



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL STAR MÉDICA INFANTIL PRIVADO

Comportamiento Etiológico de la Neumonía Adquirida en la
Comunidad Viral en el Hospital Infantil Privado de enero a diciembre
de 2022

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA**

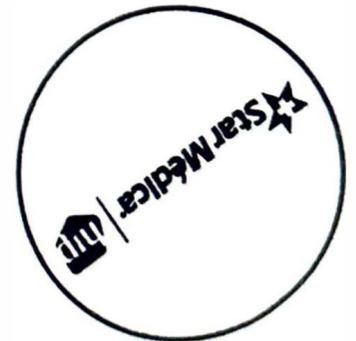
Realizada por:

Dr. Daniel Alejandro Salinas Morales

Residente de Pediatría

Tutor:

DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA



Ciudad de México, México. Julio 2023.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIONES



DR. ARMANDO ANAYA CORONA
DIRECTOR MÉDICO DEL
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO



DRA. MARISOL FONSECA FLORES
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO



DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA
TUTOR DE TESIS
MÉDICO INFECTOLÓGO PEDIATRIA
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIV



COLABORADORES:

INVESTIGADOR RESPONSABLE

INFECTOLÓGO PEDIATRA: DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA

FIRMA: _____



INVESTIGADOR PRINCIPAL

DR. DANIEL ALEXANDRO SALINAS MORALES

FIRMA: _____



Índice

1. Título	3
2. Tesista:	3
3. Marco teórico	3
4. Planteamiento del Problema	20
5. Justificación	22
6. Objetivos	22
7. Materiales y métodos	23
8. Muestreo y tamaño de muestra:	26
9. Aspectos éticos	26
10. Resultados	26
11. Discusión	35
12. Conclusiones	37
13. Referencias bibliográficas	37

1. Título

Comportamiento Etiológico de la Neumonía Adquirida en la Comunidad Viral en el Hospital Infantil Privado de enero a diciembre de 2022.

2. **Tesista:** Daniel Alejandro Salinas Morales- Médico residente del curso de especialización en Pediatría.

Tutor: Dr. Francisco Javier Otero Mendoza- Médico especialista en Infectología Pediátrica.

3. Marco teórico

Introducción

La Neumonía adquirida en la comunidad es una infección del parénquima pulmonar frecuente en niños, principalmente menores de 5 años. Es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad.

Los síntomas pueden variar según el grupo de edad en el que se presente y van desde leves hasta graves incluyendo fiebre, tos y dificultad para respirar.

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) puede ser causada por diferentes agentes infecciosos como bacterias, virus y hongos, siendo la etiología viral la que ha tomado un papel importante, posterior a la incorporación de vacunas contra *Haemophilus influenzae* tipo b (*Hib*) y *Streptococo pneumoniae* (*S. pneumoniae*) y con la incorporación de nuevas técnicas de detección por Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Así mismo con estas técnicas de detección de virus específicos se ha podido documentar infecciones por más de un virus y tratar de explicar la relevancia clínica.

El diagnóstico se basa en la evaluación clínica, radiografía de tórax y en algunos casos pruebas de laboratorio, que nos permitan poder diferenciar o sospechar de etiología bacteriana para el uso o no de antibióticos

El tratamiento de la NAC puede ser complejo debido a falta de consensos, el manejo en general debe centrarse en identificar si los pacientes requieren manejo ambulatorio u hospitalizado, el uso o no de antibióticos, el tipo de antibiótico a

utilizar, la vía de administración, así como terapias estudiadas de acuerdo con la etiología específica como el uso de Oseltamivir en el caso de Influenza.

En la prevención es importante mencionar el impacto de las vacunas en la disminución de la etiología bacteriana, así como en la mortalidad. De igual manera la incorporación de las medidas de protección personal posterior a la pandemia por SARS CoV-2 y su afectación en la etiología.

Antecedentes

La definición de NAC es compleja y varía ampliamente en las diferentes guías. Algunas se basan únicamente en criterios clínicos, mientras que otras también tienen en cuenta los hallazgos radiográficos o los datos de laboratorio.¹

Según las guías mexicanas, la NAC es la infección aguda del parénquima pulmonar adquirida por la exposición a un microorganismo presente en la comunidad, en un paciente inmunocompetente y que no ha sido hospitalizado en los últimos siete días. Se caracteriza por: signos respiratorios (tos, rinorrea, polipnea, dificultad respiratoria) de menos de 15 días de evolución, acompañada de síntomas generales (ataque al estado general, fiebre e hiporexia).²

Las guías americanas la definen como la infección del tracto respiratorio bajo, típicamente asociada a fiebre, síntomas respiratorios bajos y evidencia de afectación al parénquima pulmonar en el examen físico o infiltrados en la radiografía de tórax.³

Patológicamente se define como un proceso inflamatorio a nivel pulmonar, incluyendo vía aérea, alveolos, tejido conectivo, pleura visceral y estructuras vasculares y desde el punto de vista radiológico como un infiltrado en la radiografía de tórax en un pediátrico con síntomas de enfermedad respiratoria aguda.³

Es importante hacer diferencia entre neumonía adquirida en la comunidad con la neumonía intrahospitalaria, siendo la NAC una infección aguda del parénquima pulmonar que afecta a un paciente expuesto a un microorganismo fuera del ámbito hospitalario. Clásicamente, se considera como condición para su diagnóstico, que no exista antecedente de ingreso hospitalario en los 7-14 días previos al comienzo

de los síntomas o que estos comiencen en las primeras 48 horas desde su hospitalización y la neumonía intrahospitalaria la cual se presenta en un pediátrico posterior a 48 horas de ingreso hospitalario.^{1,3}

Incidencia y Mortalidad

La principal causa infecciosa de muerte en el mundo, según reportes de la Organización mundial de la salud (OMS) se le atribuye 14% de todas las defunciones en menores de 5 años, siendo responsable de 740,100 muertes infantiles en el 2019. La neumonía es la principal causa individual de mortalidad infantil en todo el mundo. Esta enfermedad provocó la muerte de 740,180 menores de 5 años en 2019, lo que supone el 14% de todas las defunciones de menores de 5 años en todo el mundo y el 22% de todas las defunciones de niños de 1 a 5 años.⁴

En México, los datos aportados por la Dirección General de Epidemiología (DGE) reporta en las semanas epidemiológicas entre 2021 y 2022 se notificaron un total de 7,812,606 casos de Infección respiratoria aguda, de los cuales 61,906 fueron caso de Neumonía. En la temporada de influenza estacional 2022-2023, hasta la semana epidemiológica 20 del 2023, se han confirmado 3,495 casos positivos a otros virus respiratorios, el 48% corresponden a *virus sincitial respiratorio (VSR)*, 19% *Enterovirus/Rhinovirus*, 8% *Metapneumovirus*, 8% *Parainfluenza* y 7% *Adenovirus*.

Durante las temporadas estacionales de la semana 40 a la 20 del siguiente año, se ha observado una distribución variable entre los tipos y subtipos virales de influenza. En las últimas dos temporadas 2020-2021 y 2021-2022, el subtipo viral A(H3N2) y la Influenza A No subtipificable, fueron los que predominaron. En la actual temporada, se observa predominio del subtipo viral A(H3N2) en un 84.3%.

Es uno de los principales problemas de salud y entre las 10 principales causas de muerte en todo el mundo. Se han realizado estudios epidemiológicos sobre la NAC en diversos países y la tasa de incidencia informada varía con amplios rangos de 1 a 12 por 1000 persona al año.⁵

Recientemente la mortalidad y la incidencia han disminuido con la vacunación contra *Hib* y *S. pneumoniae*.⁶

Un estudio mostró que la incidencia de hospitalización relacionada con la neumonía en los Estados Unidos fue de 15.7 casos por cada 10.000 niños al año, siendo aproximadamente el 40% del total de los casos de NAC; variando según el grupo de edad, de 62.2/10.000 en los menores de 2 años de edad a 4.2/10.000 en el grupo de 10 a 17 años, así mismo, en este país se ha visto la importancia de la etiología bacteriana en la NAC aumenta progresivamente con la edad, especialmente a partir de los 5 años, pudiendo identificarse un patógeno bacteriano hasta en el 30% de los niños en los que se detecta algún agente etiológico. *S. pneumoniae* es la bacteria más frecuente en niños menores de 5 años suponiendo el 30% de todos los casos, otras bacterias que se observan menos frecuentes en la NAC son: Estreptococo pyogenes (*S. pyogenes*), Estafilococo aureus (*S. aureus*), Moraxella catharralis (*M. catharralis*) y *Hib*.¹

Factores de Riesgo

El desarrollo de neumonía en el niño y su gravedad clínica son el resultado de una compleja interacción entre los factores del huésped y los ambientales. En niños sanos, especialmente del sexo masculino, el mayor riesgo es ser menor de 5 años y, especialmente, menor de 2 años. En cuanto a las posibles enfermedades subyacentes, el asma es la enfermedad de base más común en los niños hospitalizados por NAC, seguida de las enfermedades neurológicas, que son las que se asocian a una mayor morbimortalidad. Factores de riesgo bien conocidos son: falta de lactancia materna exclusiva, desnutrición, contaminación del aire en locales cerrados, bajo peso al nacer, hacinamiento y falta de inmunización contra microorganismos causales de neumonía²; Otros factores de riesgo incluyen: la displasia broncopulmonar, las cardiopatías congénitas, la prematuridad, los déficits inmunológicos, el hacinamiento, la exposición a contaminantes ambientales, etc.¹

