

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES Y DESCRIPCIÓN  
GENÓMICA DE VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO EN LA TEMPORADA  
INVERNAL 2023- 2024”**

**Por**

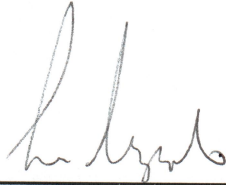
**DR. (A) CRISTINA LILIANA HERNANDEZ BALBOA**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGIA**

**DICIEMBRE 2024**

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES Y DESCRIPCIÓN  
GENÓMICA DE VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO EN LA TEMPORADA  
INVERNAL 2023- 2024”**

**Aprobación de la tesis:**



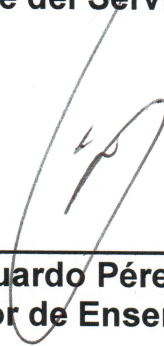
---

**Dra. Laura Marina Nuzzolo Shihadeh  
Director de la tesis**



---

**Dr. med. Adrián Camacho Ortiz  
Co-director de Tesis/ Jefe del Servicio de Infectología**



---

**Dr. med. Eduardo Pérez Alba  
Coordinador de Enseñanza**



---

**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez  
Subdirector de Estudios de Posgrado**

## DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A mis padres, quienes sin su apoyo esta idea no hubiera sido posible.

A mi compañero de vida quien día tras día me recordaba la razón por la cual elegí seguir este camino.

A toda mi familia, quien siempre me esperaba con los brazos abiertos a pesar de mi ausencia y tiempo sacrificado.

A mis profesores, por su paciencia y guía.

A mis compañeros por su empatía, enseñanzas y amistad.

# TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN . . . . .	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN . . . . .	2
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS . . . . .	12
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS . . . . .	13
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS . . . . .	14
Capítulo VI	
6. RESULTADOS. . . . .	17
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN . . . . .	26
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN . . . . .	29

Capítulo IX

9. BIBLIOGRAFÍA ..... 30

## INDICE DE TABLAS, GRÁFICOS E IMÁGENES

### Tablas.

1. Características demográficas de los pacientes .....	18
2. Descripción de co-morbilidades población adulta.....	19
3. Resultados de la población adulta.....	21
4. Descripción de co-morbilidades población pediátrica.....	21
5. Resultados de la población pediátrica.....	22
6. Comparación entre los resultados de la población pediátrica y la población adulta.....	23
7. Relación de muestras seleccionadas para secuenciación genómica.....	24

### Figuras.

1. Selección de muestras para secuenciación.....	17
2. Selección de pacientes para recopilación de datos clínicos. ....	17
3. Árbol filogenético.....	25

## LISTA DE ABREVIATURAS

**ADNc:** ADN complementario

**ARN:** Ácido ribonucleico

**EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

**FDA:** Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

**RT-PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa

**UCI:** Unidad de cuidados intensivos

**VSR:** Virus sincitial respiratorio

**VMNI:** Ventilación mecánica no invasiva

**VMI:** Ventilación mecánica invasiva

## CAPITULO I

### RESUMEN

El virus sincitial respiratorio (VSR) es el principal patógeno causante de infecciones del tracto respiratorio inferior entre los niños menores de 2 años y adultos mayores de 60 años. Es comparación con otras causas de neumonía viral en adultos se ha asociado con un mayor riesgo de admisión a UCI, ventilación mecánica y mortalidad a 30 días. Se divide en 2 subtipos: A y B, los cuales circulan y varían de acuerdo con la estación, clima, etc. A pesar del reconocimiento global del VSR como causante de enfermedad respiratoria, la información disponible epidemiológica sobre su distribución en México y América Latina entre adultos es limitada. El presente estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, incluyó pacientes de todas las edades con RT-PCT positiva para VSR en la temporada invernal 2023-2024. La tasa de incidencia de infección en la población hospitalizada por VSR durante la temporada invernal fue de: 1505 casos por cada 100,000 habitantes. La comorbilidad más frecuente en adultos fueron hipertensión y diabetes, hasta una tercera parte de los adultos eran mayores de 65 años y presentaron una mortalidad del 24%. El 96% de los pacientes pediátricos curso con estancia hospitalaria y una mortalidad del 6%. De 142 muestras positivas, el serotipo predominante en nuestra comunidad correspondió al serotipo A. Esta es la primera secuenciación completa de VSR realizado por mexicanos en un laboratorio mexicano, las cuales corresponden al clado A.D.1. concordando con linajes provenientes del sur de Estados Unidos.



## CAPITULO II

### INTRODUCCION

El virus sincitial respiratorio (VSR), es un virus envuelto pleomórfico de cadena simple de ARN en sentido negativo perteneciente a la familia de los *Paramixovirus* (1) que cuenta con un genoma de 15.2 kb compuesta por 10 genes. Es el principal patógeno que causa infección del tracto respiratorio inferior entre los niños menores de 2 años (2).

Se clasifica en dos grupos antigénicos (A y B), cada uno de los cuales contiene subgrupos distintos basados en diferencias antigénicas y en su secuencia genómica, especialmente en la glicoproteína G (3). Existen 13 genotipos identificados para VSR-A, y al menos 37 genotipos para VSR-B en el mundo, con predominio del genotipo NA1 de VSR-A (76,30%) y del genotipo BA de VSR-B (70,65%) como los más frecuentes (4). Diferentes genotipos pueden co-circular durante la temporada epidémica, y la predominancia de uno sobre otro varía dependiendo del año y la localización geográfica(3).

De las 11 proteínas que codifica su ARN, las glicoproteínas de superficie transmembrana G (acoplamiento), F (fusión) y SH (viroporina propuesta) son las más importantes para la infectividad. Tanto la proteína F como la proteína G son antígenos que producen inmunidad protectora, y son importantes en las fases iniciales de la infección como objetivos para la neutralización mediada por anticuerpos(5).

Además de su rol en la entrada del virus, las proteínas F y G juegan papeles críticos en la evasión inmune como blancos para la respuesta inmune humoral, incluyendo la neutralización de anticuerpos que bloquean la unión con el receptor, para ayudar a eludir esta respuesta. Además, la proteína G se encuentra fuertemente glicosilada lo cual enmascara posibles epítomos proteicos y se elimina de manera soluble para neutralizar y reducir títulos de anticuerpos (5,6).

El VSR tiene una estacionalidad epidémica similar a la de los virus de la influenza, con un aumento de casos durante el invierno en climas templados y durante la temporada de monzones en climas tropicales y subtropicales(7).

Por otro lado, de acuerdo con una revisión sistemática reciente, se determinó que el costo aproximado relacionado a las hospitalizaciones en la población adulta en Estados Unidos es de \$1,300 millones y de \$1,500 a \$4,000 millones para los adultos de  $\geq 60$  años(8).

## **Epidemiología**

Se estima una tasa de incidencia anual de infección respiratoria aguda por VSR en adultos de 37,6 por 1000 personas por año en los países industrializados, una

tasa de incidencia estacional de 28,4 por 1000 personas por temporada y una fatalidad intrahospitalaria del 11.7% (9).

