
Infección viral respiratoria nosocomial

Nosocomial respiratory viral infection

G.A. March Rosselló¹, J.M. Eiros Bouza²

RESUMEN

Las infecciones virales nosocomiales han sido objeto de pocos estudios. En este contexto, el objetivo de este trabajo es revisar los datos epidemiológicos y terapéuticos publicados sobre los principales agentes virales productores de infección nosocomial respiratoria. De este modo se pretende ampliar el conocimiento sobre el comportamiento de estos agentes en las infecciones nosocomiales y proporcionar información para mejorar la aplicación de las medidas de prevención. De manera pormenorizada se exponen conceptos relativos a los mimivirus, virus herpes simple, virus varicela-zóster, citomegalovirus, virus respiratorio sincitial, virus parainfluenza, virus de la gripe, adenovirus, metapneumovirus y virus del sarampión.

Palabras clave. Infección viral respiratoria nosocomial.

ABSTRACT

Nosocomial viral infections have not been well studied. In this context, the aim of this work is to review epidemiological and therapeutic data published on the main viral agents that can produce nosocomial respiratory infection. The study thus aims to expand knowledge of behaviour of these agents in nosocomial infections and provide information to improve the implementation of preventive measures. The concepts of mimivirus, herpes simplex virus, varicella-zoster virus, cytomegalovirus, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, influenza virus, adenovirus, metapneumovirus and measles viruses are discussed in detail.

Keywords. Nosocomial respiratory viral infection.

An. Sist. Sanit. Navar. 2014; 37 (2): 265-279

1. Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid, España.
2. Gerencia del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España y Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid (España).

Recepción: 18 de enero de 2014

Aceptación provisional: 5 de febrero de 2014

Aceptación definitiva: 31 de marzo de 2014

Correspondencia:

Gabriel Alberto March Rosselló
Departamento de Microbiología
Facultad de Medicina
Universidad de Valladolid
España
Email:gmr810@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El esquema de la cadena epidemiológica con sus tres eslabones, que va desde el agente infeccioso hasta el huésped susceptible, a través de un mecanismo de transmisión, ayuda a comprender cómo se produce la infección nosocomial y permite también una comprensión de los mecanismos de control, al romper cualquiera de los eslabones de la cadena¹. La vigilancia epidemiológica ha demostrado ser eficaz en la prevención de la infección nosocomial, además de ser rentable desde el punto de vista económico².

La mayoría de estudios sobre infección nosocomial se centran en las infecciones de origen bacteriano². Por otra parte, las infecciones virales nosocomiales han sido objeto de pocos estudios. La definición de infección nosocomial por virus precisa ser revisada. En ésta debe considerarse el momento de exposición y el periodo de incubación de la enfermedad vírica. Así, la infección nosocomial viral debería definirse como aquella que tiene lugar en un paciente que ha estado en contacto con el sistema sanitario durante un tiempo mínimo que comprenda el periodo de incubación de la enfermedad vírica. Además, esta definición incluye las infecciones que se presentan, una vez que el paciente es dado de alta, en un espacio de tiempo inferior al periodo de incubación de la enfermedad. Centrándonos en los virus que causan patología respiratoria, algunos de ellos presentan un marcado patrón estacional. Durante el periodo de máxima actividad del virus tiene lugar un aumento del número de visitantes y de personal sanitario infectados que entran en contacto con los pacientes. De este modo, el periodo del año en que ocurre la infección nos servirá para establecer la sospecha diagnóstica de determinados virus respiratorios³ dado que el riesgo de transmisión nosocomial es directamente proporcional a su nivel de actividad en la comunidad⁴. En este contexto, el objetivo del trabajo es revisar los principales patógenos virales respiratorios en el marco de la infección nosocomial.

MIMIVIRUS

Las amebas presentes en el agua de los sistemas de distribución de hospitales pueden albergar una gran variedad de microorganismos patógenos, como es el caso de *Acanthamoeba polyphaga* mimivirus. En la observación al microscopio, estos virus fueron confundidos con cocos grampositivos debido a su gran tamaño. De esta forma el nombre de mimivirus proviene de mimicking, que alude a "imitación de bacterias"⁵. Se aislaron por primera vez en las torres de refrigeración de un hospital en Bradford, Inglaterra, durante un brote de neumonía en el año 1992⁶. Berger y col⁷ investigaron la presencia de mimivirus en el tracto respiratorio inferior. Para ello llevaron a cabo un análisis mediante PCR y cultivo celular a partir del broncoaspirado obtenido de forma dirigida en el área afectada, y además realizaron un estudio serológico. De esta forma lograron diagnosticar 13 casos de *A. polyphaga* mimivirus que constituían el 25,4% de los casos de neumonía nosocomial. De estos, 13 casos cuatro fueron monoinfecciones. Asimismo, se ha demostrado que los pacientes con neumonía nosocomial que han estado en contacto con aguas contaminadas en hospitales han presentado elevados títulos de anticuerpos frente a estos microorganismos⁸. Vincent y col⁹ apuntaron que los pacientes de la UCI con serología positiva para mimivirus precisaron una ventilación mecánica más prolongada que los que tuvieron una serología negativa.

La exposición de los pacientes a los microorganismos transmitidos por agua tiene lugar durante el aseo, por ingestión y por contacto con equipamiento médico (endoscopios, material de intubación) lavado con agua del grifo¹⁰. Además, el uso de antisépticos no logra eliminar los microorganismos que viven en el interior de amebas¹¹. Debido a la severidad de las infecciones nosocomiales transmitidas por agua se ha recomendado el uso de agua estéril en pacientes hospitalizados con alto riesgo de infección¹², además de reparar las fugas de agua que puedan tener lugar en las unidades de críticos¹³. De esta forma se ha

logrado reducir los casos de infecciones nosocomiales por microorganismos transmitidos por agua¹².

Por lo tanto, los microorganismos presentes en el agua de los sistemas de distribución de los hospitales pueden ser una causa importante de neumonía asociada a ventilación mecánica, especialmente cuando los resultados microbiológicos de rutina son negativos⁷. Lamentablemente, hasta la fecha, el ADN de mimivirus sólo ha sido detectado en el lavado broncoalveolar de un paciente con neumonía nosocomial por lo que, para confirmar la patogenicidad de mimivirus se deberán realizar estudios adicionales¹⁴.

HERPES VIRUS

La familia de los herpes incluye los herpes virus simple 1 y 2 (VHS 1 y 2), virus varicela-zoster (VZV), citomegalovirus (CMV), Epstein Barr y virus de los herpes humanos 6, 7 y 8¹⁵. Los herpes virus son los virus que con más frecuencia se detectan en los pacientes de la UCI dado que la mayoría de ellos tienen el ADN viral integrado dentro del genoma celular y son seropositivos en el momento de su ingreso en el hospital¹⁶.

La reactivación es considerada como el principal mecanismo de infección nosocomial por herpes virus. Esta reactivación suele ser asintomática en pacientes inmunocompetentes y más grave en pacientes inmunodeprimidos¹⁷. En cambio, las infecciones transmitidas entre personas son raras y suelen ocurrir como consecuencia de la inoculación directa del virus¹⁵.

Virus Herpes simple-1

El VHS-1 ocasiona dos tipos de manifestaciones clínicas principales. La infección primaria nosocomial por el VHS-1 es adquirida por el personal sanitario al manejar pacientes colonizados por este virus; su manifestación clínica más frecuente es el panadizo herpético. La otra forma de expresión clínica de la infección nosocomial por VHS-1 es la neumonía herpética¹⁸ que,

aunque suele ser más frecuente en pacientes inmunodeprimidos¹⁹, también puede darse en individuos inmunocompetentes²⁰.