Se ha sugerido que determinados polimorfismos en los genes implicados en la respuesta inmunitaria innata o específica podrían asociarse a una mayor susceptibilidad para desarrollar NAC, tal como se deduce de los resultados de un

reciente metaanálisis según el cual portadores adultos del polimorfismo receptor tipo Toll 4 (TLR4) parecían incrementar este riesgo.⁷

Debido a la eficacia de las vacunas frente a *S. pneumoniae* y *Hib*, la vacunación incompleta debe considerarse uno de los factores de riesgo prevenibles más importantes para el desarrollo de NAC en la infancia. Entre los factores relacionados con el huésped asociados con mayor gravedad clínica de la NAC destacan: la presencia de comorbilidades, la edad menor de 2 años, la ausencia de lactancia materna o su duración menor de 4 meses, la malnutrición y el tabaquismo pasivo.⁸

Etiología

El diagnóstico etiológico de la NAC en niños es más complicado que en adultos, dada la dificultad para obtener muestras de las vías aéreas inferiores y la imposibilidad de utilizar de manera rutinaria métodos invasivos para conseguirlas.¹

En la mayoría de los casos de neumonía la etiología no es bien identificada, los virus respiratorios son identificados en la mitad de los casos.⁹

En un prospectivo, multicéntrico, estudio de vigilancia activa de base poblacional para identificar la etiología de la NAC en niños se detectaron virus en el 66,2% de los niños con NAC que requirieron hospitalización los cuales *VSR*, *Rinovirus* y *Metapneumovirus* fueron los virus más comúnmente detectados en 28, 27.3 y 12.8% de los casos, respectivamente.⁹

Un gran número de microorganismos ocasionan NAC como son virus, bacterias y parásitos. Los agentes etiológicos dependen del grupo etario; En neonatos (0 a 3 meses), predomina la transmisión vertical por microbiota materna a través del canal de parto como estreptococo betahemolítico grupo B y bacterias Gram negativas. A pesar de lo mencionado previamente *S. pneumoniae* continúa siendo la principal causa de neumonía bacteriana en mayores de una semana de vida, sin embargo, la etiología viral abarca del 15 al 35% de los casos.¹⁰

En general, los virus respiratorios desempeñan un papel fundamental en la etiología de la NAC, como infección única o asociados a bacterias. El porcentaje de detección

viral puede alcanzar el 90%, sobre todo en los menores de 2 años mientras que en los niños de edad escolar es algo menor (frecuencia de identificación del 30-60%).¹¹

En un estudio español de niños con NAC, se ha observado que en los últimos años se ha producido un aumento progresivo de la identificación viral, paralelo a una disminución de los aislamientos de *S. pneumoniae*, posiblemente debido, entre otros factores, a la mejoría de las técnicas microbiológicas. En la misma línea, según un estudio en Estados Unidos de América (EUA), los virus se detectaron, como único agente etiológico, en el 60% de las neumonías de los menores de 5 años.⁸

Este importante avance en técnicas moleculares ha mejorado notablemente la detección de virus respiratorios y ha demostrado que las coinfecciones entre virus-bacteria y virus-virus son comunes entre los niños con neumonía adquirida en la comunidad y contribuyen a la patogenia.⁸

En un estudio prospectivo, multicéntrico observacional en EUA en un periodo previo a la pandemia de SARS CoV-2 entre los años 2015 y 2018, se observó que las principales patógenos identificados fueron *Rinovirus* y *VRS*, entre los virus, y *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) y *S. pneumoniae*, entre las bacterias.⁹

Otros virus detectados son: Bocavirus, Adenovirus, Metapneumovirus y, con menor frecuencia, Parainfluenza e Influenza. Hasta en un 30% de los casos se identifican 2 o más virus respiratorios simultáneamente.¹

En 2019 surgió un nuevo coronavirus llamado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), que causa la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Inicialmente identificado en Wuhan, China, COVID-19 se propagó internacionalmente y se convirtió en una pandemia global. La mayoría de los casos pediátricos de COVID-19 fueron más leves que en adultos.⁹

A partir de marzo de 2021, hubo aproximadamente 2,592,619 casos de COVID 19 en personas menores de 18 años en los EUA y 300 muertes. De todos los casos el 2,1% fueron en niños de 0 a 4 años, y otro 10,2% fueron en niños de 5 a 17 años. La prevalencia varía según la edad, con estimaciones que oscilan entre el 17% para

los niños menores de 2 años y el 25% de los niños de 6 a 10 años, y el 23% entre los niños de 10 a 14 años.⁹

Para controlar la pandemia de *COVID-19*, diversos países tomaron una serie de intervenciones contra *COVID-19*, como prohibir las reuniones sociales, usar máscaras e introducir una nueva forma de trabajo desde casa; Así como algunas otras acciones importantes como posponer los semestres escolares y posteriormente reanudar los mismos de manera no presencial.¹²

Estas intervenciones no solo disminuyeron la propagación del *COVID-19*, sino que se asociaron con una disminución significativa de las enfermedades que se transmiten por vía oral o aérea, como el resfriado común, la influenza, la bronquiolitis, la gastroenteritis y la otitis aguda.¹³

Sin embargo, no está claro cómo cambiaron la etiología viral y las características etiológicas y clínicas entre los niños hospitalizados por infecciones de vías respiratorias inferiores (IVRI) durante la pandemia de *COVID-19*, sin embargo no se encuentra en la literatura información amplia sobre este tema; existe un estudio realizado en China donde se estudiaron 7,107 pacientes menores de 18 años comparando 2019 año o en el inicio de la pandemia contra el 2020 un año donde las restricciones mencionadas previamente estaban mejor estipuladas.¹²

En el estudio se describe lo siguiente; se detectaron uno o más virus en el 18,35% de las muestras en 2020, lo que fue significativamente menor que en 2019. En el 23,3% fue detectado *Rinovirus*, seguido del *VSR* y *Parainfluenza*, tanto en 2019 como en 2020, sin embargo; la tasa positiva de *Rinovirus* fue mucho más alta en 2020 que en 2019 (11.01% vs. 7.37%). De igual manera se observó que en comparación con 2019, las tasas positivas de *VSR*, *Adenovirus*, *Parainfluenza tipo 1 y 3*, *influenza tipo A y B* y *Metapneumovirus* disminuyeron significativamente en 2020. La tasa positiva de *Parainfluenza tipo 2* no tuvo diferencia significativa entre 2020 y 2019.¹²

En 2020, el número de niños hospitalizados con IVRI en un hospital en Fudan, China disminuyó en un 45,5% en comparación con 2019. Esta disminución significativa en

el número de ingresos pediátricos en 2020 también se observó en muchos otros países, incluidos Francia, Finlandia, Estados Unidos, Brasil y Marruecos. ¹⁴⁻¹⁸

En general en el estudio previamente mencionado en China pudieron concluir que hubo un aumento en la detección de *Rinovirus* y se convirtió en el virus más frecuentemente identificado en todos los grupos de edad, a pesar de las medidas de protección personal instauradas. Este comportamiento se respetó en otros países como Austria, Nueva Zelanda, Reino Unido y Japón. ¹⁹⁻²¹ Esto se podría explicar por las propiedades virales del *Rinovirus*, considerando que es un virus no envuelto, podría ser menos susceptible a la inactivación por desinfectantes que contiene etanol,¹² así mismo existe un estudio donde se observa que las mascarillas quirúrgicas pueden prevenir la transmisión de coronavirus e influenza, pero no por rinovirus.²²

Fisiopatología

La invasión de las vías respiratorias inferiores o los pulmones generalmente ocurre en un momento en que los mecanismos de defensa normales están deteriorados, como después de una infección viral, durante la desnutrición crónica o con la exposición a contaminantes ambientales.²³

Los mecanismos de defensa pulmonar consisten en barreras físicas y fisiológicas, inmunidad celular y humoral, así como fagocitosis. Las barreras físicas del tracto respiratorio incluyen las vibrisas nasales que son capaces de filtrar partículas >10 µm de tamaño, de igual manera la anatomía de los cornetes nasales y la ramificación de las vías respiratorias. La protección fisiológica incluye filtración y humidificación en las vías respiratorias superiores, producción de moco y protección de las vías respiratorias por la epiglotis y el reflejo de la tos.²³

La infección de las vías respiratorias ocurre primariamente a través de la aspiración de microorganismos que se encuentra colonizando el tracto respiratorio superior. A través de la selección de diferentes mecanismos que pueden evadir la eliminación por el sistema inmune y posterior a esto se inicia la inflamación mediada por células inmunes del sistema inmune.²⁴

La neumonía es el resultado de la disrupción de las uniones del tejido epitelial, reclutamiento de neutrófilos, activación de las proteasas y de los radicales de oxígeno, generación de edema alveolar, alteraciones en el intercambio gaseoso, mientras los microorganismos invaden a través de los capilares y la barrera epitelial o el sistémico linfático y nos lleva esto a bacteriemia.²⁴

En general, la enfermedad es un resultado inusual de la mayoría de las infecciones respiratorias virales porque la mayoría de los individuos expuestos pueden permanecer asintomáticos y solo una minoría desarrolla signos clínicos de enfermedad. Los factores que determinan el resultado clínico de una exposición a un virus respiratorio pueden depender del propio virus (tipo, virulencia, cantidad de inoculación), del huésped (edad, susceptibilidad genética, estado inmunitario) y del medio ambiente (temperatura, humedad, contaminación).²⁵

