

UNIVERSIDAD DE LA SABANA

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS RESIDENCIA CUIDADO INTENSIVO PEDIÁTRICO

Prevalencia y comportamiento clínico de la infección por metapneumovirus humano en pacientes pediátricos con infección respiratoria aguda en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá del 2015-2017

PRESENTADA POR

Evelyn Paola Obando Belalcázar
David Leonardo Montoya Jiménez

Chía, Cundinamarca 2019

UNIVERSIDAD DE LA SABANA

FACULTAD DE MEDICINA

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
INTENSIVISTA PEDIATRA

Prevalencia y comportamiento clínico de la infección por metapneumovirus humano en pacientes pediátricos con infección respiratoria aguda en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá del 2015-2017

PRESENTADA POR

Evelyn Paola Obando Belalcázar
David Leonardo Montoya Jiménez

Directores:

Jaime Fernández Sarmiento
Oscar Andrés Gamboa Garay
Lorena Acevedo

Chía, Cundinamarca 2019

CONTENIDO

1. TITULO GENERAL DEL PROYECTO	3
1.1 Pregunta de investigación	3
1.2 Resumen ejecutivo y planteamiento del problema	4
2. MARCO TEÓRICO	6
3. OBJETIVO GENERAL	14
3.1 Objetivos específicos	14
3.2 Objetivo secundario.....	14
4. METODOLOGÍA	15
4.1 Diseño del estudio	15
4.2 Población y muestra	15
4.2.1 Criterios de inclusión	15
4.2.2 Criterios de exclusión	15
4.2.3 Tamaño de muestra	15
4.3 Definición de desenlace	16
4.3.1 Infección por metapneumovirus humano	16
4.3.2 Infección respiratoria aguda severa	16
4.3.3 Infección nosocomial	16
4.3.4 Coinfección	16
4.3.4.1 Coinfección viral	16
4.3.4.2 Coinfección bacteriana	16
4.4 Variables de estudio	17
4.5 Análisis de datos	23
4.6 Consideraciones éticas	25
5. RESULTADOS	26
6. DISCUSIÓN	35
7. CONCLUSIÓN	40
8. BIBLIOGRAFIA	41
9. ABREVIATURAS	52
10. ANEXOS	53

TÍTULO GENERAL DEL PROYECTO

Prevalencia y comportamiento clínico de la infección por metapneumovirus humano en pacientes pediátricos con infección respiratoria aguda en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá del 2015-2017.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia y comportamiento clínico de la infección respiratoria aguda por metapneumovirus humano en pacientes pediátricos en la ciudad de Bogotá hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil durante octubre de 2015 a diciembre de 2017?

RESUMEN EJECUTIVO Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De forma global, la infección respiratoria aguda es la enfermedad más frecuente independiente de la edad y el género, siendo los virus los patógenos más comunes. En la población pediátrica el virus sincitial respiratorio (VSR), el virus de parainfluenza e influenza han sido considerados durante muchos años los principales agentes etiológicos en infección respiratoria aguda baja.

En el 2001 el doctor Van Den Hoogen y colaboradores, describieron en los Países Bajos un nuevo virus conocido como metapneumovirus humano (HMPV) perteneciente a la familia Paramyxoviridae que presenta una alta similitud filogenética al VSR, compartiendo una organización genómica similar, ^{1,2}.

En los últimos años y gracias a la posibilidad diagnóstica de nuevos agentes etiológicos, la infección por HMPV ha cobrado mayor impacto atribuyéndole como agente causal de infecciones respiratorias agudas altas y bajas como croup, bronquiolitis, exacerbación de asma y neumonía en el escenario de hospitalización, con el potencial desarrollo de enfermedad severa y requerimiento de manejo en unidad de cuidado intensivo.

De acuerdo con el reporte de SIVIGLA durante el año 2015 en Colombia se notificaron para todos los grupos etáreos 5.385.208 consultas externas y por urgencias asociadas a infección respiratoria aguda, registrándose 197.520 hospitalizaciones, 13.296 pacientes en unidad de cuidado intensivo y 563 casos de muerte en menores de 5 años (aumentó del 8% con respecto al 2014), siendo Bogotá, Antioquia y Valle del Cauca quienes notifican el 43.4% de los registros ³.

Estudios alrededor del mundo indican que la incidencia de la infección por HMPV presenta una distribución variable y que depende principalmente de la localización

geográfica y la estacionalidad; hasta el momento no contamos con estudios en la ciudad de Bogotá que determinen la incidencia y el impacto del HMPV en la población pediátrica, siendo esto fundamental para implementar medidas de prevención y control de manera oportuna.

Nuestro objetivo es estimar la prevalencia de infección por HMPV en pacientes pediátricos hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil de la ciudad de Bogotá, así como su comportamiento clínico en términos de duración de estancia hospitalaria, requerimiento de manejo en terapia intensiva, soporte ventilatorio y coinfecciones además del patrón de circulación asociado a cambios de la pluviosidad.

MARCO TEÓRICO

El metapneumovirus humano (HMPV) es un pariente cercano del virus sincitial respiratorio (VSR), es un patógeno principalmente humano reconocido como agente causal de epidemias respiratorias en población adulta y pediátrica en todo el mundo. Descubierto en Holanda en el año 2001 por Van den Hoogen mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en 28 aspirados nasofaríngeos almacenados en un periodo de 20 años, encontrándose posteriormente en especímenes conservados 50 años antes por lo que se considera que el virus probablemente ha estado circulando durante más de medio siglo¹.

La infección con HMPV puede manifestarse como una enfermedad del tracto respiratorio superior o inferior, similar a lo que se observa con el VSR. Aunque se ha encontrado que el HMPV afecta una proporción menor de población que el VSR²⁹.

El HMPV, es un miembro de la familia de virus Paramyxoviridae, al igual que otros miembros de la familia Paramyxovirus, es un virus de ARN de sentido negativo, de cadena sencilla, envuelto²⁸. Está íntimamente relacionado con el metapneumovirus aviar tipo C, el otro miembro del género Metapneumovirus, perteneciente a la subfamilia Pneumovirinae al igual que el VSR (Owor et al., 2016)². Su genoma tiene aproximadamente 13 kb de longitud, posee una proteína de fusión (proteína F) necesaria para la unión y la entrada, contiene 9 proteínas estructurales además de integrinas y heparán sulfato identificados como factores receptores del huésped. El análisis filogenético identifica 2 grupos (A y B), cada uno con 2 subgrupos (A1, A2, B1 y B2) siendo la enfermedad clínica aparentemente similar para todos ellos².

Al igual que otros virus respiratorios, el HMPV se propaga por medio de aerosoles en toda la población (Skiadopoulos et al., 2006)³, con un período de incubación estimado de 4 a 9 días, aunque en modelos de primates se ha observado un período inclusive más corto. El periodo de propagación ocurre durante 7 a 14 días; el virus puede permanecer en forma infectante en los fómites durante 8 horas, aunque el ARN viral ha sido aislado de forma no infecciosas hasta 7 días después de la

inoculación. El HMPV ha estado implicado en brotes institucionales no hospitalarios, enfatizando la importancia de las medidas de aislamiento apropiadas, particularmente alrededor de los niños inmunocomprometidos (Schuster & Williams, 2013)⁴.

En el hemisferio norte el pico de la ocurrencia de la enfermedad se da típicamente en los meses de invierno y primavera de enero a mayo, mientras que en el hemisferio sur la incidencia más alta corresponde al período de primavera de agosto a septiembre (Williams et al., 2011)⁵.

En Colombia, (Ramirez et al., 2014)⁶ se documentaron dos picos de infección por HMPV durante los meses de abril a Julio y octubre a diciembre; sin embargo no contamos con estudios adicionales que confirmen el comportamiento epidemiológico del virus en la ciudad de Bogotá ni su impacto para la población pediátrica. En el mismo estudio se documentó una prevalencia entre adultos y niños del 3.1%⁶.

En todo el mundo la prevalencia de HMPV es variable en pacientes hospitalizados o ambulatorios así como en niños y adultos mayores, documentándose como agente etiológico en el 4% hasta el 16% de las infecciones respiratorias agudas, con mayor prevalencia en pacientes ambulatorios en comparación con los pacientes hospitalizados; siendo más frecuente en menores de 5 años en comparación con los demás grupos etáreos⁵.

