



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DIVISIÓN DE PEDIATRÍA

**INCIDENCIA DE NEUMONÍA POR VIRUS RESPIRATORIOS EN LA
POBLACIÓN PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. ORALIA AISLINN HERNÁNDEZ CINTA

ASESOR: DRA EDITH ALEJANDRA GONZÁLEZ VÁZQUEZ



MÉXICO, CDMX.

FEBRERO, 2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jaime Mellado Abrego

Jefe de Posgrado

Dr. Jorge Alberto del Castillo Medina

**Profesor Titular del Curso Universitario de
Especialización en Pediatría**

Dra. Edith Alejandra González Vázquez

Asesor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por estar conmigo en cada momento de mi carrera, por su apoyo incondicional, por sus consejos y el ejemplo de perseverancia y constancia que representan, por guiarme en este camino que apenas comienza, por ayudarme a ser quien soy ahora.

A mi hermano, por ser parte importante de mi vida, por su paciencia y amor incondicional.

A mis compañeros residentes, por estar conmigo en esos momentos difíciles y complicados de nuestra formación, por confiar en mí y en mis decisiones, por ayudarme a buscar cada respuesta.

A mis amigos, por compartir conmigo parte de sus vidas, por escucharme, por ser la mejor compañía fuera de casa, por estar en los mejores y peores momentos, por sus consejos.

A aquellos maestros que creyeron en mí y me ayudaron a seguir adelante, a ser mejor médico y mejor persona, por sus enseñanzas y confianza.

ÍNDICE

MARCO TEÓRICO.....	5
JUSTIFICACIÓN.....	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	14
OBJETIVOS	14
Objetivo general.....	14
Objetivos específicos	14
METODOLOGÍA	15
Universo de estudio.....	15
Tamaño de la muestra	15
Criterios de inclusión.....	16
Criterios de no inclusión	16
Criterios de eliminación	16
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	31
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFÍA	36



MARCO TEÓRICO

Las infecciones respiratorias agudas son las enfermedades más frecuentes en los seres humanos, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Concretamente, las infecciones de vías respiratorias bajas son la principal causa de morbilidad y mortalidad global,⁽¹⁾ representan una carga importante para los sistemas de salud debido a su ocurrencia en todo el mundo y facilidad de propagación, constituyendo una de las principales causas de consulta, con un alto impacto económico. ^(2,3)

La neumonía adquirida en la comunidad es una de ellas, con casi cuatro millones de muertes cada año. Se estima que una tercera parte de las defunciones en niños menores de 5 años se debe a neumonías, de estas, entre el 90 y 95% ocurren en países en vías de desarrollo. Son la principal causa de hospitalización en niños, la incidencia mundial anual se estima entre 1000 y 12 000 casos por cada 100 000 niños, con una tasa de hospitalización entre el 22 y el 50% y una tasa de letalidad del 4%. ⁽⁴⁾

La información disponible en América Latina y el Caribe es escasa. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud y a la Organización Panamericana de la Salud, la población más afectada es aquella con mayor riesgo social y cultural, se estima que más de 80 000 niños menores de 5 años mueren cada año por infecciones de vías respiratorias bajas y de estas, el 85% se deben a neumonía y a enfermedad tipo influenza. ^(1,5)

En México, en el año 2016 se reportaron 25 223 casos de neumonía en niños de 1 a 4 años, lo que corresponde a una tasa de 285 casos por cada 100 000 niños de esta edad. En cuanto a la mortalidad, en el año 2015 se registraron 368 muertes en el grupo de 1 a 4 años, ocasionadas por influenza y neumonía. ⁽⁶⁾ Desafortunadamente, no se dispone de datos suficientes para hacer estimaciones válidas de la mortalidad a nivel mundial.⁽⁷⁾

Determinar la etiología de la neumonía es complicado, en menos del 10% de los pacientes hospitalizados se aísla un germen en sangre y aunque las muestras obtenidas



del tracto respiratorio inferior son confiables, las técnicas de obtención son poco accesibles.⁽⁵⁾ En cuanto a los signos y síntomas clínicos es difícil diferenciar entre neumonía bacteriana y viral, siendo aún más difícil en lactantes y preescolares.⁽⁸⁾ En la actualidad, *Streptococcus pneumoniae* es el agente etiológico bacteriano predominante en América Latina, seguido de *Haemophilus influenzae* tipo B.⁽⁵⁾ Sin embargo, las infecciones virales son la mayor causa de muerte y de enfermedades graves en niños menores de 2 años, aunque solo una pequeña proporción requiere hospitalización en unidades de cuidados intensivos pediátricos;⁽⁹⁾ la prevalencia global es de 14 a 62% en menores de 2 años y disminuye con la edad. ⁽⁸⁾

El daño a nivel ciliar ocasionado por los agentes virales, predispone a una coinfección de virus y bacterias, la cual es predominante en los menores de 2 años,⁽⁵⁾ aproximadamente entre el 20 y 30%, siendo el neumococo la bacteria mayormente implicada. ⁽⁸⁾

Una proporción significativa de los ingresos a la unidad de cuidados intensivos pediátricos está relacionada con la infección por VIH, presentando un espectro de infecciones respiratorias diferente en comparación con los pacientes no infectados. Además, existe otra carga de comorbilidades como desnutrición, antecedente de prematuridad y enfermedad cardíaca que los puede predisponer a una infección viral más grave. ⁽⁹⁾

La mayoría de las muertes y de los casos severos ocurren en países de bajos o medianos ingresos, donde la incidencia y la gravedad de la enfermedad es desproporcionalmente alta en relación con el tamaño de la población infantil. Además, la pobreza, malas condiciones de vida, falta de lactancia y exposición a biomasa y humo de tabaco contribuyen como factores de riesgo. ⁽¹⁰⁾

La identificación de estos grupos de alto riesgo permitió el diseño de programas de inmunoprolifaxis efectivos para reducir las hospitalizaciones por virus sincitial respiratorio a través del uso de Palivizumab. ⁽¹¹⁾



Generalmente se transmiten a través de inhalación o contacto directo con aerosoles respiratorios o secreciones de la vía aérea, la transmisión se asocia a factores climáticos y geográficos, aunque estos no son tan claros; temperaturas bajas, menor radiación ultravioleta B, y mayor humedad, prolongan la tasa de supervivencia de los virus respiratorios en el medio ambiente. En países con clima templado, los virus respiratorios presentan una actividad estacional, ⁽⁴⁾ se ha encontrado una relación entre las infecciones por virus respiratorios y los países ecuatoriales, lo que podría tener un impacto en las recomendaciones de los calendarios de vacunación de estas regiones y en las intervenciones profilácticas. Esta relación pudiera explicarse por la presencia de países en vías de desarrollo en la línea ecuatorial. ⁽¹²⁾

Los días de lluvia se han relacionado con una mayor incidencia de casos, más que con una mayor cantidad absoluta de lluvia, sugiriendo este comportamiento, dado que los niños permanecen más tiempo dentro de sus casas, aumentando el contacto entre ellos y la transmisión de virus. ⁽¹³⁾

En cuanto a la estacionalidad, si bien, varía de un año a otro, a menudo hay una ocurrencia predominante; el virus sincitial respiratorio y virus de influenza tienen una incidencia máxima en invierno, sus picos de actividad generalmente no coinciden pero se superponen; ⁽³⁾ el pico de actividad del virus sincitial respiratorio se presenta entre septiembre y diciembre, con una actividad menor a la mitad del año, entre abril y junio; el pico de actividad del virus de influenza A en mayo y el de virus de influenza B, entre noviembre y marzo. Adenovirus presenta una actividad mayor entre febrero y marzo, ⁽¹³⁾ el virus de parainfluenza tipo 3 alcanza su máximo pico en invierno, los tipos 1 y 2 en otoño y principios de invierno y rinovirus en invierno y primavera. ⁽³⁾

En estudios reportados en Europa y Asia, se ha determinado que el patógeno viral más importante es el virus sincitial respiratorio, aunque su contribución en la mortalidad es incierta, ⁽⁷⁾ seguido de los virus de parainfluenza, influenza y adenovirus. ⁽¹³⁾ Los virus de influenza, parainfluenza, metapneumovirus humano y sincitial respiratorio tienen un comportamiento epidémico, mientras que adenovirus, coronavirus y rinovirus ocurren en



forma endémica.⁽³⁾ Sin embargo, el papel de muchos de estos virus y su curso clínico aún no está claro, puesto que los estudios difieren con respecto al diseño, edad de inclusión, criterios de ingreso, recopilación de datos y tipo de virus estudiados. ⁽¹⁴⁾

Los niños menores de 6 meses son los mayormente afectados por virus sincitial respiratorio, con una incidencia cercana al 80%, disminuyendo al 50% en el grupo de 1 a 5 años. Los niños de mayor edad se ven más afectados por influenza y adenovirus, con 5 y 2% respectivamente en los menores de 6 meses, y 20 y 8% en el grupo de 1 a 5 años.⁽¹³⁾ Se sabe que los niños con infección grave por virus sincitial respiratorio y rinovirus que requieren hospitalización tienen un alto riesgo de desarrollar sibilancias recurrentes en el primer año de vida y asma a largo plazo, desafortunadamente, se conoce poco acerca del desarrollo de sibilancias en las infecciones virales leves y en las asintomáticas, aunque se infiere que la gravedad confiere un mayor riesgo. ⁽²⁾

La infección por el virus de influenza es común, con un 20 a 30% de los casos anualmente, los síntomas son autolimitados, sin embargo, algunas infecciones provocan complicaciones graves como neumonía, siendo más vulnerables los pacientes en edad pediátrica y aquellos con comorbilidades cardíaca, respiratoria o neurológica. Estas complicaciones son bien conocidas en infecciones por virus de influenza A. No obstante, lo relacionado a virus de influenza B, no está bien descrito en la población pediátrica. Algunos estudios han demostrado que de manera similar al virus de influenza A, también es capaz de causar complicaciones invasivas. ⁽¹⁵⁾