Los virus respiratorios se transmiten a través de 3 diferentes vías, contacto directo o indirecto, transmisión por gotas o aerosoles. La transmisión por contacto se refiere al contagio directo debido al contacto con una persona infectada y un individuo susceptible o indirecto mediante un objeto indirecto (fómite).²⁶

La transmisión de cualquiera de estas tres mencionadas previamente son complejas y depende distintas variables como la humedad y la temperatura, hacinamiento de personas, pero también de los factores del huésped, ejemplo la distribución de receptores por el tracto respiratorio.²⁶

Una vez transmitido el virus a un huésped, este completa su primera fase de replicación en la nasofaringe, antes de extenderse a las vías respiratorias inferiores, sin embargo, la infección directa a las vías aéreas inferiores es posible a través de la vía de inhalación. Los virus que entran a la vía respiratoria interactúan en primera instancia con las células epiteliales, el sitio principal de replicación viral y la fuente de una amplia variedad de mediadores que pueden iniciar respuestas inmunes innatas y adaptativas, así como respuestas fisiológicas de las vías respiratorias.²⁶

Esta interacción del virus con las células epiteliales involucra receptores específicos, receptores tipo Toll y es seguido por eventos de señalización intracelular que llevan

a la secreción de Interferón alfa tipo 1 (INF alfa); este tipo de interferón es capaz de inhibir la replicación viral mediante la secreción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) el cual media la lisis de células infectadas, promoviendo la exposición de los virus al sistema inmune. TNF alfa de igual manera puede regular la apoptosis, lo cual beneficia al huésped ya que elimina la célula infectada a través de la fagocitosis.²⁵

Esto minimiza los efectos no deseados de la necrosis celular, que a su vez puede provocar una respuesta inflamatoria innecesaria. Por otro lado, la apoptosis podría beneficiar al virus al permitirle replicarse dentro de la célula de manera más eficiente con poca secreción de las células para no ser reconocido por el sistema inmunológico.²⁵

En general, las células epiteliales no sobreviven a una infección viral aguda. La mayoría de los virus evaden esta respuesta antiviral inicial antagonizando las vías de señalización de IFN o TNF de tipo I o regulando a la baja la expresión de las principales moléculas de clase I del complejo de histocompatibilidad, minimizando la presentación de antígenos virales en la superficie de las células infectadas.²⁵

Durante la reinfección, tanto las respuestas inmunes innatas como las adaptativas funcionan concomitantemente para eliminar la mayoría de los virus en un periodo de tiempo y proporcionar una inmunoprotección al huésped sin causar inmunopatología. Sin embargo, bajo algunas circunstancias, dependiendo del virus y factores específicos del huésped, se puede desarrollar una respuesta inmune alterada y conducir a una inmunopatología significativa. Esto puede ocurrir cuando se desarrolla una respuesta inmune sesgada por Th2 y/o Tc2 después de una infección viral. Si tal respuesta se establece en el pulmón, afectará el tipo de respuesta inflamatoria de las vías respiratorias y la función de las vías respiratorias, como se puede observar en los trastornos alérgicos de las vías respiratorias.²⁵

La neumonía viral se caracteriza por infiltración linfocítica del intersticio y del parénquima de los pulmones. Las inclusiones virales dentro del núcleo de las células respiratorias y la necrosis del epitelio bronquial se pueden ver en algunas infecciones virales, especialmente en la neumonía por adenovirus. El atrapamiento

de aire con las consiguientes alteraciones en la relación ventilación-perfusión puede ocurrir a partir de pequeñas vías respiratorias obstruidas u obliteradas y tabiques alveolares engrosados.²³

Diagnóstico

El abordaje de un paciente pediátrico con sospecha diagnóstica de neumonía inicia con una historia clínica detallada y una exploración física rigurosa.¹⁰

Puesto que el diagnóstico es fundamentalmente clínico, una anamnesis y exploración física adecuadas son básicas para establecer la sospecha clínica y orientar las pruebas complementarias.¹

Es importante tener en cuenta que existen diferencias en la forma en que se realiza un diagnóstico de neumonía. Por ejemplo, en los departamentos de emergencia de los Estados Unidos, la radiografía de tórax se usa con mayor frecuencia para establecer un diagnóstico de neumonía. En otros entornos, generalmente se diagnostica en un niño con tos o fiebre junto a la presencia de hallazgos auscultatorios. En entornos con recursos limitados, el algoritmo de la OMS se basa en signos clínicos simples para el diagnóstico de neumonía: taquipnea o dificultad respiratoria en un niño con tos o dificultad para respirar.²⁷

Los pacientes pediátricos que presentan tos o dificultad para respirar, en general se organizan en 3 categorías: neumonía, neumonía severa o no neumonía.²⁸

La presentación clínica de la NAC varía con la edad, el agente causal, la respuesta del paciente y la extensión de la enfermedad, siendo inespecíficos tanto los signos como los síntomas. Las manifestaciones clínicas son diversas y ocasionalmente, pueden ser poco perceptibles, principalmente en los neonatos y lactantes más pequeños.¹

Generalmente se sospecha de neumonía cuando se presenta un paciente con antecedente de infección de vías respiratorias superiores que presenta un cuadro de menos de siete días de evolución con síntomas de vías respiratorias inferiores como son tos, expectoración, fiebre y disneas, así como la presencia de nuevos infiltrados en la radiografía de tórax.³

La presencia de tos y fiebre, precedida o no de infección respiratoria superior, es indicativa de neumonía, sobre todo si va asociada a taquipnea y presencia de datos de dificultad respiratoria como tiraje, quejido y aleteo nasal. En ocasiones, se asocian otros síntomas, como dolor torácico o abdominal, diarrea, vómitos o cefalea secundaria a meningismo, sobre todo en las localizadas en los lóbulos superiores.¹

En cuanto a la exploración física, hay que prestar especial atención a la afectación del estado general, coloración de la piel (cianosis, palidez) y dificultad respiratoria. La auscultación continúa siendo un componente esencial de la exploración física, aunque los estudios indican que sus hallazgos no tienen buena correlación con la neumonía radiológica, pudiendo ser normal en los niños. La subjetividad de esta técnica exploratoria y su dificultad, especialmente en los lactantes, contribuyen probablemente a su bajo rendimiento diagnóstico. Los hallazgos más frecuentes en las consolidaciones neumónicas incluyen estertores crepitantes, disminución del murmullo vesicular. La detección de sibilancias, además de ruidos bronquiales tipo subcrepitantes, indican compromiso bronquial, propio de las bronconeumonías, y orientan hacia un origen vírico.¹

Aunque a veces es necesario para ayudar en la toma de decisiones en un escenario clínico incierto, las radiografías de tórax de rutina no son necesarias para el diagnóstico de NAC en el entorno ambulatorio. Si un paciente tiene fiebre, tos y un examen focal consistente con una neumonía, pero no cumple criterios de hospitalización y puede ser tratado como paciente ambulatorio, una radiografía de tórax probablemente no cambiará el manejo y solo expondrá al niño a radiación innecesaria. Si el niño no responde como se anticipó en el estándar 48 a 72 horas después de comenzar el tratamiento, entonces es útil realizar una radiografía de tórax para evaluar si hay una NAC complicada. En pacientes hospitalizados, las radiografías de tórax son recomendadas por las guías de IDSA para documentar la presencia de infiltrados parenquimatosos y documentar cualquier evidencia de derrame pleural.²⁹

El ultrasonido permite una excelente valoración de los derrames pleurales y también puede aportar información del estado del parénquima pulmonar, de gran utilidad

den caso de neumonías necrotizantes. Aun cuando la tomografía computarizada es una excelente herramienta en la evaluación del parénquima y permite demostrar las alteraciones pulmonares en prácticamente la totalidad de los pacientes con síntomas progresivos o persistentes, su uso es limitado por la dosis de radiación que involucra y la necesidad de administrar contraste endovenoso para el análisis del compromiso pleuropulmonar, aun administrando este, el ultrasonido muestra mejores loculaciones y tabiques en los empiemas pleurales, hallazgos que son relevantes para dictar manejo agresivo.³⁰

Algunos biomarcadores pueden ser útiles para identificar qué pacientes tienen probabilidades de tener neumonía bacteriana, para decidir si se debe administrar terapia con antibióticos, así mismo, ofrecen una medida objetiva de la gravedad de la enfermedad para determinar el pronóstico y para facilitar las decisiones relacionadas con el sitio de atención.³¹

El recuento de leucocitos y el recuento absoluto de neutrófilos, generalmente se evalúan en niños con NAC; sin embargo, el recuento de leucocitos no se asoció con la gravedad de la enfermedad en ni sugerente de etiología bacteriana según estudios de niños que fueron hospitalizados.^{1,31}

Los reactantes de fase aguda, como la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva y la procalcitonina sérica, no deben medirse de forma rutinaria en niños totalmente inmunizados con enfermedad leve, pero pueden ser útiles para monitorear la respuesta al tratamiento en niños hospitalizados con neumonía grave o complicada.¹⁰

Proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda producido en respuesta a la interleucina-6, una citocina inflamatoria. La procalcitonina (PCT), un precursor de 116 aminoácidos de la calcitonina es apenas detectable en la sangre de individuos sanos, pero aumenta en respuesta a una infección bacteriana grave, sepsis y disfunción de múltiples órganos. Tanto la PCR como la PCT se han estudiado como un medio para diferenciar la etiología viral de la bacteriana; Se ha hecho menos trabajo para comprender sus habilidades pronósticas.³¹