El VHS-1 ha sido detectado, a partir de muestras del tracto respiratorio superior, en el 22% de pacientes de la UCI¹⁷ y en el 54% de pacientes inmunocompetentes con ventilación mecánica asistida²¹. Además, el VHS-1 también ha sido identificado en el tracto respiratorio inferior de los pacientes de la UCI en un porcentaje que va del 5 al 64%²². Sin embargo, la detección del VHS-1 en el tracto respiratorio inferior no significa necesariamente enfermedad pulmonar herpética²³. En diferentes estudios^{21,24-26} se ha apuntado que los pacientes con traqueobronquitis herpética precisaron un periodo de ventilación mecánica más largo y una mayor estancia hospitalaria, aunque no se ha observado ningún efecto en la mortalidad. Por otra parte, otros autores^{17,27} han concluido que los portadores de VHS-1 en orofaringe y en la región traqueobronquial presentaron un tiempo más prolongado de hospitalización y una mayor mortalidad. En cualquier caso, la presencia de VHS-1 en la orofaringe es un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por este virus en el tracto respiratorio inferior¹⁶. No es bien conocido si el aislamiento del VHS-1 en el tracto respiratorio inferior de pacientes con ventilación mecánica corresponde a una contaminación viral procedente de la boca o garganta, a una secreción traqueobronquial del virus debido a su reactivación sin que se manifieste daño parenquimatoso, o si por el contrario, se corresponde a una bronconeumonitis con afectación del parénquima pulmonar^{17,27}. Un punto clave para discriminar entre colonización e infección es la presencia de lesiones en las mucosas o en el epitelio³; los efectos citopáticos observados en el epitelio respiratorio bronquial indican invasión de tejidos y son característicos de neumonía por VHS-1²⁸.

En referencia al diagnóstico es interesante apuntar que las colonizaciones de este virus junto con la diseminación viral asintomática que tiene lugar en la reactivación afectan a la sensibilidad y especificidad de las técnicas analíticas, dado que el

aislamiento del virus no es diagnóstico de enfermedad³. Para solventar este problema, De Vos y col²⁵ han establecido, mediante PCR cuantitativa, el punto de corte en 105 geq/ml, de tal forma que un resultado por encima de este valor sería indicativo de infección clínica relevante por VHS-1. En cuanto al tratamiento, en diferentes estudios²⁹⁻³⁰ se ha observado que la administración de aciclovir en pacientes de la UCI con aislamiento de VHS-1 no influye en la tasa de mortalidad. En cambio, si el paciente presenta una neumonía herpética y se administra aciclovir éste mejora rápidamente ya que se restablece la difusión correcta de oxígeno a la sangre. Este fenómeno apoya la hipótesis de que la neumonía es debida al herpesvirus³¹⁻³². La administración de aciclovir también disminuye el periodo de diseminación del virus además de prevenir su diseminación en el paciente inmunocomprometido¹⁵.

Virus Varicela-zóster

El virus Varicela-zóster (VVZ) es el único miembro de la familia *Herpesviridae* que puede ser transmitido mediante aerosoles¹⁵. De este modo, la transmisión puede acontecer mediante el contacto con las lesiones infectadas, por diseminación de pequeñas gotas provenientes del sistema respiratorio o por diseminación del virus en el aire a partir de las vesículas de la piel. Este último mecanismo explicaría cómo se han infectado pacientes que no habían estado en contacto directo con el paciente índice³³⁻³⁴.

El periodo de incubación de la varicela es de 14 a 21 días. Los pacientes con varicela pueden transmitir la enfermedad desde dos días antes de la aparición del exantema vesiculoso en la piel hasta que todas las lesiones están en costra. Este periodo dura normalmente cinco días. El VVZ es altamente infectivo y los pacientes no complicados con varicela deberían ser puestos en aislamiento hospitalario o bien domiciliario¹⁵. La infección por VVZ suele ocurrir en la infancia. El virus es capaz de producir una diseminación en pacientes inmunocomprometidos y en pacientes *naive*¹⁵. La

neumonía varicelósica se suele desarrollar a la vez que las lesiones en la piel y la mortalidad puede alcanzar hasta el 30%³.

Además, se ha observado que la carga viral en la saliva es directamente proporcional a la diseminación viral y a la duración del dolor³⁵, del mismo modo que el nivel viral en sangre se relaciona con un periodo de dolor más prolongado³⁶. La extensión de la erupción cutánea también se correlaciona con la intensidad del dolor agudo³⁷.

El hecho de cubrir las lesiones con una gasa o con ropa no elimina la contaminación ambiental con ADN de VVZ³⁸. Lopez y col³⁹ han descrito un brote de varicela en una residencia de ancianos en el que, a pesar de cubrir las lesiones, el virus se dispersó en el ambiente y causó infección a otros pacientes. Se ha comprobado que la única forma de evitar la diseminación del virus es cubrir las lesiones con un apósito de hidrocoloide oclusivo⁴⁰.

En los países desarrollados, donde los pacientes se han vacunado, la circulación viral de VVZ es baja. En estos casos, las infecciones nosocomiales se manifiestan principalmente en forma de Herpes zóster⁴¹. En EE.UU. la administración de una vacuna ha logrado prevenir el 51,3% de los casos de infección por Herpes zóster y el 66,5% de los casos de neuralgia postherpética en personas mayores de 60 años⁴². El uso de fármacos antivíricos (aciclovir, famciclovir y valaciclovir) ha disminuido la morbi-mortalidad del VVZ agudo, particularmente en pacientes inmunocomprometidos, aunque tiene un impacto casi nulo sobre la incidencia del dolor neuropático⁴³. Es posible, además, administrar inmunoglobulinas en pacientes inmunodeprimidos, mujeres embarazadas y en neonatos en caso de que la erupción cutánea se desarrolle dentro de los siete días del nacimiento¹⁵.

Citomegalovirus

Existe hasta el momento poca evidencia que soporte la transmisión exógena nosocomial de CMV. En estudios llevados a cabo en hospitales pediátricos se ha de-

mostrado que los cuidadores de niños que excretan CMV no tienen más probabilidad de infectarse que trabajadores de otras áreas⁴⁴, pese a que el virus ha sido aislado en las manos de pacientes y en pañales. Para que sea posible la transmisión horizontal debe existir un contacto cercano y prolongado⁴⁵.

El pulmón es el principal órgano donde el CMV permanece en estado latente y donde tiene lugar la reactivación⁴⁶. Ésta es frecuente en pacientes inmunodeprimidos, causando una infección nosocomial grave, sobre todo neumonía⁴⁷. El CMV también puede ser responsable de neumonía asociada a ventilación mecánica en pacientes inmunocompetentes¹⁹. Además, se ha observado que la reactivación de CMV se asocia con: (i) un incremento en la duración de la ventilación mecánica y en la estancia en la UCI⁴⁸; (ii) un aumento en la tasa de infección bacteriana o fúngica en los pacientes de la UCI⁴⁹; y (iii) un aumento de la mortalidad⁴⁹.

El cultivo a partir de la sangre es muy sugerente de infección activa por CMV. El aislamiento de CMV en garganta u orina se relaciona a menudo con infección asintomática. Es posible prevenir, en parte, la aparición de neumonía debida a CMV en pacientes inmunodeprimidos y la muerte por CMV en pacientes trasplantados mediante la administración de ganciclovir⁵⁰.

VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL

El Virus respiratorio sincicial (VRS) es el patógeno respiratorio más importante en la población pediátrica⁵¹. Además, este virus es reconocido como el principal agente de infección nosocomial entre niños y adultos jóvenes⁵².

La transmisión de VRS ocurre principalmente por contacto cercano, mediante gotas grandes de secreciones respiratorias infectadas que son inoculadas en el ojo o nariz del receptor y mediante fómites. La transmisión por pequeñas gotas que se producen al toser es menos común⁵³. Se ha observado que trabajadores que han estado en contacto con niños infectados por el VRS de modo rutinario y los que han

tocado superficies alrededor de su cama cuando éstos estaban ausentes, han desarrollado una infección por VRS en el 71% y en el 40% de los casos respectivamente; hecho que no ocurría si el personal sanitario trabajaba a 1,8 metros de distancia y no tocaba ninguna superficie contaminada³. Por otra parte se ha documentado que hasta un 40% de los miembros de la plantilla del hospital pueden ser portadores asintomáticos de VRS⁵⁴.

La mayoría de los casos de infección por VRS en el hemisferio norte ocurren de noviembre a abril⁵⁵. El virus presenta un periodo de incubación de 2 a 8 días y durante los brotes de VRS, hasta la mitad de los niños y del personal sanitario se infectan. Por esta razón se debería evitar la entrada en las unidades de pediatría de los pacientes con enfermedad pulmonar durante los brotes de VRS⁵⁶. El periodo de diseminación en los niños infectados tiene un rango que va de uno a 21 días, con una media de siete, y diseminan grandes cantidades de virus en sus secreciones respiratorias⁵⁷. Se ha notado que los pacientes inmunocomprometidos manejan peor la infección y excretan durante mayor tiempo el virus⁵⁸.

El VRS puede sobrevivir hasta seis horas en las superficies duras, de 30 a 45 minutos en vestidos y pañuelos, y en la piel hasta 20 minutos⁵⁹. También puede ser recuperado de manos que hayan estado en contacto con cualquier superficie o tejido contaminado⁶⁰. La inmunidad frente al VRS es incompleta y la reinfección ocurre con cierta frecuencia sobre todo en pacientes adultos. En los adultos inmunocompetentes la reinfección es habitualmente más benigna que la infección en niños⁶¹. Sin embargo, pacientes de cualquier edad con compromiso de los sistemas cardíaco, pulmonar o inmune pueden estar en riesgo de enfermedad grave por VRS⁶².

Zaroukian y Leader⁶³ documentaron que el 5,5% de los pacientes de una sala de urgencias que acudieron por patología respiratoria presentaban una infección por VRS; estos pacientes frecuentemente permanecen sin diagnosticar y pueden ser una fuente de transmisión nosocomial⁶⁴. Guidry y col⁶⁴, durante el periodo de máxima acti-

vidad del virus, lograron aislar el VRS en el 45% de los pacientes intubados en la UCI. Este grupo de pacientes presentó una mortalidad del 40%. Además lograron detectar el VRS entre el personal del hospital y en pacientes admitidos en diferentes áreas del mismo. Takimoto y col⁶⁵ también documentaron la infección nosocomial en adultos por VRS con una mortalidad del 64%. La neumonía por VRS en pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas presenta una mortalidad de hasta un 60%⁶⁶⁻⁶⁸.

Diferentes estudios han demostrado que la transmisión puede ser reducida mediante la aplicación de medidas estándares como son el uso de guantes, el uso de máscaras y gafas, el lavado de manos y el aislamiento de los pacientes infectados⁶⁹⁻⁷¹. Para el tratamiento del VRS, palivizumab es un anticuerpo monoclonal aprobado para la profilaxis de enfermedad por VRS en niños con elevado riesgo⁷² y la ribavirina en aerosol disminuye la cantidad y duración de la diseminación del virus⁵⁴. La temprana administración de ribavirina y palivizumab disminuye la mortalidad en pacientes con neumonía por VRS⁷³⁻⁷⁴. La administración de ribavirina en aerosol en pacientes inmunodeprimidos con infección del tracto respiratorio superior disminuye la progresión a neumonía⁷⁵. Además, se ha observado que en el brote de VRS descrito por Kassis y col⁵⁵ que tuvo lugar en pacientes adultos con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, los pacientes que recibieron palivizumab de forma profiláctica no manifestaron síntomas clínicos del tracto respiratorio tanto superior como inferior. De esta forma, el diagnóstico de VRS y la administración de terapia antiviral y aislamiento de contactos debe ser considerada para adultos, niños y jóvenes durante los brotes que ocurren en la comunidad⁷⁶⁻⁷⁷.

VIRUS PARAINFLUENZA

Existen cuatro serotipos de este virus siendo el virus Parainfluenza 3 (VPI-3) el más común⁷⁸. Los serotipos 1 y 2 causan enfermedad principalmente en otoño y son la principal causa de laringotraqueobron-

quitis en niños, además de ser responsables de infecciones del tracto respiratorio superior. El tipo 3 circula todo el año y es el segundo agente causal de bronquiolitis y neumonía en niños¹⁵. Las infecciones por el virus parainfluenzae tipo 1 ó 2 tienen lugar principalmente en la comunidad, mientras que el tipo 3 es el serotipo más común en las infecciones nosocomiales. Además, este serotipo puede causar neumonía en pacientes inmunocomprometidos⁷⁹.

El PIV-3, en común con otros virus respiratorios, puede predisponer a infecciones bacterianas secundarias por daño epitelial, discapacidad de la función ciliar y por la respuesta inmunitaria desencadenada en el hospedador. Asimismo, las infecciones bacterianas pueden ser promovidas por el incremento de la expresión de receptores para bacterias en células infectadas por VPI-3⁸⁰. Este aumento de la susceptibilidad a co-patógenos pulmonares aumenta la mortalidad en pacientes con infecciones víricas⁸¹. Se transmite principalmente mediante aerosoles grandes y mediante fómites⁷⁸ dado que los virus pueden sobrevivir hasta diez horas sobre superficies sólidas y 4 horas sobre superficies porosas⁸². El periodo de incubación puede variar de 2 a 8 días y la contagiosidad se suele relacionar con la presencia de síntomas⁸³. El periodo de excreción es mayor que el de VRS³; en pacientes inmunocomprometidos el virus puede detectarse hasta cuatro meses después de la infección⁸³.

La mayoría de individuos se infectan durante la infancia³. La inmunización no es para toda la vida y son frecuentes las reinfecciones⁸⁴. En adultos, las infecciones suelen ser asintomáticas o suaves y limitadas al tracto respiratorio superior por lo que estas personas juegan un papel muy importante en la continua transmisión del virus⁸¹. Además, el personal del hospital sintomático o no también ha sido identificado como posible vector en su transmisión nosocomial⁸³. El PIV-3 puede causar gran morbilidad en pacientes inmunocomprometidos. La incidencia de infección por PIV-3 en pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas varía del 2 al 10% y la incidencia de neumonía en estos pacien-

tes varía entre 18 y 44%, con una tasa de mortalidad que va del 32 al 75%⁸⁴.

