Paul E., Sehgal A. Sildenafil therapy in bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension: A retrospective study of efficacy and safety. *Eur. J. Pediatr.* 2015;174:1109–1115
14. Zinna S, Lakshmanan A, Tan S, McClaughry R, Clarkson M, Soo S, Szatkowski L, Sharkey D. Outcomes of Nosocomial Viral Respiratory Infections in High-Risk Neonates. *Pediatrics* Volume 138 , number 5 , November 2016
15. Rehan V.K, Torday JS. The lung alveolar lipofibroblast: an evolutionary strategy against neonatal hyperoxic lung injury. *Antioxid Redox Signal* 2014; 21(13):1893–1904
16. Giubergia V, Renteria F y col. Seguimiento neumológico de los niños con displasia broncopulmonar al alta de neonatología. Parte 1: Epidemiología, fisiopatología y clínica. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(2):165-172
17. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al. Dutch RSV Neonatal Network. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med.* 2013;368(19):1791–1799
18. Balinotti J, Chakr V, Tiller C.H, Kimmel R, et al. Growth of lung parenchyma in infants and toddlers with chronic lung disease of infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(10):1093-7.
19. Lum S, Kirkby J, Welsh L, Marlow N, et al. Nature and severity of lung function abnormalities in extremely pre-term children at 11 years of age. *Eur Respir J* 2011;37(5):1199-207.
20. Mourani PM, Abman SH. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:329–37.
21. Parad R.B. Update on the diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease of infancy: what the radiologist should know. *Pediatr Radiol* 2012; 42:92–100

22. D'Angio C.T., Ambalavanan N., Carlo W.A., McDonald S.A., Skogstrand K., Hougaard D.M., Shankaran S., Goldberg R.N., Ehrenkranz R.A., Tyson J.E., et al. Blood cytokine profiles associated with distinct patterns of bronchopulmonary dysplasia among extremely low birth weight infants. *J. Pediatr.* 2016;174:45–51
23. Carlo W.A. Gentle ventilation: The new evidence from the support, coin, von, curpap, colombian network, and neocosur network trials. *Early Hum. Dev.* 2012;88:S81–S83
24. Fawke J., Lum S., Kirkby J., Hennessy E., Marlow N., Rowell V., Thomas S., Stocks J. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: The epicure study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010;182:237–245.
25. Eugenio Baraldi, M.D.; Marco Filippone, M.D. Chronic Lung Disease after Premature Birth. *N. Engl. J. Med.* 2007, 357, 1946–1955
26. Townsi N, Laing I, Hall G, Simpson S. The impact of respiratory viruses on lung health after preterm birth. *European clinical respiratory journal* 2018;5(14): 187-214
27. Mateos S. Virus respiratorios. *Temas de bacteriología y virología médica.* pag 429-498
28. García ML, Calvo C, Pozo F, Pérez P, Quevedo S, Bracamonte T, et al. Human Bocavirus detection in nasopharyngeal aspirates of children without clinical symptoms of respiratory infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:358-60.
29. Gonzalez E, Calvo C, García ML, Beato M, Muñoz C, Pozo F, Casas I. Infecciones virales de las vías respiratorias en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. *An Pediatr (Barc).* 2015;82(4):242-246
30. Bruno C.J., Meerkov M., Capone C., Vega M., Sutton N., Kim M., Wang D., Fuloria M. Crib scores as a tool for assessing risk for the development of pulmonary hypertension in extremely preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Perinatol.* 2015;32:1031–1037.
31. Calvo C, García ML, Casas I, Pérez P. Infecciones respiratorias virales. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica.* Pag 189-204
32. Check J., Gotteiner N., Liu X., Su E., Porta N., Steinhorn R., Mestan K.K. Fetal growth restriction and pulmonary hypertension in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J. Perinatol.* 2013;33:553–557

