



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS DE LA NEUMONÍA
NOSOCOMIAL ASOCIADA A VIRUS RESPIRATORIOS”

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DRA. VIRYDIANA REMENTERIA VÁZQUEZ

TUTOR

DRA. DANIELA DE LA ROSA ZAMBONI



Ciudad de México, Febrero 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Biblioteca Central

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM



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.



Dr. Sabelio Moreno Espinoza

Director de Enseñanza y Desarrollo Académico

Dra. Daniela de la Rosa Zamboni

Jefe del Departamento de Epidemiología Hospitalaria

Tutor de la Investigación

ÍNDICE

I.	Introducción.....	04
II.	Antecedentes y marco teórico.....	05
III.	Planteamiento del problema.....	07
IV.	Pregunta de investigación.....	08
V.	Justificación.....	09
VI.	Objetivos.....	10
VII.	Hipótesis.....	11
VIII.	Métodos.....	14
IX.	Plan de análisis estadístico	16
X.	Descripción de variables.....	17
XI.	Resultados	25
XII.	Discusión.....	30
XIII.	Conclusión	32
XIV.	Referencias bibliográficas.....	33
XV.	Limitaciones del estudio.....	35
XVI.	Anexos.....	36

I. INTRODUCCIÓN

La neumonía nosocomial es una infección que se adquiere como consecuencia de fallas en el proceso de cuidado intrahospitalario. En México, la neumonía nosocomial es la primera causa de infección asociada a la asistencia sanitaria.

En los últimos años se ha encontrado un aumento del reconocimiento del involucro de los virus respiratorios como agentes causales de neumonías asociadas a cuidados de la salud, inicialmente como reportes de brotes y posteriormente con estudios de prevalencia.

Una mejor comprensión del papel de los virus en la infección, sus manifestaciones clínicas y características radiológicas es necesaria para planear e implementar estrategias de prevención, tratamiento y diagnóstico oportuno.

II. ANTECEDENTES

Las infecciones nosocomiales (IN) son una de las complicaciones más comunes presentes en los niños hospitalizados.¹ En los países desarrollados la neumonía nosocomial (NN) es la segunda causa más frecuente de Infecciones relacionadas a los cuidados de la salud (IACS) ², en México es la primera causa. Se estima que en los países desarrollados 7 de cada 100 pacientes hospitalizados adquieren una IACS, mientras que en países en desarrollo la proporción de pacientes infectados es de 15 por 100 pacientes. ³

Los virus respiratorios son los responsables del mayor número de casos de neumonía adquirida en la comunidad (NAC), pero poco se había estudiado de su participación en la neumonía nosocomial. Tradicionalmente, la mayoría de los casos de NAC se pensaba eran causados por bacterias. El rol de los virus se pensaba era más común en pacientes inmunodeprimidos o trasplantados. Pero en estudios recientes se ha visto la importancia de los virus como causa de neumonía nosocomial. ⁴

Desde los 60s y 70s, los virus respiratorios como virus sincitial respiratorio (VSR), adenovirus, parainfluenza e influenza fueron reportados responsables de infecciones nosocomiales (Valenti, 1991; Valenti et col 1980). ⁵

Los virus respiratorios se ha reportado son el agente causal en 20-30% de todas la NN.

Shoor *et cols* reportó que de 174 pacientes que no se encuentran bajo ventilación mecánica, 46% presentaba cultivos positivos y el 22.4% era por virus respiratorios siendo más comunes Rinovirus, influenza y parainfluenza. En otros estudios se observa que el virus más reportado es el VSR. ⁶

Srinivasan M *et cols* (2017) en estudio realizado en Corea del Sur se encontró el 22.5% de los casos de NN se relacionaba con infecciones virales y el 59.5% a infecciones bacterianas.⁷ La frecuencia de un específico virus respiratorio como causante de neumonía nosocomial refleja la actividad que tiene en la comunidad.⁸

Las infecciones nosocomiales son un problema de salud muy importante, porque prolongan los días de estancia intrahospitalaria. El costo estimado de una infección nosocomial por VSR es aproximadamente 30.5% más caro el tratamiento que en una neumonía adquirida en la comunidad.⁹ Por otro lado incrementan también la morbimortalidad en los pacientes pediátricos.¹⁰ Chow et col reporta que los niños tienen 6 veces incrementado el riesgo de mortalidad que aquellos de origen comunitario.⁸

Recientes estudios han reportado que los lactantes y preescolares se encuentran en mayor riesgo de contraer una neumonía nosocomial y múltiples factores como las características del hospedero, gravedad del padecimiento y el uso de dispositivos invasivos son responsables de que se contraigan estas infecciones.¹¹

Las unidades de cuidados intensivos (UCI) tienen el riesgo por presentar mayor prevalencia de factores de riesgo severos como presencia de enfermedad grave, inmunodepresión, uso prolongado de antibióticos, el uso de dispositivos invasores y procedimientos.¹²

Un gran porcentaje de los niños con infección por virus respiratorios específicamente VSR presentan condiciones preexistentes.¹³ Los factores de riesgo asociado a VSR incluyen prematuridad, enfermedad cardiopulmonar e inmunosupresión.¹⁴

Dentro de las manifestaciones clínicas se encuentran 86%, dificultad respiratoria 50.9% y fiebre en el 41.6%.

Los virus respiratorios se transmiten durante brotes estacionales, a través de secreciones respiratorias infecciosas son transmitidas por partículas que se esparcen en el aire en gotitas que son llevadas por el paciente o el cuidador en las manos o fómites y transmitidas a personas no infectadas.¹⁵

La frecuencia de las infecciones nosocomiales puede ser considerablemente reducidas con educación al personal del hospital sobre la etiología y mecanismos de transmisión de los virus respiratorios y siguiendo una serie de estrategias como aislamiento del paciente, el uso de medidas de barrera como son gorros, guantes y muy importante, el lavado de manos.¹⁶

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neumonía nosocomial es una importante complicación asociada a los cuidados de la salud, resultado en alto grado de morbilidad y mortalidad.⁸ Es importante entender la magnitud de dicha infección y el valor pronóstico que ésta confiere. Se ha reportado en diferentes estudios que el número de cuadros de síndromes respiratorios agudos se ha incrementado.⁴ La causa más comúnmente reportada es de origen bacteriano, existiendo en ocasiones pacientes en donde no se logra aislar ningún patógeno, es de suponer que en alguna proporción estos cuadros se asocien a virus respiratorios. En estudios recientes, se ha evidenciado el rol de los virus respiratorios como causantes de neumonía nosocomial en población adulta y pediátrica.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen diferencias clínicas y radiológicas entre la neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios y la neumonía nosocomial no asociada a virus respiratorios?

V. JUSTIFICACIÓN

Las infecciones asociadas a los cuidados de la salud son un problema de salud pública.

El conocimiento de los virus respiratorios como causa de neumonía nosocomial, su epidemiología y formas de transmisión, nos permitirá sospechar de su involucro, mejorando las pruebas diagnósticas y utilizándolas de forma oportuna, así como implementar estrategias de control para evitar su propagación intrahospitalaria.

Por otro lado nos permitirá limitar el uso de antimicrobianos de manera innecesaria y así disminuir el desarrollo de resistencia bacteriana a los antibióticos.

VI. OBJETIVOS

Comparar las diferencias clínicas y radiológicas entre los pacientes pediátricos con neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios y neumonía nosocomial no asociada a virus respiratorios.

Objetivos Específicos

1. Describir la incidencia de neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios en pacientes pediátricos
2. Describir las características clínicas y radiológicas de los pacientes pediátricos con neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios.
3. Comparar el desenlace de los pacientes pediátricos con neumonía nosocomial.
4. Determinar si es posible identificar la neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios basándose en las características clínicas y radiológicas.

VII. HIPÓTESIS

Existen diferencias clínicas y radiológicas entre los pacientes pediátricos con neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios y neumonía nosocomial no asociada a virus respiratorios.

HIPOTESIS NULA

No existen diferencias clínicas y radiológicas entre los pacientes pediátricos con neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios y neumonía nosocomial no asociada a virus respiratorios.

VIII. MÉTODOS

Lugar donde se realizará el estudio: Hospital Infantil de México Federico Gómez

Diseño del estudio: Estudio de cohorte, prospectivo.

Características de los pacientes al inicio el estudio:

- Pacientes hospitalizados y que posterior a las 48hrs al ingreso inicie con datos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y síntomas respiratorios bajos.
- Se obtendrá la muestra con hisopado nasofaríngeo para panel viral
- Se obtendrán variables químicas y bioquímicas del expediente de cada paciente.

Se clasificaran a los pacientes en dos grupos:

Grupo 1: Neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios: individuo que cumple los criterios de neumonía nosocomial con PCR positiva para al menos algún virus respiratorio, en los primero 5 días de inicio del cuadro clínico de la infección.

Grupo 2: Neumonía nosocomial no asociada a virus respiratorios: individuo que cumple los criterios de neumonía nosocomial con PCR negativa para al menos algún virus respiratorio, en los primero 5 días de inicio del cuadro clínico de la infección.