A pesar de la reconocida importancia del VSR como causa de enfermedad respiratoria, la información sobre la epidemiología de este virus en América Latina, particularmente entre adultos, es limitada(10). En México se ha estimado una prevalencia general del 7.6%, con la incidencia más elevada entre en lactantes entre 6 a 11 meses(11). La mortalidad atribuible al VSR en adultos mayores de 65 años en Estados Unidos se ha estimado entre 6 000 a 10 000 anuales(12).

En comparación con la población infantil, los títulos virales en las secreciones respiratorias de los adultos son más bajos y tienen una duración de eliminación viral más corta, lo que aumenta la dificultad en su identificación(13).

En un metaanálisis del 2019, donde se evaluaron 18 estudios de países de América Latina, se encontró un porcentaje de detección de infección por VSR que oscilaba entre 0 y 77% con una prevalencia del 41.5% en lactantes y de 12,6% en personas mayores de 60 años. En 2.9 - 13.5% se describió desarrollo de neumonía. En Chile se reportó que el 91,7% y el 31,3% de los pacientes adultos con neumonía adquirida en la comunidad relacionada por VSR requirieron hospitalización e ingreso a UCI respectivamente. En Guatemala, el 19,6% de los pacientes con infección por VSR requirió ingreso a UCI, ventilación mecánica o fallecieron, con el porcentaje más elevado en  $\geq 65$  años (26,3%) (10).

Además, en un estudio prospectivo multicéntrico en niños y adultos publicado en 2016 en México, se recabaron datos de cuatro temporadas, detectando un total de 570 pacientes, donde el grupo de edad más afectado fue el de 0 a 5 años (66,84%), mientras que el 30% ocurrió en adultos. Un mayor número de casos se detectaron durante octubre y diciembre con un subtipo predominante de VSR-A. En la población infantil, la coinfección de otro patógeno respiratorio y malformaciones cardiovasculares se relacionaron con ingreso a la UCI. En adultos, hubo una asociación significativa entre el riesgo de hospitalización con factores como la edad del paciente, sexo masculino, la presencia de cualquier afección subyacente y asma (14).

### **Manifestaciones clínicas**

La afectación provocada a nivel del tracto respiratorio inferior en infantes ha sido ampliamente descrita, pero también ha sido identificado como una causa viral emergente de neumonía severa en adultos. Aunque la mayoría de los pacientes experimentan síntomas de leves a moderados, existen diversos factores de riesgo para la progresión de la enfermedad a neumonía como trisomía 21, inmunidad comprometida, enfermedad pulmonar subyacente o enfermedades cardíacas, inmunosenescencia, fragilidad, o vivir en un centro de atención (15).

Así mismo, tos, fiebre y disnea son los síntomas más comunes, por lo que el patrón clínico es indistinguible de muchos otros patógenos. El VSR tiene un

tropismo específico por las células epiteliales de las vías respiratorias pequeñas, lo que resulta en edema e inflamación provocando obstrucción de la vía aérea aunado a la producción de leucotrienos e IgE derivando en broncoespasmo (16).

### **Relación de la Infección por VSR con otros virus respiratorios.**

Al compararla con otras causas de neumonía viral, la infección por VSR se asocia con un mayor riesgo de admisión a UCI, ventilación mecánica y mortalidad a 30 días(17). Coussement *et al.*, reportaron en un estudio realizado en 17 UCIs en hospitales europeos donde compararon las características y los desenlaces de pacientes adultos con infección por VSR contra Influenza, que los pacientes con diagnóstico de neumonía por VSR presentaron más comorbilidades, condiciones de inmunocompromiso y una mortalidad intrahospitalaria del 23.9%, muy similar a las muertes atribuidas a infección por virus de Influenza (18).

En cuanto a las manifestaciones clínicas de acuerdo con el genotipo viral, las cargas virales de VSR-A tienden a ser más elevadas que las del serotipo VSR-B por aproximadamente 1 logaritmo (19). Se realizó recientemente un análisis de 160 muestras de hisopados nasales congelados, recolectados en Nueva York entre 1977 y 1998, con el objetivo de secuenciar el genoma completo del virus sincitial respiratorio (RSV) y evaluar la asociación entre el genotipo viral y la gravedad de la enfermedad. Los resultados indicaron que el clado GA1 se asociaba con cuadros graves, mientras que el clado GB1 se vinculaba con una

enfermedad más leve. Además, se identificó que las variaciones en los genes G y M2-2 estaban relacionadas con la severidad de la enfermedad (20).

Por otra parte, debido a la pandemia del SARS-CoV-2 en 2020 la circulación del VSR se redujo de manera importante. Durante la temporada de invierno 2022-2023 se registró una elevación temprana en la frecuencia de las infecciones esperadas por VSR, por lo que se sospechó de diversas causas como una disminución de la inmunidad poblacional o la aparición de nuevos genotipos de VSR (21).

En México, se realizó un estudio comparativo donde se evaluaron las características clínicas y los desenlaces de lactantes hospitalizados con infección por VSR contra las hospitalizaciones entre 2009 y 2015, sin embargo, no se encontraron diferencias clínicas y epidemiológicas significativas entre los niños ingresados durante este aumento pospandémico del VSR lo que sugiere que este aumento de las hospitalizaciones no se trataba de cepas con mayor virulencia, sin embargo, en este estudio no se realizó el análisis genómico de dichas cepas (22).

## **Tratamiento**

Actualmente sólo existen dos medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento del VSR: ribavirina y palivizumab. La ribavirina es un inhibidor de

nucleósidos con amplia eficacia antiviral contra el VSR, el virus de la hepatitis C, el virus Lassa y otros(23).

El anticuerpo monoclonal palivizumab, que actúa contra la proteína de fusión (F) del VSR, demostró en el ensayo clínico IMPact, que su uso como profilaxis redujo la tasa de hospitalización por VSR al 5,8% (reducción relativa del 55%) en comparación con el grupo placebo, con una mayor eficacia en lactantes prematuros sin displasia broncopulmonar (RR 78 % en hospitalizaciones por VSR) que en los lactantes con displasia broncopulmonar (RR 39 %) (24,25).

Desde agosto de 2023, se aprobó el uso de nirsevimab, un anticuerpo monoclonal para inmunización pasiva, en bebés <8 meses que nacieron durante la temporada de VSR, y para niños de 8 a 19 meses con riesgo mayor de enfermedad grave por VSR(25). El Ziresovir, un inhibidor selectivo de la proteína F del VSR, demostró en un estudio multicéntrico de fase III, doble ciego, controlado, una reducción significativa de los signos y síntomas de bronquiolitis en niños de 1 a 24 meses hospitalizados por infección por VSR (diferencia, -0,8 puntos [IC del 95 %, -1,3 a -0,3]; P = 0,002)(26) .