33. Turcios N, Fink R. Pulmonary manifestation of pediatric diseases: chronic lung disease of infancy. 2009; 1: 1-27.
34. Bassler D, Anker J.V. Inhaled Drugs and Systemic Corticosteroids for Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr Clin N Am* 2017; 64:1355–1367
35. Gonzalez J.A y col Prevención, Diagnóstico y tratamiento de la displasia broncopulmonar en niñas/niños menores de 2 años en el segundo y tercer nivel de atención Evidencias y Recomendaciones: Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS. 2015; 4 -42.
36. Bancalari A. actualización en presentación y patogénesis de la displasia broncopulmonar. *Rev Chil Pediatr.* 2009; 80: 213-224
37. Bancalari E. The newborn lung: neonatology questions and controversies. Philadelphia, PA: Saunders, 2012; 196 – 236.
38. Principi N, Di Pietro G. M, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med* 2018; 16:36.
39. Hwang J.S, Rehan V.K. Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Lung.* 2018;196(2):129-138.
40. Poindexter B.B., Martin C.R. Impact of nutrition on bronchopulmonary dysplasia. *Clin. Perinat.* 2015;42:797–806
41. Tropea K, Christou H. Current pharmacological approaches for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Int J Pediatr.* 2012, doi 10.1155/2012/598606.
42. Committee on Infectious Diseases y comité bronquiolitis directrices. Guía actualizada para la profilaxis con palivizumab entre los lactantes y niños pequeños en el mayor riesgo de hospitalización por infección por el virus respiratorio sincitial. *Pediatric* 2014; 134; 415
43. Pérez S, Rueda E, J. Diego A, Barrio I, Callejón A, Cortell I, Serna O, Domingo X, García M.L, García G y col. Protocolo de seguimiento de los pacientes con displasia broncopulmonar. *An Pediatr (Barc).* 2016;84(1):61.e1---61.e9
44. Zysman-Colman Z., Tremblay G.M., Bandeali S., Landry J.S. Bronchopulmonary dysplasia—trends over three decades. *Pediatr. Child Health.* 2013;18:86–90.
45. Berkelhamer S.K., Farrow K.N. Developmental regulation of antioxidant enzymes and their impact on neonatal lung disease. *Antioxid. Redox Signal.* 2014;21:1837–1848.

46. Ehrenkranz R.A., Das A., Wrage L.A., Poindexter B.B., Higgins R.D., Stoll B.J., Oh W. Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely LBW infants. *Pediatr. Res.* 2011;69:522–529
47. Wemhoner A., Ortner D., Tschirch E., Strasak A., Rudiger M. Nutrition of preterm infants in relation to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulm. Med.* 2011;11:7
48. Jobe A.H. Mechanisms of lung injury and bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Perinatol.* 2016;33:1076–1078.
49. Day C.L., Ryan R.M. Bronchopulmonary dysplasia: Old becomes new again! *Pediatr. Res.* 2016
50. Garcia-Garcia ML, Gonzalez-Carrasco E, Quevedo S, et al. Clinical and Virological Characteristics of Early and Moderate Preterm Infants Readmitted With Viral Respiratory Infections. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34(7): 693-9.
51. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23(1): 74-98.
52. Montgomery S, Bahmanyar S, Brus O, Hussein O, Kosma P, Palme-Kilander C. Respiratory infections in preterm infants and subsequent asthma: a cohort study. *BMJ Open* 2013; 3(10): e004034.
53. Yeo KT, De la Puerta R, Tee NW, Thoon KC, Rajadurai VS, Yung CF. Burden, etiology and risk factors of respiratory virus infections among symptomatic preterm infants in the tropics: a retrospective single-center cohort study. *Clin Infect Dis.* 2018 Oct 30;67(10):1603-1609.
54. Lapcharoensap W., Gage S.C., Kan P., Profit J., Shaw G.M., Gould J.B., Stevenson D.K., O'Brodovich H., Lee H.C. Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort. *JAMA Pediatr.* 2015;169:e143676
55. Stoll B.J., Hansen N.I., Bell E.F., Shankaran S., Laptook A.R., Walsh M.C., Hale E.C., Newman N.S., Schibler K., Carlo W.A., et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the nichd neonatal research network. *Pediatrics.* 2010;126:443–456.
56. Davidovich N., DiPaolo B.C., Lawrence G.G., Chhour P., Yehya N., Margulies S.S. Cyclic stretch-induced oxidative stress increases pulmonary alveolar epithelial permeability. *Am. J. Respir. Cell Mol. Boil.* 2013;49:156–164

57. Latini G., De Felice C., Giannuzzi R., Del Vecchio A. Survival rate and prevalence of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *Early Hum. Dev.* 2013;89:S69–S73
58. Acuña R, Sossa MP, Rodríguez CE. Predictors of hospitalization for acute lower respiratory infections during the first two years of life in a population of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Early Human Development* 127 (2018) 53–57
59. Liese JG, Grill E, Fischer B, et al. Incidence and risk factors of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr* 2003; 162(4): 230-6.
60. Bennett N, BChir MB, Tabarani CM, Bartholoma NM, Wang D, Huang D, Riddell SW, Kiska DL, Hingre R, Rosenberg HF, Domachowske JB. Unrecognized Viral Respiratory Tract Infections in Premature Infants during their Birth Hospitalization: A Prospective Surveillance Study in Two Neonatal Intensive Care Units. *J Pediatr.* Noviembre de 2012; 161 (5): 814-818.
61. Restrepo N, Moreno JY. Prematurez y uso de palivizumab en Prevención de infección grave por Virus sincitial respiratorio. *Rev. Medica sanitas* 17 (3): 150-158, 2014