Población de estudio:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Neumonía nosocomial de acuerdo a los criterios del CDC 2016.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Pacientes que otorgaron su consentimiento informado por escrito
2. Pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial asociada y no asociada a la ventilación mecánica, el paciente debe cumplir con los criterios clínicos, radiológicos y de laboratorio de acuerdo a los CDC, 2016 en los primeros 5 días de iniciado el cuadro clínico.
 - a. Criterios radiológicos: dos o más radiografías de tórax con al menos uno de los siguientes
 - Nuevo y persistente o progresivo y persistente:
 - i. Infiltrado
 - ii. Consolidación
 - iii. Cavitación
 - iv. Neumatocelos en pacientes <1 año de edad

En pacientes sin enfermedades pulmonares o cardíacas (ejemplo, síndrome de síndrome de distress respiratorio, broncodisplasia pulmonar, edema pulmonar o enfermedad pulmonar obstructiva crónica), una imagen es insuficiencia.

b. Criterios clínicos y de laboratorio

En mayores de 12 años de edad: al menos uno de los siguientes:

- i. Fiebre (mayor a 38°C)
- ii. Leucopenia (<4000/mm³) o leucocitosis (>12 000 /mm³)

Y al menos 2 de los siguientes:

- iii. Aparición de esputo purulento o cambios en las características del esputo
- iv. Aumento de las secreciones, o aumento de las necesidades de aspiración
- v. Estertores o ruidos respiratorios
- vi. Inicio o empeoramiento de la tos, disnea, taquipnea
- vii. Empeoramiento del intercambio gaseoso (disminución de la saturación de O₂, aumento de los requerimientos de O₂, o de demanda de ventilación).

Criterios de exclusión

1. Individuos con diagnóstico de neumonía nosocomial, que no acepten participar
2. Paciente con diagnóstico de neumonía nosocomial adquirida en otro centro hospitalario.

Tamaño de muestra

Se realizó un cálculo de tamaño de muestra utilizando la fórmula para estimar proporción, considerando de acuerdo a lo reportado por Hong y cols, se estimó 30.5% de neumonías con aislamiento de al menos un virus respiratorio, con un intervalo de confianza del 95%. Con un α de 0.05 ($Z_{\alpha} = 1.96$) y con un error máximo permitido del 8%.

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \times p \times q}{d^2}$$

Se calcula un total de 126 pacientes

Descripción del estudio

Se realizaron visitas a las salas de hospitalización, terapia intensiva, neonatología y urgencias, 3 veces por semana con el objetivo de identificar a los pacientes, entre 0 - 18 años, candidatos al estudio, la selección se realizó utilizando el formato “Criterios diagnósticos para neumonía nosocomial” basado en los criterios de The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Estados Unidos, 2016, de acuerdo a la edad de cada paciente.

Las características clínicas y datos de identificación del paciente se obtuvieron del expediente clínico de cada paciente y un radiólogo valoró cada radiografía de tórax. Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se invitaron a participar en el estudio, aquellos pacientes que se detectaron 5 días después del inicio del cuadro clínico fueron excluidos del estudio. Después del consentimiento informado, se obtuvo la información demográfica y características clínicas de los pacientes, así como la obtención de la muestra de hisopado nasofaríngea, 2 en cada paciente (narina derecha, narina izquierda), para la detección de virus respiratorio. La muestra fue transportada al laboratorio de biología molecular del Hospital Infantil de México con guantes, gradilla y un contenedor de poliestireno posterior a su obtención.

Para la identificación de virus respiratorios se utilizó el método diagnóstico CLART PneumoVir, mediante el uso de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR), capaz de detectar adenovirus, bocavirus, coronavirus, rinovirus/ enterovirus, influenza A (subtipos AH3N2, AH1N1), parainfluenza 1, 2, 3 y 4 (subtipos A y B) y virus sincitial respiratorio tipo A y B. De acuerdo a los resultados del análisis emitido por el laboratorio de biología molecular se clasificaron en caso de neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios o caso de neumonía nosocomial no asociada a virus respiratorios.

A todos los pacientes incluidos en el estudio, se les dio seguimiento hasta su egreso, se recolectó información sobre ingreso a unidad de cuidados intensivos, necesidad de ventilación mecánica y mortalidad.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Infantil de México Federico Gómez con número de registro HIM 2016-082.

IX. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron capturados y analizados con el paquete SPSS, versión 22. Para las variables cuantitativas se realizó un análisis descriptivo con determinación de medidas de tendencia central y dispersión. Para las variables cualitativas se obtuvieron frecuencias.

Para describir las características basales de la población se utilizó la mediana. Las variables categóricas se describieron con frecuencias y porcentajes.

La prueba de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para determinar si las variables fueron distribuidas adecuadamente.

Para determinar diferencias clínicas entre el grupo de neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios y la no asociada a estos, se utilizó una prueba χ^2 o Prueba de Fisher, para variables cualitativas y para las variables cuantitativas, con distribución asimétrica, se utilizó la prueba de U de Mann Whitney. La $p < 0.05$ fue considerada estadísticamente significativa.

Se estimó el riesgo de desenlace adverso (ingreso a UCI, necesidad de ventilación mecánica y mortalidad a los 30 días) usando regresión logística.

Y analizamos la supervivencia a 30 días, de ambos grupos, con el estimador de Kaplan-Meier.

X. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Se obtendrá la información del expediente clínico del paciente	Días Meses Años	Cuantitativa/ Discreta
Género (sexo)	Condición orgánica que distingue a los muchos de las hembras		Masculino Femenino	Cualitativa Dicotómica
Diagnóstico	Entidad clínica presente a ingreso en el hospital de acuerdo a la CIE 10.	Se registra el diagnóstico actualizado y escrito en el expediente	Enfermedad por virus de inmunodeficiencia humana Enfermedades congénitas del sistema circulatorio Malformaciones congénitas Neoplasias malignas Enf. del aparato genitourinario Enf. crónicas respiratorias	Cualitativa Nominal
Estado nutricional	Condición del organismo que resulta de la relación entre las necesidades nutritivas y la ingestión, absorción y utilización de los nutrientes obtenidos de los alimentos.	Se obtendrá de acuerdo a las percentilas de peso para la talla	Desnutrición Adecuado peso Sobrepeso Obesidad	Cualitativa Nominal

Adenovirus	Virus ADN Agente causal de infección en humanos, periodo de incubación 5.6 días.	Agente etiológico causal de neumonía nosocomial viral	Se tomará como agente causal cuando la técnica de biología molecular detecte su ADN y el laboratorio emita por escrito su resultado	Cualitativa nominal
Enterovirus	Virus ARN, perteneciente a la familia Picorviridae, la especie (EV) A-D infecta a humano, periodo de incubación similar VSR	Agente etiológico causal de neumonía nosocomial viral	Se tomará como agente causal cuando la técnica de biología molecular detecte su ARN y el laboratorio emita por escrito su resultado	Cualitativa nominal
Rhinovirus	Virus ARN, perteneciente a la familia Picornavirus.	Agente etiológico causal de neumonía nosocomial viral	Se tomará como agente causal cuando la técnica de biología molecular detecte su ARN y el laboratorio emita por escrito su resultado	Cualitativa nominal
Influenza A	Virus ARN, perteneciente a la familia Orthomyxoviridae	Agente etiológico causal de neumonía nosocomial viral	Se tomará como agente causal cuando la técnica de biología molecular detecte su ARN y el laboratorio emita por escrito su resultado	Cualitativa nominal

Influenza B	Virus ARN, perteneciente a la familia Orthomyxoviridae	Agente etiológico causal de neumonía nosocomial viral	Se tomará como agente causal cuando la técnica de biología molecular detecte su ARN y el laboratorio emita por escrito su resultado	Cualitativa nominal
Parainfluenza	Virus ARN, perteneciente a la familia Paramyxoviridae	Agente etiológico causal de neumonía nosocomial viral	Se tomará como agente causal cuando la técnica de biología molecular detecte su ARN y el laboratorio emita por escrito su resultado	Cualitativa nominal
Virus SincitialResporatorio	Virus ARN, perteneciente a la familia Paramyxoviridae y al género Pneumovirus	Agente etiológico causal de neumonía nosocomial viral	Se tomará como agente causal cuando la técnica de biología molecular detecte su ARN y el laboratorio emita por escrito su resultado	Cualitativa nominal
Bocavirus	Virus ARN, perteneciente a la familia Parvoviridae	Agente etiológico causal de neumonía nosocomial viral	Se tomará como agente causal cuando la técnica de biología molecular detecte su ARN y el laboratorio emita por escrito su resultado	Cualitativa nominal

Metapneumovirus	Virus ARN, perteneciente a la familia Paramyxoviridae	Agente etiológico causal de neumonía nosocomial viral	Se tomará como agente causal cuando la técnica de biología molecular detecte su ARN y el laboratorio emita por escrito su resultado	Cualitativa nominal
Recién nacido	Grupo etario >28 días	Se obtendrá la información del expediente clínico del paciente	Se deriva del tiempo transcurrido desde el nacimiento a la fecha de la infección	Cualitativa nominal
Lactante	Grupo etario 28 días a <1 año	Se obtendrá la información del expediente clínico del paciente	Se deriva del tiempo transcurrido desde el nacimiento a la fecha de la infección	Cualitativa nominal
Preescolar	Grupo etario 1 a 4 años	Se obtendrá la información del expediente clínico del paciente	Se deriva del tiempo transcurrido desde el nacimiento a la fecha de la infección	Cualitativa nominal

Escolar	Grupo etario 5 a 14 años	Se obtendrá la información del expediente clínico del paciente	Se deriva del tiempo transcurrido desde el nacimiento a la fecha de la infección	Cualitativa nominal
Adolescente	Grupo etario 15 años y mayores	Se obtendrá la información del expediente clínico del paciente	Se deriva del tiempo transcurrido desde el nacimiento a la fecha de la infección	Cualitativa nominal
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos pequeños, sin núcleo e irregulares derivados de la fragmentación del megacariocito.	Cifra plaquetaria absoluta	/ml	Independiente Cuantitativa discreta
Leucocitos	Células sanguíneas de la línea blanca, ejecutoras de la respuesta inmunitaria.	Cifra leucocitaria Absoluta	103/MM3	Independiente Cuantitativa continua

Bandas	Neutrófilos inmaduros que se caracterizan por la ausencia de núcleo lobulado.	Porcentaje absoluto de bandas	%	Independiente Cuantitativa continua
Frecuencia cardíaca	Número de veces por minuto que el corazón late o se contrae.	Se obtendrá del reporte de signos vitales horarios	Lmp	Cuantitativa Discreta
Frecuencia Respiratoria	Número de respiraciones por minuto.	Se obtendrá del reporte de signos vitales horarios	Rpm	Cuantitativa Discreta
Tensión arterial	Cantidad de presión que se ejerce en las paredes de las arteria, al desplazarse la sangre por ellas.	Se obtendrá del reporte de signos vitales horarios	mmHg	Cuantitativa Discreta