En cuanto a los virus de parainfluenza tipo 1, 2 y 3, es menos conocida su relación con complicaciones respiratorias como neumonía, pero la información es limitada y variable por el pequeño número de casos reportados, se estima que cada año en Estados Unidos se presentan 1.02 casos por cada 1000 niños, aunque no todos los casos fueron confirmados, lo que probablemente elevó las tasas de hospitalización reportadas. Debido a que la información es limitada, sería esperado que existiera un mayor número de casos atribuibles a este virus. ⁽¹⁶⁾



Las coinfecciones virales y su relación con la gravedad es difícil de valorar, aunque parece existir una relación entre la gravedad de la enfermedad, la coinfección y la carga viral; probablemente también esté sujeto a factores medioambientales, genéticos y de cada tipo de coinfección (8), se ha sugerido que la presencia de más de un tipo de virus en el sistema respiratorio también puede afectar la presentación clínica, con una mayor estancia en unidades de cuidados intensivos pediátricos, colocación de accesos vasculares centrales y ventilación mecánica prolongada. Se ha asociado una mayor tasa de coinfecciones en niños menores de 5 años que en otras edades como adolescentes y adultos jóvenes. (17,18)

Algunas de las coinfecciones que ya se tienen identificadas son entre virus sincitial respiratorio e influenza A, virus sincitial respiratorio y parainfluenza tipo 1, virus sincitial respiratorio y parainfluenza tipo 3, virus sincitial respiratorio y adenovirus, virus de influenza A y parainfluenza tipo 3 y virus de influenza A y adenovirus. (13)

Se ha sugerido que las infecciones virales podrían facilitar las infecciones bacterianas e incluso potenciar su efecto, pero no se ha demostrado en todas las situaciones, sin embargo, cabe destacar la coinfección de influenza con *Staphylococcus aureus* productor de leucocidina de Pantón Valentine, causante de neumonías necrotizantes.(8)

De acuerdo a la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, los principales agentes virales aislados en recién nacidos son el virus sincitial respiratorio y citomegalovirus; entre las 3 semanas y los 3 meses, virus sincitial respiratorio y parainfluenza; entre los 4 meses y los 4 años, virus sincitial respiratorio, parainfluenza, influenza A y B, adenovirus, rinovirus y metapneumovirus y en los mayores de 5 años, influenza A y B. (5) Se ha sugerido que las altas tasas de infección por virus sincitial respiratorio en los menores de un año, se debe a que los anticuerpos maternos fueron ineficaces en la prevención de infecciones, y en niños mayores la tasa de infección por este virus fue menor por la madurez del sistema inmunológico o por la inmunidad adquirida a través de infecciones repetidas. (4)



En la última década, con la mejora de los métodos diagnósticos, nuevos virus se han identificado como causantes de infecciones de vías respiratorias bajas, como rinovirus, metapneumovirus humano, bocavirus humano, parechovirus, polyomavirus y enterovirus. ⁽¹⁹⁾

El metapneumovirus humano fue descubierto en el 2001, cada vez es mayor su papel en las infecciones de las vías respiratorias bajas; es detectado en 5 a 16% de los niños con infecciones de vías respiratorias bajas de la comunidad, en las salas de emergencias y en los entornos hospitalarios, sin embargo, el grado de afectación en la neumonía no se ha evaluado directamente. Se estima que existe una reducción de hospitalizaciones cercana al 58% en aquellos con vacuna antineumocócica, lo que sugiere la participación de este virus como copatógeno en las neumonías bacterianas. ^(20,21)

Está estrechamente relacionado con el virus sincitial respiratorio, ambos presentan factores de riesgo similares, siendo la prematurez, edad menor a 6 meses, sexo femenino y hacinamiento los más relacionados con la severidad de la neumonía, ⁽²²⁾ aunque el vínculo entre la gravedad y la historia de prematurez aún necesita ser mejor definido. También comparten los mismos signos y síntomas respiratorios como tos, sibilancias, estertores, hipoxemia y dificultad respiratoria, los cuales son prácticamente indistinguibles. ^(14,23)

El bocavirus humano fue identificado por primera vez en Suecia, pero su incidencia se presenta a nivel mundial, ha sido detectado en niños pequeños con dificultad respiratoria, sin embargo, su relación con la neumonía no está determinada completamente.⁽³⁾ Rhinovirus ha cobrado especial atención ya que previamente solo se tenía identificado como un agente específico de vías aéreas superiores, por lo que aún falta determinar el impacto real que tiene en las neumonías, se ha identificado en menores de 6 meses de edad, en especial en aquellos con alto riesgo de atopia o que asisten a guarderías. ⁽²⁴⁾

Actualmente no se ha encontrado diferencia significativa en términos de género y etnia entre los pacientes infectados por diferentes virus. Sin embargo, los agentes etiológicos



en nuestro país no son bien conocidos. ^(4,13) Es posible que el género más afectado pueda diferir entre cada virus, lo que subraya la necesidad de caracterizar los factores determinantes de cada virus en específico. ⁽¹¹⁾

En el caso de las neumonías virales, el periodo de incubación suele ser de 2 a 3 días, con un inicio insidioso, los estudios reportan la presencia de fiebre mayor a 38°C, tos productiva y rinorrea como síntomas predominantes, principalmente en aquellos afectados por virus sincitial respiratorio y en el caso de coinfecciones, la presencia de odinofagia y disnea, con cambios mínimos en cuanto a tos y fiebre.⁽²⁵⁾

Las neumonías son enfermedades curables si las decisiones terapéuticas se toman de manera oportuna; para intentar reducir la mortalidad infantil asociada a estas, es importante realizar un diagnóstico preciso. ⁽¹⁹⁾ El diagnóstico se sospecha de acuerdo a la historia clínica, la exploración física, los datos reportados en estudios de laboratorio y los hallazgos radiológicos. Los cambios radiográficos, tanto en infecciones por un solo agente como en las coinfecciones, son similares ⁽²⁵⁾, clásicamente se han descrito dos patrones, alveolar e intersticial, el primero relacionado con neumonías bacterianas y el segundo con virales, sin embargo, ninguno específico de una patología concreta. ⁽⁸⁾ En general, las infecciones virales no afectan los parámetros de laboratorio como cuenta leucocitaria, pO₂ y pCO₂, en particular en sus etapas iniciales. ⁽²⁵⁾ Se ha observado que niveles de procalcitonina menores a 0.5 ng/ml orientan hacia una neumonía de etiología no bacteriana. ⁽⁸⁾

El diagnóstico específico se confirma por el aislamiento del agente etiológico. El principal reto es determinar si la etiología es viral o bacteriana; la edad del paciente, los síntomas, los datos radiográficos, de laboratorio y la respuesta al tratamiento, pueden ayudar a diferenciarlas. Se ha identificado que las infecciones por rinovirus se presenta en pacientes inmunosuprimidos, así como en niños asintomáticos, siendo la causa más común de sibilancias y el principal desencadenante para asma, los adenovirus pueden manifestarse con infiltrados lobares, fiebre alta, leucocitosis y proteína C reactiva elevada y en cuanto al virus de parainfluenza y bocavirus, cursan con menor necesidad de



oxígeno suplementario. Sin embargo, no existe ningún algoritmo clínico que distinga claramente entre ambas, aun así, los estudios radiográficos y de laboratorio son necesarios para evaluar la gravedad de la enfermedad, las potenciales complicaciones o excluir otras condiciones. Pruebas diagnósticas precisas y rápidas pueden reducir el uso de antibióticos y ayudar a controlar la transmisión nosocomial. ⁽²⁶⁾

Determinar el agente etiológico no es sencillo, requiere técnicas y tiempo que en muchas situaciones no están disponibles. ⁽⁵⁾ En los últimos años, con avances en el diagnóstico molecular, se han identificado virus en más del 80% de los todos casos de niños hospitalizados.⁽¹⁸⁾

La identificación de virus respiratorios por medio de inmunofluorescencia indirecta, detecta los antígenos virales en las células del aspirado nasofaríngeo, es altamente específico y sensible si se realiza precozmente, ⁽⁵⁾ aunque se requiere un microscopio de fluorescencia y personal entrenado en la observación de estas preparaciones. El enzimoimmunoanálisis es la base de los test rápidos de gripe y de virus sincitial respiratorio, con una sensibilidad entre el 60 y 80% y una especificidad mayor al 90%, con resultados en 15 minutos.⁽⁸⁾ Por el contrario, el cultivo de secreciones nasofaríngeas o bronquiales y los métodos de detección molecular no son útiles para la toma rápida de decisiones debido a que el resultado se obtiene después de varios días.⁽⁵⁾ Recientemente se han desarrollado nuevos cultivos virales que permiten una detección más rápida del virus, siendo útil para la detección de virus con crecimiento lento en cultivos convencionales. ⁽³⁾

El uso indiscriminado de antibióticos selecciona organismos altamente resistentes, ocasiona disfunción del sistema inmunológico e incrementa las cargas virales, lo que puede explicar la alta morbilidad y mortalidad asociada a infecciones virales. Actualmente, solo uno pocos antivirales tienen efecto contra estos agentes y los retrasos en las pruebas diagnósticas tienen repercusión importante en la severidad de las infecciones. ^(5,25)



JUSTIFICACIÓN

La neumonía viral afecta de manera importante a la población pediátrica, siendo una de las causas más frecuentes de admisión hospitalaria. En nuestro país, aunque la morbilidad y mortalidad es registrada y reportada por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía, no se conocen con precisión los agentes virales causales. La epidemiología local de los virus respiratorios debe determinarse para cada sitio, una mejor comprensión de esta, permitirá tener un mayor conocimiento sobre la distribución de dichos patógenos, disminuir la tasa de hospitalización, prevenir su propagación a gran escala y evitar el uso inadecuado de antibióticos.

Actualmente, se cuenta con métodos diagnósticos que permiten una rápida detección de virus respiratorios, contribuyendo a una adecuada toma de decisiones.