ANEXOS

ANEXO 1. FICHA DE RECOLECCION

**CARACTERÍSTICA DE LOS PACIENTES CON DISPLASIA
BRONCOPULMONAR Y ANTECEDENTE DE INFECCIÓN RESPIRATORIA
AGUDA DE ETIOLOGÍA VIRAL ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL
DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ EN EL PERIODO COMPENDIDO ENTRE
MAYO DEL 2017 A ABRIL DEL 2018**

No: _____ RM: _____ Fecha de nacimiento: _____ Edad: _____

Masculino _____ Femenino _____. Edad gestacional (sem) _____

Peso al nacer (gr) _____ Días de oxígeno suplementario: _____

Asma/atopia familiar: _____ Exposición a tabaquismo _____, Zoonosis: _____

Clasificación DBP: Leve _____ Moderada: _____ Severa _____

Corticoides inhalados: _____, Diurético: _____,

Salbutamol _____, Vitaminas ACD y E: _____

VIRUS AISLADO	FECHA	ESTACION	EDAD
VSR tipo A			
VSR tipo B			
Rhinovirus			
Influenza tipo A			
Influenza tipo B			
Parainfluenza 1			
Parainfluenza 2			
Parainfluenza 3			
Parainfluenza 4			
Bocavirus			
Adenovirus			
Metapneumovirus			
Coronavirus			
Enterovirus			

ANEXO 2. TABLAS

Tabla 1. Características generales de los pacientes con displasia broncopulmonar e infección respiratoria viral

CARACTERÍSTICAS	N (%)
Edad gestacional (semanas)	
<28	14 (32.55)
28-32	13 (30.23)
33-36	12 (27.90)
>36	4 (9.30)
Sexo	
Femenino	15 (34.88)
Masculino	28 (65.11)
Peso al nacer (gramos)	
<750	3 (6.98)
750 – 999	13 (30.23)
1000- 2500	21 (48.84)
>2500	6 (13.95)
Clasificación de la displasia broncopulmonar	
Leve	4 (9.30)
Moderada	26 (60.46)
Severa	13 (30.23)
Oxigenación (días)	
<90 días	12 (27.90)
>90 días	31 (72.09)
Factores de riesgo agravantes	
Historia de atopia/asma familiar	4 (10.81)
Exposición a tabaquismo pasivo	20 (46.51)
Exposición a zoonosis	20 (46.51)
Medicamentos	
Corticoides inhalados	42 (97.67)
Broncodilatador inhalado	15 (34.88)
Diuréticos	29 (67.44)
Vitaminas antioxidantes	33 (76.74)

Tabla 2. Edad del aislamiento viral en los pacientes con displasia broncopulmonar

VIRUS Y EDAD DE LA INFECCIÓN	N (%)
Edad del aislamiento viral (meses)	
1 – 12	26 (60.46)
13 – 24	7 (16.27)
25- 36	4 (9.30)
37 – 48	1 (2.32)
48 – 60	5 (11,62)
Aislamiento viral en los primeros 12 meses de edad	

0 – 3	4 (15.38)
4 – 6	10 (38.46)
7 – 9	10 (38.46)
9 – 12	2 (7.69)

Tabla 3. Tipo de virus aislado en pacientes con displasia broncopulmonar

VIRUS AISLADO	N (%)
Virus sincitial respiratorio tipo A	7 (16.27)
Virus sincitial respiratorio tipo B	7 (16.27)
Virus sincitial respiratorio tipo A y tipo B	2 (4.65)
Virus sincitial respiratorio tipo A e Influenza tipo A	2 (4.65)
Virus sincitial respiratorio tipo A y Rinovirus	1 (2.32)
Virus sincitial respiratorio tipo A y Metapneumovirus	1 (2.32)
Rinovirus	4 (9.30)
Influenza tipo A	2 (4.65)
Influenza tipo B	2 (4.65)
Metapneumovirus	2 (4.65)
Parainfluenza tipo 1	1 (2.32)
Parainfluenza tipo 3	1 (2.32)
Coronavirus	1 (2.32)
Bocavirus y Coronavirus	1 (2.32)
Bocavirus y Rinovirus	1 (2.32)
Adenovirus y Rinovirus	1 (2.32)
Otros (3 0 mas virus aislado)	7 (16.27)