Infección nosocomial	Una infección contraída en el hospital por un paciente internado, en quien la infección no se había manifestado ni estaba en incubación al ingreso hospitalario	Se obtendrá de acuerdo a la clínica y los estudios de gabinete	Confirmada Alta sospecha Baja sospecha	Dependiente Cualitativa Nominal
Tipo de infección nosocomial		Se obtendrá de acuerdo a la clínica y los estudios e gabinete	Neumonía Meningitis Inf herida QX	Dependiente Cualitativa Nominal
Fiebre	Cuantificación de temperatura axilar mayor 38.3°C o una cifra de 38°C por más de un hora	Se obtendrá mediante el uso de termómetro	Si No	Descriptiva Cualitativa dicotómica
Temperatura	Cuantificación de la temperatura corporal; axilas, oral o rectal.	Se obtendrá mediante el uso de termómetro	°C	Cuantitativa Continua

Servicio de infección	Sala de hospitalización donde el paciente se encuentra ingresado el día de la infección o el día anterior al evento			Cualitativa nominal
Estancia hospitalaria	Tiempo transcurrido desde el ingreso del paciente al servicio de hospitalización hasta la infección	Se obtendrá la información del expediente clínico del paciente	Días	Cuantitativa discreta
Ventilador	Dispositivo para asistir y controlar la respiración inclusive durante el período de transición en que se retira el dispositivo	Se obtendrá la información del expediente clínico del paciente	Días	Cuantitativa discreta
Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica	Infección del parénquima pulmonar cuando el paciente se encuentra bajo ventilación mecánica por >2 días calendario a la fecha del evento	Se obtendrá la información del expediente clínico del paciente	Sí/ No	Cualitativa nominal

XI. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, 4,327 pacientes fueron seguidos por 42,658 días-paciente y 5,150 días-ventilador. Ochenta y ocho pacientes (2.03%) cumplieron con los criterios de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) sobre Neumonía asociada a cuidados de la salud, se obtuvo una incidencia de 2.06/1000 días-paciente [IC 95% (1.65-2.54)], de las cuales 9 fueron Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica (NAVM), o 1.74/1000 días-ventilador.

Tres pacientes murieron antes de la obtención de la muestra de hisopado nasofaríngeo, 10 pacientes no firmaron el consentimiento informado y en 12 pacientes no se obtuvo la muestra de hisopado nasofaríngeo en los primeros cinco días de iniciado el cuadro clínico. (Figura 1); por lo que se incluyeron 63 pacientes y 1,810 días-paciente. Las características clínicas y epidemiológicas fueron similares tanto en los sujetos incluidos como los sujetos excluidos (Tabla 1).

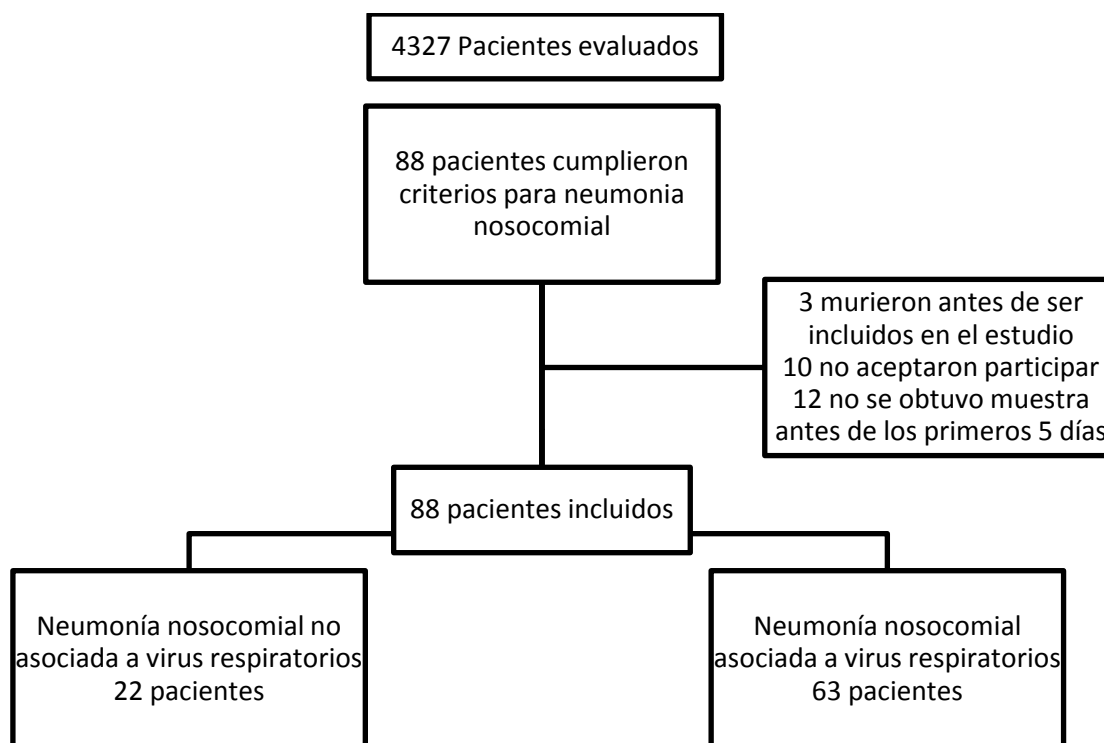


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes incluidos en estudio.

Tabla 1. Características de los pacientes con Neumonía asociada a los cuidados de la salud.

Variable	Excluidos N= 25	Incluidos N=63	P
Edad en meses*	18 (5-80)	25 (6-103)	1 ^a
Edad **			0.89 ^b
< 28 días	3(12)	7 (11)	
> 28 días a < 1 año	6(24)	20 (31)	
1 a 4 años	9 (36)	18 (29)	
5 a 14 años	5 (20)	15 (23)	
15 años	2 (8)	3 (5)	
Cardiopatía congénita**	4 (16)	18 (28)	0.21 ^c
Otros defectos congénitos **	4 (16)	5 (8)	0.20 ^b
Neoplasia maligna**	10 (40)	19 (30)	0.37 ^c
Malformación del tracto genitourinario	0	7 (11)	0.18 ^b
Enfermedad respiratoria crónica	3 (12)	4 (6)	0.40 ^b
Otras comorbilidades**	4 (16)	11 (18)	1 ^b
Unidad de Cuidados intensivos**	6 (24)	12(19)	0.60 ^c
Sala de Hospitalización	19 (76)	51 (81)	
Días de hospitalización previos a la infección*	10 (18-30)	8 (19-36)	1 ^a

*Mediana y RIQ. **Frecuencias y porcentajes.

a Prueba U de Mann-Whitney fue realizada para determinar la diferencia entre grupos.

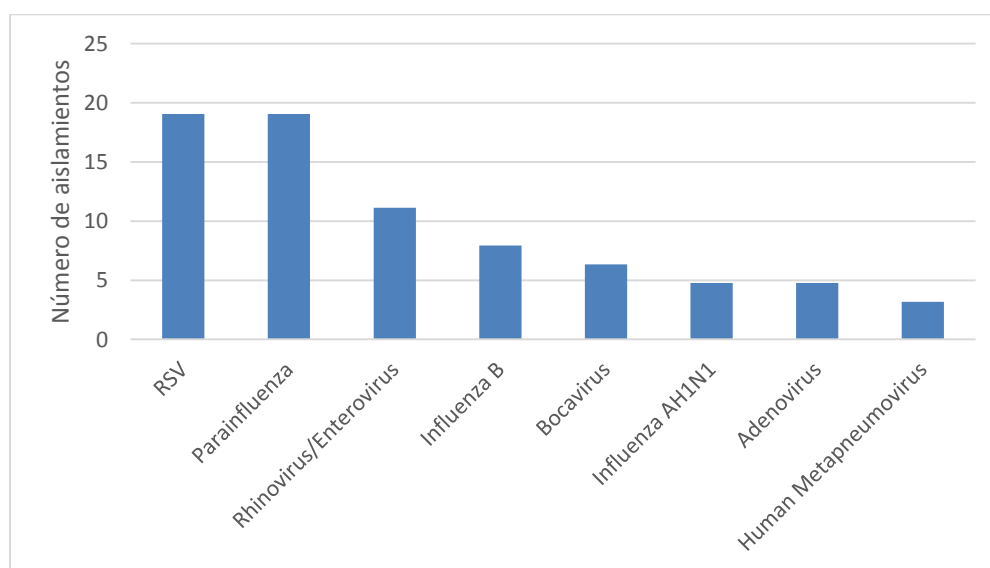
b Prueba Exacta de Fisher fue realizada para determinar la diferencia entre grupo.

c Prueba Chi-cuadrado de Pearson fue realizada para determinar la diferencia entre grupo.

De los pacientes incluidos, 55.6% fueron hombres y la mediana de edad fue de 25 meses (RIQ 6-103). Ninguno de los pacientes incluidos refirió la aplicación de la vacuna contra influenza en la pasada o presente estación. Los diagnósticos más frecuentes fueron neoplasias malignas (30%), cardiopatías congénitas (28%) y malformación del tracto genitourinario (11%). Doce casos de neumonía asociada a los cuidados de la salud (19%) fueron adquiridos en la unidad de cuidados intensivos.

Al menos un virus respiratorio fue identificado en 65% [IC 95% (53.77)] de los episodios de neumonías nosocomiales, con un único patógeno viral en el 53.9% y coinfección con dos virus en 11.1% de los casos. El más frecuente virus identificado fue el Virus Sincitial Respiratorio (VSR) y parainfluenza que representan el 25% de los casos cada uno, seguido por influenza B y AH1N1 (17%), rinovirus (13%), bocavirus (8%), adenovirus (6%), metapneumovirus (4%) y enterovirus (2%) (Figura2).