En los últimos años, la introducción de ensayos moleculares rápidos para la identificación múltiple de virus respiratorios y bacterias ha ofrecido a los médicos la posibilidad de identificar el origen viral de las infecciones de vías respiratoria que, de lo contrario, podrían considerarse de etiología bacteriana y, por tanto, tratarse con antibióticos.³²

En la actualidad, existe una variedad de ensayos comerciales de Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiples que permiten la detección de los virus respiratorios, con una alta sensibilidad y especificidad. Uno de ellos es el panel respiratorio FilmArray, este es un equipo automatizado que incluye todos los reactivos para realizar la extracción de los ácidos nucleicos y PCR múltiples, permite la detección de 17 virus respiratorios y 3 patógenos bacterianos, y requiere 5 min de procesamiento manual y 65 min de tiempo de instrumentación.³³ Generalmente incluyen detección para adenovirus, tipos de coronavirus, *influenza A*, incluida la diferenciación de subtipos, *influenza B*, *metapneumovirus*, *parainfluenza* tipos 1/2/3/4, *VSR*, *rinovirus/enterovirus* y algunas bacterias como *Bordetella pertussis*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae* en una sola muestra respiratoria.^{32,33}

Tratamiento

El manejo de la NAC puede ser complejo ya que no existe un consenso en el manejo óptimo en muchos aspectos. Las recomendaciones están basadas en opinión de expertos y no en estudios controlados y aleatorizados.³⁴

La gran mayoría de los niños no requieren manejo con antibióticos y el porcentaje de neumonía bacteriana como se ha mencionado previamente es bajo. La definición de la neumonía según la OMS es sindrómica, y sin un diagnóstico microbiológico, determinar la etiología no es posible. Dada la amplia definición de fracaso del tratamiento y la variabilidad en la trayectoria de la enfermedad, algunas razones de este fracaso en el tratamiento fueron probablemente infecciones virales persistentes, que necesitaban más tiempo para resolverse. Con los virus aumentando su incidencia y convirtiéndose en la principal causa etiológica, se

necesita más investigación para definir qué niños realmente se benefician de los antibióticos dentro de esta definición clínica.³⁵

Parte importante del tratamiento es identificar los pacientes que requieren manejo hospitalizados, La NAC es a menudo un diagnóstico ambulatorio, y la mayoría de los niños pueden ser tratados de forma ambulatoria.²⁹ Una indicación clave para el ingreso hospitalario es la hipoxemia. En un estudio llevado a cabo en países en vías de desarrollo, se demostró que los niños con bajas saturaciones de oxígeno tenían un mayor riesgo de muerte que los niños adecuadamente oxigenados.³⁶

Otras indicaciones incluyen cianosis, frecuencia respiratoria rápida (mayor a 70 respiraciones por minuto en un lactante o mayor 50 respiraciones por minuto en el niño), apnea, disnea, quejidos espiratorios, apariencia tóxica, ingesta oral deficiente, deshidratación, neumonía recurrente, afección médica subyacente u mal apego al tratamiento por el cuidador.²³

En la mayoría de los casos de NAC, las posibilidades de determinar una etiología específica son bajas, lo que lleva a los profesionales a tratar empíricamente u observar cuidadosamente si se sospecha un virus.²⁹

El manejo general de la NAC implica control térmico, prevenir la deshidratación, identificar oportunamente signos de deterioro, uso adecuado de la oxigenoterapia, así como identificar cuando es necesario el uso de antibióticos.³⁶

El tratamiento empírico de la NAC y sus complicaciones se establece en función de los patógenos más frecuentemente implicados. Sin embargo, uno de los problemas más importantes es la correcta distinción entre los casos de probable etiología viral y los de probable etiología bacteriana. En líneas generales, el tratamiento con antibióticos está indicado en aquellos casos de NAC típica, en los que se sospeche etiología bacteriana. En los casos de NAC atípica, solo se indicará antibioterapia en los mayores de 4-5 años, mientras que en los menores de esta edad no se prescribirá tratamiento antibiótico salvo que cumplan algunos criterios específicos.^{1,37}

Si se decidiera iniciar tratamiento antibiótico ambulatorio en una NAC típica, teniendo en cuenta que la mayoría son causadas por *S. pneumoniae*, y que actualmente casi todos ellos son sensibles a penicilina y amoxicilina, el antibiótico de elección es la amoxicilina vía oral, a dosis de 80 mg/kg/día, cada 8 horas.³⁸

El empleo de amoxicilina con ácido clavulánico vía oral (80 mg/kg/día) solo estaría justificado en pacientes con enfermedades de base que predispongan a diferentes tipos de bacterias, a aspiración pulmonar, o tengan esquema incompleto frente a *H. influenza tipo b*.¹

La duración recomendada del tratamiento, en un paciente con NAC típica sin complicaciones y que no precise ingreso, es de un máximo de 7 días, recientes estudios nos hablan sobre ciclos cortos de tratamiento que reportan la misma seguridad y eficacia.³⁹ En el caso de NAC atípica en menores de 4-5 años, habitualmente es de etiología viral, por lo que en principio no se prescribirán antibióticos. En mayores de 4-5 años, en los que la etiología por *M. pneumoniae* es más frecuente, y en mucha menor medida por *C. pneumoniae*, se recomienda el empleo de macrólidos vía oral.³⁶

Si el paciente precisa ingreso hospitalario, está correctamente vacunado y se asume, o está confirmada, la etiología neumocócica, el antibiótico de elección en la NAC típica es actualmente la penicilina G sódica o la ampicilina vía intravenosa a dosis altas, dada su excelente tolerancia o Cefalosporina de tercera generación Ceftriaxona 50 mg/kg/día vía intramuscular o intravenosa.^{1,2}

Los antibióticos deben ajustarse cuando se conozca el patógeno causante y la sensibilidad a los antibióticos del patógeno. Si los resultados del cultivo son negativos, cualquier cambio en los antibióticos prescritos depende de la respuesta de las variables clínicas, de laboratorio y de imagen al antibiótico actual. Sin embargo, la respuesta clínica en CCAP es lenta y se requiere paciencia antes de cambiar el tratamiento.³⁴

Para el manejo de agentes virales específicos como la Influenza existen los inhibidores de la neuroaminasa como el oseltamivir y el zanamivir, los cuales son el

pilar del tratamiento y ayudan a inhibir la neuraminasa, que desempeña un papel fundamental para la escisión del virión de las células infectadas y su propagación a otras células huésped. Actualmente el oseltamivir se recomienda como primera línea para el tratamiento de la influenza en niños. Es menos eficaz en el tratamiento de la influenza tipo B que A. Las indicaciones para iniciar el tratamiento se encuentran en aquellos niños con sospecha de influenza con alto riesgo de complicaciones o con enfermedad grave que requiere hospitalización. La dosis recomendada es en función del peso: 30 mg dos veces al día en menos de 15 kg, 45 mg dos veces al día entre 15 y 23 kg, 60 mg dos veces al día entre 24 y 40 kg y 75 mg dos veces al día por encima de 40 kg y en adultos. En lactantes, la dosis recomendada es de 3 mg/kg dos veces al día. El tratamiento tiene una duración de 5 días, la prolongación del tratamiento dependerá en la respuesta clínica y la severidad del cuadro.⁴⁰

En el manejo de pacientes positivos a *SARS CoV-2* con enfermedad leve y que no requieren oxígeno, el manejo sintomático es suficiente. Diferentes guías para el tratamiento de niños con *COVID-19* agudo sugiere considerar la terapia antiviral con remdesivir y/o terapia inmunomoduladora con corticosteroides (dexametasona) o agentes biológicos (tocilizumab) según los datos de eficacia de estudios en adultos.⁴¹

Las últimas investigaciones muestran que la infección por *SARS-CoV-2* puede motivar al sistema inmunológico y activar el proceso de inflamación, que ocasionalmente causa una tormenta de citoquinas. Los corticosteroides se han utilizado para tratar enfermedades relacionadas con la inflamación en la última década. Después de varios ensayos clínicos aleatorizados, se ha demostrado que los corticosteroides pueden mejorar la supervivencia en *COVID-19* grave.⁴²

Tomamos decisiones sobre el uso de glucocorticoides para las complicaciones inmunomediadas de *COVID-19* caso por caso según la gravedad de la enfermedad. Los glucocorticoides se han asociado a una disminución en la mortalidad; por lo que se recomienda en pacientes con *COVID-19* grave o crítico, es decir, aquellos que requieren ventilación mecánica o aquellos que requieren oxígeno suplementario y

tienen factores de riesgo para la progresión de la enfermedad, se puede utilizar dosis bajas de glucocorticoides; La duración de la terapia es de hasta 10 días.^{43,44}

Prevención

La mayoría de las infecciones virales del tracto respiratorio se transmiten por inoculación directa de manos contaminadas con secreciones respiratorias sobre la mucosa conjuntival y nasal. También puede ocurrir propagación en el aire por gotas. La higiene de las manos es el método más importante para prevenir infecciones. El uso de mascarillas y las gafas pueden prevenir la transmisión de gotas grandes.²³

La vacunación frente a ciertos microorganismos ha demostrado tener impacto en la incidencia y mortalidad de la NAC. Los agentes etiológicos para los que hay vacunas disponibles son *S. pneumoniae*, *Hib* y el virus de la influenza. La introducción de las vacunas antineumocócicas conjugadas, en el calendario oficial de vacunación infantil de más de 150 países del mundo, ha demostrado reducir de forma moderada los casos y la hospitalización por NAC en niños, sobre todo en menores de 5 años. (7) De igual manera la inmunización universal con vacuna conjugada *Hib* y la vacuna conjugada de neumococo ha eliminado la enfermedad invasiva por *Hib* y ha reducido significativamente la incidencia de neumonía neumocócica, respectivamente, en niños.⁹

La neumonía por *VRS* se puede reducir en lactantes con alto riesgo mediante inmunoprofilaxis pasiva con un anticuerpo monoclonal (palivizumab).⁹

4. Planteamiento del Problema

Análisis del comportamiento etiológico de la neumonía adquirida en la comunidad en el Hospital Infantil Privado HIP) en la ciudad de México en el periodo del 1 de enero al 31 de diciembre de 2022.