Determinar el comportamiento de las neumonías virales en la población pediátrica del Hospital Juárez de México desempeña un papel clave para la prevención, control y tratamiento, nos permitirá contribuir en a su diagnóstico preciso y oportuno, así como abrir una nueva ventana para el desarrollo de programas de prevención en la población pediátrica, adecuados a los recursos de cada población.



PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la incidencia de neumonía por virus respiratorios en la población pediátrica del Hospital Juárez de México?

¿Cuáles son los virus respiratorios que se aíslan con mayor frecuencia en la población pediátrica del Hospital Juárez de México y cuál es su relación con la estacionalidad y factores de riesgo presentes?

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la incidencia de las neumonías virales que ameritaron hospitalización en el Hospital Juárez de México en pacientes desde 1 mes hasta 16 años y su patrón de comportamiento

Objetivos específicos

- Identificar los grupos de edad y género mayormente afectados por cada tipo de virus aislado.
- Describir la relación existente entre prematurez y ventilación mecánica al nacimiento con el desarrollo de neumonía viral.
- Identificar el papel de la exposición al humo de tabaco como factor de riesgo para desarrollo de neumonía.
- Determinar el impacto de los esquemas de vacunación incompletos en el desarrollo de coinfecciones entre virus y bacterias.
- Establecer el patrón epidemiológico de los virus respiratorios de los pacientes ingresados con diagnóstico de neumonía.
- Determinar la relación entre el uso de tratamiento antibiótico prehospitalario y el desarrollo de coinfecciones entre virus y bacterias.



- Establecer la relación entre el número de días de estancia hospitalaria y el virus aislado en los pacientes con neumonía viral.
- Establecer la relación entre el uso de oxígeno suplementario y el virus aislado en los pacientes con neumonía.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo de los registros médicos, y reportes de paneles para detección de virus respiratorios obtenidos mediante exudado nasofaríngeo provenientes de pacientes pertenecientes al servicio de infectología pediátrica. La detección de virus respiratorios se realizó mediante microarreglos de baja densidad para identificar adenovirus, influenza A, B y C, parainfluenza 1, 2, 3 y 4, rinovirus, virus sincitial respiratorio A y B, bocavirus, metapneumovirus, coronavirus y enterovirus.

La información fue recopilada en su totalidad de los expedientes clínicos de cada paciente, por lo que se consultaron historias clínicas, notas de ingreso, notas de evolución, notas de egreso, notas de seguimiento en la consulta externa, solicitudes de interconsulta y reporte de estudios de laboratorio.

Universo de estudio

Pacientes hospitalizados en el servicio de infectología pediátrica del Hospital Juárez de México, con diagnóstico de neumonía, atendidos de noviembre de 2016 a octubre de 2017.

Tamaño de la muestra

El total de pacientes hospitalizados en el Hospital Juárez de México pertenecientes al servicio de infectología pediátrica, de noviembre de 2016 a octubre de 2017.



Criterios de inclusión

- Pacientes de entre 1 mes y 16 años 11 meses de edad de ambos sexos.
- Pacientes que requirieron hospitalización por diagnóstico clínico de neumonía.
- Pacientes a los que se realizó toma de exudado nasofaríngeo para detección de virus respiratorios.

Criterios de no inclusión

- Pacientes menores a 1 mes de edad
- Pacientes que no ameritaron hospitalización por diagnóstico de neumonía
- Pacientes con resultado de aislamiento de bacteria origen nosocomial
- Pacientes con otro foco infeccioso aislado

Criterios de eliminación

- Mayores de 17 años
- Neumonía lobar bacteriana desde ingreso

RESULTADOS

En el periodo comprendido de noviembre de 2016 a octubre de 2017 fueron hospitalizados en el servicio de infectología pediátrica del Hospital Juárez de México un total de 100 pacientes con diagnóstico de neumonía, 14 pacientes ingresaron con diagnóstico de neumonía bacteriana y 86 con sospecha de neumonía viral. De este último grupo, 21 pacientes (25%) fueron descartados por no contar con exudado nasofaríngeo para detección de virus respiratorios, quedando un total de 65 pacientes (75%) con neumonía viral confirmada.

De los 65 pacientes que se incluyeron, 33 (51%) correspondió al sexo masculino y 32 (49%) al sexo femenino, con edades entre 1 mes y 12 años. (Figuras 1-3)

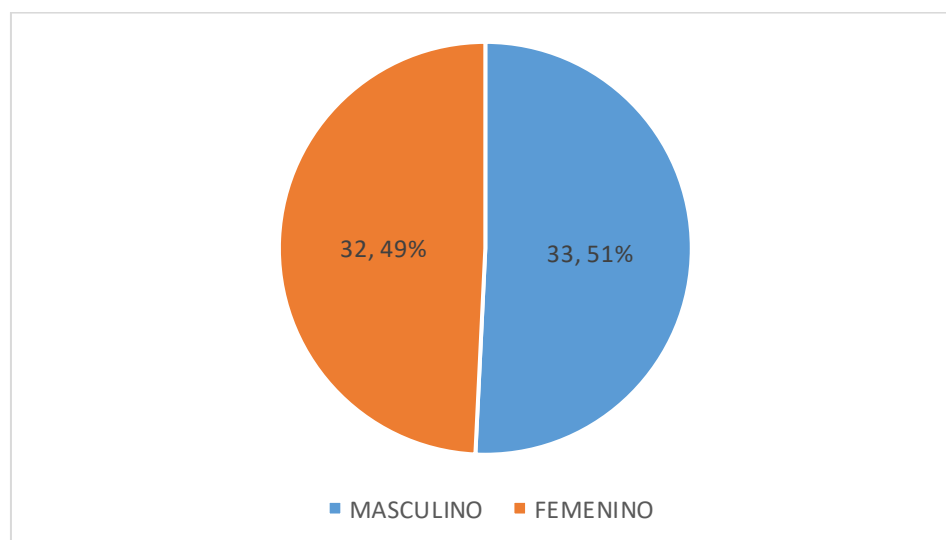


Figura 1. Distribución por género de los pacientes

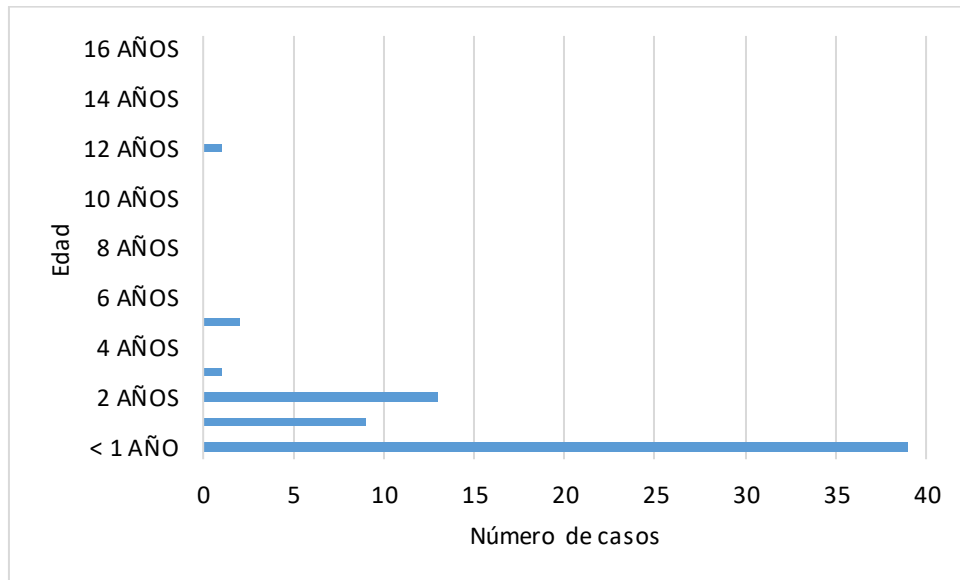


Figura 2. Distribución por edad de los pacientes

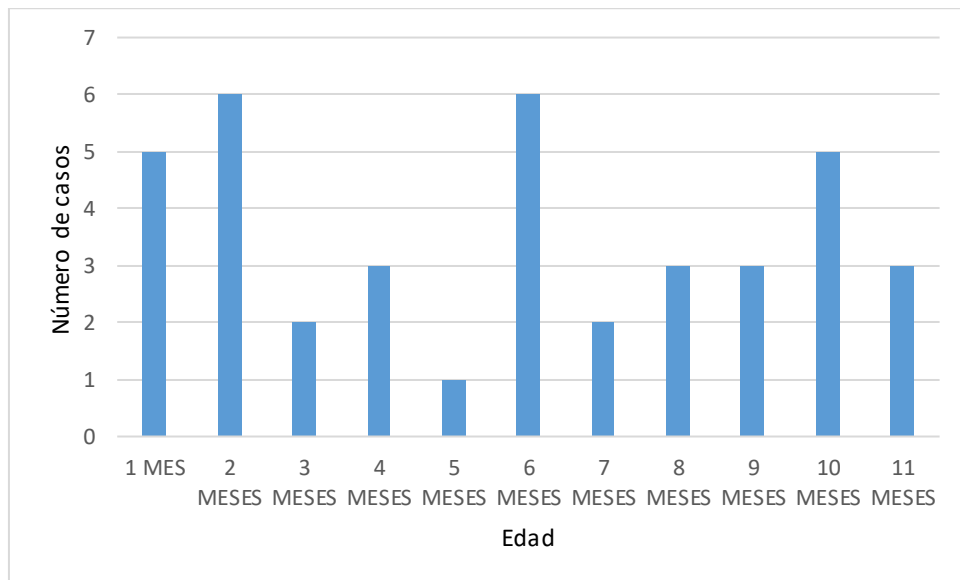


Figura 3. Distribución por edad en los pacientes menores de 1 año



En cuanto a los factores de riesgo, 12 pacientes (18%) fueron prematuros, 6 (9%) requirieron ventilación mecánica a su nacimiento, 9 (14%) contaban con exposición a humo de tabaco y 26 (40%) tenían un esquema de vacunación incompleto. (Figura 4)