Existen discrepancias en cuanto a la acción de la ribavirina. Lee y col⁸³ observaron que la administración de este antiviral durante un brote en pacientes hematológicos no provocó diferencias estadísticamente significativas en la tasa de mortalidad a los 90 y 180 días. Sin embargo, otros autores han concluido que la ribavirina mejora el pronóstico de la infección por PIV-3⁸⁵⁻⁸⁶.

VIRUS DE LA GRIPE

Las infecciones por virus de la gripe ocurren principalmente en los meses de invierno. Las variaciones antigénicas que hayan sufrido los virus circulantes respecto a los de años anteriores van a condicionar el nivel de inmunidad de la comunidad. Dependiendo de esta inmunidad se darán casos esporádicos, epidemias o pandemias¹⁵.

Los brotes nosocomiales de virus de la gripe suelen manifestarse al mismo tiempo que las epidemias en la comunidad, cuando la prevalencia de portadores asintomáticos en la población general es elevada⁸⁷. Se ha descrito que hasta un 59% de pacientes con síntomas de infección del tracto respiratorio excretan el virus de la gripe⁸⁸. Un dato muy importante para prever la infección nosocomial es el absentismo laboral que suele preceder a los brotes hospitalarios⁸⁹. Además, las personas inmunodeprimidas excretan el virus durante más tiempo⁹⁰ y pueden actuar como casos índices de brotes en periodos no epidémicos del virus⁹¹.

La transmisión de virus de la gripe ocurre principalmente mediante pequeñas gotas de aerosoles⁹². La transmisión por grandes gotas, por manos contaminadas y por fómites también ha sido documentada. El virus puede sobrevivir de 24 a 48 horas en superficies duras no porosas y de 8 a 12 horas en ropa, papel, y tejidos. En las manos puede sobrevivir hasta 5 minutos después de la transferencia a partir de superficies ambientales⁹³.

El virus de la gripe A tiene un papel nosocomial mucho más importante que el virus de la gripe B. En la revisión llevada a cabo por Voirin y col⁹⁴, de 28 brotes descri-

tos solo tres fueron debidos al virus de la gripe B. El resto fueron adjudicados al virus de la gripe A. Además, el virus de la gripe A está asociado con enfermedad más grave que el virus de la gripe B. Esta circunstancia es explicada por los diferentes receptores del virus. El virus de la gripe B muestra afinidad por receptores de tipo Neu,α2,6 localizados en el tracto respiratorio superior; el virus de la gripe A muestra afinidad por receptores Neu,α2,3 que se encuentran localizados a nivel del tracto respiratorio inferior, dando lugar a una patología más grave como neumonía⁹⁵.

Los síntomas clínicos de la gripe ocurren dentro de las 18 a 72 horas de la infección y coincide con la diseminación viral³. Los síntomas duran 7 días en los pacientes inmunocompetentes. El periodo de infectividad es de hasta 7 días desde la aparición de los síntomas o hasta que éstos cesan¹⁵. La infección en pacientes ancianos y con anormalidades subyacentes cardiopulmonares se acompaña por complicaciones del tracto respiratorio inferior y muerte⁹⁶. Así, la mortalidad de los brotes descritos varía del 2 al 66%⁹⁴.

En caso de detectar un brote se debe suministrar la vacuna, tanto a cuidadores como a pacientes. Además se puede administrar amantadina, rimantidina, oseltamivir o zanamivir para el tratamiento o para la profilaxis. Se debe aislar los pacientes positivos y remitir a casa los trabajadores con síntomas de enfermedad. Ribavirina y amantadina sólo son activos frente al virus de la gripe A y presentan ciertas reacciones adversas además de resistencias. La rimantidina es mejor tolerada. El oseltamivir es activo frente al virus A y B¹⁵. Su administración en pacientes no graves puede seleccionar las cepas mutantes resistentes⁹⁷. Además, hay poca información sobre su eficacia en el control de brotes y es un fármaco no recomendado para un uso general. Por lo tanto, la administración de este fármaco debe reservarse para pacientes graves⁹¹.

En cualquier caso, la medida más efectiva para la prevención de la gripe es la vacunación, particularmente para los mayores o para los pacientes de alto riesgo⁹⁸. Se ha

demostrado que la vacunación de trabajadores de residencias disminuye la mortalidad de los usuarios de este servicio⁹⁹ y que la vacunación en los trabajadores de hospitales disminuye la transmisibilidad del virus dentro del hospital¹⁰⁰. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la vacuna en pacientes inmunodeprimidos no es del todo eficaz. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y el *Centers for Disease Control* (CDC) recomiendan la vacunación de los trabajadores de hospitales y similares, con particular énfasis en personas que cuidan de grupos de alto riesgo¹⁰¹. Pese a estos datos, la cobertura de la vacuna es pobre entre esta población¹⁰² debido, entre otros factores, a una serie de ideas equivocadas sobre las reacciones adversas de las vacunas⁹¹.

ADENOVIRUS

Hay más de 40 serotipos diferentes que están asociados a un amplio abanico de enfermedades. Los adenovirus pueden producir neumonitis, enterocolitis, cistitis hemorrágica, conjuntivitis, hepatitis, encefalitis y enfermedad viral diseminada. Los serotipos 3, 4, 7 y 21 están asociados con neumonía⁹⁰.

Los adenovirus pueden ser adquiridos de forma endógena mediante reactivación o exógena y se transmiten por fómites y por manos. También se ha demostrado la transmisión por aerosoles³. La transmisión fecal-oral puede darse cuando los pacientes manifiesten diarrea¹⁵. Estos virus no presentan una estacionalidad marcada y puede aislarse durante todo el año. Son responsables de hasta el 10% de todos los casos de bronquiolitis y neumonía en niños. Su papel en adultos es menos claro excepto en grupos cerrados susceptibles y pacientes inmunocomprometidos. El periodo de incubación es de 4 a 5 días y los pacientes pueden excretar el virus durante periodos de tiempo muy largos³.

Los adenovirus han producido brotes nosocomiales de conjuntivitis y faringitis en pacientes adultos de la UCI¹⁰³⁻¹⁰⁴. Se han descrito brotes en reclutas militares con cepas de adenovirus productoras de neu-

monía¹⁰⁵⁻¹⁰⁶. Cabe destacar que las manifestaciones clínicas de la neumonía por adenovirus incluyen fiebre con síntomas del tracto respiratorio superior, conjuntivitis y adenitis cervical. Estos síntomas podrían ayudar al clínico para la sospecha de neumonías por estos agentes¹⁰⁷.

En un estudio realizado con datos de pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, el 46% de ellos se infectaron por adenovirus, siete pacientes murieron como consecuencia de una neumonía por adenovirus y seis por infección diseminada. En los pacientes graves la administración de ribavirina no mostró ningún beneficio⁷³.

METAPNEUMOVIRUS

El metapneumovirus humano (MPVh) fue descubierto en Holanda en el año 2001. Fue aislado a partir de aspirados nasofaríngeos de niños ingresados que padecían una enfermedad del tracto respiratorio sin diagnosticar¹⁰⁸. Posteriormente este virus fue aislado, de forma retrospectiva, en muestras de niños con enfermedad respiratoria del tracto respiratorio superior¹⁰⁹.

Hay 2 genotipos identificados hasta el momento, A y B, y dos tipos en cada uno de estos genotipos¹¹⁰. La mayor actividad del virus en la comunidad se observa entre diciembre y marzo¹¹¹. El virus tiene un periodo de incubación de 5 a 9 días¹¹². La duración de la diseminación viral en niños ha resultado ser de cinco días¹¹³, y es mayor en ancianos¹¹⁴.