Tabla 4. Virus y displasia broncopulmonar según la estacionalidad del año

VIRUS Y ESTACIONES	N (%)
Estaciones del año	
Primavera	4 (9.30)
Verano	3 (6.97)
Otoño	5 (11.62)
Invierno	31 (69.76)
Virus aislado en invierno	
Virus sincitial respiratorio tipo A	12 (38.70)
Virus sincitial respiratorio tipo B	9 (29.03)
Influenza tipo A	6 (19.35)
Metapneumovirus	3 (9.67)
Coronavirus	3 (9.67)
Bocavirus	3 (9.67)
Influenza tipo B	2 (6.45)
Parainfluenza tipo 3	2 (6.45)
Parainfluenza tipo 1	1 (3.22)
Enterovirus	1 (3.22)
Adenovirus	1 (3.22)

ANEXO 3. GRAFICAS

Grafico 1. Edad gestacional (semanas) en los pacientes con DBP e infección respiratoria viral

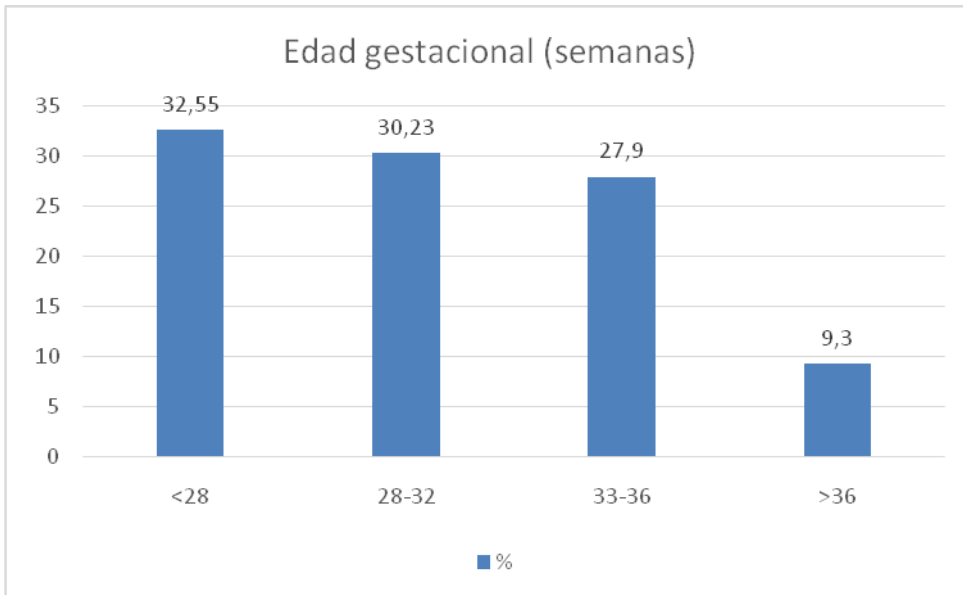


Grafico 2. Sexo en los pacientes con DBP e infección respiratoria viral

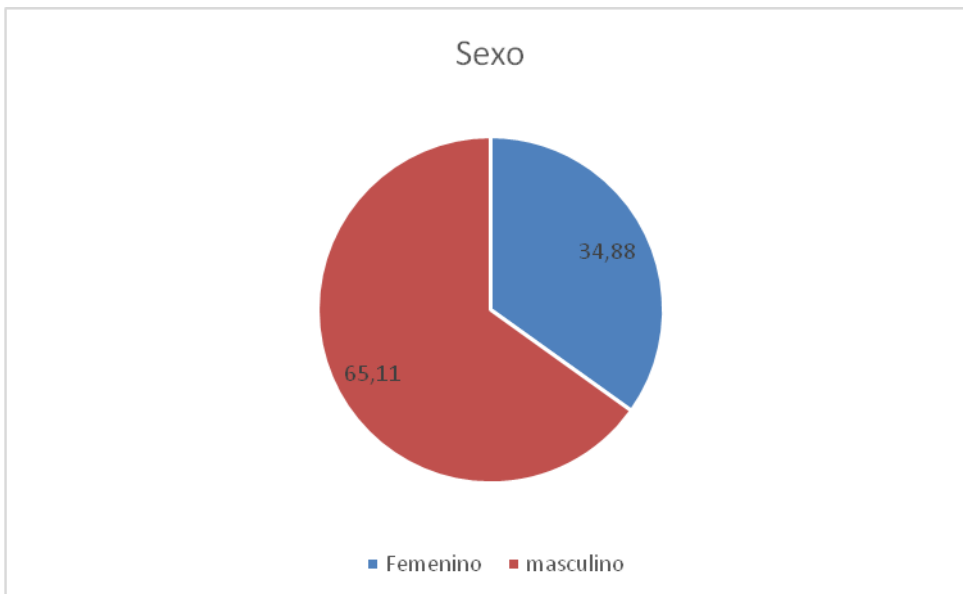


Gráfico 3. Peso al nacer en los pacientes con DBP e infección respiratoria viral

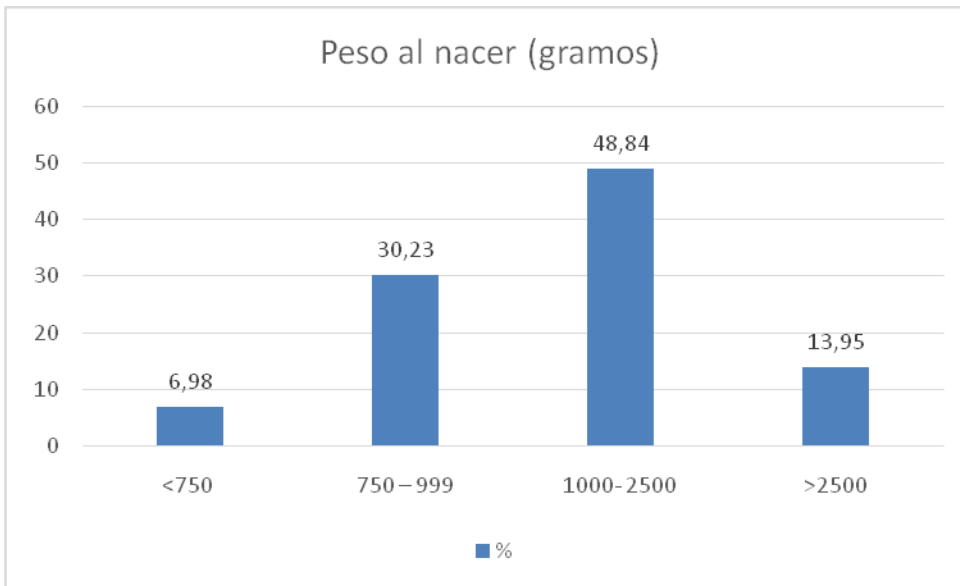


Gráfico 4. Clasificación de la DBP según la gravedad e infección respiratoria viral

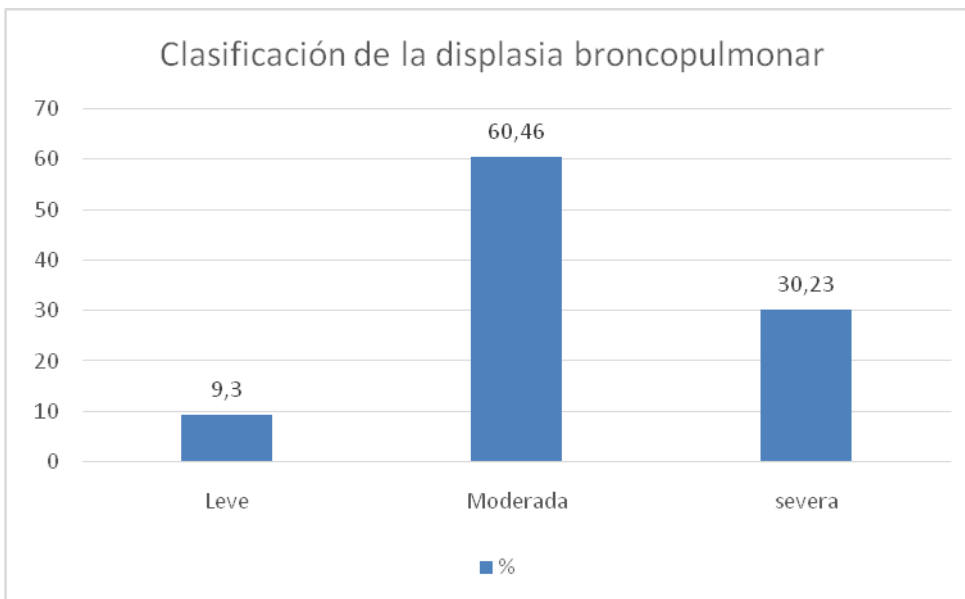


Grafico 5. Días de oxigenación suplementaria en pacientes con DBP e infección respiratoria viral (%)