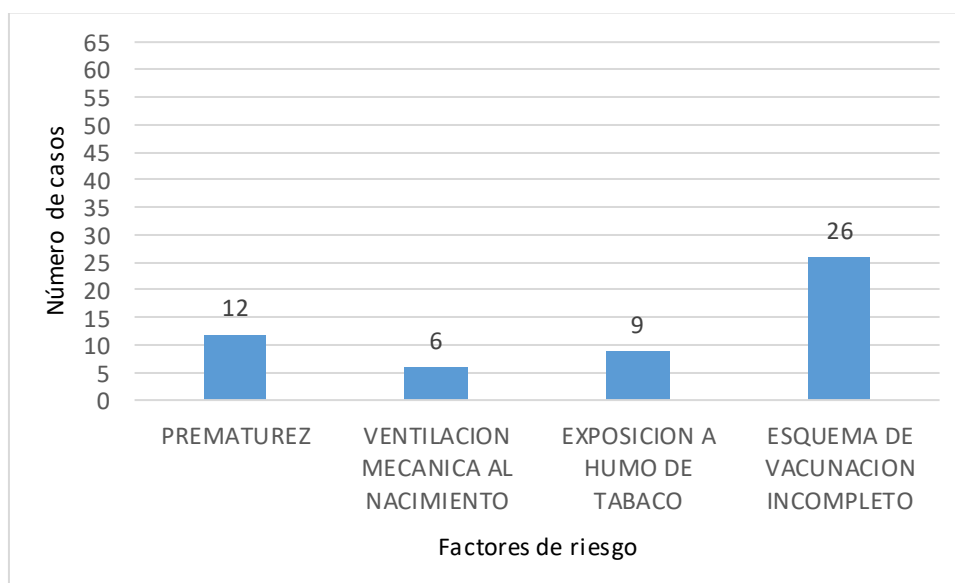


Figura 4. Distribución de acuerdo a factores de riesgo

De las 65 muestras de exudado nasofaríngeo, 50 (79.5%) fueron positivas para la detección de virus respiratorios, mientras que 15 (20.5%) de las muestras fueron negativas.

El virus sincitial respiratorio fue el que se aisló con más frecuencia, en 31 pacientes (42.5%), seguido del virus de influenza en 8 pacientes (11%), metapneumovirus en 7 pacientes (9.6%), virus de parainfluenza en 5 pacientes (6.8%), rinovirus en 3 pacientes (4.1%), adenovirus en 3 pacientes (4.1%) y bocavirus en 1 paciente (1.4%) (Figura 5). De los 31 casos de virus sincitial respiratorio, 21 (67.7%) correspondieron a virus sincitial respiratorio A y 10 (32.3%) a virus sincitial respiratorio B. De los 8 casos de virus de influenza, 3 (37.5%) correspondieron a virus de influenza A H1N1, 2 (25%) a virus de



influenza A, 2 (25%) a virus de influenza B y 1 (12.5%) a virus de influenza C. De los 5 casos de virus de parainfluenza, 4 (80%) correspondieron a virus parainfluenza 3 y 1 (20%) a virus de parainfluenza 4. (Tabla 1 y 2)

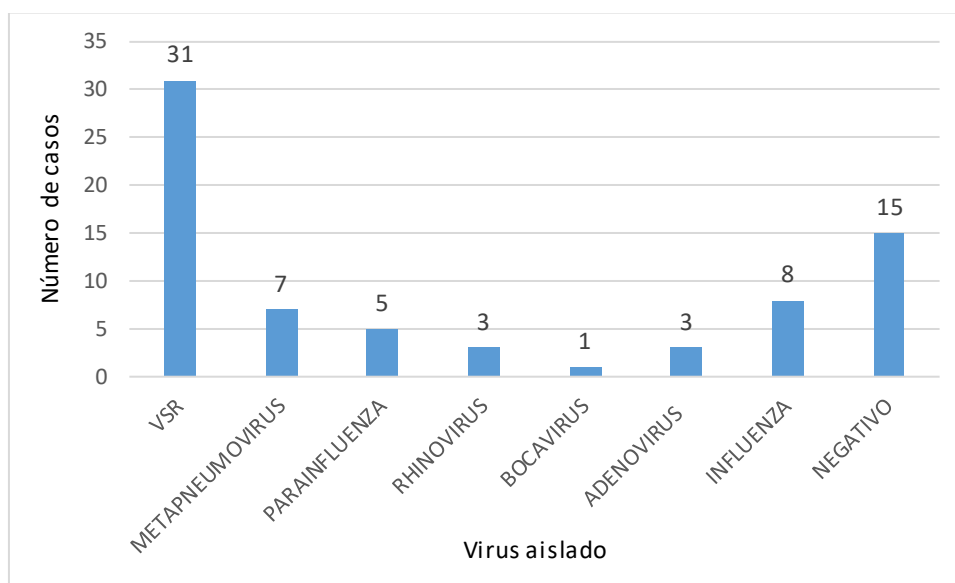


Figura 5. Proporción de virus aislados en exudado nasofaríngeo

El grupo de edad donde se presentó un mayor aislamiento de virus respiratorios fue el grupo de 1 a 5 años de edad, con el 37% del total de los casos, siendo el virus sincitial respiratorio con 17.8% el de mayor porcentaje, seguido del grupo de 6 meses a 1 año, con el 30.1% de total de los casos, con 12.3% correspondiente a virus sincitial respiratorio, el grupo de menores de 6 meses representando el 28.8% del total, donde el 12.3% correspondió a virus sincitial respiratorio y finalmente, el grupo de 5 a 12 años, con 4.1%, donde el predominio fue por el virus de influenza, con 2.7% del total de la muestra (Tabla 2).



Detección de virus respiratorios	GRUPOS DE EDAD, n (%)				
	< 6 MESES	6 – 12 MESES	1 – 5 AÑOS	5 – 12 AÑOS	TOTAL
VSR	9	9	13	0	31
VSR A	5 (55.6%)	8 (88.9%)	8 (61.5%)	0	21 (67.7%)
VSR B	4 (44.4%)	1 (11.1%)	5 (38.5%)	0	10 (32.3%)
Parainfluenza	3	0	1	1	5
Parainfluenza 3	3 (100%)	0	1 (100%)	0	4 (80%)
Parainfluenza 4	0	0	0	1 (100%)	1 (20%)
Influenza	1	3	2	2	8
Influenza A	0	1 (33.3%)	1 (50%)	0	2 (25%)
Influenza A H1N1	0	1 (33.3%)	0	2 (100%)	3 (37.5%)
Influenza B	1 (100%)	0	1 (50%)	0	2 (25%)
Influenza C	0	1 (33.3%)	0	0	1 (12.5%)

Tabla 1. Distribución por grupo de edad de cada tipo de virus respiratorio

Detección de virus respiratorios	GRUPOS DE EDAD, n (%)				
	< 6 MESES	6 MESES – 1 AÑO	1 – 5 AÑOS	5 – 12 AÑOS	TOTAL
VSR	9 (12.3%)	9 (12.3%)	13 (17.8%)	0	31 (42.5%)
Metapneumovirus	1 (1.4%)	4 (5.5%)	2 (2.7%)	0	7 (9.6%)
Parainfluenza	3 (4.1%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	5 (6.8%)
Rhinovirus	2 (2.7%)	0	1 (1.4%)	0	3 (4.1%)
Bocavirus	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)
Adenovirus	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	3 (4.1%)
Influenza	1 (1.4%)	3 (4.1%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	8 (11%)
Sin detección de virus respiratorios	3 (4.1%)	5 (6.8%)	7 (9.6%)	0	15 (20.5%)

Tabla 2. Distribución de virus respiratorios de acuerdo al grupo de edad



En 6 pacientes (9.2% del total de la muestra) se detectaron coinfecciones virales, predominando en el grupo de menores de 6 meses con 4 casos, las coinfecciones presentadas fueron virus sincitial respiratorio A + metapneumovirus, virus sincitial respiratorio B + metapneumovirus, virus sincitial respiratorio A + rinovirus, virus sincitial respiratorio B + rinovirus, virus sincitial respiratorio A + adenovirus y virus sincitial respiratorio B + bocavirus. Se presentó un solo caso de aislamiento de 3 virus (1.5% del total de la muestra), siendo estos virus sincitial respiratorio A + adenovirus + metapneumovirus.

En cuanto a las coinfecciones bacterianas, se presentaron en 19 pacientes (29.2%) del total de la muestra, el grupo de edad en el que se presentó el mayor número fue el de 1 a 5 años, con 42.1% de los casos (Tabla 3). Del total de pacientes con coinfección bacteriana, 17 (89%) contaba con determinación de procalcitonina, de los cuales, solo 9 (47%) fue positiva.