### **Desarrollo de Vacunas**

En mayo de 2023, la FDA aprobó las primeras vacunas contra el VSR: Arexvy® y Abrysvo®, ambas basadas en la proteína F de fusión del virus. Arexvy® aprobada para personas de 60 años o más cuenta con una eficacia contra enfermedad del

tracto respiratorio inferior relacionada del 82,6% (27). Por otro lado, Abrysvo® cuenta con una efectividad contra enfermedad leve del tracto respiratorio inferior del 66,7%, y contra la enfermedad grave del 85,7% (28). Un estudio clínico evaluó la eficacia de Abrysvo® para prevenir enfermedad del tracto respiratorio inferior (ETRI) grave causada por el VSR en bebés nacidos de personas que fueron vacunadas durante el embarazo, Abrysvo® redujo el riesgo de ETRI grave en un 81,8% dentro de los 90 días posteriores al nacimiento y en un 69,4% dentro de los 180 días posteriores al nacimiento en comparación con el placebo (29); por lo que desde agosto de 2023 se aprobó su administración en embarazadas que se encuentren cursando la semana 32 y 36 de embarazo para la prevención de enfermedad grave por VSR en bebés desde el nacimiento.

### **Métodos diagnósticos.**

El VSR puede ser detectado a través de serología, cultivo celular, detección de antígenos y pruebas de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). Las pruebas con anticuerpos fluorescentes directos, aunque contaban con buena disponibilidad y resultados en dos horas, presentan una sensibilidad baja (23-74%). El cultivo celular ha caído en desuso debido al largo tiempo de diagnóstico, costos y su baja sensibilidad en comparación con la serología y PCR(30).

Los ensayos de detección directa de antígenos generalmente están disponibles en tres formatos: pruebas inmunocromatográficas, inmunoensayos enzimáticos



e inmunoensayos ópticos y la mayoría están dirigidos a la glicoproteína F y a las proteínas de la nucleocápside del VSR. La sensibilidad va del 74 al 87 % y la especificidad hasta del 98.7%(31). La RT-PCR es el estándar de oro para la detección de enfermedades respiratorias por VSR con una sensibilidad (84-100%) y especificidad (97.7-100%) (30).

Debido a la reciente pandemia por SARS-CoV-2, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el uso de kits de diagnóstico molecular para la detección simultánea del SARS-CoV-2, influenza A/B y VSR, estos son producidos por Seegene (Allplex™), KogeneBiotech (PowerChek™) y SD BioSensor (STANDARD™). En ellos se ha comprobado un porcentaje de concordancia positivo superior al 92 % y un porcentaje de concordancia negativo y un valor kappa  $\geq 0,95$  en la detección de SARS-CoV-2 y gripe A/B, Allplex® con una detección para VSR con mayor sensibilidad que AdvanSure™ (LG Life Sciences) (32)

### ***Secuenciación genómica***

La secuenciación del genoma viral es una herramienta de vigilancia global esencial para comprender la evolución y epidemiología del VSR y proporcionar información sobre el tratamiento con anticuerpos y la sensibilidad a los medicamentos antivirales, así como la eficacia de la vacunación(20). Las mutaciones adquiridas durante la evolución pueden conducir a cambios en la

biología del virus, como la infectividad, la antigenicidad, la resistencia a los medicamentos y virulencia.

Los dos grupos antigénicos del VSR (VSR-A y VSR-B) se diferenciaron en 1985 gracias al uso de anticuerpos monoclonales y sondas complementarias de ácido desoxirribonucleico (ADNc)(33) . Posteriormente, la secuenciación permitió una caracterización más profunda de la diversidad del VSR, como el conocimiento de las tasas evolutivas (mutagénesis durante la replicación viral) las cuales difieren entre sí, VSR-A con una tasa de  $1,48 \times 10^{-3}$  sustituciones/sitio/año en comparación con VSR-B con  $1,92 \times 10^{-3}$  sustituciones/ sitio/año(34) . Estas tasas de sustitución ocurren en mayor medida en la glicoproteína de unión (G), la cual está sujeta a una presión evolutiva importante puesto que es el objetivo principal de toda la respuesta inmune humoral, esta es la razón por la que la mayoría de los estudios de genotipo del VSR se basan en la secuenciación dirigida a la glicoproteína G.

En estudios de epidemiología molecular, la vigilancia del VSR se centra en la secuenciación de la segunda región variable C-terminal del gen G. Las duplicaciones en el gen G 72-nt (24-aa) del subtipo A fueron detectadas en Ontario en 2010 y fueron denominadas ON1. En 2024 se propuso un cambio en la nomenclatura de este linaje, en el cual todos los clados que contengan esta duplicación 72-nt se agruparan como genotipo A.D (previamente ON1) (36).

## **CAPITULO III**

### **HIPÓTESIS**

#### **1. HIPÓTESIS ALTERNATIVA**

Existe correlación entre el genotipo del VSR con los factores y el desenlace clínicos de las infecciones.

#### **2. HIPÓTESIS NULA**

No existe correlación entre el genotipo del VSR con los factores y el desenlace clínicos de las infecciones.

## **CAPITULO IV**

### **OBJETIVOS**

#### **1. Objetivo primario:**

Describir las características clínicas y genómicas de las infecciones causadas por el Virus Sincitial Respiratorio en pacientes atendidos en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en la temporada invernal 2023-2024.

#### **2. Objetivos secundarios:**

- Determinar los factores asociados a la hospitalización o manejo ambulatorio de los pacientes con diagnóstico de infección por Virus Sincitial Respiratorio.
- Conocer la mortalidad asociada a la infección por Virus Sincitial Respiratorio.
- Conocer las características genómicas del Virus Sincitial Respiratorio en los pacientes atendidos en el Hospital “Dr. José Eleuterio González” en la temporada invernal 2023-2024
- Identificar las características genómicas del Virus Sincitial Respiratorio que infecta a población pediátrica y adulta

## **CAPITULO V**

### **MATERIAL Y METODOS**

Estudio analítico, descriptivo y observacional en el que se incluyeron los pacientes que hayan sido diagnosticados con infección por Virus Sincitial Respiratorio por medio de PCR- RT en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en la temporada invernal 2023-2024.

#### **DISEÑO**

Se incluyeron todas las muestras (disociadas de identificación) que presentaron un resultado positivo a la presencia del VSR determinado por el método de RT-PCR Allplex™ (SARS-CoV-2/FluA/FluB/RSV Assay) durante la temporada invernal 2023-2024 (1 de octubre- 31 de marzo).

#### **POBLACIÓN DE ESTUDIO:**

Todos los pacientes que acudieron al Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” durante la temporada invernal 2023-2024 con sospecha de infección viral respiratoria y que fueron analizados con una prueba para el diagnóstico de SARS CoV-2, Influenza y VSR por medio de RT-PCR en el laboratorio del Servicio de Infectología; las muestras de material genético seleccionadas para este protocolo se almacenaron bajo congelación a -80°C en el Laboratorio del

Servicio de Infectología hasta su procesamiento. Para este trabajo, se seleccionaron solo las muestras de material genético (disociadas de identificación) que presentaron resultado positivo para el VSR que fueron obtenidas durante los meses de octubre del 2023 hasta marzo del 2024.