En la actualidad NAC presenta un reto importante para el ámbito de la salud a nivel mundial, podemos conocer mediante reportes de la OMS que se le puede atribuir el 15% de las muertes en menores de 5 años a nivel mundial. Estos datos ilustran la importancia de estudiar el comportamiento etiológico de esta enfermedad en nuestro país.

De igual manera es relevante mencionar que en estudios de países donde el análisis etiológico se realiza con mayor frecuencia, se observa que desde la implementación del esquema de vacunación contra neumococo y *H. influenzae* tipo B, la incidencia de neumonía bacteriana ha disminuido considerablemente principalmente en el grupo etario de menores de 5 años, debido a esto adquiere mayor interés la etiología viral en la NAC; como lo comenta el Dr. Yun K quién realizó un estudio de cohorte, multicéntrico, observacional en cinco hospitales en Estados Unidos de América en donde se observó una muestra de 441 pacientes en un rango de edad de los dos meses a los 18 años con diagnóstico de NAC entre el 2015 al 2018, detectándose predominio de etiología viral en el 55.6% de los casos, este estudio coincide con lo estudiado en España en un estudio realizado por Jiménez Trujillo (2017) que toma en cuenta casos de NAC en un lapso en el tiempo de 5 años anteriores a la pandemia, identificó que el 60% de la etiología de la NAC era viral.

Por tal motivo, encuentro una oportunidad de investigación utilizando una técnica de laboratorio denominada Panel Respiratorio FilmArray con la que contamos en el Hospital Infantil Privado (HIP), para el aislamiento del virus en la NAC por técnicas de biología molecular, lo que brinda la posibilidad de poder identificar la etiología de la NAC viral y detectar el virus o virus que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes estudiado, al mismo describir coinfecciones y la posible relación con los días de estancia hospitalaria, ingreso a cuidados intensivos, edad y mortalidad

La pregunta de investigación que orienta el estudio sería la siguiente:

¿Cuál es el virus que se presenta con mayor frecuencia en los casos de NAC en el Hospital Infantil Privado?

¿En qué medida la presencia de coinfecciones influye en prolongar la estancia hospitalaria de los pacientes?

¿Cuáles son los virus que se presentan con mayor frecuencia en la NAC según el grupo etario?

¿De las variables virus, coinfección, grupo etario y estacionalidad cual es la que tiene mayor influencia en prolongar los días de estancia hospitalaria?

¿De las variables virus, coinfección, grupo etario y estacionalidad cual es la que tiene mayor influencia en ingreso a unidad de terapia intensiva pediátrica?

5. Justificación

La neumonía adquirida en la comunidad es una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial en niños. A pesar de la importancia epidemiológica que tiene este padecimiento, aún se identifican áreas de oportunidad en las que se debe trabajar con el fin de disminuir la morbimortalidad.

Una razón para realizar la investigación de la etiología de la NAC está asociada a que en el Hospital Infantil privado se cuenta con un laboratorio que permite la realización de diagnósticos de biología molecular para identificación de los virus que están asociados con la NAC.

Es importante conocer cuál es el virus o coinfecciones que se presenta con mayor frecuencia en nuestra unidad con el fin de mejorar el tratamiento médico y el cuidado de los pacientes.

De igual manera considero que este análisis puede sentar las bases para posteriores estudios en el HIP que permitan identificar posibles cambios en el tipo y frecuencia de los virus que ocasionan la NAC y profundizar en las variables estudiadas para generar mayor conocimiento en el tratamiento de este padecimiento.

6. Objetivos

Objetivo general

Identificar los agentes etiológicos de neumonía viral adquirida en la comunidad en menores de 18 años del Hospital Infantil Privado en el periodo de enero a diciembre de 2022.

Objetivos Específicos:

- Describir la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad por grupo de edad.

- Describir la cantidad de días de estancia intrahospitalaria de la neumonía adquirida en la comunidad
- Describir mortalidad de la neumonía adquirida en la comunidad en el hospital infantil privado.
- Describir coinfecciones virales en la etiología viral de la neumonía adquirida en la comunidad
- Describir servicio de ingreso de la neumonía adquirida en la comunidad
- Describir variables asociadas a mayor estancia intrahospitalaria
- Describir variables asociadas a mayor mortalidad
- Describir variables asociadas a ingreso a cuidados críticos

7. Materiales y métodos

a) Diseño de estudio.

Estudio observacional, retrospectivo y comparativo.

El análisis de los datos e información de los expedientes que forman parte del estudio de caso, a partir de los siguientes criterios:

b) Universo de estudio

a. Población de estudio.

Expedientes de los pacientes hospitalizados en el hospital infantil privado con diagnóstico de NAC etiología viral que se haya realizado panel respiratorio en el periodo de enero a diciembre de 2022.

b. Población elegible.

I. Criterios de inclusión

- Pacientes menores de 18 años
- Nacionalidad Mexicana
- Expedientes con panel respiratorio completo

II. Criterios de exclusión

-Resultados negativo del panel viral

- Pacientes con alta voluntaria

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

-Pacientes que no se realizó panel respiratorio en el ingreso hospitalario.

c. Ubicación del estudio:

El HIP es un hospital privado de alta especialidad. Cuenta con áreas específicas para los diferentes diagnósticos en los servicios de urgencias, hospitalización, laboratorio, imagen y cuidados intensivos. El hospital tiene laboratorio que cuenta con Certificación ISO - 9001 - 2015 y Acreditación NMX 15189 en donde se tiene FilmArray (PR-FilmArray) es un equipo comercial automatizado de PCR múltiples que detecta 17 virus respiratorios y 3 bacterias.

d. Variables para investigar:

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable
Grupo de edad	Agrupación de acuerdo con rango de edad de un paciente.	1. Recién nacido 2. Lactante 3. Preescolar 4. Escolar 5. Adolescente	Cualitativa nominal
Sexo	Es la condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.	1. Masculino 2. Femenino	Dicotómica
Resultado de laboratorio	Resultado de panel viral respiratorio compatible con etiología infecciosa. <ul style="list-style-type: none">• Adenovirus• Influenza AH1N1• Influenza A• Influenza B	1. Negativo 2. Positivo	Dicotómica

	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza H3 • Coronavirus 2 • Coronavirus NL • Coronavirus OC43 • SARS CoV-2 • Metapneumovirus • Parainfluenza 1,2,3,4 • VSR • Rinovirus ABC/Enterovirus 		
Servicio de estancia hospitalaria	Lugar de ingreso del paciente en el hospital	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hospitalización 2. Cuidados críticos 	Dicotómica
Estacionalidad	Relación de dependencia con respecto a un período de tiempo concreto.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Primavera 2. Verano 3. Otoño 4. Invierno 	Cualitativa Nominal
Coinfección	Asociación de 2 o más virus.	<ul style="list-style-type: none"> • 2 virus • 3 virus • 4 o más virus 	Cualitativa Nominal
Días de estancia hospitalaria	Periodo de tiempo en el que estuvo ingresado el paciente	<ul style="list-style-type: none"> • 0 a 1 día • 2 a 3 días • 3 a 5 días • Más de 5 días. 	Cualitativa nominal
Resolución clínica	Situación clínica del paciente al egreso hospitalario	<ul style="list-style-type: none"> • Alta por mejoría • Defunción 	Dicotómica

8. Muestreo y tamaño de muestra:

La muestra es a conveniencia, se incluirán todos los individuos hospitalizados que cumplan con los criterios de inclusión durante el periodo del estudio.

9. Aspectos éticos.

Debido a que se trata de un estudio retrospectivo que involucra la revisión de expedientes no se darán a conocer los datos personales de los pacientes, es por ello, que cumple con las consideraciones éticas propuestas por el comité de ética de nuestra Institución.

10. Resultados

Pruebas de normalidad

Previo al análisis estadístico inferencial, se sometieron las variables numéricas (edad y días de estancia hospitalaria) a una prueba de Shapiro-Wilk, obteniendo como resultado 7.43×10^{-20} y 4.32×10^{-32} respectivamente para los valores p. Con lo que se puede asumir que los datos obtenidos no siguen una distribución normal.

Características Demográficas y Clínicas de los Pacientes

En nuestra muestra, se incluyeron 615 pacientes, de los cuales 346 (56%) eran hombres y 269 (44%) eran mujeres. La mediana de edad de los pacientes fue de 3 años, con un rango intercuartil de 1.75 a 4.75 años. La mediana de estancia hospitalaria fue de 4 días, con un rango intercuartil de 3 a 6 días. El 40% de los casos (250) presentaron infección por más de 1 virus. Solo 16 pacientes (2.6%) requirieron cuidados en la unidad de terapia intensiva. El promedio de aislamientos virales positivos por paciente fue de 1.5 con una desviación estándar de 0.8 a 2.2. Solo 3 pacientes (0.5%) presentaron sobreinfección bacteriana (Tabla 1).