Desde el punto de vista de patogenicidad, los estudios realizados por Swagatika, Mohakud y colaboradores en el 2104 y donde evaluaron la respuesta de las células T citotóxicas, han identificado reacciones de múltiples proteínas, incluyendo la proteína de fusión, que está presente en todos los subgrupos del HMPV (Panda, Mohakud, Pena, & Kumar, 2014)⁷; sin embargo, estudios recientes sugieren que el HMPV y otros virus respiratorios causan deterioro de los linfocitos T CD8 + del pulmón, lo que conduce a una mayor replicación viral. El deterioro de las células T

CD8 + citotóxicas y la disminución de los niveles de interferón gama proporcionan vías potenciales del HMPV para debilitar el sistema inmune del huésped; siendo esta la explicación de la capacidad viral de reinfección a individuos con anticuerpos preexistentes (Erickson & Gilchuk, 2012)⁸.

Clínicamente el HMPV causa una enfermedad de las vías respiratorias superior e inferior, síntomas como rinorrea y coriza son comunes, mientras que la laringitis y el croup se describen, pero son menos frecuentes. Los niños experimentan disfagia asociada a disminución de la ingesta oral, siendo la faringitis un hallazgo asociado en más del 40% de los casos en estudios que evaluaron enfermedad de las vías respiratorias superiores (Spaulding, Daemen, Boersma, Cutlip, & Serruys, 2007)⁹.

La fiebre está presente hasta en el 50% de los niños; la conjuntivitis se ha identificado en un pequeño subconjunto de los pacientes además de la otitis media aguda asociada como complicación común de la infección. En una serie de casos, casi un cuarto de los niños con HMPV presentó otitis media aguda (Williams et al., 2011)¹⁰; otro informe señala que el 13% de los niños con otitis media aguda presentan HMPV positivo en muestras nasofaríngeas, lográndose además el aislamiento viral en el líquido timpánico, así como también se han aislado otros patógenos bacterianos, particularmente *Streptococcus pneumoniae* (Madhi et al., 2006)¹¹

En cuanto a la infección del tracto respiratorio inferior, las principales manifestaciones clínicas son tos, sibilancias, estertores y disnea³¹. Estudios epidemiológicos¹² han demostrado que un mayor número de niños infectados con HMPV son diagnosticados con neumonía y bronquiolitis, especialmente cuando se compara con VSR. (García-García et al., 2007)¹².

Los hallazgos radiológicos incluyen compromiso difuso dado por infiltrados perihiliares y alveolares, aunque pueden asociarse imágenes de neumonía lobar y derrame pleural⁹

El HMPV ha sido aislado en niños y adultos hospitalizados por exacerbaciones de asma; En un estudio publicado por García Calvo y colaboradores el 7%¹² de los niños con exacerbaciones de asma tenían aislamiento de HVPV en hisopados nasofaríngeos; Widmer K – Zhu y colaboradores publicaron en el 2012 que el 14% de los niños con HMPV tenían asma como un diagnóstico al egreso. En este hallazgo fue similar el porcentaje de niños con VSR y un diagnóstico de asma al egreso; sin embargo, el rinovirus fue el agente etiológico más frecuentemente aislado asociado a crisis asmáticas (Widmer et al., 2012)¹³

Se sugiere además, la relación entre la bronquiolitis por HMPV en la infancia y el desarrollo de asma entre los 3 y 5 años de vida; se encontró además, que en niños de 2 a 17 años hospitalizados con asma, el HMPV fue el segundo patógeno viral más comúnmente aislado (5%) después del rinovirus (Estrada et al., 2007)¹⁴.

Debemos tener en cuenta además que la infección por HMPV puede incluir manifestaciones extra respiratorias; en algunos estudios hasta la mitad de todos los niños con HMPV se presentaron con vómito y diarrea, entre el 5% y el 10% de los niños desarrollan una erupción cutánea durante la infección y se han reportado convulsiones febriles raramente en pacientes con infección por HMPV, siendo aislado mediante técnicas de PCR en una baja proporción en hisopados nasofaríngeos de niños con encefalitis (van den Hoogen, Osterhaus, & Fouchier, 2004)¹⁵. Existe un reporte donde el HMPV se aisló en el líquido cefalorraquídeo de un niño con encefalitis; a pesar de esto, la identificación de HMPV fuera del tracto respiratorio es rara¹⁵.

En la población pediátrica, la replicación y la infección prolongadas se han observado en receptores de trasplante de órganos sólidos, estando la infección activa asociada a rechazo agudo del injerto. Se ha reportado mortalidad en pacientes pediátricos con leucemia y evidentemente los pacientes con cualquier tipo de inmunodeficiencia son más propensos a presentar infecciones por HMPV, requiriendo además hospitalización en unidad de cuidado intensivo.

Paget y colaboradores, compararon niños admitidos en la unidad de cuidado intensivo pediátrico con infecciones por HMPV y niños con infecciones por VSR, observaron que los niños con infecciones por HMPV fueron significativamente de mayor edad, siendo el diagnóstico de ingreso más frecuente neumonía que bronquiolitis a diferencia de la infección por VSR(Paget, Andresen, Kesson, & Egan, 2011)¹⁶. Durante el período de estudio el HMPV fue la segunda causa principal de bronquiolitis después de VSR, con una gravedad clínica similar (Hahn A, Wang W et al 2014)¹⁷.

En el 2013 Hahn A, Wang y colaboradores publicó que el 18% de los pacientes pediátricos hospitalizados con infecciones por HMPV requirieron manejo en cuidado intensivo, de los cuales el 69% requirió asistencia respiratoria con algún tipo de apoyo; la ventilación mecánica fue necesaria en el 5% de los niños y la ventilación con presión positiva no invasiva se requirió en el 9% de los pacientes así como el oxígeno suplementario se utilizó en el 55% de los pacientes (Maertzdorf et al., 2004)¹⁸

El HMPV se identificó inicialmente en cultivo celular LLC-MK2 las cuales son células del riñón del mono y se utilizan comúnmente para el crecimiento de HMPV, pero los cultivos virales tardan hasta 10 a 14 días y, por lo tanto, no son útiles clínicamente. El HMPV produce pequeñas placas redondas con sincitios ocasionales y puede tomar entre 3 y 23 días para producir un efecto citopático. El cultivo de vial de Shell ha demostrado una mayor sensibilidad en comparación con el cultivo tradicional. La inmunofluorescencia directa tiene una sensibilidad y especificidad más alta respecto a los cultivos³⁰. Actualmente, el patrón oro para el diagnóstico es la prueba de PCR con una sensibilidad y especificidad del 95% y el 99% respectivamente (Principi, Bosis, & Esposito, 2006)¹⁹

En general, el diagnóstico mediante técnicas de biología molecular, ha tenido un fuerte impacto en la detección de patógenos respiratorios, ampliando el número de

agentes etiológicos detectados y que antes pasaban desapercibidos en la práctica clínica.

El RT-PCR múltiple respiratorio (FilmArray®) fue diseñado por el grupo BioMérieux y aprobado por la FDA en el 2012, se trata de un kit que mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en tiempo real y múltiple permite la identificación rápida de infecciones respiratorias, gastrointestinales, meníngeas y tipificación de hemocultivos positivos (Piralla et al., 2014)²⁰

El RT-PCR múltiple respiratorio permite mediante una sola muestra de hisopado nasofaríngeo la identificación de 20 posibles patógenos respiratorios (17 virus y 3 bacterias)

Virus:

Adenovirus

Coronavirus HKU1

Coronavirus NL63

Coronavirus 229E

Coronavirus OC43

Metapneumovirus humano

Rinovirus/ Enterovirus humano

Influenza A

Influenza A/H1

Influenza A/H3

Influenza A/H1-2009

Influenza B

Parainfluenza Virus 1

Parainfluenza Virus 2

Parainfluenza Virus 3

Parainfluenza Virus 4

Virus Sincitial Respiratorio

Bacterias:

Bordetella pertussis

Chlamydomphila pneumonia

Mycoplasma pneumoniae.