## **SECUENCIACIÓN DEL GENOMA VIRAL DEL VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO.**

La secuenciación del genoma viral se realizó en las instalaciones del Centro de Investigación e Innovación en Virología Médica de la Facultad de Medicina. Las muestras fueron procesadas mediante PCR cuantitativa para detectar ADN viral, y una vez obtenido y purificado, se utilizaron 700 ng de ADN para la preparación de la librería utilizando el kit de secuenciación de ligadura V14 (OXFORD Nanopore Technologies®) por duplicado siguiendo las instrucciones del proveedor. Se realizó una RT-PCR multiplex para amplificar el genoma viral del VSR mediante cuatro conjuntos de cebadores. Los productos amplificados fueron utilizados para preparar la biblioteca con el estuche de secuenciación LSK-114. La biblioteca preparada fue colocada en una celda de flujo (FLO-MIN106R9.4.1.) para su posterior procesamiento en un dispositivo MinION (Oxford Nanopore Technologies®). Por último, se utilizó una llamada de bases en tiempo real con Dorado v 4.0. Los genomas virales fueron ensamblados utilizando un genoma de referencia de VSR.

## **RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN DEL EXPEDIENTE CLÍNICO Y HOJAS DE RECOPIACIÓN DE DATOS EPIDEMIOLOGICOS.**

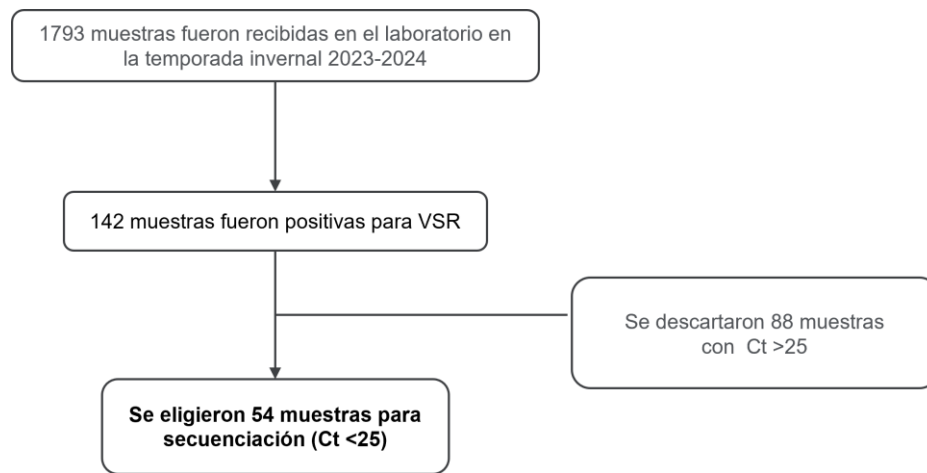
A partir de hojas de registro de datos epidemiológicos realizadas al momento de la toma de la muestra, así como de expedientes clínicos, se recolectó la siguiente información: edad, sexo, lugar de residencia, condiciones médicas de alto riesgo, síntomas, uso de medicamentos antivirales previa a la consulta, coinfecciones al momento del diagnóstico, requerimiento de hospitalización, ingreso a UCI, ventilación mecánica invasiva y mortalidad. Esto se introdujo en una hoja de base de datos sin contener el nombre o datos identificadores de los pacientes. Solo personal autorizado que participa en el estudio tuvo acceso a los datos recopilados de los pacientes y no se utilizaron datos sensibles ni de reconocimiento de los pacientes.

## CAPITULO VI

### RESULTADOS

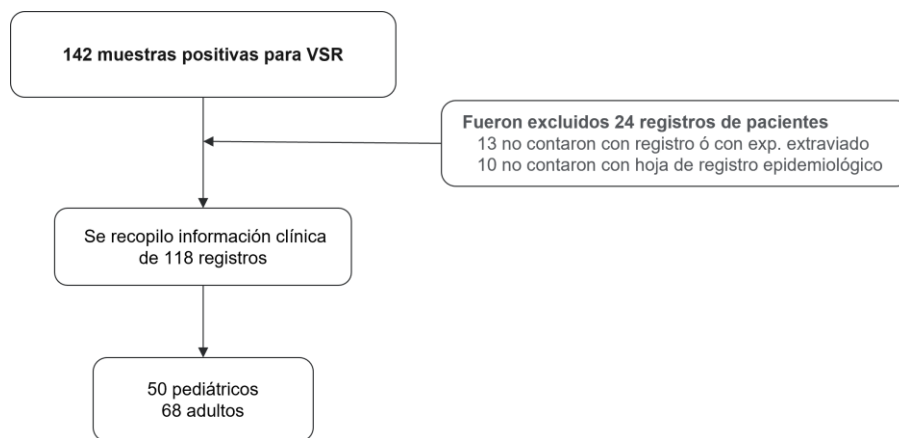
Durante la temporada invernal octubre 2023- marzo 2024, fueron evaluados un total de 1793 pacientes con síntomas respiratorios (*Fig. 1*), de los cuales 142 tuvieron muestras con RT-PCR positiva para infección por VSR.

Figura 1. Selección de muestras para secuenciación



*Ct: cycle threshold*

Figura 2. Selección de pacientes para recopilación de datos clínicos.





De estos pacientes se recopiló información clínica de 118 pacientes (*Fig. 2*), debido a que no se contó con registro epidemiológico completo del resto de los pacientes. Se calculó una tasa de incidencia de infección en la población hospitalizada por VSR durante la temporada invernal: 1505 casos por cada 100,000 habitantes.

**Tabla 1. Características demográficas de los pacientes**

	n = 118	%
Edad, años, media		
Pediátricos	50	1.2 (0-14)
Adultos	68	38.93 (17-93)
Género		
Masculino	60	50.8
Femenino	58	49.2
Personal de salud	32	27.12
Duración de signos y síntomas (días)		
	4.06 ( $\pm$ 3.4d)	
Tos	109	92.37
Rinorrea	90	76.27
Disnea	58	49.15
Fiebre	58	49.15
Expectoración	53	44.92
Cefalea	36	30.51
Odinofagia	33	27.97
Mialgias	33	27.97
Tiraje intercostal	23	19.49
Vómito	13	11.02
Diarrea	11	9.32
Conjuntivitis	9	7.63
Cianosis	4	3.39

Un 57 % (n=68) de los correspondían a población adulta mayor de 17 años y el resto 42% (n=50) correspondieron a población pediátrica.

De los pacientes adultos, el 50.08% (n=60) eran pacientes masculinos. Un 27.12% (n=32) eran trabajadores del área de la salud (Tabla 1). Un 60% (41) de los pacientes adultos presentaba al menos una comorbilidad (Tabla 2). Siendo las más frecuentes hipertensiones arterial sistémica en un 26.4% (18), diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular en 16.18% (11) y antecedente de cualquier tipo de inmunosupresión (pacientes oncológicos, uso de esteroides, etc.) en 14.71 % (10). Un 50% (34) requirió hospitalización.

**Tabla 2. Descripción de co-morbilidades población adulta**

	n = 68	%
Co-morbilidades	41	60.29
Hipertensión arterial	18	26.47
Diabetes mellitus tipo 2	11	16.18
Enfermedad Cardiovascular	11	16.18
Inmunosupresión*	10	14.71
Tabaquismo	9	13.24
Enfermedad Renal Crónica	6	8.82
Asma	4	5.88
EPOC	3	4.41
Tuberculosis Pulmonar	2	2.94
Hipotiroidismo	2	2.94
Cirrosis	2	2.94
Trasplante de órgano sólido	2	2.94
Sin co-morbilidades	27	39.7

*Nota: El porcentaje total es mayor al 100% debido a que existían pacientes con más 1 una comorbilidad.*

El 96.9% (32) de los pacientes ambulatorios correspondían a personal de salud (Tabla 3) y reportaron esquema de vacunación contra Influenza en un 51% (17).