Grupo de edad	Coinfecciones n(%)		
	2 virus	3 virus	Bacteriana
< 6 meses	4 (66.6%)	0	4 (21%)
6 meses – 1 año	0	0	5 (26.3%)
1 – 5 años	2 (33.3%)	1 (100%)	8 (42.1%)
5 – 12 años	0	0	2 (10.6%)
Total	6 (100%)	1 (100%)	19(100%)

Tabla 3. Distribución de las coinfecciones de acuerdo al grupo de edad

En cuanto a la estacionalidad, el virus sincitial respiratorio predominó de septiembre a diciembre, metapneumovirus en noviembre y diciembre, virus de influenza de febrero a mayo y parainfluenza en verano y principios de otoño, de mayo a septiembre. El número



de casos de bocavirus, adenovirus y rinovirus fue muy pequeño para determinar un patrón estacional. (Figuras 6-9)

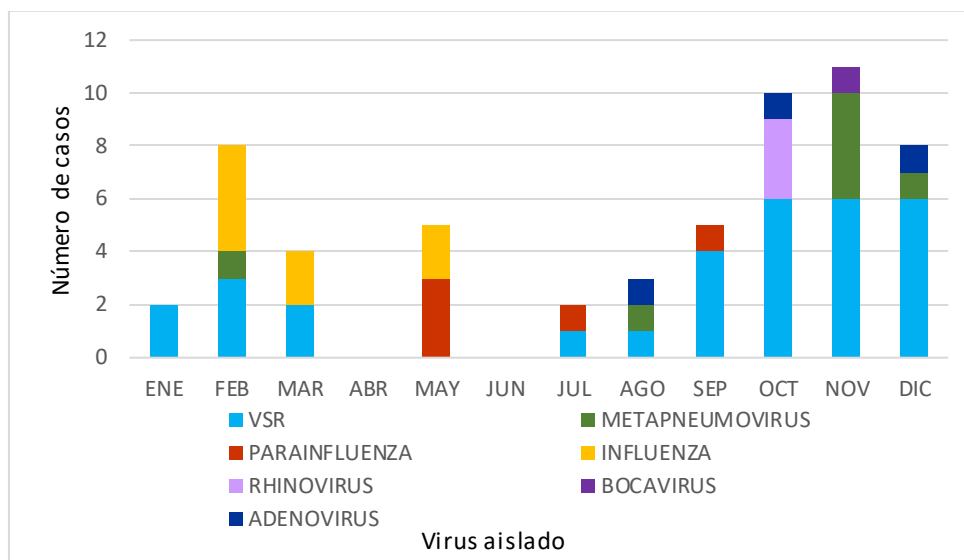


Figura 6. Estacionalidad de los virus respiratorios aislados

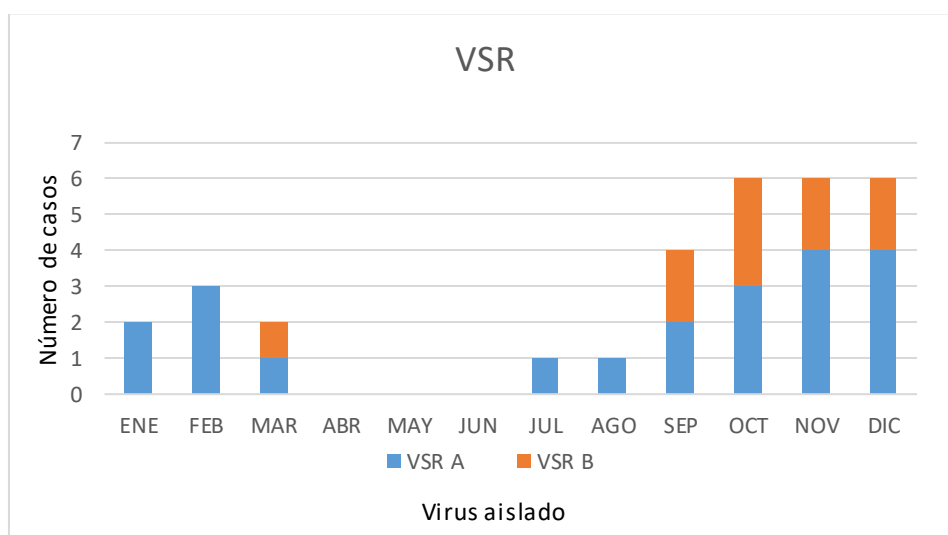


Figura 7. Estacionalidad de virus sincitial respiratorio

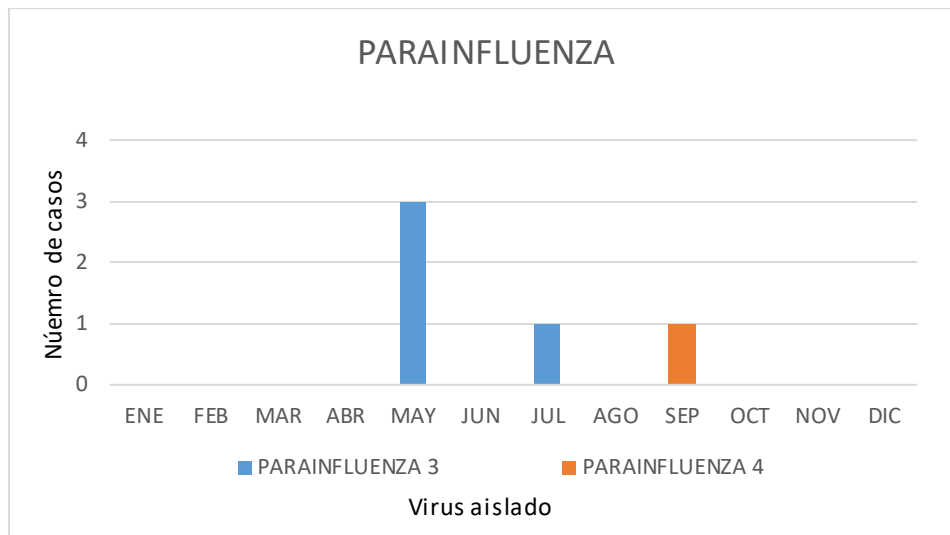


Figura 8. Estacionalidad de virus de parainfluenza

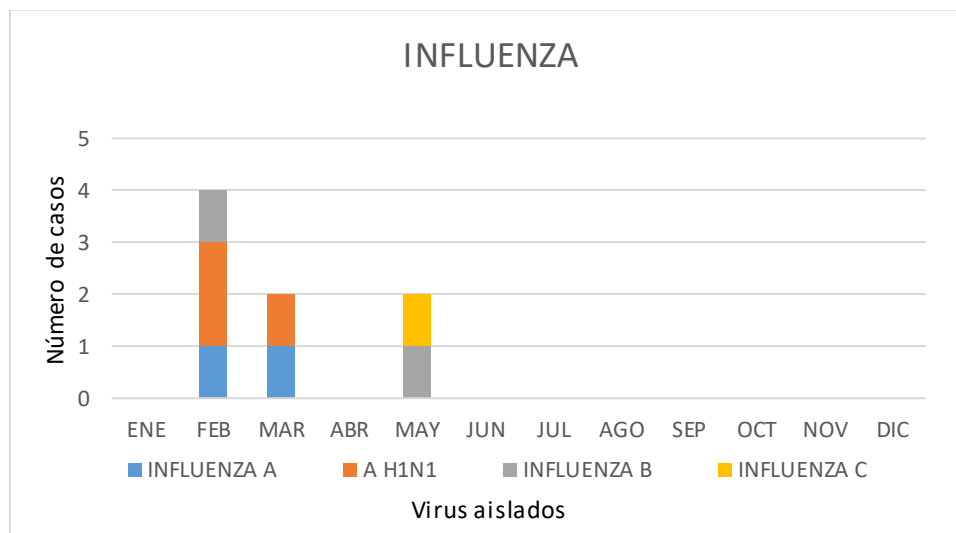


Figura 9. Estacionalidad de virus de influenza

El 67% de los pacientes (44 pacientes) recibieron tratamiento previo a su ingreso hospitalario, 23 pacientes (35%) recibieron antibiótico, 32 pacientes (49%) antipirético, 10 pacientes (15%) antihistamínico, 18 pacientes (28%) mucolítico, 12 pacientes (18%) esteroide inhalado, 11 pacientes (17%) broncodilatador y 3 pacientes (5%) antiviral (Figura 10)

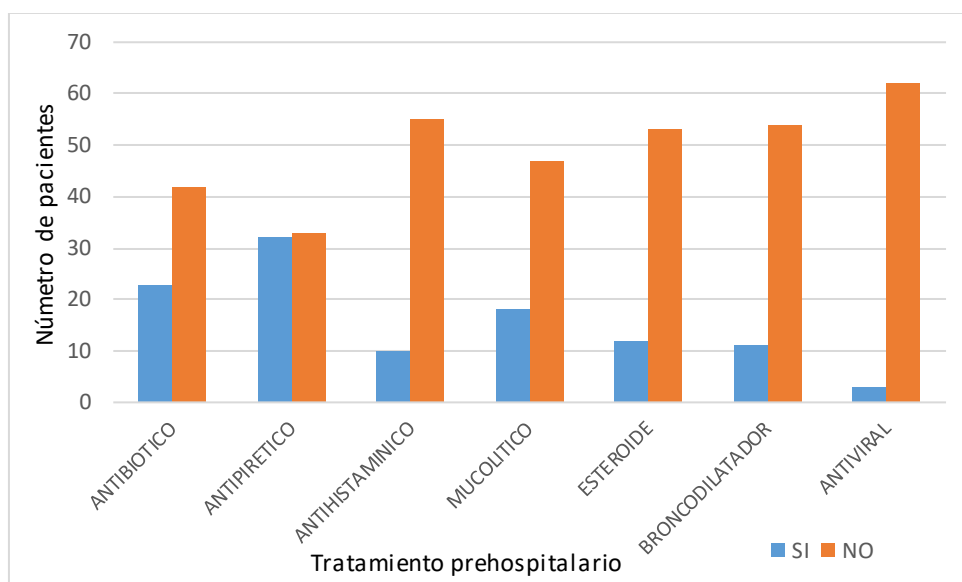


Figura 10. Pacientes con tratamiento prehospitalario

Del total de pacientes que recibieron manejo antibiótico prehospitalario, 9 pacientes (39.1%) presentaron coinfección bacteriana y 14 pacientes (60.9%) no la presentaron. De los pacientes que no recibieron manejo antibiótico prehospitalario, 10 pacientes (23.8%) desarrollaron una coinfección bacteriana y 32 pacientes (76.2%) no la desarrolló (Figura 11).