Este panel se utiliza en el equipo para RT-PCR múltiple respiratorio (FilmArray® BioFire Diagnostics-BioMérieux) que integra la preparación de la muestra, amplificación, detección y análisis. Todos los reactivos se encuentran cargados y liofilizados en los compartimentos del mismo panel, para iniciar la prueba se debe aplicar a la muestra solución de hidratación y se ubica en el puerto de entrada. Existe un sistema de vacío que permite la extracción de la cantidad de muestra necesaria para el análisis de forma automática eliminando la necesidad de medición y muestreo; posteriormente se agrega una solución tampón y se inyecta el panel donde nuevamente tomará la muestra necesaria para el análisis²⁰.

Inicialmente se realiza un proceso de lisis de todas las células incluyendo los microorganismos, esto mediante un mecanismo de batido de esferas obteniendo luego de procesos de lavado los ácidos nucleicos, luego se libera el ADN de unas esferas magnéticas y se llevarán a la primera fase de PCR donde se realiza el paso de RNA a DNA (transcriptasa reversa) (Pardo et al., 2016)²¹.

En la segunda fase los cebadores detectan un patógeno determinado y amplifican secuencias de DNA específico, luego el sistema por medio del software interno realiza el reporte para cada uno de los microorganismos pertenecientes al panel²¹.

En Argentina reportan en niños con infección un mayor aislamiento de virus respiratorios (97%) mediante RT-PCR múltiple en comparación con los métodos de rutina utilizados en los diferentes laboratorios (75%), los resultados obtenidos se deben a la detección de virus y bacterias de baja prevalencia y por la mayor sensibilidad de la prueba (Marccone, Carballal, Ricarte, & Echavarría, 2015)²².

En cuanto al manejo dirigido de la infección por HMPV, no existe hasta el momento ningún antiviral aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos y por tanto el manejo sintomático, líquidos endovenosos, oxígeno suplementario y la ventilación mecánica invasiva y no invasiva son las herramientas disponibles para su manejo de soporte¹⁹.

Los datos *in vitro* sugieren que el uso de ribavirina e inmunoglobulina G intravenosa inhiben la infección por HMPV, se han utilizado para tratar adultos y niños inmunocomprometidos en casos aislados, sin embargo, los datos son limitados, y no se han realizado estudios que confirmen su eficacia. Basados en modelos animales, los anticuerpos monoclonales han sido eficaces profiláctica y terapéuticamente llevando a disminución títulos virales, aunque no hay datos disponibles en seres humanos (Graci & Cameron, 2006)²³.

Similar a otros virus respiratorios, la buena higiene de las manos y la restricción de las secreciones respiratorias son actualmente las únicas medidas preventivas. Sin embargo, los esfuerzos por descubrir vacunas están en marcha, la proteína de fusión es inmunogénica y altamente conservable, convirtiéndolo en un excelente objetivo (Levy et al., 2013)²⁴. Los investigadores han generado sensibilidad en cepas de virus vivos atenuados de HMPV, que producen bajos niveles de replicación en el tracto respiratorio superior y ausencia de enfermedad activa en el tracto respiratorio inferior²⁴. Otras cepas recombinantes que carecen de la pequeña proteína hidrófoba y la glicoproteína se atenúan y demuestran evidencia de la reducción subsiguiente en los títulos virales²⁴. Por lo tanto, los virus recombinantes pueden demostrar ser una estrategia de vacuna eficaz. Otras estrategias de prevención incluyen la generación de anticuerpos monoclonales potencialmente como profilaxis en poblaciones de pacientes de alto riesgo (Ren et al, 2015)²⁵.

OBJETIVO GENERAL

Estimar la prevalencia y el comportamiento clínico de la infección respiratoria aguda por metapneumovirus humano documentado a través de RT-PCR en niños menores de 18 años hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil durante octubre de 2015 a diciembre de 2017.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la prevalencia de la infección por metapneumovirus humano en pacientes pediátricos hospitalizados en quienes se realizó RT-PCR múltiple respiratorio.
2. Describir la coinfección viral o bacteriana documentada a través de técnicas de PCR o aislamiento microbiológico en hemocultivos, cultivos de secreción traqueal y/o procalcitonina $>0.5 \mu\text{g/dL}$.
3. Describir el comportamiento clínico en términos de requerimiento de unidad de cuidado intensivo, requerimiento ventilatorio, duración del soporte ventilatorio y estancia hospitalaria en pacientes pediátricos hospitalizados con infección por metapneumovirus humano.
4. Explorar posibles factores de riesgo asociados a infecciones severas por metapneumovirus en niños hospitalizados.
5. Describir el comportamiento estacional del metapneumovirus humano y el virus sincitial respiratorio en relación con la pluviosidad en la ciudad de Bogotá durante los años 2016 y 2017.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar la prevalencia de infección nosocomial por metapneumovirus humano (48 horas posterior al ingreso hospitalario) en pacientes pediátricos de la Fundación Cardioinfantil.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio: Estudio de corte transversal

Población y muestra:

La población blanco está conformado por los pacientes entre 1 día y 18 años de edad, hospitalizados por infección respiratoria en la ciudad de Bogotá durante octubre de 2015 a diciembre de 2017.

La población de estudio está constituida por los pacientes de 1 día a 18 años de edad hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil de octubre de 2015 a diciembre de 2017 por infección respiratoria aguda a quienes se les realizó RT-PCR múltiple respiratorio que documentó infección por Metapneumovirus humano.

Criterios de inclusión:

Niños entre 1 día y 18 años hospitalizados por infección respiratoria aguda entre octubre de 2015 y diciembre 2017 a quienes se les realizó RT-PCR múltiple respiratorio.

Criterios de exclusión:

Pacientes que estuvieron fuera de la ciudad de Bogotá en las últimas 2 semanas
Pacientes a quienes se les realizó RT-PCR múltiple respiratorio con un diagnóstico diferente a enfermedad respiratoria aguda.

Tamaño de muestra

No se realizó una estrategia de muestreo porque se incluyeron todos los estudios de RT-PCR múltiple respiratorio realizados en la Fundación Cardioinfantil en pacientes de 1 día a 18 años de edad durante octubre de 2015 a diciembre de 2017 que correspondieron a 502 pacientes.

Definición de desenlace:

Infección por metapneumovirus humano: Todos aquellos resultados que se reporten mediante RT-PCR múltiple respiratorio como positivo para HMPV.

Comportamiento clínico: Se definió como el requerimiento de unidad de cuidado intensivo, requerimiento de apoyo en ventilación mecánica, duración del soporte ventilatorio y estancia hospitalaria en pacientes pediátricos hospitalizados con infección respiratoria aguda.

Infección respiratoria aguda severa: Pacientes con infección respiratoria aguda con requerimiento de oxígeno con FiO₂ superiores a 40%, ventilación mecánica no invasiva, cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica invasiva. Compromiso hemodinámico con requerimiento de soporte vasoactivo.

Infección nosocomial: Infección respiratoria por metapneumovirus humano que se documenta luego de 48 horas de ingreso hospitalario y que no estuviera presente o incubándose en el momento de la admisión.

Coinfección:

Coinfección viral: Detección de dos o más virus respiratorios en una muestra de RT-PCR múltiple cuando uno de ellos es el metapneumovirus humano.

Coinfección bacteriana: hemocultivos y/o cultivo de secreción orotraqueal positivos y/o procalcitonina >0.5 µg/L.