Como ocurre en el VRS, la infección primaria no conduce a una inmunidad para toda la vida y las reinfecciones ocurren en todos los grupos etarios¹¹⁵. Las manifestaciones clínicas de MPVh son similares a las de VRS. La mayoría de infecciones ocurren en niños, tanto en el tracto respiratorio superior como inferior y suelen ser leves y autolimitadas. También existen infecciones subclínicas¹¹⁶ o asintomáticas en adultos jóvenes y en mayores de 65 años¹¹⁷. Sin embargo, una minoría de casos infectados puede desarrollar una infección del tracto respiratorio inferior como neumonía y bronquitis, requiriendo ocasionalmente

ventilación mecánica. Los factores de riesgo para desarrollar una enfermedad grave son edad (menor de 5 años y mayor de 65 años), compromiso del sistema inmune, y enfermedad pulmonar o cardíaca¹¹⁸.

Se ha documentado la transmisión nosocomial en instituciones y hospitales^{115, 119-120}. Los brotes nosocomiales suelen deberse a un genotipo aunque en la comunidad pueden cocircular ambos genotipos¹¹⁴. Los estudios realizados hasta el presente sobre la patogenia de los genotipos no son concluyentes. Hay estudios que afirman que el genotipo B provoca más manifestaciones clínicas que el A¹²¹ y viceversa¹¹⁶.

Dado que no existe vacuna ni tratamiento antivírico específico, las medidas para prevenir la transmisión son cruciales para el control de los brotes. El diagnóstico microbiológico temprano es de especial importancia para detectar el personal hospitalario asintomático dado que éstos pueden ser la fuente de infección en los brotes¹¹⁵.

VIRUS DEL SARAMPIÓN

La transmisión nosocomial del sarampión ha sido documentada en el pasado¹²². Pese a la introducción de la vacuna, recientemente se han descrito brotes de sarampión¹²³ entre personas no vacunadas o vacunadas pero susceptibles. Estos casos podrían dar lugar a una transmisión nosocomial si no se adoptan las medidas oportunas.

El virus del sarampión presenta un periodo de incubación que oscila de 10 a 14 días con un periodo de infectividad de cuatro días antes de la aparición de la erupción hasta siete días después. Este virus produce una neumonía como complicación en el 5% de los casos. Además, los pacientes inmunocomprometidos pueden desarrollar una forma grave del sarampión con una neumonía de células gigantes, habiendo observado hasta un 70% de mortalidad en este grupo de pacientes¹⁵.

Tabla 1. Datos epidemiológicos y terapéuticos de los principales agentes virales productores de infección nosocomial respiratoria

Agente patógeno	Periodo de incubación (días)	Mecanismo de transmisión	Estacionalidad	Medidas de prevención	Tratamiento	Referencias
VHS-1	1-26	Contacto	Ninguna	Medidas higiénicas	Aciclovir	16, 18, 27, 28
VZV	14-21	Aéreo	Ninguna	Apósitos sobre lesiones Aislamiento	Inmunoglobulinas aciclovir, famiclovir y valaciclovir	13, 31, 38, 41
CMV	-	Aéreo, contacto	Ninguna	-	Ganciclovir	44, 45, 48
VRS	2-8	Aéreo	Noviembre-Abril	Aislamiento, medidas higiénicas	Palivizumab, ribavarina	52, 52, 53, 71, 72
VPI-3	2-8	Aéreo	Ninguna		Ribavarina	76, 77, 81, 83, 84
Virus de la gripe	1-3	Aéreo	Diciembre-Marzo	Aislamiento, medidas higiénicas	Amantadina, rimantidina, oseltamivir o zanamivir	1, 13, 85, 90, 95
Adenovirus	4-5	Aéreo, contacto	Ninguna	Medidas higiénicas	Ninguno	1, 13, 71
MPVh	5-9	-	Diciembre-Marzo	Medidas higiénicas	Ninguno	109, 110, 113

En caso de un brote por el virus del sarampión, se debe administrar la vacuna triple vírica tan pronto como sea posible en caso de que no se conozca el estado inmunitario de las personas que han estado en contacto con el paciente infectado. La vacuna administrada de forma temprana puede prevenir la infección dado que el periodo de infección de la vacuna, de aproximadamente siete días, es inferior que el de la infección natural, aproximadamente diez días¹⁵.

A modo de conclusión, con el fin de proporcionar información para mejorar el control de la infección nosocomial, en la tabla 1 se resumen algunos datos epidemiológicos y terapéuticos de los principales agentes virales productores de infección nosocomial respiratoria. Dado que los brotes nosocomiales por virus respiratorios presentan una elevada mortalidad, sobre todo en individuos inmunocomprometidos, se debería establecer claramente una definición de infección nosocomial para cada virus, teniendo en cuenta su periodo de incubación. Además, una estrecha colaboración entre el laboratorio de Microbiología y los clínicos, junto con medidas de aislamiento, tratamiento, vacunación del personal sanitario y pacientes, uso de uniformidad adecuada y lavado de manos, son las medidas más importantes que se pueden adoptar con el fin de reducir al máximo la infección nosocomial por agentes víricos.

BIBLIOGRAFÍA

1. GARCIA-CENOZ M, CHAMORRO J, VIDAN J, LANZETA I, LAMEIRO F, URTASUN JM et al. Prevalencia de la infección nosocomial en Navarra. Resultados agregados del estudio EPINE 2005. *An Sist Sanit Navar* 2007; 30: 89-99.
2. BERMEO B, GARCÍA DE JALÓN J, INSAUSTI J. Vigilancia y control de las infecciones nosocomiales: EPINE, VICONOS, PREVINE, ENVIN-UCI. *An Sist Sanit Navar* 2000; 23 (Suplem. 2): 37-47.
3. HOLLADAY RC, CAMPBELL GD, JR. Nosocomial viral pneumonia in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 1995; 16: 121-133.
4. ANDERSON LJ. Major trends in nosocomial viral infections. *Am J Med* 1991 16; 91: 107S-111S.
5. LA SCOLA B, AUDIC S, ROBERT C, JUNGANG L, DE LAMBALLERIE X, DRANCOURT M et al. A giant virus in amoebae. *Science* 2003; 299: 2033.
6. BIRTLES RJ, ROWBOTHAM TJ, STOREY C, MARRIE TJ, RAOULT D. Chlamydia-like obligate parasite of free-living amoebae. *Lancet* 1997; 349: 925-926.
7. BERGER P, PAPAIZAN L, DRANCOURT M, LA SCOLA B, AUFRAY JP, RAOULT D. Ameba-associated microorganisms and diagnosis of nosocomial pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 248-255.
8. LA SCOLA B, MEZI L, AUFRAY JP, BERLAND Y, RAOULT D. Patients in the intensive care unit are exposed to amoeba-associated pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 462-465.
9. VINCENT A, LA SCOLA B, FOREL JM, PAULY V, RAOULT D, PAPAIZAN L. Clinical significance of a positive serology for mimivirus in patients presenting a suspicion of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2009; 37: 111-118.
10. RUTALA WA, WEBER DJ. Water as a reservoir of nosocomial pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 609-616.
11. WALOCHNIK J, PICHER O, ASPOCK C, ULLMANN M, SOMMER R, ASPOCK H. Interactions of "Limax amoebae" and gram-negative bacteria: experimental studies and review of current problems. *Tokai J Exp Clin Med* 1998; 23: 273-278.
12. ANAÏSSIE EJ, PENZAK SR, DIGNANI MC. The hospital water supply as a source of nosocomial infections: a plea for action. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1483-1492.
13. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep* 2000; 49: 1-125, CE1-7.
14. VINCENT A, LA SCOLA B, PAPAIZAN L. Advances in Mimivirus pathogenicity. *Intervirology* 2010; 53: 304-309.
15. AITKEN C, JEFFRIES DJ. Nosocomial spread of viral disease. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 528-546.
16. CHICHE L, FOREL JM, PAPAIZAN L. The role of viruses in nosocomial pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24: 152-156.
17. BRUYNSEELS P, JORENS PG, DEMEY HE, GOOSSENS H, PATTYN SR, ELSEVIERS MM et al. Herpes simplex virus in the respiratory tract of critical care patients: a prospective study. *Lancet* 2003; 362: 1536-1541.
18. MOHAN S, HAMID NS, CUNHA BA. A cluster of nosocomial herpes simplex virus type 1 pneu-