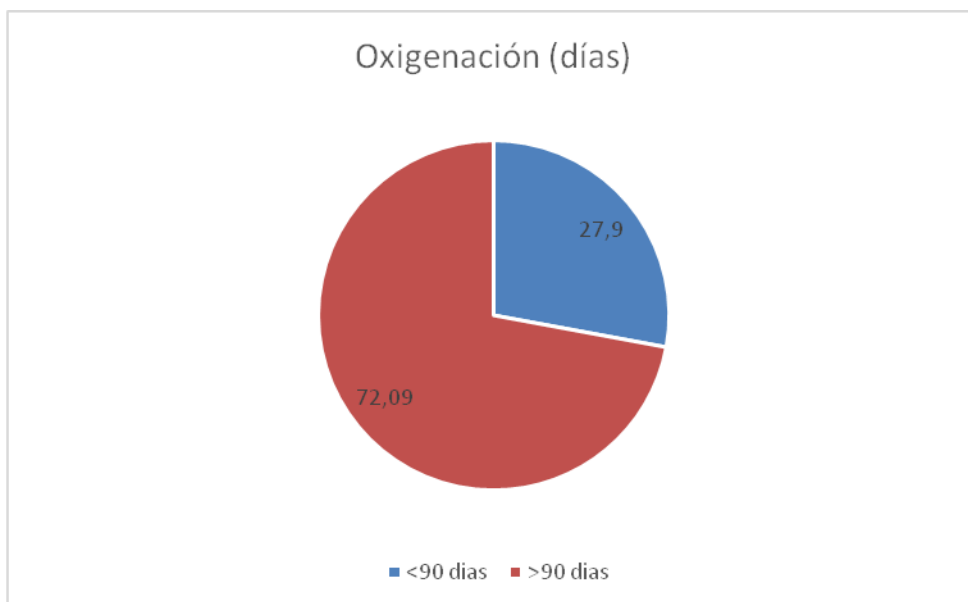


Grafico 6. Factores de riesgos agravantes en pacientes con DBP e infección respiratoria viral

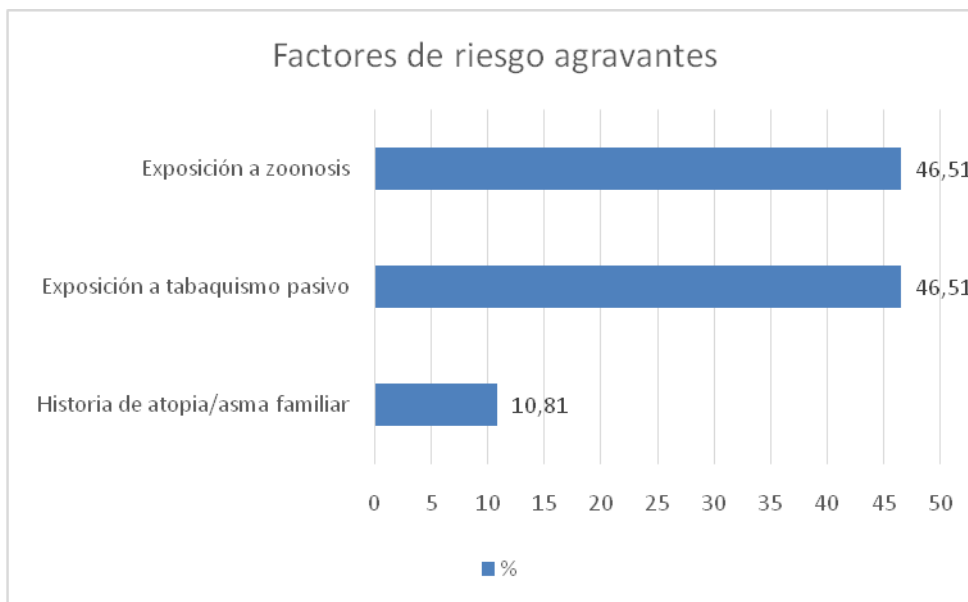


Grafico 7. Medicamentos recibidos en los pacientes con DBP e infección respiratoria viral