Distribución por Grupo de Edad

En nuestra población, estudiando por grupos de edad, se observó que la mayoría de los casos fueron prescolares. La distribución de los pacientes por grupo de edad fue la siguiente: 2 recién nacidos (0.3%), 82 lactantes menores (13.3%), 92 lactantes mayores (15%), 347 niños en edad preescolar (56.4%), 83 niños en edad escolar (13.5%) y 9 adolescentes (1.4%) (Tabla 2).

En la Tabla 3, observamos la mediana y el rango intercuartil de los días de estancia en el hospital clasificados por el grupo de edad del paciente. Al haber solo 2 pacientes en el grupo de recién nacidos, la mediana y rango intercuartiles son poco válidos, sin embargo, se describen en la tabla. En cuanto a los lactantes menores (1 mes a 11 meses) se observa una mediana de estancia hospitalaria de 5 días, aunque con un rango intercuartil bastante amplio (de 0.25 a 9.75 días), lo que sugiere una variabilidad considerable en la duración de la estancia hospitalaria en este grupo.

Para los lactantes mayores (1 año a 1 año 11 meses), preescolares (2 a 5 años 11 meses), escolares (6 años a 11 años 11 meses) y adolescentes (12 años o más), la mediana de los días de estancia hospitalaria es de 4 días, con rangos intercuartiles que varían ligeramente entre 1 - 7, 2 - 6, 1.5 - 6.5, y 2 - 6 respectivamente. Esto sugiere que la duración de la estancia hospitalaria tiende a estabilizarse en torno a los 4 días para estos grupos de edad (Tabla 3).

Distribución de la Positividad de Virus

En la muestra de 615 pacientes, se detectaron un total de 932 virus. El virus más comúnmente detectado fue el Rinovirus ABC/Enterovirus, con 271 detecciones, seguido por el VSR con 255. Los *Adenovirus*, *Parainfluenza 3* y *Metapneumovirus* también fueron detectados en un alto número de ocasiones, con 91, 72 y 114 detecciones respectivamente. Por otro lado, algunos virus, como *Influenza B*, *Influenza A H1N1*, *Coronavirus 1*, *Coronavirus NL*, *Parainfluenza 1 y 2*, e *Influenza A*, se detectaron con mucha menos frecuencia e influenza B no fue detectado en ningún caso (Figura 1).

Distribución de Casos por Mes y Estación

Los casos de infección viral mostraron variaciones significativas a lo largo del año. El mayor número de casos se registró en el mes de octubre (150 casos), seguido por noviembre (140 casos). Los meses con el menor número de casos fueron febrero y abril, con 11 y 16 casos respectivamente. (Figura 2)

Al agrupar los casos por estación, se observó que el invierno tuvo la mayor incidencia de infecciones, con un total de 350 casos, como es de esperarse. Esto contrasta con la primavera, el verano y el otoño, que tuvieron un número significativamente menor de casos, con 65, 75 y 125 casos respectivamente (Tabla 4).

Combinaciones de Virus más Comunes

La combinación más comúnmente encontrada fue la de VSR y Rinovirus/Enterovirus, que se detectó en 52 pacientes. Esta combinación fue seguida por Adenovirus y VSR, presente en 20 pacientes, y *Metapneumovirus* y *Rinovirus/Enterovirus*, que se encontró en 18 pacientes.

También se encontraron otras combinaciones, aunque con menor frecuencia. *Adenovirus*, *VSR* y *Rinovirus* juntos fueron detectados en 12 pacientes, mientras que *Metapneumovirus* y *VSR* se encontraron en 11 pacientes. La combinación de *Adenovirus* y *Metapneumovirus* fue la presentada solo en 7 pacientes (Tabla 5).

Estos hallazgos subrayan la complejidad de las infecciones virales en los pacientes hospitalizados, donde la coinfección con múltiples virus es común, considerando que 250 (40%) de los casos presentaron algún tipo de coinfección.

Predictores de aumento de la estancia hospitalaria

Duración de la Estancia Hospitalaria por Número de Infecciones Virales Positivas

Buscando si la cantidad de infecciones virales positivas detectadas en un paciente podría influir en la duración de su estancia hospitalaria, se utilizó la correlación de Spearman y la prueba de Kruskal-Wallis.

La correlación de Spearman entre el número de infecciones virales y la duración de la estancia hospitalaria fue 0.045 ($p = 0.2629$), indicando una asociación positiva débil y no significativa entre estas dos variables.

Además, la prueba de Kruskal-Wallis, que compara las medianas de la duración de la estancia hospitalaria entre pacientes con diferentes números de infecciones

virales, no reveló una diferencia estadísticamente significativa (Kruskal-Wallis chi-cuadrado = 4.9681, valor $p = 0.2906$).

Para los pacientes con una sola infección viral, la mediana fue de 4 días con un rango intercuartil de 2 a 6 días. Los pacientes con dos infecciones virales muestran la misma mediana de 4 días, aunque con un rango intercuartil ligeramente mayor de 3 a 6 días. Para aquellos con tres infecciones virales, la mediana aumenta a 5 días con un rango intercuartil de 4 a 6 días. Para los pacientes con cuatro infecciones virales, la mediana también es de 5 días, pero con un rango intercuartil mayor de 3.5 a 6.5 días.

Aunque la media de días de estancia pareció aumentar ligeramente con un mayor número de infecciones esta tendencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 6).

Estancia hospitalaria por virus específicos

Para explorar la relación entre el tipo de virus y la duración de la estancia hospitalaria, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis.

Las medianas de días de estancia hospitalaria variaron entre los diferentes virus, pero no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la duración de la estancia entre los diferentes virus ($p > 0.05$ en todos los casos). Por ejemplo, los pacientes con adenovirus tuvieron una mediana de estancia hospitalaria de 4 días (rango intercuartil, 1-7), similar a los pacientes con influenza A (mediana, 4 días; rango intercuartil, 2-6) y SARS-CoV-2 (mediana, 4 días; rango intercuartil, 2-6). Por otro lado, los pacientes con *metapneumovirus* tuvieron una mediana de estancia hospitalaria de 3 días (rango intercuartil, 2.25-3.25) y los pacientes con *parainfluenza 3* tuvieron una mediana de estancia hospitalaria de 5 días (rango intercuartil, 2.25-7.25). Sin embargo, como se mencionó previamente, ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa (Tabla 4).

Con estos resultados se puede concluir que ni el número de infecciones positivas ni algún tipo de virus en específico se asocia con mayor estancia hospitalaria.

Predictores de terapia Intensiva.

Número de coinfecciones y estancia en terapia intensiva

Para determinar si la cantidad de virus que un paciente presenta se asocia a mayor probabilidad de estancia en la terapia intensiva se utilizó una prueba de Cochran-Armitage, es un método estadístico del tipo chi-cuadrado, para evaluar la asociación entre una variable binaria y una variable ordinal. El valor de p obtenido fue 0.6233, lo que indica que no existe una relación estadísticamente significativa entre el número de virus y la duración de la estancia en la UTI.

Asociación de un virus específico con el requerimiento de terapia intensiva

En la Tabla 7 se presentan los resultados de una regresión logística que se realizó para evaluar la probabilidad de requerir terapia intensiva para cada tipo de virus.

Los resultados muestran que la presencia de Coronavirus 1 ($p=0.007$) y SARS-CoV-2 ($p=0.010$) están significativamente asociados con un aumento en la probabilidad de requerir terapia intensiva, lo que se evidencia en sus respectivos intervalos de confianza que no cruzan el 1. De interés, *Parainfluenza* 1 muestra un valor de p cercano a 0.05 ($p=0.045$), lo que sugiere una posible asociación que podría ser relevante en un contexto clínico, aunque el nivel de significancia es marginal.

En cuanto a los demás virus, sus valores de p son mayores que 0.05, lo que sugiere que no tienen una asociación estadísticamente significativa con la probabilidad de requerir terapia intensiva.

Con esto se puede concluir que el número de virus no parece predecir la probabilidad de ingreso a la terapia intensiva, sin embargo, algunos aislamientos específicos (*SARS CoV-2* y *coronavirus 1*) sí.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes. Características demográficas de los pacientes analizados en este estudio, se expresan la frecuencia en números enteros y porcentaje entre paréntesis para las variables categóricas y la mediana y rango intercuartil para las variables numéricas, salvo el número de aislamientos virales positivos que se expresan en media y desviación estándar.

Variable	Frecuencia o mediana (porcentaje [%] o rango intercuartil)
Sexo Hombre/Mujer	346 (56) / 269 (44)
Edad	3.0 (1.75-4.75)
Días de estancia hospitalaria	4 (3-6)
Requerimiento de terapia intensiva	16 (2.6)
Casos de coinfección viral	250 (40)
Número de aislamientos virales positivos	1.5 (0.8-2.2)
Sobreinfección bacteriana	3 (0.5)

Tabla 2. Distribución por grupo de edad. Número de casos por grupo de edad y entre paréntesis el rango, así mismo, se expresan la frecuencia en números enteros y el porcentaje entre paréntesis.