Figura 2. Frecuencia de virus respiratorios identificados.



Pacientes con Neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios (NAVR) eran discretamente más jóvenes [Edad de 21 meses (RIQ 6-90) vs 37 meses (RIQ 5-126), fueron hospitalizados por un periodo más corto de tiempo [Mediana de 14 días de EIH (RIQ 5-27) vs 30 (RIQ 12-81)] y estuvieron más predispuestos a presentar leucopenia (16.8 vs 4.8%) que los pacientes con neumonía nosocomial no asociada a virus respiratorios (NnAVR). La fuerza de la evidencia fue baja ($p < 0.05$). Las características clínicas y epidemiológicas fueron similares entre ambos grupos (Tabla 2 y 3).

Tabla 3. Datos Clínicos de infección.

Variable	NnAVR N= 22	NAVR N=41	P
Temperatura corporal máxima, °C *	38.4 (37.9 - 38.8)	38.4 (38-38.9)	0.81 ^a
Fiebre**	15 (68.2%)	32 (78.0%)	0.33 ^c
Taquipnea**	17 (81.0%)	27 (61.4%)	0.21 ^c
O ₂ * % Sat	88 (81 -93)	88 (79- 93)	0.67 ^a
O ₂ ** Sat menor a 94%	18 (81.8%)	37 (90.2%)	0.43 ^b
Leucocitosis**	5 (23%)	11 (26%)	0.35 ^c
Leucopenia ***	1 (4.8%)	7 (16.8%)	0.75 ^a
Leucocitos/mm ³ *	13 450 (7 375 – 17 450)	8 800 (4 750-17 500)	
Neutrófilos %*	67 (52 -78)	66 (39 – 78)	0.74 ^a
Bandas%*	3 (1-9)	1 (0 – 9)	0.19 ^a
Linfocitos %*	22 (12-34)	19 (10 – 36)	0.48 ^a
Monocitos %*	5 (3– 8)	5 (3 – 9)	0.52 ^a
Plaquetas/mm ³ *	164 000 (127 250-333 000)	231 000 (140 500-362 000)	0.88 ^a
Cultivos positivos**	7 (8.7%)	8 (8.9%)	0.29 ^a
Hemocultivos positivos**	3 (4.6%)	8 (6.9%)	0.71 ^b
Cultivos de aspirado bronquial positivos**	4 (26.6%)	4 (21.05%)	0.42 ^b

*Mediana y RIQ. **Frecuencias y porcentajes. *** <4,000 leucocitos/mm³.

a Prueba U de Mann-Whitney fue realizada para determinar la diferencia entre grupos.

b Prueba Exacta de Fisher fue realizada para determinar la diferencia entre grupo.

c Prueba Chi-cuadrado de Pearson fue realizada para determinar la diferencia entre grupo.

El tiempo de administración de antibióticos, aunque menor en el grupo de NAVR, no demostró una diferencia significativa entre los dos grupos (Tabla 2).

Los hemocultivos fueron tomados de 60 pacientes (95%), obteniendo un total de 120 cultivos. Los cultivos de aspirado bronquial fueron obtenidos de 22 de 33 pacientes con intubación orotraqueal (66%). Doce pacientes (19%) presentaron al menos un cultivo positivo (Tabla 3). No existió diferencia entre el número de hemocultivos o aspirados bronquiales entre los grupos de neumonía asociada a virus y la no asociada a virus respiratorios ($p < 0.2$). Ocho bacterias fueron aisladas en los pacientes, que fueron en orden de frecuencia *Staphylococcus epidermidis* (N=2), *Pseudomonas aeruginosa* (N=2), *Escherichia coli* (N=2), *Klebsiella pneumoniae* (N=2), *Staphylococcus aureus* (N=1), *Stenotrophomonas maltophilia* (N=1), *Enterobacter cloacae* (N=1) y *Acinetobacter baumannii* (N=1).

Tabla.4 Desenlace de los pacientes con NAVR y NnAVR.

Variable	NnAVR N= 22	NAVR N=41	P	RR
Ventilación mecánica	12 (66.7)	18 (46.2)	0.14 ^a	0.69
Admisión UCI	3 (21.4)	13 (37.1)	0.33 ^b	1.73
Mortalidad a 30 días	2 (9.1)	4 (9.8)	1 ^a	1.07

a Prueba Chi-cuadrado de Pearson fue realizada para determinar la diferencia entre grupo.

b Prueba Exacta de Fisher fue realizada para determinar la diferencia entre grupo.

En cuanto al desenlace (Tabla 4), dos tercios de los pacientes con NnAVR y casi la mitad de los pacientes con NAVR requirieron ventilación mecánica (66.7% vs 46.2%, RR 0.69, IC 95% 0.43-1.37). Aunque las muertes se presentaron ligeramente antes en el grupo de NAVR, la tasa de mortalidad a 30 días no mostró una diferencia significativa entre ambos grupos, tampoco así el riesgo de muerte en el análisis univariado y multivariado (RR 1.07, IC 95% 0.29-5.40).

XII. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio prospectivo que evalúa la incidencia de neumonía nosocomial de causa viral en pediatría. Es relevante mencionar que al menos un virus fue identificado en casi dos tercios de los pacientes con neumonía asociada a los cuidados de la salud, con desenlace desfavorable. Adicionalmente, no se encontró ninguna diferencia significativa en la presentación clínica, radiológica o en el desenlace cuando comparamos los grupos con neumonía asociada y no asociada a virus respiratorios, predominando los virus tipo no influenza.

De acuerdo a los resultados, 65% de los niños con neumonía nosocomial obtuvieron un aislamiento viral en las muestras de hisopado nasofaríngeo. La importancia de los virus respiratorios en niños con neumonía fue discutida por primera vez por Wenzel en 1977 y en neumonía nosocomial en 1980 por Valenti et al. En este estudio retrospectivo, al menos un virus respiratorio fue identificado en 20% de los pacientes pediátricos con neumonía nosocomial.

Recientemente, un análisis retrospectivo desarrollado en un centro en Washington identificó al menos un virus respiratorio en 22% de adultos con neumonía nosocomial no asociada a ventilación mecánica. La mayor frecuencia de virus respiratorios encontrada en mi estudio puede ser por la vigilancia sistemática de los casos con neumonía nosocomial y comparado con el estudio de Valenti et al., a la disponibilidad de métodos moleculares que incrementan la sensibilidad para la detección de virus respiratorios.

No se identificó ninguna característica clínica, radiológica o epidemiológica que ayude a distinguir entre los pacientes con infección por virus respiratorios y las asociadas a los cuidados de la salud.

Los días de estancia intrahospitalaria previos a la presentación de la neumonía fue menor en los pacientes con NAVR que en el grupo de NnAVR.

La incidencia de resultados de morbilidad (ingreso a unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica) y muertes en ambos grupos sugiere que la participación de virus respiratorios, en esta población se asocia a desenlaces adversos. Dos muertes fueron atribuibles a la neumonía nosocomial de acuerdo al médico tratante. De esos dos casos, adenovirus fue identificado en uno de ellos y la otra muerte se debió a septicemia por

Staphylococcus aureus resistente a metilicilina, 15 días posteriores al diagnóstico de influenza. Por la bien conocida asociación de la infección por *Staphylococcus aureus* y un episodio previo de influenza, se puede asumir que el virus respiratorio también contribuyó a la muerte de este paciente.

Un tercio de los pacientes con NAVR en el estudio requirió ingreso a la unidad de cuidados intensivos. Choi en 2012 reportó que más de un tercio de adultos (34%) con neumonía nosocomial quienes requirieron ingreso a una UCI presentaron al menos un tipo de virus respiratorio. En el estudio previamente mencionado sobre adultos con neumonía no asociada a ventilación mecánica en Washington, Shorr et al. reportaron que los desenlaces fueron similares entre los pacientes con neumonía viral y bacteriana. Casi la mitad de los pacientes con NAVR en mi estudio requirieron ventilación mecánica, lo cual confirma la severidad de la neumonía nosocomial asociada a virus respiratorios.

Finalmente los virus respiratorios diferentes a influenza comprenden 80% de los casos de NAVR y la mitad de todos los casos de neumonía nosocomial. Esto coincide con lo encontrado en otros estudios, en donde los virus más comúnmente identificados son rinovirus, virus sincitial respiratorio, parainfluenza y coronavirus. Esto resalta la relevancia de las medidas de control de infecciones y prevención del contagio de los virus respiratorios entre pacientes, cuidadores y personal del sector salud, enfocándose no sólo en individuos con enfermedad tipo influenza, sino en todos los individuos con resfriado común u otros síntomas respiratorios. Es también importante el desarrollo de vacunas y terapias efectivas contra virus diferentes a influenza. A pesar de los escasos tratamientos específicos para la mayoría de las NAVR, la identificación de rutina, puede ser útil para elegir discontinuar un tratamiento antibiótico en los casos en los que no exista evidencia de infección bacteriana, reduciendo potencialmente los efectos adversos, costos y resistencia a los medicamentos.

XIII. CONCLUSIONES

En dos tercios de los pacientes fue identificado un virus respiratorio. No se encontró diferencia en la mortalidad entre los grupos estudiados así como en las variables clínicas y epidemiológicas.

La mitad de los pacientes requirieron ventilación mecánica y el 10% murió, lo que enfatiza la importancia de considerar estos patógenos en las infecciones nosocomiales, a partir de su identificación se pueden disminuir los costos hospitalarios y ser tomados en cuenta para la elaboración de políticas de control y prevención de enfermedades.

XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jacobs P. et col. A model of the costs of community and nosocomial pediatric respiratory syncytial virus infections in Canada Hospitals. *Can J Infect Dis Med Microbiology*. 2014; 21(1):22-26.
2. Loubet, P et col. Impact of respiratory viruses in hospital acquired pneumonia in the intensive care unit: A single- center restrospective study. *Journal of ClinicalVirology*.2017; 91: 52-57.
3. Secretaría de Salud. Medición de la prevalencia de infecciones nosocomiales en hospitales generales de las principales instituciones públicas de salud. Informe documental en extenso (monografía en internet). México, 2011.
4. Chicheet col. The Role of viruses in nosocomial pneumonia. *CurrOpin Infect Dis*. 2011; 24: 152-156.
5. Valenti WM, Menegus MA, Hall CB et col. Nosocomial viral infections. Epidemiology and significance. *Infect Control*. 1980; 1: 33-37.
6. Shorr A, Zilbereg M, Micek S, Kollef M. Viruses are prevalent in non-ventilated hospital- acquired pneumonia. *Respir Med*.2017; (122): 76-78
7. H.-K. Kim, S.-H. Oh, K.A. Yun, H. Sung, M.-N. Kim, Comparison of Anyplex II RV16with the xTAG respiratory viral panel and Seeplex RV15 for detection of respiratory viruses, *J. Clin. Microbiol*. 2013, 51:1137–1141.
8. Chow, E &Mermel, L. Hospital Acquired viral infections: Incidence, Morbidity and Mortality in Pediatric and Adults Patients. *Division of infectious diseases*. 2017; 1-6.
9. Jacobs P. et col. A model of the costs of community and nosocomial pediatric respiratory syncytial virus infections in Canada Hospitals. *Can J Infect Dis Med Microbiology*. 2014; 21(1):22-26.

10. Shahunja, KM et col. Experience With Nosocomial Infectios in Children Under 5 Treated in an Urban Dlarrheal Treatment Center in Bangladesh. *Global Pediatric Health*.2016, 3 (1): 1-8.
11. Myrianthefs PM, Kalafati M, Samara I, Baltopoulos GJ.Nosocomial pneumonia. *Crit Care Nurs Q*. 2004;27:241-257.
12. Vaideeswar P, Bavdekar SB, Biswas P, Sarangarajan R, Bhosale A. Viral ventilator-associated pneumonia: Uncovering tip of the iceberg. *Indian J PatholMicrobiol* 2011;54:339-43
13. Oladokun et al. Clinical characterisation and phylogeny ofrespiratory syncytial virus infection inhospitalised children at Red Cross WarMemorial Children's Hospital, Cape Town*BMC Infectious Diseases*. 2016; 16:236
14. Hall CB. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the "Cold War" hasnot ended. *Clin Infect Dis*. 2000;31(2):590–6.
15. French,C et col. Risk of nosocomial RSV infection effectiveness of control measures to prevent transmission events: a systematic review. *Influenza and OtherRespiratoryViruses*. Marzo 2016; 10 (4): 268-290.
16. G. Mlinaric- Galinovic and D. Varda-Brkic Nosocomial respiratory syncytial virus infections in Children's wards. *Diagnosis Microbiology and InfectiousDisease*. 2000; 37: 237-246.

XV. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las pruebas diagnósticas y los cultivos no son perfectos, existe muchos falsos negativos. Pacientes infectados, ya sea con virus o bacterias, pudieron ser mal clasificados por los cultivos negativos. Algunos autores refieren que la identificación en hemocultivos de algún patógeno bacteriano puede asumirse como etiología en pacientes con neumonía nosocomial. La calidad de la muestra obtenida, puede variar y esto puede subestimar la prevalencia de estos patógenos. También en algunos casos pudieron existir coinfecciones, que no se hayan identificado. Las pruebas de cepillado bronquial o lavado broncoalveolar, tiene alta sensibilidad para identificar bacterias, pero al ser métodos invasivos no se realizan de forma rutinaria. Por último el estudio se realizó en un hospital de tercer nivel, donde la población no es homogénea, la mayoría de los pacientes tenían al menos 1 factor de riesgo para neumonía viral, por lo que la generalización de los resultados puede verse limitada.

XVI. ANEXOS

Carta de Consentimiento Informado

Carta de consentimiento informado para participar en el estudio de investigación

PREVALENCIA, PATRON ESTACIONAL Y FACTORES ASOCIADOS PARA NEUMONIA NOSOCOMIAL VIRAL

Estimado (a) padre, madre o tutor del niño o niña:

Por medio de esta carta, lo (la) invitamos a participar en el estudio mencionado arriba, el cual es una investigación que pretende conocer cuáles son los virus respiratorios en su hijo (a). Conocer estos virus será muy importante para poder utilizar los tratamientos más preciosos en niños con infección.

Queremos que usted sepa que participar en esta investigación es totalmente voluntario u que usted pierde decidir no participar en el estudio sin que pierda la oportunidad de ninguna prestación a la que tiene derecho su hijo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

A continuación le explicamos de forma breve, que nuestro estudio es descriptivo y en el pretendemos investigar los virus que pueden ser los causantes de la enfermedad de su paciente, para que con toda la información usted voluntariamente pueda decidir si le interesao no participar en él.

En este estudio se pretende ayudar en el diagnóstico oportuno de una infección respiratoria que puede presentarse en su niño y que pudo adquirir en el ambiente del hospital.

En caso de que su hijo haya adquirido la infección por algún virus respiratorio, se podrían presentar complicaciones por esta infección dependiendo de la gravedad con que se

manifieste esta infección en su niño, lo que en algunos casos podría poner en peligro la vida de su hijo.

En caso de que usted acepte la participación de su niño en este estudio es necesario tomar una muestra de moco de la nariz de su niño con un hisopo de alginato de calcio nuevo y estéril. Solamente si al momento del estudio su niño tiene un tubo en la boca que lo ayude a respirar, la toma de la muestra de moco será del tubo por el que respira su hijo.

Se realizarán estudios con técnicas especiales para conocer el contenido genético viral de la muestra en forma de ARN o ADN. Los resultados no tendrán ningún costo extra para usted.

Estoy de acuerdo en que mi niño:

Participe en este estudio he recibido una copia de este impreso y he tenido oportunidad de leerlo y comentarlo con el médico colaborador en este estudio.

Nombre y firma de la madre, padre o tutor

Nombre y firma del médico colaborador

Nombre y firma del testigo (1)

Nombre y firma del testigo (2)



Healthcare-Associated Pneumonia: Don't Forget About Respiratory Viruses!

Margarita Torres-García¹, Brenda Berenice Pérez Méndez², José Luis Sánchez Huerta², Mónica Villa Guillén⁴, Viryadiana Rementería Vázquez⁵, Arturo Daniel Castro Díaz⁴, Briceida López Martínez⁶, Almudena Laris González¹, Rodolfo Norberto Jiménez-Juárez^{2,7} and Daniela de la Rosa-Zamboni^{1*}

¹Epidemiology Department, Federico Gómez Children's Hospital of Mexico, Mexico City, Mexico, ²Infectious Diseases Department, Federico Gómez Children's Hospital of Mexico, Mexico City, Mexico, ³Molecular Biology Department, Federico Gómez Children's Hospital of Mexico, Mexico City, Mexico, ⁴Federico Gómez Children's Hospital of Mexico, Mexico City, Mexico, ⁵Education Department, Federico Gómez Children's Hospital of Mexico, Mexico City, Mexico, ⁶Diagnostic Auxiliary Services, Federico Gómez Children's Hospital of Mexico, Mexico City, Mexico, ⁷Department of Pediatrics, National Medical Center La Plaza, Infectious Diseases Hospital, Mexican Institute of Social Security, Mexico City, Mexico

OPEN ACCESS

Edited by:

Hans Van Nieuwenberghe,
University of Science, Malaysia,
Malaysia

Reviewed by:

Tobias Tenenbaum,
Universitätsmedizin Mannheim (UMM),
Germany
Arturo Solís Moya,
Dr. Carlos Sáenz Herrera National
Children's Hospital, Costa Rica

*Correspondence:

Daniela de la Rosa-Zamboni
rdaniela@hotmail.com

Specialty section:

This article was submitted to
Pediatric Infectious Diseases,
a section of the journal
Frontiers in Pediatrics

Received: 11 February 2019

Accepted: 12 April 2019

Published: 16 May 2019

Citation:

Torres-García M, Pérez Méndez BB,
Sánchez Huerta JL, Villa Guillén M,
Rementería Vázquez V,
Castro Díaz AD, López Martínez B,
Laris González A, Jiménez Juárez RN
and de la Rosa-Zamboni D (2019)
Healthcare-Associated Pneumonia:
Don't Forget About Respiratory
Viruses! *Front. Pediatr.* 7:188.
doi: 10.3389/fped.2019.00188

Introduction: Healthcare-associated infections are an important cause of morbidity and mortality, are among the most common adverse events in healthcare, and of them, pneumonia is the most commonly reported. Our objective was to evaluate the incidence and clinical outcome of respiratory viruses in hospital-acquired pneumonia (HAP).

Methods: This was a prospective cohort study, include patients aged between 0 and 18 who fulfilled Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) criteria for HAP. Demographic and clinical data were obtained, and a nasopharyngeal swab specimen was taken for the detection of respiratory viruses. All included patients were monitored until discharge to collect data on the need for mechanical ventilation, intensive care unit (ICU) admission, and mortality. All-cause 30-day mortality was also ascertained.

Results: Four thousand three hundred twenty-seven patients were followed for 42,658 patient-days and 5,150 ventilator-days. Eighty-eight patients (2.03%) met the CDC criteria for HAP, 63 patients were included, and clinical and epidemiological characteristics showed no statistically significant differences between patients with virus associated healthcare-associated pneumonia (VAHAP) and those with non-viral healthcare-associated pneumonia (NVHAP). At least one respiratory virus was detected in 65% [95% CI (53–77)] of episodes of HAP, with a single viral pathogen observed in 53.9% and coinfection with 2 viruses in 11.1% of cases. The outcome in terms of ICU admission, mechanical ventilation and the 30-day mortality did not show a significant difference between groups.