Variables de estudio

Nombre	Tipo de variable y escala de medición	Definición conceptual	Definición operativa
Edad	Cuantitativa de razón	Edad en meses de acuerdo a fecha de nacimiento	Edad en meses cumplidos
Sexo	Cualitativa nominal	Sexo de nacimiento	1: Femenino 2: Masculino
Comorbilidades	Cualitativa nominal	Enfermedades crónicas asociadas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad renal 2. Enfermedad hepática 3. Cardiopatía 4. Prematuridad 5. Displasia broncopulmonar 6. Enfermedad metabólica 7. Transplante 8. Inmunodeficiencia primaria 9. Neoplasia 10. Otra

Estado nutricional	Cualitativa ordinal	Categorización del estado nutricional del paciente de acuerdo a la Organización Mundial de La Salud	<p>De acuerdo a los patrones de crecimiento de la OMS 2004.</p> <p>Eutrófico: Peso y talla dentro de 2 z score para la edad</p> <p>Sobrepeso:</p> <p><5 años: Peso para la talla Z-score >2</p> <p>5-19 años: IMC para la edad con z-score >2</p> <p>Obesidad:</p> <p><5 años: Peso para la talla con Z-score >3</p> <p>5-19 años: IMC para la edad con z-score >3</p> <p>Desnutrición:</p> <p><5 años: Peso para la talla con Z-score <-2</p> <p>5-19 años: IMC para la edad con z-score <-2</p> <p>Desnutrición severa:</p> <p><5 años: Peso para la talla con Z-score <-3</p> <p>5-19 años: IMC para la edad con z-score <-3</p>
---------------------------	---------------------	---	---

Coinfección viral	Cualitativa nominal	Presencia de otra infección viral concomitante documentada mediante técnica de PCR	<ol style="list-style-type: none"> 1. Adenovirus 2. Coronavirus HKU1 3. Coronavirus NL63 4. Coronavirus 229E 5. Coronavirus OC43 6. Metapneumovirus humano 7. Rhinovirus/ Enterovirus humano 8. Influenza A 9. Influenza A/H1 10. Influenza A/H3 11. Influenza A/H1-2009 12. Influenza B 13. Parainfluenza Virus 1 14. Parainfluenza Virus 2 15. Parainfluenza Virus 3 16. Parainfluenza Virus 4 17. Virus Sincitial Respiratorio
--------------------------	---------------------	--	--

Coinfección bacteriana	Cualitativa dicotómica	Asociación de infección bacteriana documentada por PCR, aislamiento en hemocultivos o cultivo de secreción traqueal y/o procalcitonina >0.5 µg/L	Si/No
Requerimiento de Unidad de cuidado intensivo	Cualitativa dicotómica	Requerimiento o no de unidad de cuidado intensivo de acuerdo a la definición de infección respiratoria severa.	Si/No
Días de estancia en unidad de cuidado intensivo	Cuantitativa continua, escala de razón	Tiempo desde el ingreso a la institución hasta el alta o muerte	Tiempo en días
Requerimiento de soporte ventilatorio	Cualitativo dicotómico	Requerimiento de oxígeno suplementario mediante sistemas de administración del mismo.	Invasiva No invasiva Cánula nasal de alto flujo Ventury Cánula nasal convencional Ninguno

Días de ventilación mecánica	Cuantitativa continua, escala de razón	Tiempo en días de requerimiento de ventilación mecánica invasiva	Tiempo en días
Estancia hospitalaria	Cuantitativa continua, escala de razón	Tiempo de estancia hospitalaria en días	Tiempo en días
Diagnóstico	Cualitativa nominal	Nombre del diagnóstico	Laringitis Sinusitis Croup Bronquiolitis Neumonía Traqueítis Crisis asmática Sibilante recurrente SDRA Rinofaringitis aguda
Uso de antibiótico	Cualitativa dicotómica	Uso de antibiótico por infección respiratoria aguda	Si/No
Pluviosidad	Cuantitativa continua, escala de razón	mm de agua mes	mm de agua mes
Lugar de adquisición de la infección	Cualitativa dicotómica	Adquirida dentro del hospital o nosocomial (Infección adquirida a las 48	Nosocomial Adquirida en comunidad

		horas del ingreso hospitalario y que no estaba presente o incubándose al ingreso) o adquirida en la comunidad.	
Mortalidad	Cualitativa dicotómica	Mortalidad durante la hospitalización	Si/No
PIM 2	Cuantitativa continua, escala de razón	Cálculo de severidad de acuerdo al índice de mortalidad pediátrico 2 (PIM 2)	Valor en porcentaje

ANALISIS DE DATOS:

Se realizó descripción de la población de estudio usando estadística descriptiva para las variables cuantitativas, se usaron medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar o rangos) de acuerdo a la distribución de la variable.

Para variables de tipo cualitativo se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas. Se estimó la prevalencia para el periodo de observación.

Para determinar los factores asociados a la severidad de la infección se realizaron análisis bivariados usando la prueba T de student para muestras independientes cuando la variable fue cuantitativa y siguió una distribución normal, si se viola el supuesto de normalidad se usó la prueba no paramétrica de suma de rangos de Wilcoxon.

Para las variables categóricas se construyeron tablas de contingencia y se realizaron pruebas de independencia usando la prueba Chi cuadrado. Si se violó el supuesto de número de observaciones por celda para aplicar la prueba Chi cuadrado, se usó la prueba exacta de Fischer.

Para el análisis de la estacionalidad se calcularon el número de infecciones por metapneumovirus humano mensuales, así como de virus sincitial respiratorio, estos resultados se presentarán de manera gráfica.

Procedimientos

Se planteó la realización de un estudio de prevalencia para metapneumovirus humano donde se revisaron los estudios de RT-PCR múltiple respiratorio realizados en pacientes de 1 día a 18 años de edad desde el 15 de octubre de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2017 de la Fundación Cardioinfantil de Bogotá; de forma sistemática se revisaron las historias clínicas de dichos pacientes y mediante una base de datos en STATA 14.0 se documentó resultado de RT-PCR múltiple respiratorio, edad, diagnóstico asociado a la infección, tiempo de adquisición de la infección (Adquirida en comunidad o nosocomial), comorbilidades incluyendo estado nutricional, coinfección viral o bacteriana documentada a través de PCR, hemocultivos, cultivo de secreción traqueal o procalcitonina positiva, uso de antibióticos, estancia hospitalaria, requerimiento de manejo dentro de la unidad de cuidado intensivo pediátrico, escala de severidad pediátrica (PIM 2), necesidad de ventilación mecánica invasiva, no invasiva o cánula nasal de alto flujo.

Se describió adicionalmente el comportamiento estacional de la infección por virus sincitial respiratorio y metapneumovirus humano además de su relación con la pluviosidad, se trabajó con los datos de la red de estaciones meteorológicas (IDEAM) de la ciudad de Bogotá, específicamente con los datos de precipitación mensual, anual, multianual y mensual-multianual, de los años 2016 y 2017.

CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO

Sitio de investigación

Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo del estudio se presentó al comité de ética de la Fundación Cardioinfantil. Este documento se rige teniendo en cuenta las normas nacionales e internacionales de investigación en seres humanos (declaración de Helsinki) y resolución 8430 de 1993. Teniendo en cuenta que se trata de un estudio en el cual no se producen intervenciones sobre variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos, pero se toman datos de registros clínicos de acuerdo al artículo 11 de dicha resolución se considera un estudio con riesgo INFERIOR AL MÍNIMO.

El investigador principal fue el encargado de custodiar la información y garantizar que su uso se dé solo con los objetivos presentados en este documento.

RESULTADOS

Se revisaron 502 reportes de RT-PCR múltiple en el tiempo descrito y se excluyeron 82 porque se realizaron en pacientes que tenían diagnósticos diferentes a infección respiratoria aguda. Dentro del análisis se incluyeron un total de 420 pacientes de 1 día a 18 años de edad a quienes se les realizó panel respiratorio con RT-PCR (FilmArray®) entre octubre de 2015 a diciembre de 2017 por infección respiratoria aguda.

La mediana de edad en el grupo analizado fue 21 meses (RIC 7 - 60), sin diferencias significativas entre el grupo con y sin detección de metapneumovirus humano ($p=0.08$), así como en la proporción de niños y niñas afectados ($p=0.51$) Tabla1.