Grupo (rango de edad)	Frecuencia (porcentaje %)
Recién nacido (0 a 28 días)	2 (0.3)
Lactante menor (1 mes a 11 meses)	82 (13.3)
Lactante mayor (1 año a 1 año 11 meses)	92 (15)
Prescolar (2 a 5 años 11 meses)	347 (56.4)
Escolar (6 años a 11 años 11 meses)	83 (13.5)
Adolescentes (12 años o más)	9 (1.4)

Tabla 3. Días de estancia por grupo de edad. Los días de estancia intrahospitalaria por cada grupo de edad, se expresan en mediana y rangos intercuartiles. El grupo de recién nacido* sólo tuvo 2 casos, por lo que la mediana y rango intercuartil son de poco valor descriptivo.

Grupo	Mediana	Rango intercuartil
Recién Nacido*	7.5	6 – 9

Lactante menor	5	0.25 – 9.75
Lactante mayor	4	1 – 7
Preescolar	4	2 – 6
Escolar	4	1.5 – 6.5
Adolescente	4	2 – 6

Tabla 4. Casos por estación. Se describen a continuación la distribución de los casos por estación el año. Se expresan en frecuencias y entre paréntesis la proporción.

Estación	Números de casos (porcentaje [%])
Primavera	65 (10)
Verano	75 (12)
Otoño	125 (20)
Invierno	350 (57)

Tabla 5. Frecuencia de las combinaciones de con-infecciones más comunes. Se describen las principales combinaciones de coinfecciones en nuestra población. Se expresan en frecuencias.

Combinaciones	Frecuencia
VSR-Rinovirus/Enterovirus	52
Adenovirus-VSR	20
Metapneumovirus-Rinovirus/Enterovirus	18
Parainfluenza 3-Rinovirus/Enterovirus	16
Adenovirus-VSR-Rinovirus	12
Metapneumovirus-VSR	11
Adenovirus-Metapneumovirus	7

Tabla 6. Estancia por número de positividads virales. Se expresa la mediana y rango intercuartil de la estancia por cantidad de virus positivos. Para determinar si había diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos se decidieron

realizar la correlación de Spearman y la prueba de Kruskal-Wallis. En la correlación de Spearman entre el número de infecciones virales y la duración de la estancia hospitalaria, se obtuvo un valor de correlación de 0.045 y una $p = 0.2629$, indicando una asociación positiva débil y no significativa entre estas dos variables. En la prueba de Kruskal-Wallis, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($\text{chi-cuadrado} = 4.9681$, $\text{valor } p = 0.2906$).

Número de virus	Número de casos	Mediana	Rango intercuartil
1	365	4	2 – 6
2	190	4	3 – 6
3	54	5	4 – 6
4	5	5	3.5 – 6.5
5	1	2	NA

Tabla 7. Medianas y rangos intercuartiles de estancia por virus.

Virus	Número de casos	Mediana	Rango Intercuartil	Valor p
Poli-infección	250	4	2-6	0.87
Adenovirus	9	4	1-7	0.72
Influenza A	5	4	2-6	0.72
VSR	115	4	1 – 8	0.1
Parainfluenza 4	22	3	2.25 – 3.75	0.4
Parainfluenza 3	6	5	2.25 – 7.25	0.08
Metapneumovirus	54	3	2.25 – 3.25	0.78
Coronavirus OC43	6	4	3.25 – 4.75	0.76
SARS CoV 2	15	4	2-6	0.9
Rinovirus ABC/Enterovirus	120	4	1-7	0.11
Influenza 3	12	3	1.75-4.25	0.26

Tabla 8. Asociación de aumento en el requerimiento de terapia intensiva con virus específicos.

Virus	Valor p	Intervalo de confianza
Adenovirus	0.356	0.97 (-0.9 – 2.3)
Influenza A H1N1	0.999	16 (NA)
Coronavirus 1	0.007	4.5 (2.9-6.1)
Coronavirus NL	0.999	16 (NA)
Coronavirus OC43	0.387	0.99 (-0.2 – 2)
SARS-CoV-2	0.010	2.06 (1.26 – 2.86)
Metapneumovirus	0.991	16 (NA)
Influenza A	0.998	-16 (NA)
Influenza B	0.998	17 (NA)
Parainfluenza 1	0.045	2.99 (1.5 – 4.48)
Parainfluenza 2	0.606	0.39 (-0.37 – 1.51)
Parainfluenza 3	0.226	1.2 (NA)
Parainfluenza 4	0.135	0.7 (-0.3 – 1.8)
VSR	0.105	0.7 (-0.4 – 2.0)
Rinovirus ABC/ Enterovirus	0.996	-16 (NA)

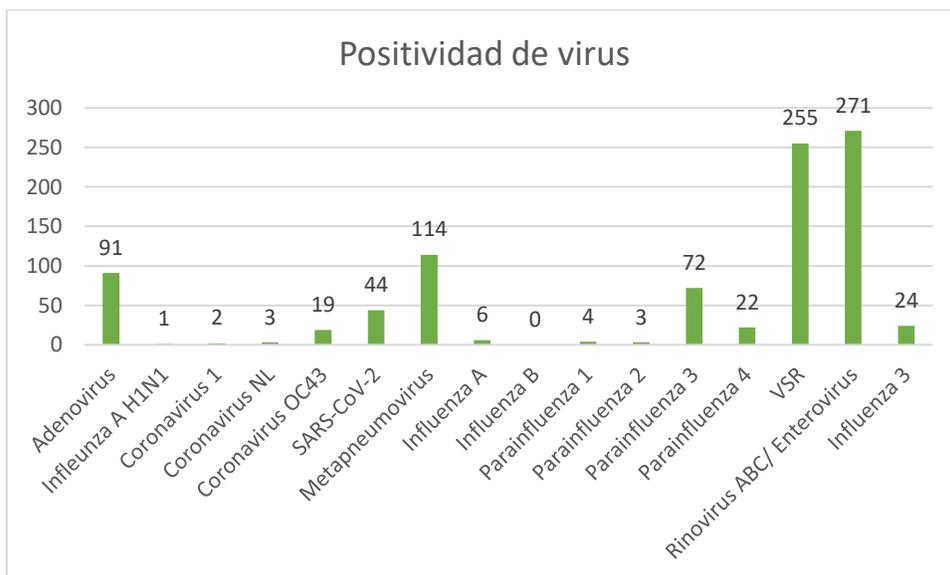


Figura 1. Número de pruebas positivas para cada virus estudiado. Histograma que muestra el número total de positividads por cada virus estudiado.



Figura 2. Casos por mes. Histograma que muestra el número de casos por cada mes, se puede observar que la mayor cantidad de casos se dieron en los meses de diciembre.

11. Discusión

A través de este estudio, se puede observar que las características demográficas de la muestra poblacional estudiada coinciden con la literatura, reportando un predominio de pacientes menores de 5 años en el 85% de los casos (media de 3 años) y sexo masculino en el 56% de los casos. Así mismo se documentó un mayor número de casos en invierno, reportando un 57% del total de los casos presentados.

Respecto a la etiología se observó que en el Hospital Infantil Privado algunas diferencias con lo descrito en la literatura, principalmente lo visto en años previos en la Dirección General de Vigilancia Epidemiológica y estudios retrospectivos previos a la pandemia en algunos países, donde se observaba predominio en la detección de *VSR* seguido de *Rinovirus*; los datos obtenidos en este análisis reportaron un predominio en *Rinovirus* 29%, *VSR* 27.3% y *Adenovirus* 9.7%; sin embargo, coinciden con estudios más recientes como los de Takeshi¹⁹, Huang²¹ y Brendish²⁰, posterior a la instauración de medidas de protección personal como mascarillas y desinfectantes a base de etanol, implementadas desde la pandemia

por SARS CoV-2, en países como Japón, Nueva Zelanda y Reino Unido, respectivamente, en donde se observa un predominio en la detección de *Rinovirus*.

De igual manera observamos que el rango de días de estancia intrahospitalaria fue de 3 a 6 días con una media de 4 días. En esta variable se estudiaron algunas relaciones (grupos de edad, virus identificado, coinfecciones) para identificar cual contribuyó a más días de estancia intrahospitalaria. Los resultados obtenidos muestran que algunos virus tuvieron rangos intercuartiles mayores al resto, por ejemplo, *VSR* (1-8 días), *Adenovirus* (1-7 días), *Rinovirus* (1-7 días) y *Parainfluenza* (2.2 a 7.2 días) pero la mediana de días en comparación con pacientes con una sola infección no fue mayor. Así mismo se observa que la variable que tuvo mayor influencia fue el número de coinfecciones, mostrando un aumento en la media de días de estancia intrahospitalaria al aumentar el número de infecciones virales, aunque, ninguna de estas tendencias fue estadísticamente significativas.

Este estudio reportó que las coinfecciones virales se presentaron en el 40% de los pacientes hospitalizados, siendo la coinfección entre *Rinovirus* y *VSR* la que se presentó con más frecuencia en 52 casos (20.8%), seguida de *Adenovirus/VSR* en 20 pacientes (8%), lo cual coincide con lo visto en la literatura variando en porcentajes desde 35 a 60%.

Con respecto al servicio de ingreso hospitalario únicamente 16 pacientes (2.6%) requirió ingreso a unidad de cuidados intensivos pediátricos, de igual manera se analizaron la variable que pudieran tener mayor relación, encontrando una asociación con un aumento riesgo de ingreso a terapia intensiva con *SARS CoV-2*, *Coronavirus 1* y *Parainfluenza tipo 3*, no encontrando alguna otra relación con las demás variables estudiadas.

La variable de mortalidad no tuvo relevancia en este estudio ya que en la población seleccionada no hubo ninguna defunción.