- monia in a medical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 1255-1257.
19. PAPAIZIAN L, DODDOLI C, CHETAÏLLE B, GERNEZ Y, THIRION X, ROCH A et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 2007; 35: 755-762.
 20. RAMSEY PG, FIFE KH, HACKMAN RC, MEYERS JD, COREY L. Herpes simplex virus pneumonia: clinical, virologic, and pathologic features in 20 patients. *Ann Intern Med* 1982; 97: 813-820.
 21. LUYT CE, COMBES A, DEBACK C, AUBRIOT-LORTON MH, NIESZKOWSKA A, TROUILLET JL et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 935-942.
 22. LUYT CE, COMBES A, NIESZKOWSKA A, TROUILLET JL, CHASTRE J. VIRAL infections in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 605-608.
 23. OUD L. Comment on: "Nosocomial viral ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit" by Daubin et al. *Intensive Care Med* 2006; 32: 613; author reply 614-615.
 24. TUXEN DV, CADE JF, McDONALD MI, BUCHANAN MR, CLARK RJ, PAIN MC. Herpes simplex virus from the lower respiratory tract in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 416-419.
 25. DE VOS N, VAN HOOVELS L, VANKEERBERGHEN A, VAN VAERENBERGH K, BOEL A, DEMEYER I et al. Monitoring of herpes simplex virus in the lower respiratory tract of critically ill patients using real-time PCR: a prospective study. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 358-363.
 26. LINSSEN CF, JACOBS JA, STELMA FF, VAN MOOK WN, TERPORTEN P, VINK C et al. Herpes simplex virus load in bronchoalveolar lavage fluid is related to poor outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008; 34: 2202-2209.
 27. ONG GM, LOWRY K, MAHAJAN S, WYATT DE, SIMPSON C, O'NEILL HJ et al. Herpes simplex type 1 shedding is associated with reduced hospital survival in patients receiving assisted ventilation in a tertiary referral intensive care unit. *J Med Virol* 2004; 72: 121-125.
 28. GRAHAM BS, SNELL JD, JR. Herpes simplex virus infection of the adult lower respiratory tract. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62: 384-393.
 29. COOK CH, MARTIN LC, YENCHAR JK, LAHM MC, MCGUINNESS B, DAVIES EA et al. Occult herpes family viral infections are endemic in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 1923-1929.
 30. SCHEITHAUER S, MANEMANN AK, KRUGER S, HAUSLER M, KRUTTGEN A, LEMMEN SW et al. Impact of herpes simplex virus detection in respiratory specimens of patients with suspected viral pneumonia. *Infection* 2010; 38: 401-405.
 31. CAMPS K, JORENS PG, DEMEY HE, PATTYN SR, IEVERN M. Clinical significance of herpes simplex virus in the lower respiratory tract of critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 758-759.
 32. HEROUT V, VORTEL V, VONDRACKOVA A. Herpes simplex involvement of the lower respiratory tract. *Am J Clin Pathol* 1966; 46: 411-419.
 33. ASANO Y, IWAYAMA S, MIYATA T, YAZAKI T, OZAKI T, TSUZUKI K et al. Spread of varicella in hospitalized children having no direct contact with an indicator zoster case and its prevention by a live vaccine. *Biken J* 1980; 23: 157-161.
 34. YOSHIKAWA T, IHIRA M, SUZUKI K, SUGA S, TOMITAKA A, UEDA H et al. Rapid contamination of the environments with varicella-zoster virus DNA from a patient with herpes zoster. *J Med Virol* 2001; 63: 64-66.
 35. MEHTA SK, TYRING SK, GILDEN DH, COHRS RJ, LEAL MJ, CASTRO VA et al. Varicella-zoster virus in the saliva of patients with herpes zoster. *J Infect Dis* 2008; 197: 654-657.
 36. PARKER SP, QUINLIVAN M, TAHA Y, BREUER J. Genotyping of varicella-zoster virus and the discrimination of Oka vaccine strains by TaqMan real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3911-3914.
 37. NAGASAKO EM, JOHNSON RW, GRIFFIN DR, DWORKIN RH. Rash severity in herpes zoster: correlates and relationship to postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 834-839.
 38. BREUER J. Herpes zoster: new insights provide an important wake-up call for management of nosocomial transmission. *J Infect Dis* 2008; 197: 635-637.
 39. LOPEZ AS, BURNETT-HARTMAN A, NAMBIAR R, RITZ L, OWENS P, LOPAREV VN et al. Transmission of a newly characterized strain of varicella-zoster virus from a patient with herpes zoster in a long-term-care facility, West Virginia, 2004. *J Infect Dis* 2008; 197: 646-653.
 40. SUZUKI K, YOSHIKAWA T, TOMITAKA A, MATSUNAGA K, ASANO Y. Detection of aerosolized varicella-zoster virus DNA in patients with localized herpes zoster. *J Infect Dis* 2004; 189: 1009-1012.
 41. WREGHITT TG, WHIPP J, REDPATH C, HOLLINGWORTH W. An analysis of infection control of varicella-zoster virus infections in Addenbrooke's Hospital Cambridge over a 5-year period, 1987-1992. *Epidemiol Infect* 1996; 117: 165-171.