Respecto a la relación entre coinfecciones bacterianas y los grupos de edad, el grupo mayormente afectado fue el de 1 a 5 años, con 8 coinfecciones (42%) (Figura 12)

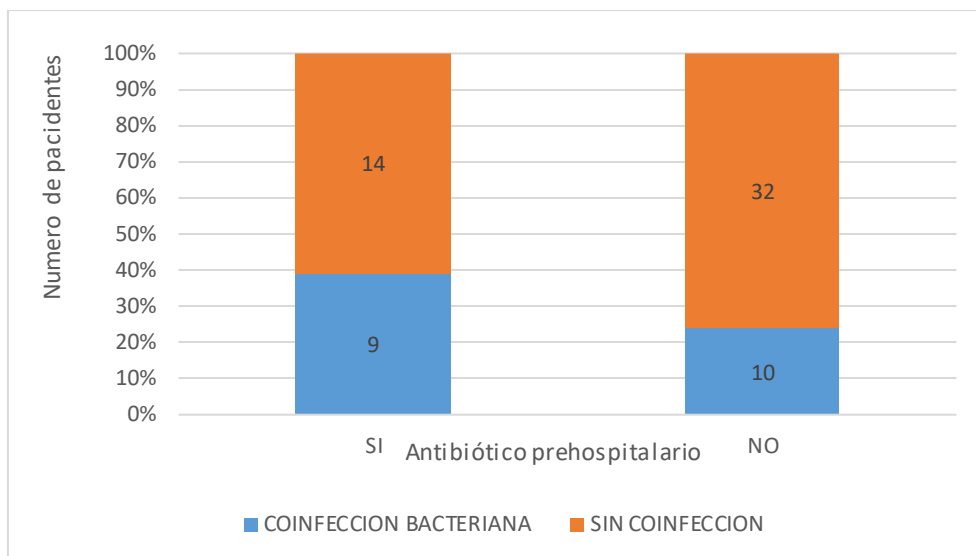


Figura 11. Correlación entre antibiótico prehospitalario y coinfecciones bacterianas

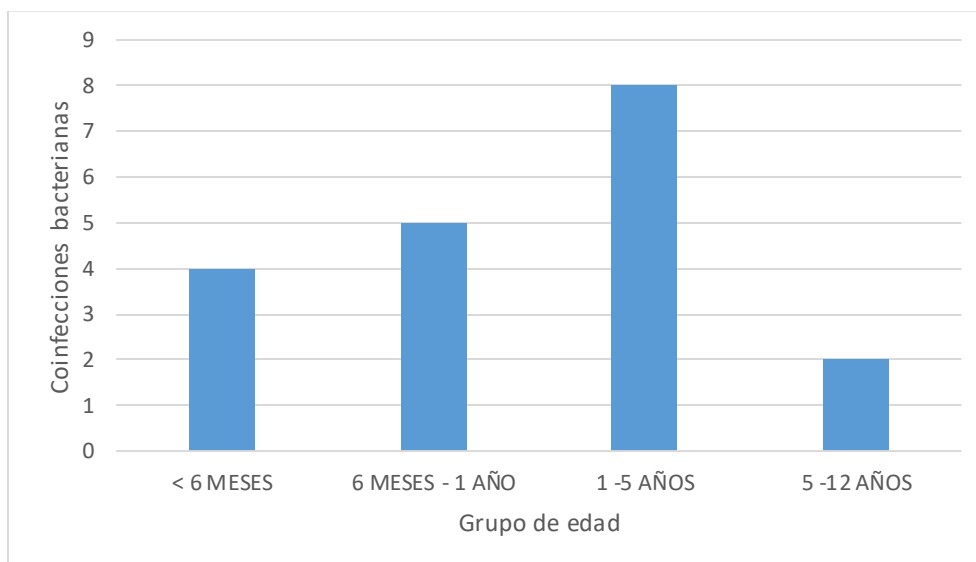


Figura 12. Relación entre grupo de edad y coinfecciones bacterianas

En relación a las coinfecciones y los esquemas de vacunación, de los 39 pacientes con esquema de vacunación completo, 13 (33.3%) presentaron una coinfección bacteriana, y de los 26 pacientes con esquema de vacunación incompleto, solo 6 (23%) la presentó. (Figura 13)

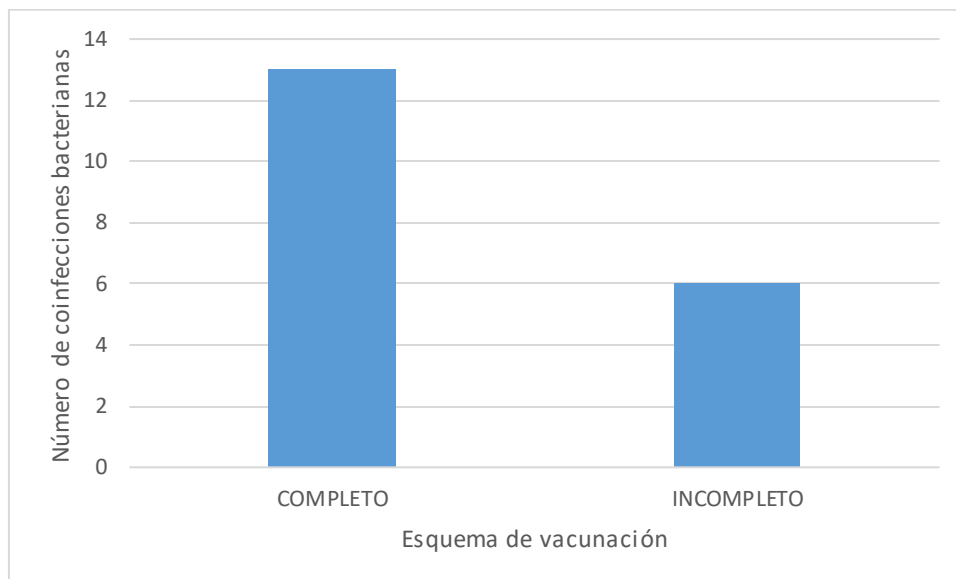


Figura 13. Correlación entre esquema de vacunación y coinfecciones bacterianas

En la muestra estudiada se observó que los días promedio de estancia hospitalaria fueron de 7.5 días, correspondiendo el mayor número a las infecciones por virus de parainfluenza con un promedio de 9.4 días, seguidos de bocavirus con 9 días virus y metapneumovirus con 7.7 días; el promedio de días de estancia hospitalaria de los pacientes en los que no se aisló ninguno virus de 8.2 días, la infección en la que se registró un menor número de días de estancia fue adenovirus, con un promedio de 5.3 días. (Figura 14)

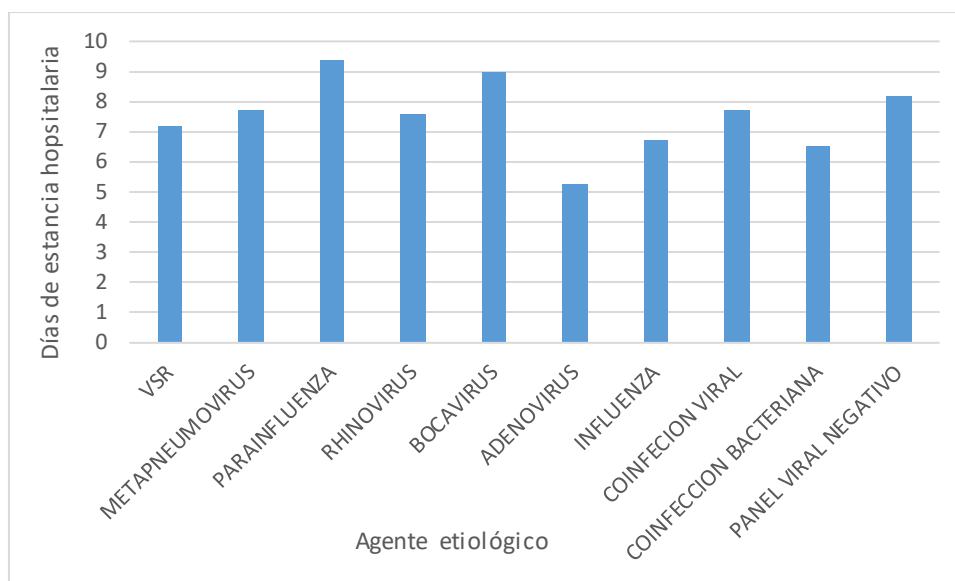


Figura 14. Promedio de días de estancia hospitalaria respecto al agente etiológico

El uso de oxígeno suplementario tuvo un promedio de 5.6 días en toda la muestra, la infección por bocavirus fue la que presentó un mayor número de días, con 7 días en promedio, seguida de rinovirus con 7 días y aquellos con coinfección bacteriana con 6.2 días; el promedio de días de uso de oxígeno suplementario en los pacientes en los que no se aisló ningún virus fue de 6.3 días, la infección en la que se registró un menor número de días de uso de oxígeno suplementario fue metapneumovirus con 3.7 días (Figura 15).

Respecto a la ventilación mecánica, 7 pacientes (11%) la requirieron, siendo las coinfecciones bacterianas las que presentaron un mayor número de días, con 1.8 días en promedio, seguidas de la infección por metapneumovirus con 1.2 días y parainfluenza con 0.6 días; el promedio de días bajo ventilación mecánica en pacientes sin aislamiento de virus en panel viral fue de 1 día (Figura 16).