Conclusions: In two-thirds of the patients a respiratory virus was identified. There was no difference in mortality or the rest of the clinical outcome variables. About half of the patients required mechanical ventilation and 10% died, which emphasizes the importance of considering these pathogens in nosocomial infections, since their identification can influence the decrease in hospital costs and be taken into account in infection control policies.

Keywords: hospital-acquired pneumonia, viral pneumonia, respiratory viruses, nosocomial infections, healthcare-associated infections

INTRODUCTION

Healthcare-associated infections are the most common adverse events in hospitals, responsible for substantial morbidity, mortality and costs (1, 2). According to a point-prevalence survey conducted in 199 hospitals in 2015, pneumonia was the most frequent healthcare-associated infection in the United States, and its prevalence has remained relatively stable in the last few years, compared with the substantial reductions in other nosocomial infections such as surgical site and urinary tract infections (3). Among healthcare-associated infections, pneumonia is the leading cause of death (4).

Studies in pediatric hospitals have described a prevalence of healthcare-associated infections between 6 and 16%, with HAP responsible for 13–18% of the total infections (5–7). Patients with HAP have an increased morbidity and mortality, especially in the case of ventilator-associated pneumonia, which is associated with a longer duration of mechanical ventilation and hospital stay, an excess crude mortality of 20–30% and an increase in hospital costs by more than USD \$ 40,000 per case (8–12).

In recent years there has been an increase in the recognition of respiratory viruses as causative agents of HAP, first in outbreak reports and later in prevalence studies (13–19), the latter being made possible thanks to the implementation of Multiplex polymerase chain reaction (PCR), which can detect up to 17 respiratory viruses, with a high sensitivity and diagnostic specificity (20).

In adults, respiratory viruses have been reported in 22% of cases of HAP (21). The importance of respiratory viruses as a cause of pneumonia in hospitalized children has been highlighted by some retrospective studies and outbreak reports (13–19). However, information about the frequency and outcome of viral HAP in pediatric population is scarce, and its incidence and evolution using PCR technology has not been described in prospective studies.

The objective of this study was to describe the incidence of HAP of viral etiology in pediatric patients, and to compare its clinical characteristics and outcomes to those of patients with NVHAP.

METHODS

This was a prospective study conducted from October 15, 2016 to May 14, 2017 at the Federico Gómez Children's Hospital of Mexico, a tertiary referral hospital in Mexico City providing care to the uninsured population. It has 349 beds, 2 ICUs, one neonatal ICU and registers more than 7,000 hospitalizations per year.

Hospital-wide active surveillance was carried out by specialized nurses to identify and include patients from 0 to 18 years of age who fulfilled CDC criteria for HAP associated with or without ventilators (22). Those who were detected more than

5 days past the date of clinical onset were excluded from the study. After informed consent, demographic and clinical data were obtained, and a nasopharyngeal swab specimen was taken for the detection of respiratory viruses. Treating physicians were notified about the results.

As part of the hospital protocol, blood culture and, for those under mechanical ventilation, tracheal aspirate is taken in patients suspicious of HAP. Nevertheless, the final decision to order these or other tests, such as C-reactive protein (CRP) or procalcitonin was made by the attending physician.

All patients included were monitored until discharge to collect data on the need for mechanical ventilation, ICU admission, and mortality. All-cause 30-day mortality was also ascertained.

The study protocol was approved by the ethical committee of Federico Gómez Children's Hospital of Mexico with registration number HIM 2016-082.

Virus Detection

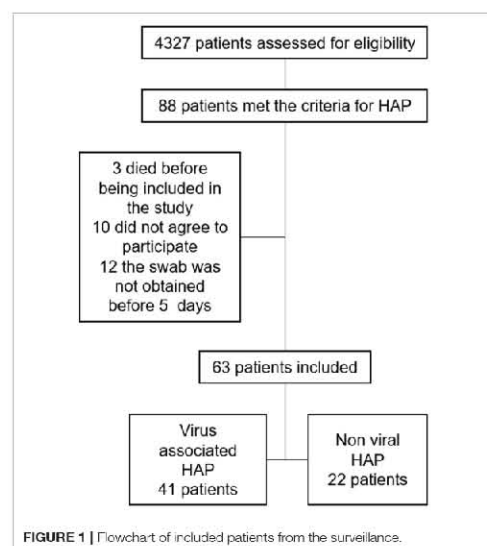
The samples were processed using an RT-PCR system with microarray visualization (CLART® PneumoVir, Genomica, Spain) capable of detecting adenovirus, bocavirus, coronavirus, rhinovirus/enterovirus, influenza virus A (subtypes AH3N2, AH1N1), influenza virus B, metapneumovirus (subtypes A and B), parainfluenza virus 1, 2, 3, and 4 (subtypes A and B) and respiratory syncytial virus type A (RSV-A) and B (RSV-B), with a sensitivity of 83.3–100% depending on the virus. Patients were divided into two groups according to the results of the nasopharyngeal sample. Those patients in whom at least one respiratory virus was detected were included in the VAHAP group. Patients in whom no respiratory virus was detected were included in the NVHAP group.

Statistical Analysis

Version 22 of the SPSS package was used. Quantitative variables were expressed as measures of central tendency and dispersion. The Kolmogorov-Smirnov normality test was performed to determine if the variables were normally distributed. The chi-squared test or Fisher's exact test were used for comparison of categorical variables and Mann-Whitney U test for quantitative data. The $p < 0.05$ was considered statistically significant. As a measure of the frequency of the disease, the incidence rate of VAHAP was estimated, with a 95% CI. We used logistic regression to estimate the risk of adverse outcomes such as ICU admission, mechanical ventilation and 30-day mortality. We also developed a Kaplan Meier analysis to address the 30-day mortality in both groups.

RESULTS

During the study period, 4,327 patients were followed for 42,658 patient-days and 5,150 ventilator-days. Eighty-eight patients (2.03%) met the CDC criteria for HAP, for an incidence rate of 2.06/1,000 patient days [95% C.I. (1.65–2.54)], of which 9 were Ventilator associated-pneumonia, or 1.74/1,000 ventilator days. Three patients died before the procurement of nasopharyngeal samples, 10 patients did not provide consent, and for 12 patients it was not possible to obtain the nasopharyngeal sample within 5 days from the onset of clinical symptoms (Figure 1); therefore



63 patients were included and data on 1,810 patient-days were collected. Baseline epidemiological and clinical characteristics did not differ between included and excluded subjects (Table 1).

Of the included patients, 55.6% were males and the median age was 25 months old (IQR 6–103). None of the included patients referred influenza vaccination in the previous or present season. The most frequent diagnoses were malignant neoplasms (30%), congenital heart disease (28%) and malformations of the genitourinary tract (11%). Twelve cases of HAP (19%) were acquired in the ICU.

At least one respiratory virus was detected in 65% [95% CI (53–77)] of HAP episodes, with a single viral pathogen observed in 53.9% and coinfection with two viruses in 11.1% of cases. The most frequently identified viruses were RSV and parainfluenza which represented 25% of the cases each, followed by influenza B and A/H1N1 (17%), rhinovirus (13%), bocavirus (8%), adenovirus (6%), human metapneumovirus (4%), and enterovirus (2%) (Figure 2).

Patients with VAHAP were slightly younger [median age 21 (IQR 6–90) vs. 37 (IQR 5–126) months], had been hospitalized for a shorter period of time [median length of stay 14 (IQR 5–27) vs. 30 (IQR 13–81) days] and were more likely to have leukopenia (16.8 vs. 4.8%) than those with NVHAP. However, the strength of evidence for these differences was low ($p > 0.05$). Otherwise, epidemiological and clinical characteristics were similar between the two groups (Tables 2, 3).

The median length of antibiotic prescription, although lower in the VAHAP group, did not show a significant difference between the two groups (Table 2).

Blood cultures were taken from 60 patients (95%), obtaining a total of 120 cultures. Tracheal aspirate cultures were obtained from 22 out of 33 patients with tracheal intubation (66%).

TABLE 1 | Basal Characteristics of patients with hospital acquired pneumonia.

Variable	Excluded N = 25	Included N = 63	P
Age in months ^a	18 (5–80)	25 (6–103)	1 ^a
Age ^{**}			0.86 ^b
< 28 days	3 (12)	7 (11)	
> 28 days to < 1 yo	6 (24)	20 (31)	
1 to 4 yo	9 (36)	18 (29)	
5 to 14 yo	5 (20)	15 (23)	
15 yo	2 (8)	3 (5)	
Congenital heart disease ^{**}	4 (16)	18 (28)	0.21 ^c
Other congenital birth defects ^{**}	4 (16)	5 (8)	0.2 ^b
Malignant neoplasia ^{**}	10 (40)	19 (30)	0.37 ^c
Genitourinary tract disease	0	7 (11)	0.18 ^b
Chronic respiratory illness	3 (12)	4 (6)	0.40 ^b
Other comorbidities ^{**}	1 (16)	11 (18)	1 ^b
Care service			0.60 ^c
ICU ^{**}	6 (24)	12 (19)	
Hospital ward	19 (76)	51 (81)	
Days of hospitalization prior to infection ^{**}	18 (10–30)	19 (8–36)	1 ^a

^aMedian and IQR. ^{**}Frequencies and percentages.

^bMann-Whitney U test was performed to determine the difference between groups.

^cExact Fisher test was performed to determine the difference between groups.