Tabla 1. Características clínicas de la infección por Metapneumovirus humano

Característica	Grupo HMPV positivo (n=22)	Grupo HMPV negativo (n=398)	Total (n=420)	p
Edad (meses)	Mediana: 43 (RIC 9-101)	Mediana: 21 (RIC 6-57)	Mediana: 21 (RIC: 7-60)	0.08
Sexo				
Masculino	12 (54.6%)	225 (56.5%)	237 (56.4%)	0.51
Femenino	10 (45.4%)	173 (43.5%)	183 (43.6%)	
Comorbilidades				
Enfermedad renal	4 (18.2%)	36 (9%)	40 (9.5%)	0.15
Enfermedad hepática	3 (13.6%)	50 (12.6%)	53 (12.6%)	0.75
Cardiopatía	1 (4.5%)	67 (16.8%)	68 (16.2%)	0.23

Trasplante	2 (9.1%)	45 (11.3%)	47 (11.2%)	1.0
Prematuridad	3 (13.6%)	52 (13.1%)	55 (13.1%)	1.0
Displasia broncopulmonar	2 (9.1%)	50 (12.6%)	52 (12.4%)	0.86
Enfermedades metabólicas	1 (4.5%)	26 (6.5%)	27 (6.4%)	1.0
Inmunodeficiencia primaria	1 (4.5%)	39 (9.8%)	40 (9.5%)	0.84
Oncológicos	4 (18.2%)	46 (11.6%)	50 (11.9%)	0.32
Estado nutricional				0.97
Desnutrición severa	4 (18.2%)	65 (13.3%)	69 (16.4%)	
Desnutrición	4 (18.2%)	78 (19.6%)	82 (19.5%)	
Eutrófico	13 (59.1%)	244 (61.3%)	257 (61.2%)	
Sobrepeso	1 (4.5%)	10 (2.7%)	11 (2.6%)	
Obesidad	0 (0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	
Diagnósticos				
Croup	0 (0%)	7 (1.8%)	7 (1.7%)	
Bronquiolitis	3 (13.6%)	74 (18.6%)	77 (18.3%)	0.75
Neumonía	10 (45.5%)	200 (50.3%)	210 (50%)	
Crisis asmática	0 (0%)	18 (4.5%)	18 (4.3%)	
Sibilante recurrente	2 (9.1%)	14 (3.5%)	16 (3.8%)	
Laringitis	0 (0%)	4 (1%)	4 (0.9%)	
SDRA	3 (13.6%)	24 (6%)	27 (6.4%)	
Rinofaringitis	4 (18.2%)	55 (13.8%)	59 (14.1%)	
Sinusitis	0 (0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	
Traqueítis	0 (0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	
Tipo de infección				
IACS	5 (22.7%)	122 (30.6%)	127 (30.2%)	0.43
Comunidad	17 (77.3%)	276 (69.4%)	293 (69.8%)	
Confección bacteriana	6 (27.3%)	151 (38%)	157 (37.4%)	0.31

Antibiótico				
Si	17 (77.3%)	281 (70.6%)	298 (71%)	0.5
No	5 (22.7%)	117 (29.4%)	122 (29%)	
Confección viral	5 (22.7%)	56 (14%)	61 (14.5%)	0.03
Rhinovirus/enterovirus	3 (60%)			
Influenza A/H1-2009	1 (20%)			
Parainfluenza III	1 (20%)			
Duración de estancia hospitalaria	Mediana: 10.5 días (RIC 6-26)	Mediana: 12 días (RIC 6-27)	Mediana: 12 días (RIC: 6-27)	0.42
Requerimiento UCIP	12 (54.5%)	193 (48.5%)	205 (48.8%)	0.58
PIM 2	Mediana: 0.6% (RIC 0.3-1%)	Mediana: 0.9% (RIC 0.3-2.8%)	Mediana: 0.9% (RIC: 0.3-2.8%)	0.2
Duración de estancia en UCIP	Mediana: 7 días (RIC 4-14.5)	Mediana: 6 días (RIC 3-15)	Mediana: 6 días (RIC 3-15)	0.87
Mortalidad	3 (13.6%)	27 (6.8%)	30 (7.1%)	0.22

En 291 (69.3%) casos se detectó al menos un microorganismo de los cuales los agentes etiológicos más frecuentemente aislados fueron rhinovirus/enterovirus (30%), VSR (19%), parainfluenza 3 (7.4%) y adenovirus (5.7%). Se encontró una prevalencia de infección por HMPV en la muestra estudiada del 5.2% (22 pacientes) siendo el quinto virus más frecuentemente aislado (Tabla 2). Dentro de este grupo en 17 de 22 casos, el HMPV fue el único virus detectado. Se documentó coinfección viral en el 22.7% de estos niños, siendo la más frecuente el complejo Rhinovirus/enterovirus en 3 pacientes (60%), así como un caso de coinfección con influenza A/H1-2009 y uno con parainfluenza 3. En este sentido, la frecuencia de coinfección viral por HMPV es mayor (22.7 vs 14 % $p=0.03$) con respecto a la coinfección viral entre los otros virus detectados.

Se documentó coinfección bacteriana en 6 (27.3%) de 22 pacientes con HMPV sin embargo en 17 de estos 22 niños (77.3%) se recibió tratamiento antibiótico; en el

grupo sin infección por HMPV, la coinfección bacteriana se documentó en 151 (38%) pacientes y en 280 (70.6%) se recibió cubrimiento antibiótico (Tabla 1).

Tabla 2. Aislamientos por RT-PCR múltiple respiratorio

Aislamiento por RT-PCR múltiple	n=420
Rhinovirus/Enterovirus humano	125 (30%)
Virus sincitial respiratorio	80 (19%)
Parainfluenza virus 3	31 (7.4%)
Adenovirus	24 (5.7%)
Metapneumovirus humano	22 (5.2%)
Mycoplasma pneumoniae	14 (3.3%)
Influenza A/H31	10 (2.3%)
Coronavirus NL63	6 (1.4%)
Parainfluenza virus 1	5 (1.2%)
Influenza A/H1-2009	5 (1.2%)
Parainfluenza virus 4	4 (1%)
Coronavirus OC43	4 (1%)
Influenza B	3 (0.7%)
Coronavirus HKU1	3 (0.7%)
Coronavirus 229E	2 (0.5%)
Parainfluenza virus 2	2 (0.5%)
Influenza A	1 (0.2%)
Chlamydomphilia pneumonia	1 (0.2%)
Influenza A/H1	0 (0%)
Bordetella pertussis	0 (0%)
No detectado	129 (30.7%)
Coinfecciones	61 (14.5%)

De todos los pacientes a quienes se les realizó detección RT-PCR múltiple, el 26.6% (112) eran previamente sanos: 18.8% (4) en el grupo de HMPV y 27.1% (108) en el grupo sin infección por HMPV. En la muestra estudiada se encontraron las siguientes comorbilidades (Gráfica 1): cardiopatía congénita (16.2%), prematuridad (13.1%), enfermedad hepática (12.6%), displasia broncopulmonar (12.4%), cáncer (11.9%), trasplante (11.2%), enfermedad renal (9.5%) y desnutrición 151 (35.9%). En este último grupo 69 (45.7%) de estos niños presentaban desnutrición severa (Gráfica 2). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre aquellos con y sin infección por metapneumovirus y la presencia de cualquiera de las comorbilidades descritas (Tabla 1).

Los diagnósticos más frecuentes para ambos grupos fueron neumonía (50%), bronquiolitis (18.3%) y rinofaringitis (14.1%) (Gráfica 3). El 77.3% de las infecciones por metapneumovirus se adquirieron en la comunidad, así como el 69.4% de las infecciones respiratorias diferentes a HMPV (Tabla 1).

La mediana de la estancia hospitalaria en el grupo con infección por HMPV fue 10.5 días (RIC 6- 26) y de aquellos sin infección por HMPV fue 12 días (RIC 6 - 27) ($p=0.42$). De aquellos pacientes con infección por HMPV, 12 (54.5%) requirieron ingreso a unidad de cuidado intensivo y del grupo sin esta infección el 48.5% (198 pacientes) se trasladaron a terapia intensiva, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa. ($p=0.58$) (Tabla 1).

Con respecto a la necesidad de soporte en ventilación mecánica se observó un comportamiento similar entre los dos grupos. En este sentido, de los pacientes con infección por HMPV el 66.7% (8) requirió inicio de soporte ventilatorio (invasivo 58.3% y no invasivo 8.3%) con una mediana de duración de ventilación mecánica de 7 días (RIC 3-17). De manera similar 48.2% (93) de niños sin infección por HMPV requirieron soporte ventilatorio mecánico (Invasivo 20.9% y no invasivo 2.5%) sin encontrar una diferencia significativa en términos de necesidad ($p=0.88$) y duración de la ventilación mecánica (6 días RIC 3-14) entre los grupos (Tabla 3).