Dentro de los pacientes que requirieron hospitalización un 57% (19) correspondieron a mujeres, y contaban con antecedente de vacunación contra influenza en un 41% (14). Un 33% (11) eran pacientes mayores de 65 años.

El 30% (10) tuvieron requerimiento de oxígeno suplementario, 15% (5) requirió ventilación mecánica no invasiva (VMNI) y 15% (5) necesitó ventilación mecánica invasiva (VMI). Se reportó una admisión a UCI del 6% (2) y una mortalidad del 24% (8).

El 27% (9) de los pacientes desarrollaron lesión renal aguda, y se calculó una media de estancia hospitalaria de 7.4 días (IQR 13). (Tabla 3)

En cuanto a la población pediátrica, los pacientes requirieron al menos un día de hospitalización (urgencias, hospitalización general, UCI) en 96% de los casos (48).

**Tabla 3. Resultados de la población adulta**

n=68	Ambulatorio 50% (n=34)	Hospitalizado 50% (n=34)
Género		
Masculino	52% (18)	41% (14)
Femenino	51% (17)	57% (19)
Grupo de edad		
< 65	100% (34)	67.6% (23)
> 65	0	33.3% (11)
Personal de salud	96.9% (32)	0
Vacunación	51.5% (17)	41% (14)
Oximetría al ingreso		
≥ 95	100% (34)	0
< 90	0	66.6% (22)
≤ 85	0	18% (6)
Coinfección		
Influenza	0	3% (1)
SARS-CoV-2	0	0
Neumonía bacteriana	0	0
Tratamiento/resultado		
Admisión UCI	0	6.06% (2)
Mortalidad	0	24.2% (8)

**Tabla 4. Descripción de co-morbilidades población pediátrica**

	n = 50	%
Sin co-morbilidades	39	78.00
Co -morbilidades	11	22.00
Madre con diabetes gest.	3	27.27
Inmunosupresión	3	27.27
Enfermedad Cardiovascular	3	27.27
Displasia broncopulmonar	2	18.00
Prematuros	2	18.00
Hipertensión	1	9.09
Rinitis alérgica	1	9.09
ASMA	1	9.09
Tuberculosis Pulmonar	1	9.09

Dentro de los pacientes hospitalizados 56% fueron masculinos (Tabla 5). El 87% (42) correspondía a edad entre 0 a 2 años y el resto eran mayores de 2 años. Un

80% (40) de los pacientes pediátricos no presentaba ninguna condición de base (Tabla 4). Un 6% (3) era hijo de madre con diabetes gestacional, 6% (3) presentaba algún tipo de inmunosupresión, 4% (2) contaba con el diagnóstico de displasia broncopulmonar y dos pacientes se reportaron como prematuros. Al momento de su ingreso el 68% (34) contaron con una saturación de O<sub>2</sub> mayor a 95%; mientras que el 18% presentaron saturación por debajo del 90% y 10% (5) < 85%. De los pacientes hospitalizados; dos tuvieron coinfección con influenza tipo A y uno con SARS-COV.2, el 25% (6) de los pacientes presentaron una coinfección con neumonía bacteriana. El 52% (25) de nuestros pacientes contaban con requerimiento de oxígeno suplementario, un 29% (14) requirió VMNI y 22.9% (11) necesitó VMI. Se reportó una admisión a UCI del 36% (18) y una mortalidad del 6.5% (3). El 10.4% (5) de los pacientes desarrollaron lesión renal aguda y tuvieron una media de estancia hospitalaria de 8 días (IQR 13) (Tabla 5).

**Tabla 5. Resultados de la población pediátrica**

<b>n=50</b>	<b>Ambulatorio 4% (n=2)</b>	<b>Hospitalizado 96 % (n =48)</b>
<b>Género</b>		
Masculino	50% (1)	56% (27)
Femenino	50% (1)	43.7% (21)
<b>Grupo de edad</b>		
0 – 2 años	50% (1)	87.5% (42)
> 2 años	50% (1)	12.5% (6)
Vacunación	0	0
<b>Oximetría al ingreso</b>		
≥ 95	100% (2)	68% (34)
< 90	0	18% (9)
≤ 85	0	10% (5)
<b>Coinfección</b>		
Influenza	0	8.3% (2)
SARS-CoV-2	0	4.17% (1)*
N bacteriana	0	25% (6)
<b>Tratamiento/resultado</b>		
Admisión UCI	0	37.5% (18)
Mortalidad	0	6.25% (3)

**Tabla 6. Comparación entre los resultados de la población pediátrica y la población adulta (n=118)**

	<b>Adultos (n=68)</b>	<b>Pediátricos (n=50)</b>	<b>p</b>
Ambulatorio	50% (34)	4% (2)	0.21
Hospitalización	50% (34)	96% (48)	0.21
Días de estancia (Piso/ Urgencias)	7.4 días IQR 13	8 días IQR 11	0.004
Admisión UCI	6.06% (2)	36% (18)	0.67
Requerimiento de O <sub>2</sub>	30% (10)	52% (25)	0.68
Ventilación mecánica invasiva	15% (5)	22.9% (11)	0.62
Ventilación mecánica no invasiva	15% (5)	29% (14)	0.88
Mortalidad	24.2% (8)	6.5% (3)	0.55
Lesión Renal Aguda	27.7(9)	10.4% (5)	0.44
Co morbilidades	60.2% (41)	22% (11)	0.67

### **Secuenciación genómica.**

De las muestras enviadas a genotipificación, se realizó el análisis de 20 muestras, de las cuales 10 fueron muestras de pacientes adultos y 10 de pacientes pediátricos; todas correspondieron al Serotipo A (Tabla 7). Se realizó la secuenciación del genoma completo de 3 muestras, y correspondieron al subtipo A, clados A.D.1 y A.D.1.5. Al realizar el árbol filogenético de las muestras secuenciadas, fueron agrupadas con muestras provenientes de Texas, USA (Figura 3).