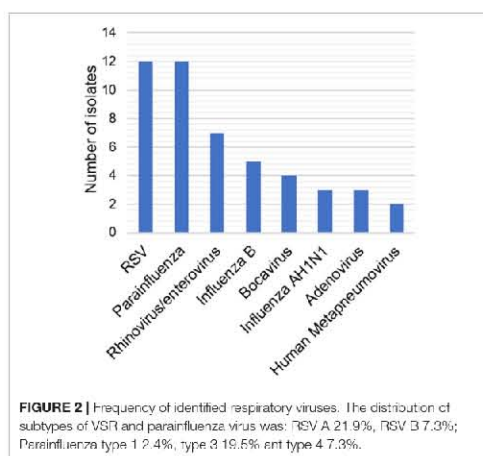
^dPearson's chi-squared test was performed to determine the difference between groups.

Twelve patients (19%) had either a positive blood or tracheal aspirate culture (Table 3). There was no difference between the number of blood cultures or tracheal aspirates taken in the NVHAP group and the VAHAP group, ($p > 0.2$). Eight different bacterial pathogens were isolated from the patients, which were in order of frequency *Staphylococcus epidermidis* ($N = 2$), *Pseudomonas aeruginosa* ($N = 2$), *Escherichia coli* ($N = 2$), *Klebsiella pneumoniae* ($N = 2$), *Staphylococcus aureus* ($N = 1$), *Stenotrophomonas maltophilia* ($N = 1$), *Enterobacter cloacae* ($N = 1$), and *Acinetobacter baumannii* ($N = 1$). As CRP or procalcitonin were obtained in only 8 patients, these were not included in the analysis.

With regards to outcome (Table 4), two thirds of patients in the NVHAP and almost half in the VAHAP group required mechanical ventilation (66.7 vs. 46.2%, RR 0.69, 95% CI 0.43–1.37). Although deaths occurred slightly earlier in the NVHAP group, the 30-day mortality rate did not show a significant difference between groups (Figure 3), nor did the risk for death differ between groups in the univariate or multivariate analysis (RR 1.07, 95% CI 0.29–5.40).

DISCUSSION

This is the first prospective study that evaluates the incidence of nosocomial pneumonia of viral etiology in a pediatric setting. Importantly, at least one respiratory virus was identified in almost two thirds of patients with HAP, with a morbid



outcome. Additionally, we did not find any significant difference in the clinical presentation and outcome when comparing VAHAP and NVHAP, with non-influenza respiratory viruses being predominant.

According to our results, 65% of children with HAP were positive for a respiratory virus in nasopharyngeal specimens. The importance of respiratory viruses in children with respiratory infections was discussed first by Wenzel in 1977 (23) and in nosocomial pneumonia in 1980 by Valenti et al. In this retrospective study, at least one respiratory virus was identified in 20% of pediatric patients with nosocomial pneumonia (24). Recently, a retrospective analysis carried out in a single center in Washington identified at least one respiratory virus in 22% of adults with non-ventilated HAP (21). The higher frequency of respiratory viruses found in our study could be due to the systematic active surveillance of nosocomial pneumonia and, compared with the study by Valenti et al., to the availability of molecular methods that increased the sensitivity for the detection of respiratory viruses in our study.

We did not identify any epidemiologic or clinical characteristics that could reliably distinguish pediatric patients with a respiratory virus infection among those with HAP. However, this might be explained by the low case numbers in our population and should be further explored in larger studies.

The median length of stay at the time of onset of pneumonia was shorter in patients with VAIAP than among those with NVIAP, but there was a wide overlap in the distribution of the variable.

The high incidence of morbidity outcomes (admission to intensive care, mechanical ventilation) and death in both groups suggests that, regardless of the participation of respiratory viruses, the outcome of HAP in this population is adverse. Two deaths were attributable to HAP according to the attending physician. Of those two cases, adenovirus was detected in one of them and the other died with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* septicemia 15 days after the diagnosis of influenza. Due

TABLE 2 | Characteristics of the population with VAHAP and NVHAP.

Variable	NVHAP N = 22	VAHAP N = 41	P
Age in months ^a	37 (5–126)	21 (6–80)	0.79 ^a
Gender ^{a,b}			0.67
Female	9 (41)	19 (46.3)	
Male	13 (59)	22 (53.7)	
Nutritional status ^{a,c}			0.25 ^c
No risk	8 (36.4)	24 (58.5)	
Overweight	1 (4.5)	1 (2.4)	
Obesity	1 (4.5)	4 (9.8)	
Malnourished	5 (22.7)	3 (7.3)	
Severely malnourished	7 (31.8)	9 (22.0)	
Length of hospital stay (days) ^a	30 (13–81)	14 (5–27)	0.84 ^a
Malignant neoplasia ^a	5 (22.7)	13 (31.7)	0.45 ^c
Congenital heart disease ^a	8 (36.4)	10 (24.4)	0.31 ^c
Other congenital diseases ^a	4 (18.2)	2 (4.9)	0.17 ^b
Genitourinary tract disease	3 (13.6)	4 (9.8)	0.68 ^b
Chronic respiratory illness	1 (4.5)	3 (7.3)	1 ^b
Other comorbidities ^a	2 (9.1)	9 (22.0)	0.30 ^b
VAI ^a	4 (18.2)	2 (4.9)	0.17 ^b
Days of antibiotic therapy ^a	10 (7–15.5)	9.5 (7–12.5)	0.45 ^a

^aMedian and IQR. ^bFrequencies and percentages.

^cMann-Whitney U test was performed to determine the difference between groups.

^bFisher's test was performed to determine the difference between groups.

^cPearson's chi-squared test was performed to determine the difference between groups.

to the well-known association of *Staphylococcus aureus* infection with a previous episode of influenza (25), we can assume that respiratory viruses also contributed to the death of this patient.

One-third of patients with VAIAP in our study required admission to the ICU. Choi in 2012 (26) reported that more than a third of adults (34%) with HAP that required admission to intensive therapy presented at least one type of respiratory virus. In the previously mentioned study in adults with non-ventilated HAP in Washington, Shorr et al. (21) reported that the outcomes were similar between patients with viral and bacterial pneumonia. Almost half of the patients with VAHAP in our study required mechanical ventilation, which points to the severity of nosocomial pneumonia associated with respiratory viruses. However, our study was not powered to find differences in outcomes between groups.

Finally, respiratory viruses other than influenza comprised 80% of cases of VAHAP and one half of all cases of nosocomial pneumonia. This coincides with the findings of previous studies, in which the main viruses identified in patients with HAP were rhinovirus, respiratory syncytial virus, parainfluenza and coronavirus (21, 23, 27–29). This highlights the relevance of infection control measures in preventing the spread of respiratory viruses from patients, caregivers and healthcare

TABLE 3 | Clinical data of infection.

Variable	NVHAP N = 22	VAHAP N = 41	P
Maximum body temperature, °C*	38.4 (37.9–38.8)	38.4 (38–38.9)	0.817 ^a
Fever**	15 (68.2%)	32 (78.0%)	0.33 ^c
Tachypnea**	17 (81.0%)	27 (61.4%)	0.21 ^c
O ₂ % Sat	88 (81–93)	88 (79–93)	0.67 ^c
O ₂ Sat <97%	18 (81.3%)	37 (90.2%)	0.13 ^c
Leukocytosis**	5 (23%)	11 (26%)	0.35 ^c
Leukopenia***	1 (4.3%)	7 (16.8%)	
Leukocytes/mm ³ *	13,450 (7,376–17,460)	8,800 (4,750–17,500)	0.75 ^c
Neutrophils %*	67 (52–79)	66 (39–78)	0.74 ^c
Bands %*	3 (1–9)	1 (0–9)	0.19 ^c
Lymphocytes %*	22 (12–34)	18 (10–36)	0.48 ^c
Monocytes %*	5 (3–9)	5 (3–9)	0.52 ^c
Platelets/mm ³ *	181,000 (127,250–559,000)	231,000 (170,500–382,000)	0.88 ^c
Positive cultures**	7 (3.7%)	8 (8.9%)	0.29 ^c
Blood culture**	3 (4.5%)	8 (6.9%)	0.71 ^c
Positive tracheal aspirate culture**	4 (28.8%)	4 (21.05%)	0.72 ^c

*Median and IQR. **Frequencies and percentages. *** <4,000 leukocytes/mm³.^aMann-Whitney U test was performed to determine the difference between groups.^bExact Fisher test was performed to determine the difference between groups.^cFleissner's chi-squared test was performed to determine the difference between groups.**TABLE 4 |** Outcome of patients with VAHAP and NVHAP.

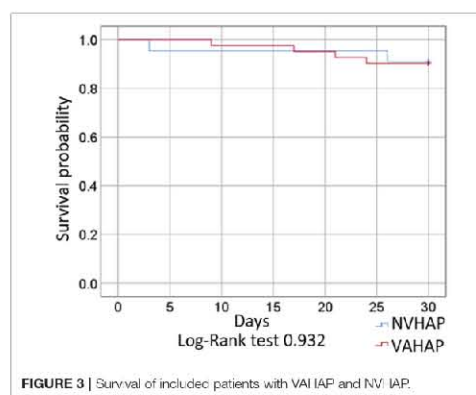
Variable	NVHAP N = 22	VAHAP N = 41	P	RR	CI
Mechanical ventilation	12 (66.7)	18 (48.2)	0.14 ^a	0.69	0.43–1.37
ICU admission	3 (21.4)	13 (37.1)	0.33 ^b	1.73	0.58–5.16
30 day mortality	2 (9.1)	4 (9.8)	1 ^c	1.07	0.29–5.40

Data are presented as frequencies and percentages.

^aFleissner's chi-squared test was performed to determine the difference between groups.^bExact Fisher test was performed to determine the difference between groups.

personnel, focusing not only on individuals with influenza-like illness, but also those with common colds or other respiratory symptoms. It also highlights the importance of developing effective vaccines and drug therapies for respiratory viruses other than influenza, given the current scarcity of preventive and therapeutic interventions. Despite the lack of specific treatment for most cases of VAHAP, routine identification of respiratory viruses in these patients could be useful to support a decision of withholding or stopping antibiotics in certain cases with no evidence of bacterial infection, potentially reducing adverse effects, costs and drug resistance.