Tabla 3. Requerimiento de soporte ventilatorio

Característica	Grupo HMPV Positivo (n=22)	Grupo HMPV Negativo (n=398)	p
Tipo de Ventilación Mecánica			
Invasivo	7 (31.8%)	83 (20.9%)	0,75
No invasivo	1 (4.6%)	10 (2.5%)	
CNAF	4 (18.2%)	70 (17.9%)	
Cánula nasal convencional	5 (22.7%)	134 (33.7%)	
Ventury	0 (0%)	8 (2.01%)	
Ninguno	5 (22.7%)	93 (23.4%)	
Intubación			
Si	7(31.8%)	83 (20.9%)	0,22
No	15 (68.2%)	315 (79.1%)	
Días de Ventilación Mecánica	Mediana: 7 días (RIC 3-17)	Mediana: 6 días (RIC 3-14)	0,58

No hay diferencias significativas en cuanto severidad de enfermedad medido con el índice de mortalidad pediátrico 2 (PIM 2) en el grupo con (0.6%) y sin infección por metapneumovirus (0.9%) ($p=0.2$ IC 95% 0.3-2.8).

La mortalidad global fue del 7.1% de la muestra estudiada sin ser diferente entre los dos grupos analizados (HMPV 13.6% vs sin HMPV 6.8% $p=0.2$) (Tabla 1).

En los pacientes con infección por HMPV se buscaron factores asociados a infección respiratoria severa. Se encontró que de los 22 pacientes con HMPV el 54% presentaron infección respiratoria severa de acuerdo a como se definió en la tabla variables.

De los pacientes con infección severa por HMPV que requirieron traslado a cuidado intensivo el 58,3% eran menores de dos años mientras que tan sólo el 20% de aquellos sin infección severa por HMPV pertenecían a este grupo etáreo ($p=0.27$) (Gráfica 4). La distribución de comorbilidades (Gráfica 6) fue similar en ambos grupos de pacientes con HMPV (severa vs no severa), siendo en los casos severos el diagnóstico más frecuente el de neumonía (Gráfica 7) (Tabla 4).

La coinfección viral fue más frecuente en el grupo con infecciones severas por HMPV (33% vs 10%) frente a los que no la tuvieron. Del mismo modo la tasa de coinfección bacteriana fue considerablemente mayor en los pacientes con infección severa (50%) frente a los que no tenían infección severa (10%) sin ser estas diferencias estadísticamente significativas (Tabla 4).

Tabla 4. Infección severa por HMPV

HMPV positivo			
	UCIP (n=12)	NO UCIP (n=10)	P
Edad			
Menor de 1 año	5 (41.6%)	2 (20%)	<i>0.27</i>
1-2 años	2 (16.7%)	0 (0%)	
2-5 años	2 (16.7%)	4 (40%)	
Mayor de 5 años	3 (25%)	4 (40%)	
Sexo			
Masculino	8 (66.7%)	4 (40%)	<i>0.39</i>
Femenino	4 (33.3%)	6 (60%)	
Comorbilidades			
Ninguna	2 (16.7%)	2 (20%)	<i>1.0</i>
Enfermedad renal	2 (16.7%)	2 (20%)	<i>1.0</i>
Enfermedad hepática	2 (16.7%)	1 (10%)	<i>1.0</i>

Cardiopatía	1 (8.3%)	0 (0%)	1.0
Trasplante	0 (0%)	2 (20%)	0.2
Prematuridad	3 (25%)	0 (0%)	0.2
Displasia broncopulmonar	2 (16.7%)	0 (0%)	0.48
Enfermedades metabólicas	1 (8.3%)	0 (0%)	1.0
Inmunodeficiencia primaria	1 (8.3%)	0 (0%)	1.0
Oncológicos	0 (0%)	4 (40%)	0.03
Estado nutricional			
Desnutrición severa	3 (25%)	1 (10%)	0.59
Desnutrición	2 (16.7%)	2 (20%)	
Eutrófico	6 (50%)	7 (70%)	
Sobrepeso	1 (8.3%)	0 (0%)	
Obesidad	0 (0%)	0 (0%)	
Diagnósticos			
Neumonía	7 (58.3%)	3 (30%)	0.07
SDRA	3 (25%)	0 (0%)	
Bronquiolitis	1 (8.3%)	2 (20%)	
Sibilante recurrente	1 (8.3%)	1 (10%)	
Rinofaringitis	0 (0%)	4 (40%)	
Confección viral	4 (33.3%)	1 (10%)	0.32
Confección bacteriana	6 (50%)	1 (10%)	0.16

Se analizó el comportamiento de la pluviosidad en la ciudad de Bogotá con el promedio de lluvias reportado por las 14 estaciones de vigilancia del IDEAM (Instituto de hidrología, meteorología y estudios ambientales) (Gráfica 8). Para el periodo 2016 se presentaron dos picos de precipitaciones entre los meses de marzo, abril, mayo, así como en octubre, noviembre, diciembre. Se observó un aumento de los casos de infección respiratoria aguda en el primer pico del año, que se extendió hasta el mes de junio, situación que no fue observada en el segundo

pico del año. Para el 2017 los picos de infección viral coinciden con los picos de las precipitaciones.

En 2016 se detectaron 10 aislamientos y 10 en el 2017 de HMPV cuyo comportamiento fue coincidente con los picos de precipitación pluvial observados durante los dos años, con una mayor incidencia en abril, mayo y junio en comparación al segundo pico de lluvia en octubre-diciembre. En este sentido, existe con el HMPV una mayor frecuencia de presentación de la infección en la época de lluvias. Este comportamiento estacional no se observó para el virus sincitial respiratorio y el rinovirus, donde se observa un número constante de casos durante el periodo analizado (Gráfica 8).

De las infecciones con detección de HMPV, 5 casos (22.7%) se consideraron como infección adquirida intrahospitalariamente y 17 (77.3%) como casos adquiridos en la comunidad, sin encontrar diferencias significativas con el resto de infecciones respiratorias documentadas (Tabla 2).

DISCUSIÓN

La infección respiratoria aguda es uno de los principales contribuyentes a la carga de enfermedad en pediatría especialmente en aquellos menores de 5 años, siendo la segunda causa de muerte en este grupo etáreo y alcanzando cerca de 2.74 millones de pacientes fallecidos cada año según la Organización Mundial de la Salud (OMS)²⁷.

Los virus son los gérmenes más frecuentemente aislados en infección respiratoria aguda tanto en la población adulta como pediátrica. Desde su descubrimiento en Holanda en el año 2001 por Van den Hoogen, el HMPV se ha reconocido como un agente etiológico de importancia emergente ¹.

Las tasas de detección de HMPV varían de acuerdo a la localización geográfica, su incidencia parece mostrar un comportamiento estacional y puede tener un comportamiento variable año tras año según la región estudiada⁷ sin contar con estudios realizados en ciudades a moderadas y elevadas alturas sobre el nivel del mar.

La prevalencia de infección por HMPV puede oscilar entre el 4-16%, siendo responsable de aproximadamente 5-10% de las hospitalizaciones por infección respiratoria aguda en pediatría^{7,47}.

En Colombia sólo se dispone de una serie de casos exclusiva en niños con respecto a la infección por HMPV. Espinal y cols en el año 2012 describieron 6 pacientes pediátricos entre los 11 meses y 9 años con esta infección buscando una descripción inicial de este virus ⁴⁸. En el 2014 se realizó un análisis de la infección por VSR y HMPV en adultos y niños en 28 departamentos de Colombia durante los años 2000 a 2011, detectando 19 casos de infección por HMPV ⁶ con una prevalencia estimada de 3% en el periodo de 10 años sin diferenciar grupos etáreos ni su asociación con precipitación pluvial.

En este sentido en nuestra investigación usando RT-PCR múltiple (estándar de oro)⁵² durante un periodo de tiempo menor (27 meses) encontramos una prevalencia del 5.2% de infección por HMPV en población exclusivamente pediátrica de un solo centro hospitalario en la ciudad de Bogotá. Históricamente al estar ubicada esta ciudad a 2630 msnm se ha considerado que las infecciones respiratorias agudas tienen un comportamiento diferente en términos de frecuencia y severidad en muchas oportunidades influenciadas por factores medio-ambientales⁷¹. No existe en la literatura descrito la prevalencia de HMPV en niños que vivan a moderadas alturas sobre el nivel del mar.

El HMPV con frecuencia se ha descrito como coinfectante con otros virus. En niños la coinfección viral es altamente variable para el HMPV⁴⁹, en España se estimó una tasa del 38%³³, en Jordania el 52.5%³⁶ y en el sur de China el 18.4%⁴¹. En Colombia no está descrita la tasa de coinfección viral para el HMPV en niños, que en nuestra investigación fue del 14.5%. No obstante, encontramos una mayor frecuencia de coinfección viral en el grupo de HMPV frente a la coinfección de otros virus respiratorios y esta diferencia fue estadísticamente significativa (22.7% vs 14% p=0.03).