**Tabla 7. RELACIÓN DE MUESTRAS SELECCIONADAS PARA SECUENCIACIÓN GENÓMICA**

FOLIO	EDAD	SEXO	FECHA	MÉT. EXTRACCIÓN	PCR VSR	Ct	Subtipo
92552	93	F	20/11/2023	Zybio	DETECTADO	18,62	A
92465	69	M	12/11/2023	Qiagen	DETECTADO	19,70	A
92683	34	M	28/11/2023	Zybio	DETECTADO	19,33	A
92396	27	M	06/11/2023	Zybio	DETECTADO	21,92	A
93048	26	M	21/12/2023	Qiagen	DETECTADO	24,38	A
92694	26	M	29/11/2023	Zybio	DETECTADO	24,64	A
92766	25	F	03/12/2023	Roche	DETECTADO	20,35	A
93557	24	F	30/01/2024	Zybio	DETECTADO	17,54	A
93383	22	F	15/11/2024	Zybio	DETECTADO	18,02	A
93484	19	F	24/01/2024	Zybio	DETECTADO	20,38	A
93602	2	M	03/02/2024	Zybio	DETECTADO	22,13	A
92883	2	F	09/12/2023	Zybio	DETECTADO	23,29	A
92871	0	M	08/12/2023	High pure	DETECTADO	16,26	A
92692	0	M	29/11/2023	Zybio	DETECTADO	18,33	A
93110	0	F	24/12/2023	Zybio	DETECTADO	19,16	A
93041	0	M	19/12/2023	Zybio	DETECTADO	21,81	A
92885	0	F	09/12/2023	Zybio	DETECTADO	22,70	A
92765	0	M	03/12/2023	Zybio	DETECTADO	23,56	A
92688	0	F	29/11/2023	Zybio	DETECTADO	24,82	A
92777	0	F	04/12/2023	Zybio	DETECTADO	21,48	A

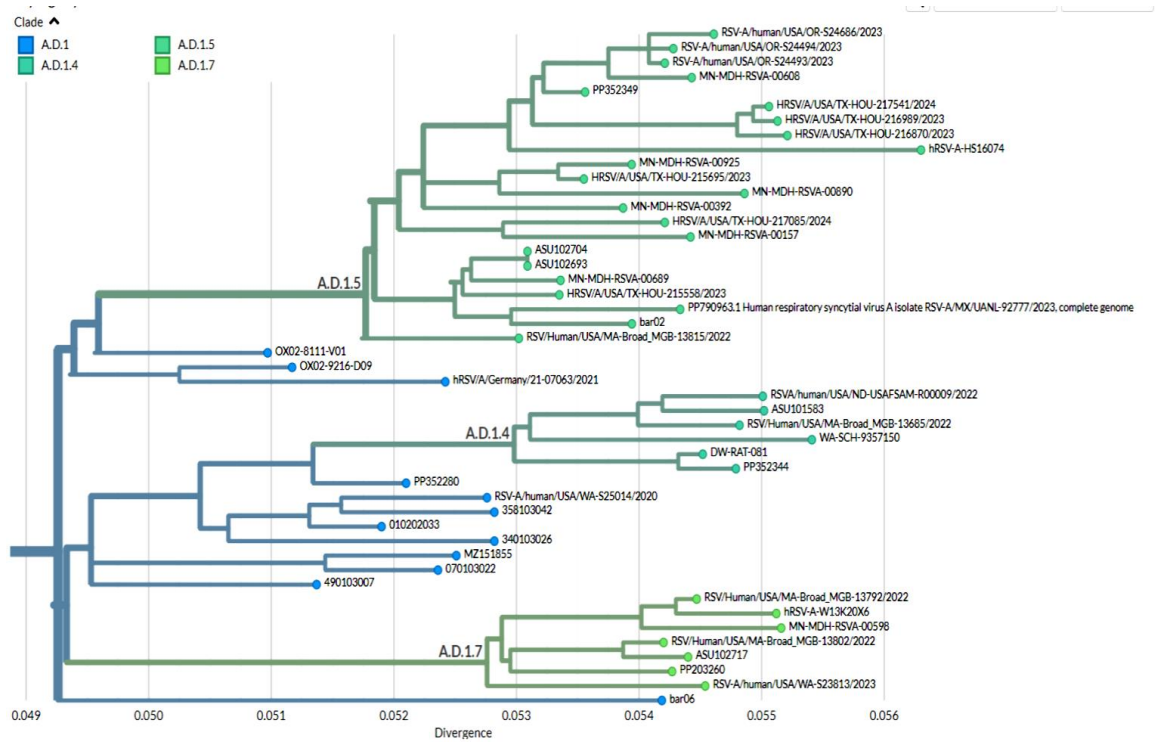


Figura 3. Árbol filogenético realizado con tres secuencias de genoma completo del VSR, pertenecientes al genotipo A, clado A.D.1 y A.D.1.5. Las muestras secuenciadas se agrupan con muestras provenientes de EUA. Las muestras *Human respiratory syncytial virus A Isolate RSV-A/MX/UANL-92777/2023, complete genom* y *bar02* se agrupan con muestras de Texas.



## CAPITULO VII

### DISCUSION

La tasa de hospitalización en nuestra población fue considerablemente menor a la reportada en los estudios previos, donde se ha calculado una tasa incidencia de 28.3 casos por cada 100 000 habitantes (37). En nuestros pacientes adultos la comorbilidad más frecuente reportada correspondía a hipertensión arterial y diabetes tipo 2. Se ha descrito además una asociación de riesgo de hospitalización del 8% en pacientes con EPOC (38) , lo que correspondió con nuestra población donde los tres pacientes hospitalizados contaban con antecedente de EPOC.

En la población estudiada uno de cada dos pacientes adultos se hospitalizó, siendo una tercera parte mayores de 65 años, lo que corresponde con lo descrito por Brosh-Nissimov *et al.*(37), quienes reportaron un aumento en la incidencia en la población después de los 65 años (63,9/100.000), y mayor aún después de los 75 años (199/100.000).

El 15% de nuestros pacientes adultos requirió manejo con VMI, lo que se asemeja con el resultado explicado previamente por Havers, F.P. *et al.* (39), donde se informó un 18,5% de 1634 pacientes con infección por VSR hospitalizados en los Estados Unidos. Se presentó una mayor mortalidad intrahospitalaria comparada con lo descrito previamente, donde se reportó entre un 4,7 al 7,2% (40) . En una cohorte de 942 pacientes con VSR hospitalizados, Brosh-Nissimov *et al.* (37), refieren una mortalidad del 15%, con una menor estancia hospitalaria comparada

con la de nuestra población, sin embargo, cabe recalcar que nuestra población estudiada fue de 142 pacientes.

Diversos estudios epidemiológicos han documentado que las tasas de hospitalización asociadas a la infección por VSR son más elevadas en pacientes de cero a dos meses, y disminuyen con el aumento de la edad (41). diversos trabajos reportan tasas de hospitalización de hasta el 40% (40) en los pacientes pediátricos con diagnóstico de VSR, lo cual es mucho menor comparado con nuestra población. Esto puede deberse a que, en nuestros pacientes pediátricos, el tamizaje de infecciones respiratorias virales se llevó a cabo en el servicio de Urgencias, donde contaron en muchas ocasiones con un día mínimo de internamiento en espera de resultados.

En nuestro caso la mayoría de los pacientes hospitalizados eran menores de dos años, lo cual corresponde a lo descrito por Mori T *et al.* (42), donde en una cohorte de 946 (26,6 %) hospitalizados por infección por VSR, mostraron una asociación con la necesidad de hospitalización entre los niños menores de dos años (ORa 2,46 [1,65-3,67],  $p < 0,001$ ). En nuestra población describimos una mortalidad alta en comparación con otros estudios. En una revisión sistemática de 42 trabajos realizados de Estados Unidos (1997-2018), se encontró que entre todos los bebés y niños estadounidenses de menos de cinco años con VSR las tasas de mortalidad variaban entre 0% a 1.7% (43).