42. OXMAN MN, LEVIN MJ, JOHNSON GR, SCHMADER KE, STRAUS SE, GELB LD et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 2271-2284.
43. DWORKIN RH, JOHNSON RW, BREUER J, GNANN JW, LEVIN MJ, BACKONJA M et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl 1): S1-26.
44. YEAGER AS. Longitudinal, serological study of cytomegalovirus infections in nurses and in personnel without patient contact. *J Clin Microbiol* 1975; 2: 448-452.
45. DEMMLER GJ, YOW MD, SPECTOR SA, REIS SG, BRADY MT, ANDERSON DC et al. Nosocomial cytomegalovirus infections within two hospitals caring for infants and children. *J Infect Dis* 1987; 156: 9-16.
46. BALTHESAN M, MESSERLE M, REDDEHASE MJ. Lungs are a major organ site of cytomegalovirus latency and recurrence. *J Virol* 1993; 67: 5360-5366.
47. JOOS L, CHHAJED PN, WALLNER J, BATTEGAY M, STEIGER J, GRATWOHL A et al. Pulmonary infections diagnosed by BAL: a 12-year experience in 1066 immunocompromised patients. *Respir Med* 2007; 101: 93-97.
48. KALLIL AC, FLORESCU DF. Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; 37: 2350-2358.
49. CHICHE L, FOREL JM, ROCH A, GUERVILLY C, PAULY V, ALLARDET-SERVENT J et al. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2009; 37: 1850-1857.
50. CRUMPACKER CS, WADHWA S. Capítulo 134: Cytomegalovirus. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2007, p. 1786-1801.
51. GRAMAN PS, HALL CB. Epidemiology and control of nosocomial viral infections. *Infect Dis Clin North Am* 1989; 3: 815-841.
52. GROOTHUIS JR, SIMOES EA, LEVIN MJ, HALL CB, LONG CE, RODRIGUEZ WJ et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. The Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1524-1530.
53. HALL CB, DOUGLAS RG, JR, GEIMAN JM. Quantitative shedding patterns of respiratory syncytial virus in infants. *J Infect Dis* 1975; 132: 151-156.
54. ADAMS R, CHRISTENSON J, PETERSEN F, BEATTY P. Pre-emptive use of aerosolized ribavirin in the treatment of asymptomatic pediatric marrow transplant patients testing positive for RSV. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 661-664.
55. KASSIS C, CHAMPLIN RE, HACHEM RY, HOSING C, TARRANT JJ, PEREGO CA et al. Detection and control of a nosocomial respiratory syncytial virus outbreak in a stem cell transplantation unit: the role of palivizumab. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 1265-1271.
56. BONT L. Nosocomial RSV infection control and outbreak management. *Paediatr Respir Rev* 2009; 1: 16-17.
57. HALL CB. The shedding and spreading of respiratory syncytial virus. *Pediatr Res* 1977; 11: 236-239.
58. HART RJ. An outbreak of respiratory syncytial virus infection in an old people's home. *J Infect* 1984; 8: 259-261.
59. HALL CB, DOUGLAS RG, JR, GEIMAN JM. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1980; 141: 98-102.
60. HALL CB, DOUGLAS RG, JR. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 1981; 99: 100-103.
61. GREENBERG SB. Viral pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 1991; 5: 603-621.
62. ENGLUND JA, SULLIVAN CJ, JORDAN MC, DEHNER LP, VERCELLOTTI GM, BALFOUR HH, JR. Respiratory syncytial virus infection in immunocompromised adults. *Ann Intern Med* 1988 1; 109: 203-208.
63. ZAROUKIAN MH, LEADER I. Community-acquired pneumonia and infection with respiratory syncytial virus. *Ann Intern Med* 1988; 109: 515-516.
64. GUIDRY GG, BLACK-PAYNE CA, PAYNE DK, JAMISON RM, GEORGE RB, BOCCHINI JA, JR. Respiratory syncytial virus infection among intubated adults in a University Medical Intensive Care Unit. *Chest* 1991; 100: 1377-1384.
65. TAKIMOTO CH, CRAM DL, ROOT RK. Respiratory syncytial virus infections on an adult medical ward. *Arch Intern Med* 1991; 151: 706-708.
66. SABLE CA, HAYDEN FG. Orthomyxoviral and paramyxoviral infections in transplant patients. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9: 987-1003.
67. WENDT CH, HERTZ MI. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus infections in the

- immunocompromised host. *Semin Respir Infect* 1995; 10: 224-231.
68. WHIMBEY E, CHAMPLIN RE, COUCH RB, ENGLUND JA, GOODRICH JM, RAAD I et al. Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 778-782.
 69. GALA CL, HALL CB, SCHNABEL KC, PINCUS PH, BLOSSOM P, HILDRETH SW et al. The use of eye-nose goggles to control nosocomial respiratory syncytial virus infection. *JAMA* 1986; 256: 2706-2708.
 70. LECLAIR JM, FREEMAN J, SULLIVAN BF, CROWLEY CM, GOLDMANN DA. Prevention of nosocomial respiratory syncytial virus infections through compliance with glove and gown isolation precautions. *N Engl J Med* 1987; 317: 329-334.
 71. TABLAN OC, ANDERSON LJ, BESSER R, BRIDGES C, HAJJEH R. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53: 1-36.
 72. MEISSNER HC, WELLIVER RC, CHARTRAND SA, LAW BJ, WEISMAN LE, DORKIN HL et al. Immunoprophylaxis with palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, for prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: a consensus opinion. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 223-231.
 73. WHIMBEY E, ENGLUND JA, COUCH RB. Community respiratory virus infections in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 1997; 102: 10-8; discussion 25-26.
 74. GHOSH S, CHAMPLIN RE, ENGLUND J, GIRALT SA, ROLSTON K, RAAD I et al. Respiratory syncytial virus upper respiratory tract illnesses in adult blood and marrow transplant recipients: combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 751-755.
 75. CHEMALY RF, GHOSH S, BODEY GP, ROHATGI N, SAFDAR A, KEATING MJ et al. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 278-287.
 76. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Ribavirin therapy of respiratory syncytial virus. *Pediatrics* 1987; 79: 475-478.
 77. GARNER JS, SIMMONS BP. Guideline for isolation precautions in hospitals. *Infect Control* 1983; 4: 245-325.
 78. LAURICHESSE H, DEDMAN D, WATSON JM, ZAMBON MC. Epidemiological features of parainfluenza virus infections: laboratory surveillance in England and Wales, 1975-1997. *Eur J Epidemiol* 1999; 15: 475-484.
 79. WENDT CH, WEISDORF DJ, JORDAN MC, BALFOUR HH, JR., HERTZ MI. Parainfluenza virus respiratory infection after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326: 921-926.
 80. AVADHANULA V, RODRIGUEZ CA, DEVINCENZO JP, WANG Y, WEBBY RJ, ULETT GC et al. Respiratory viruses augment the adhesion of bacterial pathogens to respiratory epithelium in a viral species – and cell type-dependent manner. *J Virol* 2006; 80: 1629-1636.
 81. HARVALA H, GAUNT E, McINTYRE C, RODDIE H, LABONTE S, CURRAN E et al. Epidemiology and clinical characteristics of parainfluenza virus 3 outbreak in a Haemato-oncology unit. *J Infect* 2012; 65: 246-254.
 82. BRADY MT, EVANS J, CUARTAS J. Survival and disinfection of parainfluenza viruses on environmental surfaces. *Am J Infect Control* 1990; 18: 18-23.
 83. LEE AV, BIBBY DF, OAKERVEE H, ROHATINER A, USHIRO-LUMB I, CLARK DA et al. Nosocomial transmission of parainfluenza 3 virus in hematological patients characterized by molecular epidemiology. *Transpl Infect Dis* 2011; 13: 433-437.
 84. JALAL H, BIBBY DF, BENNETT J, SAMPSON RE, BRINK NS, MACKINNON S et al. Molecular investigations of an outbreak of parainfluenza virus type 3 and respiratory syncytial virus infections in a hematology unit. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1690-1696.
 85. LEWIS VA, CHAMPLIN R, ENGLUND J, COUCH R, GOODRICH JM, ROLSTON K et al. Respiratory disease due to parainfluenza virus in adult bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 1033-1037.
 86. COBIAN L, HOUSTON S, GREENE J, SINNOTT JT. Parainfluenza virus respiratory infection after heart transplantation: successful treatment with ribavirin. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1040-1041.
 87. MALAUAUD S, MALAUAUD B, SANDRES K, DURAND D, MARTY N, ICART J et al. Nosocomial outbreak of influenza virus A (H3N2) infection in a solid organ transplant department. *Transplantation* 2001; 72: 535-537.
 88. V D HOEVEN AM, SCHOLING M, WEVER PC, FLINHEER R, HERMANS M, SCHNEEBERGER PM. Lack of discriminating signs and symptoms in clinical diagnosis of influenza of patients admitted to the hospital. *Infection* 2007; 35: 65-68.