La asociación viral en infección respiratoria más frecuentemente descrita ha sido entre VSR y HMPV, esto teniendo en cuenta que pertenecen a la misma familia de virus, tienen gran similitud genética y usualmente se presentan en los mismos periodos epidemiológicos²⁸. Schuster y cols³⁶ en una descripción reciente encontró que el VSR era el principal agente coinfectante con una tasa global de coinfección del 26.4%. En nuestra investigación el Rhinovirus/enterovirus fue el principal agente que se presentó de manera simultánea en el 60% de los casos y a diferencia de los hallazgos de este autor no encontramos que el VSR coinfectara pacientes con HMPV.

Frente a la presencia de coinfección bacteriana García-García y cols en su serie describen que el 25.6 % de sus pacientes recibieron terapia antibiótica concomitante por sospecha de infección bacteriana asociada a la infección por HMPV³³, pero no

está documentada la frecuencia de presentación. En nuestra investigación encontramos que el 27.3% de los pacientes positivos para HMPV tenían coinfección bacteriana documentada por técnicas de PCR, cultivo o procalcitonina positiva.

Con respecto al comportamiento clínico de la infección por HMPV se ha descrito que entre el 2.2 – 7% de los pacientes afectados requieren ingreso a cuidado intensivo^{33,47}. En nuestro estudio la tasa de traslado en los infectados por HMPV y no infectados por este virus fue mucho más alta (54.5% y 48,5% respectivamente) a lo descrito en otras series. De la misma manera, la duración de estancia en uci de acuerdo al estudio de Edwards y cols fue de 4,5 días y en nuestro grupo fue de 7 días (RIC 4 – 14.5). para los infectados por HMPV. Es posible que en nuestra población tengamos serotipos diferentes que expliquen estos comportamientos o que el hecho de vivir a mayor altura sobre el nivel del mar explique al menos en parte una presentación más agresiva de estas infecciones haciendo que más pacientes requieran traslado a terapia intensiva o permanezcan más tiempo hospitalizados. Se necesitan estudios que comparen el comportamiento clínico de niños con infecciones respiratorias agudas que viven a nivel del mar frente a aquellos que viven a moderadas y elevadas alturas.

De los pacientes hospitalizados en terapia intensiva observamos que el 31.8% de los niños infectados por HMPV necesitó soporte en ventilación mecánica invasiva y el 4.6% en no invasiva. La duración de esta ventilación fue para este grupo de 7 días similar a lo observado por Lozano y cols en Chile⁵¹, quienes encontraron que la duración del soporte ventilatorio en pacientes con HMPV fue de 7 días y el 25% de sus niños necesitaron soporte ventilatorio invasivo. Es posible que estos hallazgos sean explicados en parte porque encontramos una tendencia a que los niños que requirieron estancia en UCIP tenían más frecuentemente neumonía (58.3% vs 30%) frente a los niños con HMPV que no necesitaron traslado a terapia intensiva.

Los brotes intrahospitalarios por VSR en población pediátrica se han descrito en hospitalización y unidades de cuidado intensivo⁴³, pero los brotes hospitalarios por

HMPV son reportados raramente⁵⁴. En este estudio, 1 de cada 5 niños adquirió la infección por HMPV durante su estancia hospitalaria. Se han descrito infecciones nosocomiales por HMPV con confirmación molecular en pacientes oncológicos⁵⁵, del mismo modo se han descrito brotes en instituciones de adultos mayores y en servicios de psiquiatría^{45,53}. Parece ser que el contacto es necesario para la transmisión viral; el análisis de esta situación nos obliga a buscar estrategias de disminución de la transmisión viral intrahospitalaria mejorando nuestras condiciones de aislamiento y manejo de pacientes. Se requieren más estudios para establecer los factores de riesgo asociados a la adquisición del HMPV nosocomial.

Teniendo en cuenta que Bogotá se encuentra en una zona sin estaciones y por tanto sin variaciones drásticas de la temperatura como en otros países, la variable climática más importante que puede afectar la circulación viral es la pluviosidad. Se ha postulado que la transmisión viral se incrementa en épocas más frías, asociado además que la respuesta inmune antiviral en el epitelio nasal se atenúa bajo estas circunstancias^{57,58}.

Estudios previos muestran que el HMPV puede tener perfiles epidemiológicos alternantes en Europa. Se ha encontrado que el porcentaje de infección anual por HMPV puede ser variable año tras año, pudiendo estar entre 2.3% y un 19.9% en una misma región^{33,59}. La diferencia anual de prevalencia en nuestra investigación fue del 4.4% en 2016 y 5.6% en 2017 presentándose con mayor frecuencia en los meses de abril- mayo del 2016, abril - junio de 2017 así como en septiembre – octubre de 2017 coincidentes con los periodos de mayor precipitación pluvial de la ciudad. Este comportamiento no fue observado de manera consistente en los dos años con los otros virus detectados.

Las diferencias de este patrón de circulación además de relacionarse con los cambios de pluviosidad, pueden asociarse a la circulación de diferentes serotipos de HMPV. Se conoce que existen 4 linajes de HMPV diferentes designados como A1, A2, B1 y B2, que pueden coexistir en un mismo periodo o que uno de ellos puede ser predominante⁵⁰. El RT-PCR respiratorio utilizado en este estudio no

permite la diferenciación entre serotipos y por tanto no nos permite dar una conclusión acerca del comportamiento diferencial de los mismos.

Nuestra investigación tiene varias limitantes. Son los hallazgos de un solo centro de atención terciaria y aunque se utilizó el RT-PCR múltiple que hoy en día se considera la mejor prueba (siendo superior al cultivo viral) para detección viral, no se realizó en todos los pacientes con infección respiratoria aguda hospitalizados. Igualmente, esta prueba no permite la identificación de serotipos (A1, A2, B1 y B2) lo cual puede explicar en parte algunos comportamientos estacionales diferentes del virus. De la misma manera el diseño del estudio nos permitió ver el comportamiento del virus en un periodo de tiempo específico que puede llegar a cambiar de acuerdo a serotipos, modificaciones ambientales entre otros y nuestros datos sólo reflejan asociación porque no hicimos intervención específica que nos permitan inferir que el HMPV fue el único factor causal de la enfermedad observada particularmente en los casos que se presentaron con coinfección viral.

CONCLUSIÓN

El HMPV fue el quinto virus más frecuentemente detectado como causa de infección respiratoria aguda en esta investigación. Su comportamiento clínico en términos de severidad, necesidad de estancia hospitalaria y comorbilidades es similar a otros virus respiratorios. Estos niños a menudo requieren ser trasladados a terapia intensiva, tienen coinfección viral y observamos que esta infección se presenta con mayor frecuencia durante la época de lluvias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, Osterhaus AD. A newly discovered human metapneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med*. 2001;7(6):719–24.
2. Betty E. Owor, Geoffrey N. Masankwa, et al. Human metapneumovirus epidemiological and evolutionary patterns in Coastal Kenya, 2007–11, *BMC Infectious Diseases* (2016) 16:301
3. Skiadopoulos MH, Biacchesi et al. Individual contributions of the human metapneumovirus F, G, and SH surface glycoproteins to the induction of neutralizing antibodies and protective immunity. *Virology*. 2006;345(2):492–501.
4. Jennifer E. Schuster and John V. Williams. *BMC Infectious Diseases* (2016) 16:301 *Pediatrics in Review* 2013;34:558
5. Williams JV, Edwards KM, Weinberg GA et al. Population-based incidence of human metapneumovirus infection among hospitalized children. *J Infect Dis*. 2010;201:1890–8.
6. Barbosa Ramirez J, Pulido Dominguez P, Rey Benito G, et al. Human respiratory syncytial virus and metapneumovirus in patients with acute respiratory infection in Colombia, 2000–2011. *Rev Panam Salud Publica*. 2014;36(2):101–109.
7. Panda S, Mohakud N, Pena L, Kumar S. Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen. *International Journal of Infectious Diseases* (2014) 25 e45–e52