Por otro lado, el serotipo presente en todas las muestras secuenciadas correspondía al tipo VSR-A; coincidiendo con lo reportado en México, donde existe solo un estudio de genotipificación a la fecha (44) que determinó un predominio de VSR-A y genotipo ON1 en muestras de pacientes pediátricos. La secuenciación del genoma completo de las tres muestras realizadas, corresponden a los primeros de VSR secuenciados por mexicanos en un laboratorio mexicano. Dichas muestras corresponden al clado A.D.1. Las identificadas como Human Respiratory Syncytial Virus A Isolate RSV-A/MX/UANL-92777/2023, complete genoma y bar02 se encuentran agrupadas con muestras provenientes del sur de Estados Unidos. Lo que es explicable hasta cierto punto, debido a la localización geográfica que compartimos con el sur de los Estados Unidos; así como la considerable proporción de población migrante entre nuestros estados.

## **CAPITULO VIII**

### **CONCLUSION**

En este estudio que se enfocó en la epidemiología de los pacientes con infección por VSR en pacientes tanto adultos como pediátricos durante una temporada invernal en nuestro hospital, encontramos una elevada presencia de hospitalización en pacientes pediátricos y una alta mortalidad en paciente adultos, lo que refleja la importancia del estudio y seguimiento de las complicaciones asociadas a esta entidad viral, que seguirá siendo una causa importante de morbilidad en nuestra población local. El serotipo predominante en nuestra comunidad corresponde al RSV-A. A nuestro conocimiento, esta es la primera secuenciación completa de VSR realizado por mexicanos en un laboratorio mexicano, las cuales corresponden al clado A.D.1. concordando con linajes provenientes del sur de Estados Unidos. Este estudio enfatiza la necesidad de realizar estudios de vigilancia nacional y local, basados en la caracterización de secuencias del genoma completo del VSR, que pueden desempeñar un papel crucial en el seguimiento de la evolución de cepas actualmente circulantes y la detección de la aparición de nuevos genotipos y variantes que pueden interferir con los resultados de intervenciones profilácticas y terapéuticas.

## CAPITULO XI

### BIBLIOGRAFIA

1. Collins PL, Fearn R, Graham BS. Respiratory syncytial virus: Virology, reverse genetics, and pathogenesis of disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;372:3–38.
2. Andeweg SP, Schepp RM, van de Kasstele J, Mollema L, Berbers GAM, van Boven M. Population-based serology reveals risk factors for RSV infection in children younger than 5 years. *Sci Rep*. 2021 Apr 26;11(1):8953.
3. Rios Guzman E, Hultquist JF. Clinical and biological consequences of respiratory syncytial virus genetic diversity. Vol. 9, *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. SAGE Publications Ltd; 2022.
4. Cantú-Flores K, Rivera-Alfaro G, Muñoz-Escalante JC, Noyola DE. Global distribution of respiratory syncytial virus A and B infections: a systematic review. Vol. 116, *Pathogens and Global Health*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 398–409.
5. Girma A. Biology of human respiratory syncytial virus: Current perspectives in immune response and mechanisms against the virus. Vol. 350, *Virus Research*. Elsevier B.V.; 2024.
6. Patel N, Massare MJ, Tian JH, Guebre-Xabier M, Lu H, Zhou H, et al. Respiratory syncytial virus prefusogenic fusion (F) protein nanoparticle vaccine: Structure, antigenic profile, immunogenicity, and protection. *Vaccine*. 2019 Sep 24;37(41):6112–24.
7. Chadha M, Hirve S, Bancej C, Barr I, Baumeister E, Caetano B, et al. Human respiratory syncytial virus and influenza seasonality patterns—Early findings from the WHO global respiratory syncytial virus surveillance. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020 Nov 1;14(6):638–46.
8. Grace M, Colosia A, Wolowacz S, Panozzo C, Ghaswalla P. Economic burden of respiratory syncytial virus infection in adults: a systematic literature review. Vol. 26, *Journal of Medical Economics*. Taylor and Francis Ltd.; 2023. p. 742–59.
9. Shi T, Vennard S, Jasiewicz F, Brogden R, Nair H. Disease Burden Estimates of Respiratory Syncytial Virus related Acute Respiratory Infections in Adults With Comorbidity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Infectious Diseases*. 2022 Aug 1;226:S17–21.
10. Ali A, Lopardo G, Scarpellini B, Stein RT, Ribeiro D. Systematic review on respiratory syncytial virus epidemiology in adults and the elderly in Latin America. Vol. 90, *International Journal of Infectious Diseases*. Elsevier B.V.; 2020. p. 170–80.
11. Nolan T, Borja-Tabora C, Lopez P, Weckx L, Ulloa-Gutierrez R, Lazcano-Ponce E, et al. Prevalence and incidence of respiratory syncytial virus and other respiratory viral infections in children aged 6 months to 10 years with influenza-like illness enrolled in a randomized trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2015 Jun 1;60(11):e80–9.
12. Melgar M, Britton A, Roper LE, Keipp Talbot ; H, Long SS, Kotton CN, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Older Adults: Recommendations of the Advisory Committee on

- Immunization Practices-United States, 2023 [Internet]. Vol. 72, Centers for Disease Control and Prevention | MMWR. 2023. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr>.
13. Onwuchekwa C, Moreo LM, Menon S, Machado B, Curcio D, Kalina W, et al. Underascertainment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Adults Due to Diagnostic Testing Limitations: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Journal of Infectious Diseases*. 2023 Jul 15;228(2):173–84.
  14. Gamiño-Arroyo AE, Moreno-Espinosa S, Llamosas-Gallardo B, Ortiz-Hernández AA, Guerrero ML, Galindo-Fraga A, et al. Epidemiology and clinical characteristics of respiratory syncytial virus infections among children and adults in Mexico. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017 Jan 1;11(1):48–56.
  15. Wildenbeest JG, Lowe DM, Standing JF, Butler CC. Respiratory syncytial virus infections in adults: a narrative review. *Lancet Respir Med*. 2024 Oct;
  16. Malinczak CA, Lukacs NW, Fonseca W. Early-life respiratory syncytial virus infection, trained immunity and subsequent pulmonary diseases. Vol. 12, *Viruses*. MDPI AG; 2020.
  17. Rello J, Sabater-Riera J. Challenges in Respiratory Syncytial Virus in Adults With Severe Community-acquired Pneumonia. Vol. 161, *Chest*. Elsevier Inc.; 2022. p. 1434–5.
  18. Coussement J, Zuber B, Garrigues E, Gros A, Vandueren C, Epailard N, et al. Characteristics and Outcomes of Patients in the ICU With Respiratory Syncytial Virus Compared With Those With Influenza Infection: A Multicenter Matched Cohort Study. *Chest*. 2022 Jun 1;161(6):1475–84.
  19. Fodha I, Vabret A, Ghedira L, Seboui H, Chouchane S, Dewar J, et al. Respiratory syncytial virus infections in hospitalized infants: Association between viral load, virus subgroup, and disease severity. *J Med Virol*. 2007 Dec;79(12):1951–8.
  20. Rios Guzman E, Hultquist JF. Clinical and biological consequences of respiratory syncytial virus genetic diversity. Vol. 9, *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. SAGE Publications Ltd; 2022.
  21. Abu-Raya B, Viñeta Paramo M, Reichertz F, Lavoie PM. Why has the epidemiology of RSV changed during the COVID-19 pandemic? Vol. 61, *eClinicalMedicine*. Elsevier Ltd; 2023.
  22. Esparza-Miranda LA, Juárez-Tobías S, Muñoz-Escalante JC, Oliva-Jara UA, Cadena-Mota S, Wong-Chew RM, et al. Clinical and Epidemiologic Characteristics of Infants Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infection During the 2022-2023 Season in Mexico. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2023 Oct 1;42(10):E382–4.
  23. Behzadi MA, Leyva-Grado VH. Overview of current therapeutics and novel candidates against influenza, respiratory syncytial virus, and Middle East respiratory syndrome coronavirus infections. Vol. 10, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
  24. Viguria N, Navascués A, Juanbeltz R, Echeverría A, Ezpeleta C, Castilla J. Effectiveness of palivizumab in preventing respiratory syncytial virus infection in high-risk children. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(6):1867–72.
  25. Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MM, Roper LE, Brooks ; Oliver, Sánchez PJ, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Use of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United