12. Conclusiones

Con este estudio se puede destacar que las características demográficas de la NAC en el Hospital Infantil Privado se comportan según lo que ya descrito. Podemos encontrar un cambio en la etiología de las NAC en cuanto al virus más frecuentemente aislado según lo reportado en la estadística nacional, observando un mayor número de casos de Rinovirus, esto probablemente explicado por la estructura viral, del mismo.

Así mismo se observa la importancia de las coinfecciones virales en la etiología de las NAC presentándose en casi la mitad de los pacientes, sin embargo, a diferencia de lo que se podría analizar clínicamente, no se encuentra una relación estadísticamente significativa en prolongar los días de estancia intrahospitalaria o la necesidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos; encontrando mayor relación con el tipo de virus específico.

La NAC a pesar de ser una patología ampliamente descrita en la literatura existen nuevas líneas de investigación en donde se podría enfocar, con la incorporación de técnicas moleculares cada vez más confiables para la detección de etiología viral específica.

Es necesario realizar un seguimiento prospectivo de los virus respiratorios para monitorizar el comportamiento en la etiología de neumonía viral comunitaria en los pacientes que acuden al Hospital Infantil Privado.

13. Referencias bibliográficas

1. Andrés-Martín A, Escribano Montaner A, Figuerola Mulet J, García García ML, Korta Murua J, Moreno Pérez D, et al. Documento de consenso sobre la neumonía adquirida en la comunidad en los niños. SENP-SEPAR-SEIP. Arch Bronconeumol. 2020; 56:725–41.
2. CENETEC. Guía de Práctica Clínica. 2008; Available from: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>
3. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, Menéndez R, Chalmers JD, Wunderink RG, et al. Pneumonia. Nat Rev Dis Primers. 2021; 7:25.

4. OMS. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. 2022. p. 1–1.
5. Sun Y, Li H, Pei Z, Wang S, Feng J, Xu L, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in urban China: A national population-based study. *Vaccine*. 2020; 38:8362–70.
6. Chee E, Huang K, Haggie S, Britton PN. Systematic review of clinical practice guidelines on the management of community acquired pneumonia in children. *Paediatr Respir Rev*. 2022; 42:59–68.
7. Cai X, Fu Y, Chen Q. Association between TLR4 A299G polymorphism and pneumonia risk: a meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2015; 21:625–9.
8. Jimenez Trujillo I, Lopez de Andres A, Hernandez-Barrera V, Martinez-Huedo MA, de Miguel-Diez J, Jimenez-Garcia R. Decrease in the incidence and in hospital mortality of community-acquired pneumonia among children in Spain (2001-2014). *Vaccine*. 2017; 35:3733–40.
9. Yun KW, Wallihan R, Juergensen A, Mejias A, Ramilo O. Community-acquired pneumonia in children: Myths and facts. *Am J Perinatol*. 2019;36: S54–7.
10. Gereige RS, Laufer PM. Pneumonia. *Pediatr Rev*. 2013; 34:438–56; quiz 455–6.
11. Nascimento-Carvalho AC, Vilas-Boas A-L, Fontoura M-SH, Vuorinen T, Nascimento-Carvalho CM, PNEUMOPAC-Efficacy Study Group. Respiratory viruses among children with non-severe community-acquired pneumonia: A prospective cohort study. *J Clin Virol*. 2018; 105:77–83.
12. Liu P, Xu M, Cao L, Su L, Lu L, Dong N, et al. Impact of COVID-19 pandemic on the prevalence of respiratory viruses in children with lower respiratory tract infections in China. *Virol J*. 2021; 18:159.
13. Pan A, Liu L, Wang C, Guo H, Hao X, Wang Q, et al. Association of public health interventions with the epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323:1915–23.

14. Kuitunen I, Artama M, Mäkelä L, Backman K, Heiskanen-Kosma T, Renko M. Effect of social distancing due to the COVID-19 pandemic on the incidence of viral respiratory tract infections in children in Finland during early 2020. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39: e423–7.
15. Pelletier JH, Rakkar J, Au AK, Fuhrman D, Clark RSB, Horvat CM. Trends in US pediatric hospital admissions in 2020 compared with the decade before the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open.* 2021;4: e2037227.
16. Angoulvant F, Ouldali N, Yang DD, Filser M, Gajdos V, Rybak A, et al. Coronavirus disease 2019 pandemic: Impact caused by school closure and national lockdown on pediatric visits and admissions for viral and nonviral infections-a time series analysis. *Clin Infect Dis.* 2021; 72:319–22.
17. Friedrich F, Ongaratto R, Scotta MC, Veras TN, Stein RT, Lumertz MS, et al. Early impact of social distancing in response to Coronavirus disease 2019 on hospitalizations for acute bronchiolitis in infants in Brazil. *Clin Infect Dis.* 2021; 72:2071–5.
18. Mekaoui N, Razine R, Bassat Q, Benjelloun BS, Karboubi L. The effect of COVID-19 on paediatric emergencies and admissions in morocco: Cannot see the Forest for the trees? *J Trop Pediatr.* 2021;67.
19. Takashita E, Kawakami C, Momoki T, Saikusa M, Shimizu K, Ozawa H, et al. Increased risk of rhinovirus infection in children during the coronavirus disease-19 pandemic. *Influenza Other Respi Viruses.* 2021; 15:488–94.
20. Brendish NJ, Poole S, Naidu VV, Mansbridge CT, Norton NJ, Wheeler H, et al. Clinical impact of molecular point-of-care testing for suspected COVID-19 in hospital (COV-19POC): a prospective, interventional, non-randomised, controlled study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8:1192–200.

21. Huang QS, Wood T, Jelley L, Jennings T, Jefferies S, Daniells K, et al. Impact of the COVID-19 nonpharmaceutical interventions on influenza and other respiratory viral infections in New Zealand. *Nat Commun.* 2021; 12:1001.
22. Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, Chan K-H, McDevitt JJ, Hau BJP, et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med.* 2020; 26:676–80.
23. Mani CS. Acute pneumonia and its complications. En: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases.* Elsevier; 2018. p. 238-249.e4.
24. Parker D, Ahn D, Cohen T, Prince A. Innate immune signaling activated by MDR bacteria in the airway. *Physiol Rev.* 2016; 96:19–53.
25. Dakhama A, Lee YM, Gelfand EW. Virus-induced airway dysfunction: pathogenesis and biomechanisms. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24: S159-69, discussion S166-7.
26. Kutter JS, Spronken MI, Fraaij PL, Fouchier RA, Herfst S. Transmission routes of respiratory viruses among humans. *Curr Opin Virol.* 2018; 28:142–51.
27. Shah SN, Bachur RG, Simel DL, Neuman MI. Does this child have pneumonia?: The rational clinical examination systematic review: The rational clinical examination systematic review. *JAMA.* 2017; 318:462–71.
28. Marangu D, Zar HJ. Childhood pneumonia in low-and-middle-income countries: An update. *Paediatr Respir Rev.* 2019; 32:3–9.
29. Boyd K. Back to the basics: Community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Ann.* 2017;46: e257–61.
30. Karla Moëne B. Neumonías adquiridas en la comunidad en niños: diagnóstico por imagenes. *Rev médica Clín Las Condes.* 2013; 24:27–35.
31. Florin TA, Ambroggio L, Brokamp C, Zhang Y, Rattan M, Crotty E, et al. Biomarkers and disease severity in children with community-acquired pneumonia. *Pediatrics.* 2020;145: e20193728.

32. Brotons P, Villaronga M, Henares D, Armero G, Launes C, Jordan I, et al. Clinical impact of rapid viral respiratory panel testing on pediatric critical care of patients with acute lower respiratory infection. *Enferm infecc microbiol clin (Engl)*. 2020;40(2):53–8.
33. Marcone DN, Carballal G, Ricarte C, Echavarría M. Diagnóstico de virus respiratorios utilizando un sistema automatizado de PCR múltiples (FilmArray) y su comparación con métodos convencionales. *Rev Argent Microbiol*. 2015; 47:29–35.
34. de Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, Colin AA, Zar HJ, Bush A. Complicated pneumonia in children. *Lancet*. 2020; 396:786–98.
35. Ginsburg AS, Klugman KP. Antibiotics for paediatric community-acquired pneumonia in resource-constrained settings. *Eur Respir J*. 2020;56.
36. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011;66: ii1-23.
37. Gardiner SJ, Gavranich JB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD004875.
38. Haq IJ, Battersby AC, Eastham K, McKean M. Community acquired pneumonia in children. *BMJ*. 2017;356: j686.
39. Same RG, Amoah J, Hsu AJ, Hersh AL, Sklansky DJ, Cosgrove SE, et al. The association of antibiotic duration with successful treatment of community-acquired pneumonia in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021; 10:267–73.
40. Dharmapalan D. Influenza. *Indian J Pediatr [Internet]*. 2020; 87:828–32.
41. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis: A meta-analysis. *JAMA*. 2020; 324:1330–41.

42. Yuan Y, Jiao B, Qu L, Yang D, Liu R. The development of COVID-19 treatment. *Front Immunol*. 2023; 14:1125246.
43. Lamontagne F, Agarwal A, Rochweg B, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2020;370:m3379.
44. Dulek DE, Fuhlbrigge RC, Tribble AC, Connelly JA, Loi MM, El Chebib H, et al. Multidisciplinary guidance regarding the use of immunomodulatory therapies for acute Coronavirus disease 2019 in pediatric patients. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2020; 9:716–37.