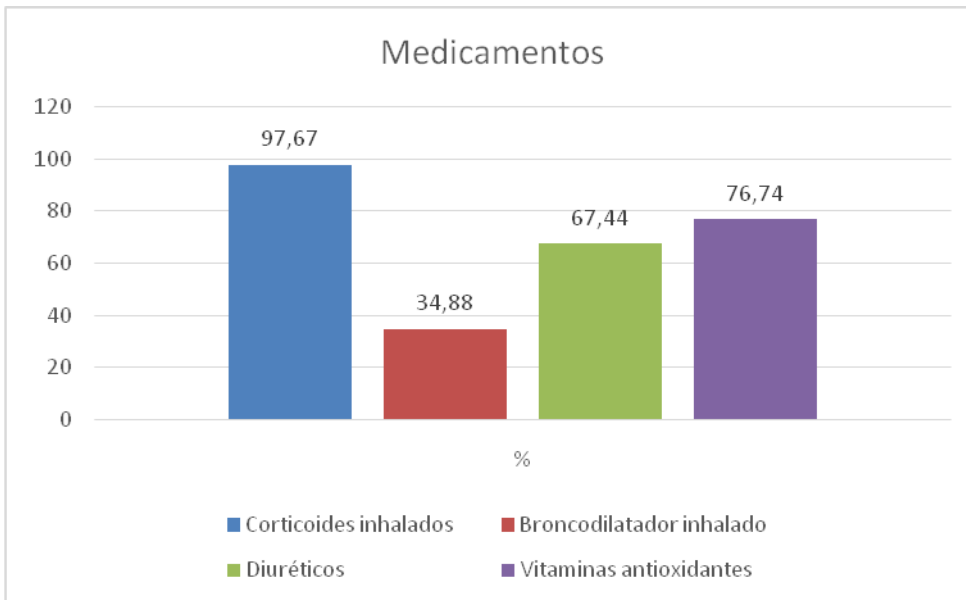


Grafico 8. Edad en que se aisló el virus respiratorio en pacientes con DBP

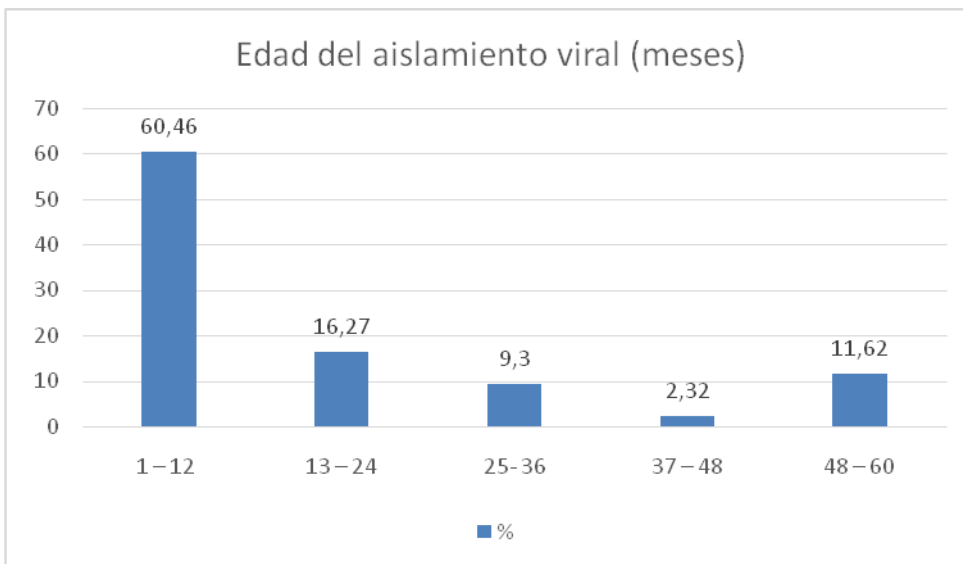


Grafico 9. Aislamiento viral en los primeros 12 meses de edad en pacientes con DBP