- States, 2023 [Internet]. Vol. 72, Centers for Disease Control and Prevention | MMWR. 2023. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr>.
26. Zhao S, Shang Y, Yin Y, Zou Y, Xu Y, Zhong L, et al. Ziresovir in Hospitalized Infants with Respiratory Syncytial Virus Infection. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2024 Sep 26;391(12):1096–107. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2313551>
  27. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *New England Journal of Medicine*. 2023 Apr 20;388(16):1465–77.
  28. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *New England Journal of Medicine*. 2023 Feb 16;388(7):595–608.
  29. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *New England Journal of Medicine*. 2023 Apr 20;388(16):1451–64.
  30. Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory syncytial virus: Infection, detection, and new options for prevention and treatment. *Clin Microbiol Rev*. 2017 Jan 1;30(1):277–319.
  31. Chartrand C, Tremblay N, Renaud C, Papenburg J. Diagnostic accuracy of rapid antigen detection tests for respiratory syncytial virus infection: Systematic review and meta-analysis. Vol. 53, *Journal of Clinical Microbiology*. American Society for Microbiology; 2015. p. 3738–49.
  32. Yun J, Park JH, Kim N, Roh EY, Shin S, Yoon JH, et al. Evaluation of Three Multiplex Real-time Reverse Transcription PCR Assays for Simultaneous Detection of SARS-CoV-2, Influenza A/B, and Respiratory Syncytial Virus in Nasopharyngeal Swabs. *J Korean Med Sci*. 2021;36(48):1–11.
  33. Anderson LJ, Hierholzer JC, Tsou C, Hendry RM, Fernie BF, Stone Y, et al. Antigenic Characterization of Respiratory Syncytial Virus Strains with Monoclonal Antibodies [Internet]. Vol. 151, *THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES* • 1985. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/>
  34. Yu JM, Fu YH, Peng XL, Zheng YP, He JS. Genetic diversity and molecular evolution of human respiratory syncytial virus A and B. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
  35. Ha Do LA, Wilm A, Van Doorn HR, Lam HM, Sim S, Sukumaran R, et al. Direct whole-genome deep-sequencing of human respiratory syncytial virus A and B from Vietnamese children identifies distinct patterns of inter- and intra-host evolution. *Journal of General Virology*. 2015 Dec 1;96(12):3470–83.
  36. Goya S, Ruis C, Neher RA, Meijer A, Aziz A, Hinrichs AS, et al. The unified proposal for classification of human respiratory syncytial virus below the subgroup level [Internet]. 2024. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2024.02.13.24302237>
  37. Brosh-Nissimov T, Ostrovsky D, Cahan A, Maaravi N, Leshin-Carmel D, Burrack N, et al. Adult Respiratory Syncytial Virus Infection: Defining Incidence, Risk Factors for Hospitalization, and Poor Outcomes, a Regional Cohort Study, 2016–2022. *Pathogens*. 2024 Aug 31;13(9):750.
  38. Ivey KS, Edwards KM, Talbot HK. Respiratory Syncytial Virus and Associations With Cardiovascular Disease in Adults. Vol. 71, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2018. p. 1574–83.

39. Havers FP, Whitaker M, Melgar M, Chatwani B, Chai SJ, Alden NB, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Characteristics and Outcomes Among Adults Aged  $\geq 60$  Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed Respiratory Syncytial Virus-RSV-NET, 12 States [Internet]. 2023. Available from: <https://www.cdc.gov/rsv/research/rsv-net/overview-methods.html>
40. Mazur NI, Caballero MT, Nunes MC. Severe respiratory syncytial virus infection in children: burden, management, and emerging therapies. *The Lancet*. 2024 Sep;
41. Mcmorrow ML, Moline HL, Toepfer AP, Halasa NB, Schuster JE, Staat MA, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations in Children  $< 5$  Years: 2016-2022 [Internet]. Available from: <http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/154/1/e2023065623/1671765/peds.2023-065623.pdf>
42. Mori T, Kitano T, Kitagawa D, Murata M, Onishi M, Hachisuka S, et al. Risk of admission requirement among children with respiratory infection in the post-COVID-19 pandemic era. *J Infect Public Health*. 2024 Dec 1;17(12).
43. Bylsma LC, Suh M, Movva N, Fryzek JP, Nelson CB. Mortality Among US Infants and Children Under 5 Years of Age with Respiratory Syncytial Virus and Bronchiolitis: A Systematic Literature Review. Vol. 226, *Journal of Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2022. p. S267–81.
44. Comas-García A, Noyola DE, Cadena-Mota S, Rico-Hernández M, Bernal-Silva S. Respiratory Syncytial Virus-A ON1 Genotype Emergence in Central Mexico in 2009 and Evidence of Multiple Duplication Events. In: *Journal of Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2018. p. 1089–98.





FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO  
"DR JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ"  
Servicio de Infectología

**DR. med. FELIPE ARTURO MORALES MARTÍNEZ**

Subdirector de Estudios de Posgrado

Presente. -

Por medio de la presente se hace constar que los responsables del Programa de Especialidad en Infectología que cuenta con el número de registro en CONACYT 005511 han revisado mediante el sistema TURNITIN la tesis de la Doctora Cristina Liliana Hernandez Balboa perteneciente a esta especialidad. Así mismo se indica que el porcentaje de similitud que arrojó el programa fue menor del 30%, por lo que después de la interpretación de los datos se llegó a la conclusión de que no existe evidencia de plagio en su tesis.

En espera de contar con su apoyo, quedó a sus órdenes para cualquier duda o aclaración.

Atentamente

"Alere Flammam Veritatis"

Monterrey, N.L., 11 de diciembre de 2024

**DR. EDUARDO PEREZ ALBA**

Coordinador de posgrado del programa de Especialización en Infectología



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

Av. Francisco I. Madero s/n y Av. Gonzalitos, Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León, México. C.P. 64460  
Conm. 81 8389 1111 Ext. 2727 labinfectohu@gmail.com - www.uanl.mx