The present study presents certain limitations. Only 71% of patients with HAP were included in the study. However, when comparing the baseline characteristics of these subjects with those who were not included, no statistically significant differences were observed (Table 1), which supports the

**FIGURE 3 |** Survival of included patients with VAIAP and NVHAP.

representativeness of the sample. On the other hand, tests such as broncho alveolar lavage, or broncho alveolar brushing, which could increase the sensitivity to bacteria, are scarcely performed because they are considered invasive and not essential for patient care. Although difficult to overcome, this could be an important limitation because we were not able to assure that the infection was solely due to a viral etiology. In addition, we did not interfere in the management of the patients and, therefore, the frequency of these tests and others, such as PCT or CRP, was not altered during the study. More studies with the routine use of PCT or other markers of bacterial infections are needed. Another issue that should be clarified in further studies is the clinical implications of each type of respiratory viruses since some of them (i.e., influenza, SRV) are considered clinically relevant more often than others, such as parainfluenza and some types of rhinovirus, and our study was not powered to detect such differences. Lastly the study was conducted in a tertiary care hospital with a non-homogeneous sample of patients in which two thirds of the participants had at least one known risk factor for viral pneumonia, such as chronic lung disease (67%), congenital heart disease (29%), and neoplasia (27%), so the results obtained should be taken into account in this context and not necessarily generalized to all pediatric patients with HAP.

In conclusion, we found a high prevalence of respiratory virus infection among children with HAP, therefore it is necessary to implement preventive measures to reduce the burden of these agents and consider strategies to optimize antibiotic use in this group of patients. The development of new vaccines or drugs for prevention and treatment of respiratory viruses other than influenza would potentially be of major benefit for children with HAP. Larger studies in different hospital settings are needed to better define the clinical spectrum of viral HAP.

DATA AVAILABILITY

All datasets generated for this study are included in the manuscript and/or the supplementary files.

ETHICS STATEMENT

This study was carried out in accordance with the recommendations of Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, and committees of research, ethics and biosafety of the Hospital Infantil de México Federico Gómez with written informed consent from all subjects. All subjects gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the committees of research, ethics and biosafety of the Hospital Infantil de México Federico Gómez.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MT-G and DR-Z contributed to the conception and design of study. MT-G, BP, VR, and DR-Z contributed to the acquisition of data. MT-G, BP, JS, MV, RJ-J, AL, and DR-Z contributed to the

analysis and/or interpretation of data. MT-G, BP, VR, AC, BL, AI, and DR-Z drafted the manuscript. MT-G, JS, MV, BL, AL, RJ-J, and DR-Z contributed to the critical revision of the manuscript for important intellectual content. MT-G, BP, JS, MV, VR, AC, BL, AI, RJ-J, and DR-Z approved the final version of this manuscript.

FUNDING

This study was supported by Public Federal Funds grant numbers IIM-2016-082 from the Federico Gómez Children's Hospital of Mexico.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Marisol Medina Pelcastre, Isabel Rosas Mateos, and Roselia Mora Suarez for their support in sample taking of nasopharyngeal swab.

REFERENCES

- Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med*. (1991) 324:377–84. doi: 10.1056/NEJM199102073240605
- Cardo D, Denney PJ, Halverson P, Fishman N, Kohn M, Murphy CL, et al. Moving toward elimination of healthcare-associated infections: a call to action. *Am J Infect Control*. (2010) 38:671–5. doi: 10.1016/j.ajic.2010.09.001
- Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, Thompson DL, Dumyati G, Nadle J, et al. Changes in Prevalence of Health Care-Associated Infections in U.S. Hospitals. *N Engl J Med*. (2018) 379:1732–44. doi: 10.1056/NEJMoa1801550
- Glied S, Cohen B, Liu J, Neidell M, Larson E. Trends in mortality, length of stay, and hospital charges associated with health care-associated infections, 2006–2012. *Am J Infect Control*. (2016) 44:983–9. doi: 10.1016/j.ajic.2016.03.010
- Mühlemann K, Franzini C, Aebi C, Berger C, Nadal D, Stähelin J, et al. Prevalence of nosocomial infections in Swiss children's hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. (2001) 25:765–71. doi: 10.1086/502474
- Rutledge-Taylor K, Matlow A, Gravel D, Embree J, Le Saux N, Johnston L, et al. A point prevalence survey of health care-associated infections in Canadian pediatric inpatients. *Am J Infect Control*. (2012) 40:491–6. doi: 10.1016/j.ajic.2011.08.008
- Zamudio Lugo I, Espinosa Vital GJ, Rodríguez Sing R, Gómez González CJ, Miranda-Navales MG. Infecciones nosocomiales. Tendencia durante 12 años en un hospital pediátrico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. (2014) 52:38–43.
- Rello J, Ollendorf DA, Oster G. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*. (2002) 122:2115–21. doi: 10.1378/chest.122.6.2115
- Hu B, Tho L, Rosenthal VD, Liu K, Yun Y, Suo Y, et al. Device associated infection rates, device use, length of stay, and mortality in intensive care units of 4 Chinese hospitals: International nosocomial control consortium findings. *Am J Infect Control*. (2013) 41:301–6. doi: 10.1016/j.ajic.2012.03.037
- Patra P, Jayashree M, Singhi S, Ray P, Saxena A. Nosocomial pneumonia in a pediatric intensive care unit. *Indian Pediatr*. (2007) 44:311–8.
- Al-Mousa HH, Omar AA, Rosenthal VD, Salama ME, Aly NY, El-Dosoky Noweir M, et al. Device-associated infection rates, bacterial resistance, length of stay, and mortality in Kuwait: International nosocomial infection consortium findings. *Am J Infect Control*. (2016) 44:444–9. doi: 10.1016/j.ajic.2015.10.031
- Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med*. (1993) 94:281–8. doi: 10.1016/0002-9343(93)90060-3
- Morrow BM, Argent AC. Ventilator-associated pneumonia in a paediatric intensive care unit in a developing country with high HIV prevalence. *J Paediatr Child Health*. (2009) 45:104–11. doi: 10.1111/j.1440-1754.2008.01437.x
- Hall CB. Nosocomial viral respiratory infections: perennial weeds on pediatric wards. *Am J Med*. (1980) 70:670–5. doi: 10.1016/0002-9343(81)90594-5
- Spaeder MC, Custer JW, Bembica MM, Aganga DO, Song X, Scafield S. A multicenter outcomes analysis of children with severe viral respiratory infection due to human metapneumovirus. *Pediatr Crit Care Med*. (2013) 14:268–72. doi: 10.1097/PCC.0b013e31827206c7
- van de Pol AC, Rossen JWA, Wolfs TFW, Breteier EK, Kimpen JLL, Loon AM Van, et al. Transmission of respiratory syncytial virus at the paediatric intensive-care unit: a prospective study using real-time PCR. *Eur Soc Clin Infect Dis*. (2009) 16:488–90. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02854.x
- Durigon GS, Oliveira DRI, Vollet SB, Storni JG, Felício MCC, Finelli G, et al. Hospital acquired human bocavirus in infants. *J Hosp Infect*. (2017) 76:171–3. doi: 10.1016/j.jhin.2010.04.028
- Piralla A, Percivalle E, Di Cesare-Merlone A, Locatelli F, Gerna G. Multicenter nosocomial outbreak of parainfluenza virus type 3 infection in a pediatric oncology unit: a phylogenetic study. *Haematologica*. (2009) 94:833–9. doi: 10.3324/haematol.2008.063319
- 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) 47:1221–4. doi: 10.1128/JCM.01959-08
- Mahony JB. Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev*. (2008) 21:716–47. doi: 10.1128/CMR.00037-07
- Sherr AE, Zilberberg MD, Micek ST, Kollef MH. Viruses are prevalent in non ventilated hospital acquired pneumonia. *Respir Med*. (2017) 122:76–80. doi: 10.1016/j.rmed.2016.11.023
- Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). *Pneumonia (Ventilator-Associated [VAP] and Non-ventilator-Associated Pneumonia [PNEU]) Event*. (2019). p. 1–15. Available online at: <https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/6pscVAPcurrent.pdf> (accessed January 9, 2019).
- Wenzel RP, Chandler Deal E, Hendley O. Hospital-Acquired Viral Respiratory Illness on a Pediatric Ward. *Pediatrics*. (1977) 60:367–71.
- Valenti W, Menegus M, Hall C, Pincus R, Douglas RJ. Nosocomial viral infections: I. Epidemiology and significance. *Infect Control*. (1980) 1:33–7. doi: 10.1017/S0195941700052371
- Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. (2015) 28:603–61. doi: 10.1128/CMR.00134-14

26. Choi SH, Hong SB, Ko GB, Lee Y, Park HJ, Park SY, et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med*. (2012) 186:325–32. doi: 10.1164/rccm.201112-2240OC
27. Choi HS, Kim MN, Sung H, Lee JY, Park HY, Kwak SH, et al. Laboratory-based surveillance of hospital-acquired respiratory virus infection in a tertiary care hospital. *Am J Infect Control*. (2017) 45:e45–7. doi: 10.1016/j.ajic.2017.01.009
28. Chow EJ, Mermel LA. Hospital-acquired respiratory viral infections: Incidence, morbidity, and mortality in pediatric and adult patients. *Open Forum Infect Dis*. (2017) 4:1–6. doi: 10.1093/ofid/ofx006
29. Hong HL, Hong SB, Ko GB, Huh JW, Sung H, Do KH, et al. Viral infection is not uncommon in adult patients with severe hospital-acquired pneumonia. *PLoS ONE*. (2014) 9:e95865. doi: 10.1371/journal.pone.0095865

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2019 Torres-García, Pérez Méndez, Sánchez Huerta, Villa Guillén, Rementería Vázquez, Castro Díaz, López Martínez, Laris González, Jiménez-Juárez and de la Rosa-Zamboni. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.