89. WEINGARTEN S, FRIEDLANDER M, RASCON D, AULT M, MORGAN M, MEYER RD. Influenza surveillance in an acute-care hospital. *Arch Intern Med* 1988; 148: 113-116.
90. COUCH RB, ENGLUND JA, WHIMBEY E. Respiratory viral infections in immunocompetent and immunocompromised persons. *Am J Med* 1997; 102: 2-9; discussion 25-26.
91. HORCAJADA JP, PUMAROLA T, MARTINEZ JA, TAPIAS G, BAYAS JM, DE LA PRADA M et al. A nosocomial outbreak of influenza during a period without influenza epidemic activity. *Eur Respir J* 2003; 21: 303-307.
92. MOSER MR, BENDER TR, MARGOLIS HS, NOBLE GR, KENDAL AP, RITTER DG. An outbreak of influenza aboard a commercial airliner. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 1-6.
93. BEAN B, MOORE BM, STERNER B, PETERSON LR, GERDING DN, BALFOUR HH, JR. Survival of influenza viruses on environmental surfaces. *J Infect Dis* 1982; 146: 47-51.
94. VOIRIN N, BARRET B, METZGER MH, VANHEMS P. Hospital-acquired influenza: a synthesis using the Outbreak Reports and Intervention Studies of Nosocomial Infection (ORION) statement. *J Hosp Infect* 2009; 71: 1-14.
95. CASAS I, EIROS JM, ORTIZ DE LEJARAZU R, PÉREZ P, POZO F, RUIZ G. Procedimientos en Microbiología Clínica. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por virus respiratorios. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Procedimiento 29 2ª Edición. 2008. Disponible en <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/>.
96. PACHUCKI CT, PAPPAS SA, FULLER GF, KRAUSE SL, LENTINO JR, SCHAAFF DM. Influenza A among hospital personnel and patients. Implications for recognition, prevention, and control. *Arch Intern Med* 1989; 149: 77-80.
97. AOKI FY, BOIVIN G, ROBERTS N. Influenza virus susceptibility and resistance to oseltamivir. *Antivir Ther* 2007; 12: 603-616.
98. NICHOL KL, NORDIN JD, NELSON DB, MULLOOLY JP, HAK E. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med* 2007; 357: 1373-1381.
99. POTTER J, STOTT DJ, ROBERTS MA, ELDER AG, O'DONNELL B, KNIGHT PV et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis* 1997; 175: 1-6.
100. MOESIUK SE, ROBSON D, KLASS L, KLIEWER G, WASYLIUK W, DAVI M et al. Outbreak of parainfluenza virus type 3 in an intermediate care neonatal nursery. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 49-53.
101. BRIDGES CB, FUKUDA K, COX NJ, SINGLETON JA. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2001; 50: 1-44.
102. CUNNEY RJ, BIALACHOWSKI A, THORNEY D, SMALL FM, PENNIE RA. An outbreak of influenza A in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 449-454.
103. LARSEN RA, JACOBSON JT, JACOBSON JA, STRIKAS RA, HIERHOLZER JC. Hospital-associated epidemic of pharyngitis and conjunctivitis caused by adenovirus (21/H21 + 35). *J Infect Dis* 1986; 154: 706-709.
104. PINGLETON SK, PINGLETON WW, HILL RH, DIXON A, SOBONYA RE, GERTZEN J. Type 3 adenoviral pneumonia occurring in a respiratory intensive care unit. *Chest* 1978; 73: 554-555.
105. BRYANT RE, RHOADES ER. Clinical features of adenoviral pneumonia in Air Force recruits. *Am Rev Respir Dis* 1967; 96: 717-723.
106. DUDGING BA, WAGNER SC, ZELLER JA, GMELICH JT, FRENCH GR, TOP FH, JR. Fatal pneumonia associated with adenovirus type 7 in three military trainees. *N Engl J Med* 1972; 286: 1289-1292.
107. ZAHRADNIK JM. Adenovirus pneumonia. *Semin Respir Infect* 1987; 2: 104-111.
108. VAN DEN HOOGEN BG, DE JONG JC, GROEN J, KUIKEN T, DE GROOT R, FOUCHIER RA et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7: 719-724.
109. WILLIAMS JV, WANG CK, YANG CF, TOLLEFSON SJ, HOUSE FS, HECK JM et al. The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: a 20-year experience. *J Infect Dis* 2006; 193: 387-395.
110. VAN DEN HOOGEN BG, HERFST S, SPRONG L, CANE PA, FORLEO-NETO E, DE SWART RL et al. Antigenic and genetic variability of human metapneumoviruses. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 658-666.
111. KAHN JS. Epidemiology of human metapneumovirus. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 546-557.
112. KIM S, SUNG H, IM HJ, HONG SJ, KIM MN. Molecular epidemiological investigation of a nosocomial outbreak of human metapneumovirus infection in a pediatric hemato-oncology patient population. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 1221-1224.
113. VON LINSTOW ML, EUGEN-OLSEN J, KOCH A, WINTHER TN, WESTH H, HOGH B. Excretion patterns of

- human metapneumovirus and respiratory syncytial virus among young children. *Eur J Med Res* 2006 30; 11: 329-335.
114. TE WIERIK MJ, NGUYEN DT, BEERSMA MF, THILSEN SF, HEEMSTRA KA. An outbreak of severe respiratory tract infection caused by human metapneumovirus in a residential care facility for elderly in Utrecht, the Netherlands, January to March 2010. *Euro Surveill* 2012; 17(13).
 115. DEGAIL MA, HUGHES GJ, MAULE C, HOLMES C, LILLEY M, PEBODY R et al. A human metapneumovirus outbreak at a community hospital in England, July to September 2010. *Euro Surveill* 2012; 17(15).
 116. JOHNSTONE J, MAJUMDAR SR, FOX JD, MARRIE TJ. Human metapneumovirus pneumonia in adults: results of a prospective study. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 571-574.
 117. WALSH EE, PETERSON DR, FALSEY AR. Human metapneumovirus infections in adults: another piece of the puzzle. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2489-2496.
 118. BOIVIN G, ABED Y, PELLETIER G, RUEL L, MOISAN D, COTE S et al. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. *J Infect Dis* 2002; 186: 1330-1334.
 119. BOIVIN G, DE SERRES G, HAMELIN ME, COTE S, ARGOUIN M, TREMBLAY G et al. An outbreak of severe respiratory tract infection due to human metapneumovirus in a long-term care facility. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1152-1158.
 120. LOUIE JK, SCHNURR DP, PAN CY, KIANG D, CARTER C, TOUGAW S et al. A summer outbreak of human metapneumovirus infection in a long-term-care facility. *J Infect Dis* 2007; 196: 705-708.
 121. PITOISET C, DARNIOT M, HUET F, AHO SL, POTHIER P, MANOHA C. Human metapneumovirus genotypes and severity of disease in young children (n = 100) during a 7-year study in Dijon hospital, France. *J Med Virol* 2010; 82: 1782-1789.
 122. POLAND GA, NICHOL KL. Medical students as sources of rubella and measles outbreaks. *Arch Intern Med* 1990; 150: 44-46.
 123. Two measles outbreaks after importation-Utah, March-June 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62: 222-225.