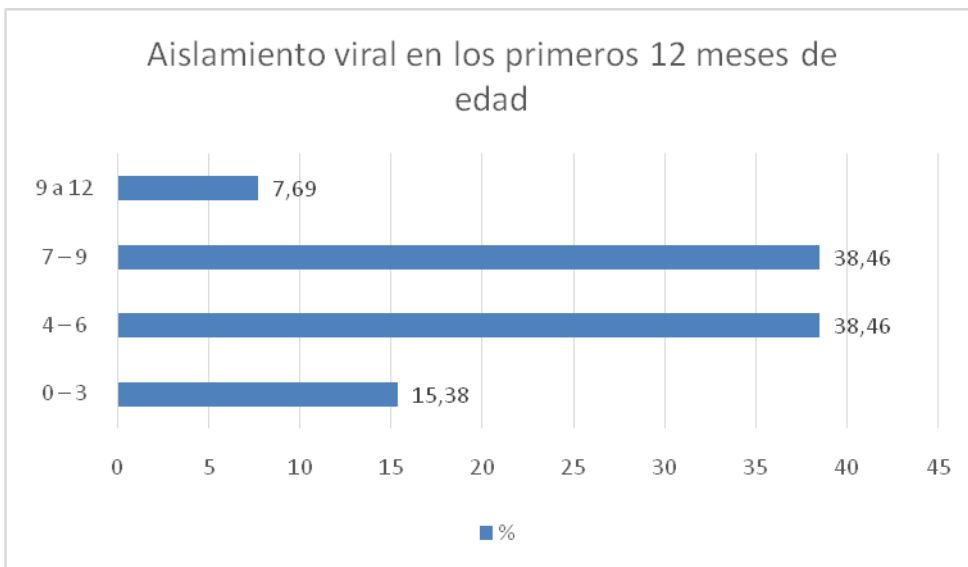


Grafico 10. Tipo de virus aislado en pacientes con displasia broncopulmonar

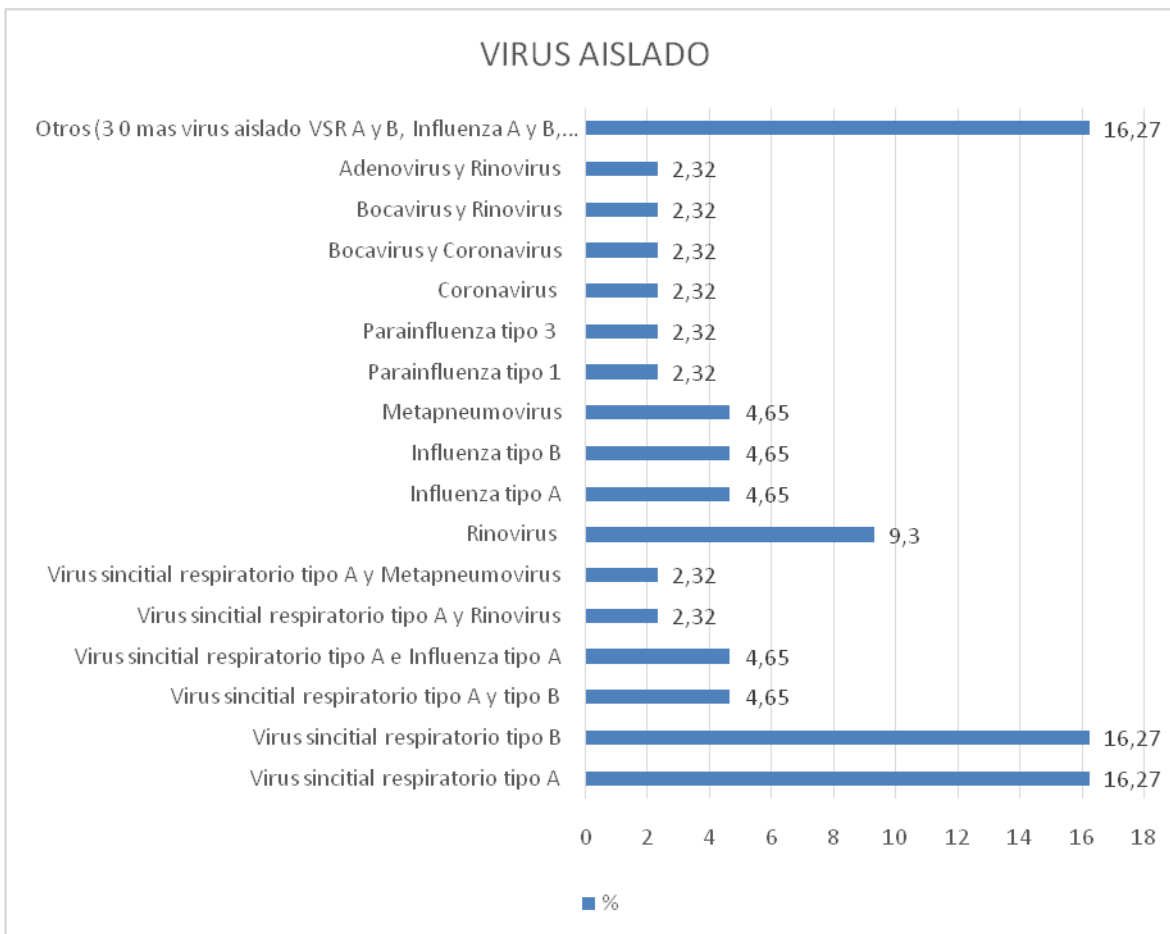


Grafico 11. Aislamiento viral según las estaciones del año en pacientes con DBP



Grafico 12. Tipo de virus aislado durante la estación de invierno en pacientes con DBP