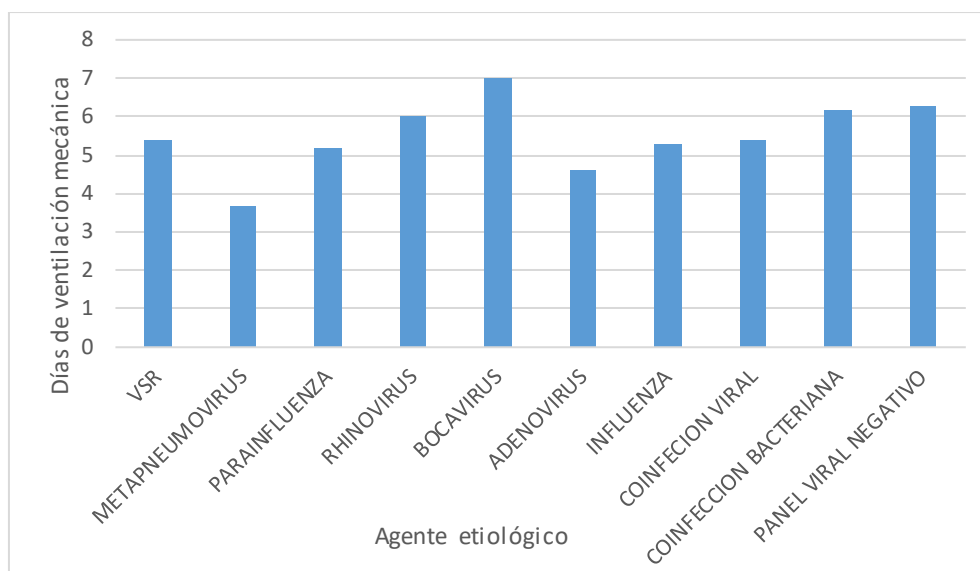


Figura 15. Promedio de días de uso de oxígeno suplementario respecto al agente etiológico

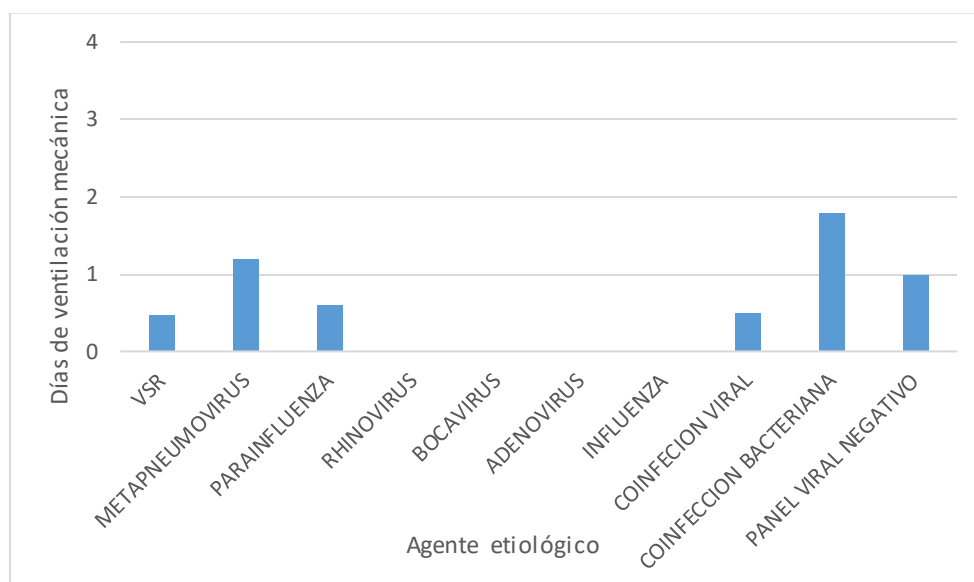


Figura 16. Promedio de días de ventilación mecánica respecto al agente etiológico

En cuanto a la relación entre ventilación mecánica y grupo de edad, aquel que requirió mayor manejo ventilatorio fue el de 6 meses a 1 año de edad (Figura 17), respecto a la relación con la prematuridad, de los 7 pacientes bajo manejo ventilatorio, 6 (85%) nacieron a término y solo 1 paciente (15%) fue prematuro (Figura 18)

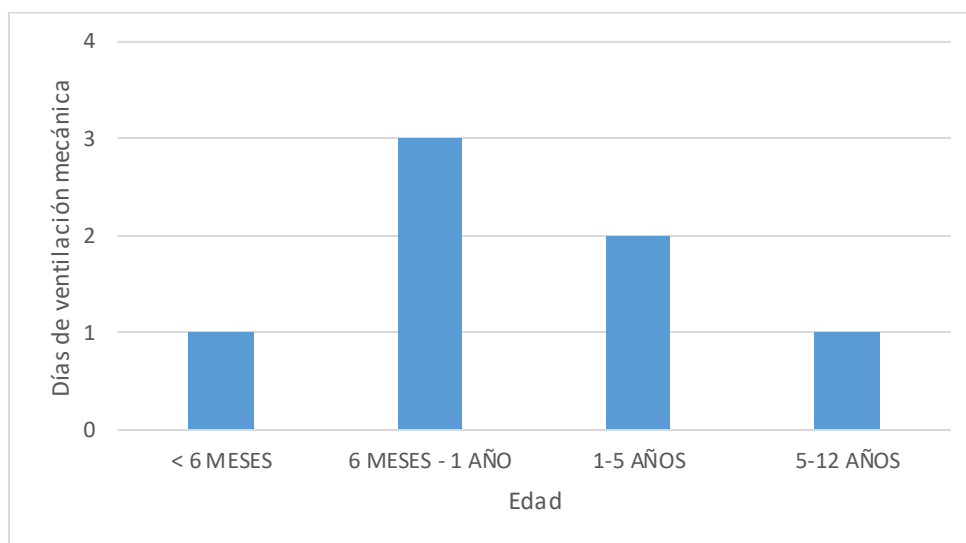


Figura 17. Relación entre días de ventilación mecánica y grupo de edad

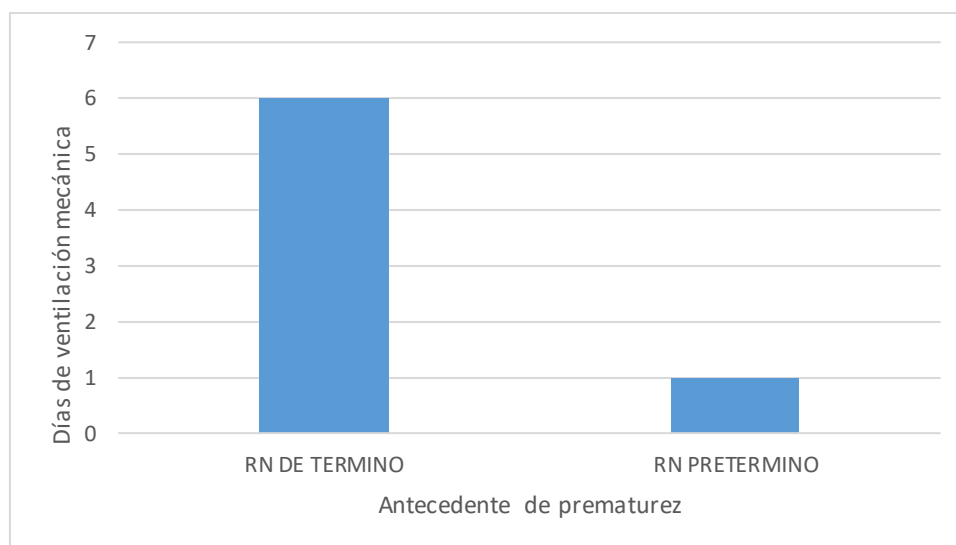


Figura 18. Relación entre días de ventilación mecánica y antecedente de prematuridad



DISCUSIÓN

De acuerdo a los datos de la Organización Mundial de la Salud y de la Organización Panamericana de la Salud, la neumonía representa un alto porcentaje de las infecciones de vías respiratorias bajas en la población pediátrica, siendo la etiología viral, la más frecuente en el grupo de menores de 5 años, por lo que una detección oportuna del agente etiológico es trascendental para un tratamiento adecuado; dado la mortalidad que conlleva.

Al igual que en el resto de la población mundial, en este estudio no se encontró una diferencia en cuanto a género, presentándose en 51% de pacientes masculinos contra 49% de pacientes femeninos, la etiología predominante fue viral, principalmente en el grupo de menores de 5 años, siendo los pacientes menores de un año los más afectados, con 60% de los casos, seguidos del grupo de 2 años con 20%. En nuestro país es posible la detección de virus respiratorios mediante exudado nasofaríngeo, sin embargo, no todas las instituciones cuentan con este recurso ni todos los pacientes tienen la posibilidad de costearlo, es por eso que no se cuenta con un registro a nivel nacional como en otros países. En nuestra institución se cuenta con la posibilidad de detección de virus respiratorios, sin embargo, solo el 75% de los pacientes que ingresaron con sospecha de neumonía de origen viral, pudieron realizar el estudio.

De acuerdo a la literatura solo un pequeño porcentaje de los pacientes requiere manejo en las unidades de cuidados intensivos pediátricos, como en el caso de nuestra muestra, donde fue necesario en el 11% de los pacientes que requirieron ventilación mecánica. En la muestra seleccionada no ocurrieron defunciones por lo que no se pudo realizar una estimación en cuanto a mortalidad. Respecto a la relación entre grupos de edad y coinfecciones bacterianas, en nuestra muestra a diferencia de lo referido en la literatura donde se describe un mayor porcentaje en los menores a 2 años, se presentó un mayor porcentaje en aquellos entre 1 a 5 años, aunque no fue posible aislar en ninguno de los casos el agente bacteriano causal.



De los factores de riesgo conocidos para desarrollo de neumonía viral, contar con un esquema de vacunación incompleto, se presentó en un 40% de la población estudiada, aunque no estuvo asociado con el desarrollo de coinfecciones bacterianas, sin embargo, no todos los registros en los expedientes clínicos contaban con información específica de las inmunizaciones faltantes, por lo que no fue posible determinar la relación entre las inmunizaciones faltantes y el desarrollo de neumonía. Al igual que en otros estudios realizados a nivel mundial, la prematurez y la exposición al humo de tabaco, fueron detectados como factores de riesgo. No fue posible obtener información sobre otros factores de riesgo ya conocidos como nivel socioeconómico, lactancia materna y exposición a biomasa. Ninguno de los pacientes contaba con antecedente de administración de anticuerpos monoclonales como Palivizumab, lo cual puede estar relacionado al pequeño porcentaje de pacientes con antecedente de prematurez que se incluyó en la muestra, además, en este estudio se desconoce si los pacientes con neumonía viral que no ameritaron hospitalización cuentan con esta inmunoprolifaxis y esa fue la razón por la que tuvieron una evolución menos grave.

Los datos relacionados con los agentes virales corresponden a lo reportado en la literatura, sin embargo, la muestra de pacientes es muy pequeña y en lo referente a rinovirus, adenovirus y bocavirus no fue posible encontrar asociaciones ni determinar su estacionalidad debido al escaso número de casos presentes. En nuestra población, también fue el virus sincitial respiratorio el que tuvo mayor aislamiento, con un 42% de los casos, con un predominio de VSR A en un 61%. Respecto a la estacionalidad, el comportamiento del virus sincitial respiratorio fue igual que en el resto del mundo, con un predominio al final del otoño y en los meses de invierno. Sin embargo, no se observó una actividad superpuesta con influenza, dado que estos casos se presentaron de febrero a mayo, lo cual podría explicarse por el escaso número de casos con aislamiento de este virus; en cuanto metapneumovirus, la presentación fue la misma reportada por la literatura, respecto a parainfluenza, bocavirus, adenovirus y rinovirus, el número de casos detectados fue muy pequeño para determinar un patrón estacional. Cabe destacar,



que en los 7 pacientes en los que se detectó más de un virus en el exudado nasofaríngeo, en todos los casos, uno de ellos fue virus sincitial respiratorio.

En la literatura se refiere que el grupo mayormente afectado por virus sincitial respiratorio es el de menores de 6 meses, seguido del grupo de 1 a 5 años, sin embargo, eso no se corroboró en nuestra muestra, donde el grupo de edad en el que se presentaron más casos de virus sincitial respiratorio fue el de 1 a 5 años.

Está demostrado que las coinfecciones virales tienen relación con la gravedad de la enfermedad, no obstante, el mayor porcentaje de pacientes que requirieron ventilación mecánica fueron aquellos con coinfecciones bacterianas, seguidos por los casos de metapneumovirus, aquellos en los que no hubo aislamiento en el exudado nasofaríngeo y después en los casos de coinfecciones virales. Lo que sí es concordante con la literatura es que en los menores de 5 años es donde se presentó el mayor número de infecciones.

Aunque se sabe que, en aquellos pacientes con esquema de vacunación completo, que incluyan vacuna antineumocócica, la tasa de hospitalizaciones es menor, en nuestra muestra las coinfecciones se presentaron en menor porcentaje en los pacientes con esquema de vacunación incompleto, sin embargo, en los registros médicos consultados, no se detallaban las inmunizaciones faltantes, lo cual representa un sesgo para poder realizar alguna asociación.

En cuanto al tratamiento, solo 67% recibió medicación previa a su ingreso hospitalario, sin embargo, el 35% recibió manejo antibiótico, lo que refleja el uso indiscriminado de estos medicamentos, así como la falta de experiencia de los médicos de primer contacto para diferenciar infecciones de origen viral de aquellas de origen bacteriano. En cuanto a los otros tratamientos recibidos, ninguno mejoró la sintomatología ni ayudó a su remisión, siendo estos, los antihistamínicos, mucolíticos, esteroides inhalados, broncodilatadores y antivirales. El uso de antibióticos prehospitalarios no estuvo



relacionado con el desarrollo de coinfecciones bacteriana, ya que menos del 40% fueron los que desarrollaron una coinfección.

Aunque el número de muestra fue limitado, se observó que, en cuanto a los días de estancia hospitalaria, el virus que presentó un mayor promedio de estancia fue el virus de parainfluenza con 9.4 días, seguido de bocavirus con 9 días y 7.7 días en metapneumovirus; respecto al uso de oxígeno suplementario, el virus que presentó un mayor número de días de uso fue bocavirus con 7 días. Es de importancia resaltar la asociación entre bocavirus y los días de estancia hospitalaria y uso de oxígeno suplementario, dado que es un virus emergente y es posible que se presente con mayor frecuencia en los siguientes años, lo que podría incrementar de manera global los días de estancia hospitalaria por neumonía. En cuanto a la ventilación mecánica, el grupo de edad que la requirió en el mayor número de casos fue el de 6 meses a 1 años, sin embargo, no se encontró una asociación entre ventilación mecánica y prematurez, siendo la mayoría de los casos que requirieron ventilación mecánica los recién nacidos a término.



CONCLUSIONES

La neumonía es una de las patologías respiratorias con mayor relevancia en la infancia dada su alta incidencia y la mortalidad. Un retraso en el diagnóstico contribuye a incrementar los recursos destinados por las instituciones para su atención, es por eso, que implementar acciones para una detección y tratamiento oportunos es esencial en países en vía de desarrollo como el nuestro.

Las neumonías de etiología viral son más frecuentes en la población pediátrica, principalmente en etapas tempranas de la vida, por lo que evitar el uso indiscriminado de antibióticos debe ser uno de los objetivos de las políticas de salud, en tanto que no ofrecen mejoría de la sintomatología ni reducción de los días de estancia hospitalaria, únicamente contribuyen a un retraso en la atención médica. Así mismo, la disponibilidad de métodos diagnósticos en todas las instituciones proporciona una ventaja en cuanto a la mejor comprensión del papel de los diferentes agentes etiológicos, lo que podría conducir a un tratamiento individualizado para cada agente, en este momento, la información es limitada en algunos aspectos, por lo que es necesario contar en el país con mayores estudios de este tipo, que permitan incluir un mayor número de muestra con información suficiente, así como la creación de una base de datos a nivel nacional. La información obtenida en este estudio tiene la desventaja de contar con una muestra pequeña, la principal razón fue la limitación económica de los pacientes para contar un exudado nasofaríngeo para detección de virus respiratorios a su ingreso, es por esto, que en este tipo de pacientes no fue posible correlacionar las características clínicas de su evolución con los antecedentes, tratamiento y condiciones durante su estancia hospitalaria, lo que representa un sesgo muy importante al momento del análisis de datos, quedando fuera un porcentaje importante de la población, de igual manera, es relevante analizar las condiciones de los pacientes con neumonía viral que no ameritaron hospitalización en el servicio, puesto que parte importante para la detección oportuna, es el conocimiento de los factores de riesgo asociados.



BIBLIOGRAFÍA

1. Gentile A, Bardach A, Ciapponi A & cols. Epidemiology of community acquired pneumonia in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and metaanalysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 2012: e5-e15.
2. Calvo C, Aguado I, García M & cols. Infecciones virales respiratorias en una cohorte de niños durante el primer año de vida y su papel en el desarrollo de sibilancias. *An Pediatr* 87, nº 2 2017: 104-110.
3. Kesson A. Respiratory virus infections. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2007; 8: 240-248.
4. Wong R, Espinoza M, Taboada B & cols. Prevalence of respiratory virus in symptomatic children in private physician office settings in five communities of the state of Veracruz, México. *BMC Res Notes*, 2015: 1-8.
5. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica sobre Neumonía Adquirida en la Comunidad. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*, 2010: 3-23.
6. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Anuarios de mortalidad y morbilidad. Secretaría de Salud, 2016.
7. Nair H, Nokes J, Gessner B & cols. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 375; 2010: 1545-1555.
8. Andrés A, Moreno D, Alfayate S, & cols. Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas. *An Pediatr* 76, 3; 2012: e1-e18.
9. Ghani A, Morrow B, Hardie D & cols. An investigation into the prevalence and outcome of patients admitted to a pediatric intensive care unit with viral respiratory tract infections in Cape Town, South Africa. *Pediatr Crit Care Med* 13, 5; 2012: e275-e281.



10. Zar H, Bacterial and viral pneumonia: New insights from the Drakenstein Child Health Study. *Paediatric Respiratory Reviews* 24; 2017: 8-10.
11. Papenburg J, Hamelin M, Ouhoumane N & cols. Comparison of risk factors for Human Metapneumovirus and Respiratory Syncytial Virus disease severity in young children. *JID*, 2015: 178-189.
12. Alonso W, Laranjeira B, Pérez S & cols. Comparative dynamics, morbidity and mortality burden of pediatric viral respiratory infections in a equatorial city. *Pediatr Infect Dis J* 31; 2012: e9-e14.
13. Khor C, Sam I, Hooi P & cols. Epidemiology and seasonality of respiratory viral infections in hospitalized children in Kuala Lumpur, Malaysia: retrospective study of 27 years. *BMC Pediatr* 12; 2012: 1-9.
14. Wishaupt J, Van der Ploeg T, Groot R, Single and multiple viral respiratory infections in children: disease and management cannot be related to a specific pathogen. *BMC Infectious Diseases*; 2017: 1-11.
15. Liu C, Wang J, Yu J & cols. Influenza B virus associated pneumonia in pediatric patients: clinical features, laboratory data and chest x ray findings. *Pediatrics and Neonatology* 55; 2014: 58-64.
16. Weinberg G, Hall C, Iwane M & cols. Parainfluenza virus infection of young children: estimates of the population based burden hospitalization. *J Pediatr* 154; 2009: 694-699.
17. Goka E, Valley P, Mutton K, Single and multiple respiratory virus infections and severity of respiratory disease: a systematic review. *Pediatric Respiratory Reviews* 15; 2014: 363-370.
18. Chauhan J, Slamon N, The impact of multiple viral respiratory infections on outcomes for critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 18, 8; 2017.
19. Taboada B, Espinoza M, Isa P & cols. Is the still room for novel viral pathogens in pediatric respiratory tract infections? *Plos One* 9; 2014: 1-14.



20. Wofl D, Greenberg D, Shemer Y, et al. Association of Human Metapneumovirus with radiologically diagnosed community acquired alveolar pneumonia in young children. *J Pediatr* 156, 1; 2010: 115-120.
21. Williams J, Harris P, Tollerfson S, et al. Human Metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med*; 2004: 443-450.
22. Papenburg J, Hamelin M, Ouhoumane N & cols. Comparison of risk factors for Human Metapneumovirus and Respiratory Syncytial Virus disease severity in young children. *JID*; 2015: 178-189.
23. Pancham K, Sami I, Perez G & cols. Human Metapneumovirus infection is associated with severe respiratory disease in preschool children with history of prematurity. *Pediatrics and Neonatology* 57; 2016: 27-34.
24. Regamey N, Kaiser L, Roiha H, Viral etiology of acute respiratory infections with cough in infancy. A community based birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J*; 2008: 100-105.
25. Cui D, Feng L, Chen Y & cols. Clinical and epidemiologic characteristics of hospitalized patients with laboratory confirmed respiratory sincitial virus infection in Eastern China between 2009 and 2013: A retrospective study. *Plos One*; 2016: 1-12.
26. Berce V, Unuk S, Duh D & cols. Clinical and laboratory characteristics of viral lower respiratory tract infections in preschool children. *Wien Klin Wochenschr* 127, S5; 2015.