8. Erickson JJ, Gilchuk P, Hastings AK, et al. Viral acute lower respiratory infections impair CD8 β T cells through PD-1. *J Clin Invest*. 2012;122(8):2967–2982
9. Spaulding, Harris PA, Tollefson SJ, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med*. 2004;350(5): 443–450
10. Williams JV, Tollefson SJ, Nair S, Chonmaitree T. Association of human metapneumovirus with acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70(7):1189–1193
11. Madhi SA, Ludewick H, Kuwanda L, et al. Pneumococcal coinfection with human metapneumovirus. *J Infect Dis*. 2006;193 (9):1236–1243
12. García-García ML, Calvo C, Casas I, et al. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol* 2007
13. Widmer K, Zhu Y, Williams JV, Griffin MR, Edwards KM, Talbot HK. Rates of hospitalizations for respiratory syncytial virus, human metapneumovirus, and influenza virus in older adults. *J Infect Dis*. 2012;206(1):56–62
14. Estrada B, Carter M, Barik S, Vidal R, Herbert D, Ramsey KM. Severe human metapneumovirus infection in hospitalized children. *Clin Pediatr (Phila)* 2007;46(3):258–262
15. Van den Hoogen BG, Osterhaus DM, Fouchier RA. Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(1, Suppl):S25–S32

16. Paget SP, Andresen DN, Kesson AM, Egan JR. Comparison of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus in children admitted to a paediatric intensive care unit. *J Paediatr Child Health* 2011;47(10):737–741
17. Hahn A, Wang W, Jaggi P, et al. Human metapneumovirus infections are associated with severe morbidity in hospitalized children of all ages. *Epidemiol Infect* 2013;141(10): 2213–2223
18. Maertzdorf J, Wang CK, Brown JB, et al. Real-time reverse transcriptase PCR assay for detection of human metapneumoviruses from all known genetic lineages. *J Clin Microbiol* 2004; 42(3):981–986
19. Principi N, Bosis S, Esposito S. Human metapneumovirus in paediatric patients. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(4):301–308
20. Piralla A, Lunghi G, Percivalle E et al. FilmArray respiratory panel performance in respiratory samples from neonatal care units. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;79(2):183–6.
21. Pardo J, Klinker KP, Borgert SJ, Butler BM, Giglio PG, Rand KH. Clinical and economic impact of antimicrobial stewardship interventions with the FilmArray blood culture identification panel. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016 Feb;84(2):159-64
22. Marcone, D. N., Carballal, G., Ricarte, C., & Echavarría, M. (2015). Diagnóstico de virus respiratorios utilizando un sistema automatizado de PCR múltiples (FilmArray) y su comparación con métodos convencionales. *Revista Argentina de Microbiología*, 47(1), 29–35

23. Graci JD, Cameron CE. Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses. *Rev Med Virol* 2006;16(1):37–48
24. Leévy C, Aerts L, Hamelin ME, et al. Virus-like particle vaccine induces cross-protection against human metapneumovirus infections in mice. *Vaccine* 2013;31(25):2778–2785
25. Ren, J., Phan, T., & Bao, X. (2015). Recent vaccine development for human metapneumovirus. *Journal of General Virology*, 96(7), 1515–1520.
26. McCracken JP, Arvelo W, Ortíz J, et al. Comparative epidemiology of human metapneumovirus- and respiratory syncytial virus-associated hospitalizations in Guatemala. *Influenza Other Respir Viruses* 2014;8:414–21.
27. United nations children´s fund (UNICEF). Levels and trends in child mortality. Report 2018. Disponible en: <https://data.unicef.org/wp-content/uploads/2018/10/Child-Mortality-Report-2018.pdf>
28. Avila Adarme, Leidy Viviana. *Identificación de la presencia de dos paramixovirus (virus sincitial respiratorio y metapneumovirus humano) en muestras de secreciones respiratorias recolectadas durante la vigilancia centinela en Colombia del 2000 al 2009. Maestría thesis, Universidad Nacional de Colombia. (2014)*

29. Liu P, Xu M. Epidemiology of Respiratory Pathogens in Children with Lower Respiratory Tract Infections in Shanghai, China, from 2013 to 2015. *Jpn J Infect Dis.* 2018 Jan 23;71(1):39-44.
30. Appak, Duman et al. Viral respiratory infections diagnosed by multiplex polymerase chain reaction in pediatric patients. *J Med Virol.* 2018 Dec 20
31. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children. *N Engl J Med.* 2015; 372:835-45.
32. Nor'e SS, Sam IC, Mohamad Fakri EF, et al. Phylogenetic analysis of human metapneumovirus among children with acute respiratory infections in Kuala Lumpur, Malaysia. *Trop Biomed* 2014;31:562–6.
33. García-García ML^{1,2,3}, Calvo C. Human metapneumovirus infections in hospitalized children and comparison with other respiratory viruses. 2005-2014 prospective study. *PLoS One.* 2017 Mar 16;12(3):e0173504
34. Broor S, Bharaj P, Chahar HS. Human metapneumovirus: a new respiratory pathogen. *J Biosci* 2008;33:483–93.
35. Loo LH, Tan BH, Ng LM, Tee NW, Lin RT, Sugrue RJ. Human metapneumovirus in children, Singapore. *Emerging infectious diseases.* 2007;13(9):1396.

36. Schuster JE, Khuri-Bulos N, Faouri S, Shehabi A, Johnson M, Wang L, et al. Human Metapneumovirus Infection in Jordanian Children. *Epidemiology and Risk Factors for Severe Disease. Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1335–1341
37. McAdam AJ, Hasenbein ME, Feldman HA, et al. Human metapneumovirus in children tested at a tertiary-care hospital. *J Infect Dis* 2004;190:20–6.
38. Samransamruajkit R, Thanasugarn W, Prapphal N, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Human metapneumovirus in infants and young children in Thailand with lower respiratory tract infections; molecular characteristics and clinical presentations. *Journal of Infection*. 2006;52(4):254-263.
39. Lim FJ, de Klerk N et al Systematic review and meta-analysis of respiratory viral coinfections in children. 2016 *Respirology*. May;21(4):648-55.
40. Rodriguez PE, Adamo MP, Paglini MG, et al. [Monoinfection of human metapneumovirus in Cordoba: first clinical and epidemiological research in children with respiratory infection in 2011]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2016;73:170–5.
41. Zhang L, Liu W et al. Epidemiological and clinical features of human metapneumovirus in hospitalised paediatric patients with acute respiratory

illness: a cross-sectional study in Southern China, from 2013 to 2016. *BMJ Open*. 2018 Feb 6;8(2):e019308.

42. Boivin G, De Serres G, Côté S, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:634–40.

43. Mlinaric-Galinovic G, Varda-Brkic D. Nosocomial respiratory syncytial virus infections in children's wards. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000 Aug;37(4):237-46

44. 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(4):1221–1224

45. Cheng VC, Wu AK. Outbreak of human metapneumovirus infection in psychiatric inpatients: implications for directly observed use of alcohol hand rub in prevention of nosocomial outbreaks. *J Hosp Infect*. 2007 Dec;67(4):336-43. Epub 2007 Nov 19

46. Cattoir L, Vankeerberghen A. Epidemiology of RSV and hMPV in Belgium: a 10-year follow-up. *Acta Clin Belg*. 2018 Jul 20:1-7.

47. Kathryn M. Edwards, M.D., Yuwei Zhu. Burden of Human Metapneumovirus Infection in Young Children. *N Engl J Med* 2013; 368:633-64.

48. David Andrés Espinal, Isabel Cristina Hurtado. Metaneumovirus humano en niños: primeros casos en Colombia. *Biomédica*, vol. 32, núm. 2, junio, 2012, pp. 1-15. Instituto Nacional de Salud Bogotá, Colombia.
49. Jin Li, Yue Tao. Rapid detection of respiratory organisms with the FilmArray respiratory panel in a large children's hospital in China. *BMC Infectious Diseases* 2018;18:510.
50. John V. Williams, Chiaoyin K. Wang et al. The Role of Human Metapneumovirus in Upper Respiratory Tract Infections in Children: A 20-Year Experience. *J Infect Dis.* 2006 Feb 1; 193(3): 387–395.
51. Lozano C, Jaime et al. Infección por metapneumovirus humano en niños hospitalizados por una enfermedad respiratoria aguda grave: Descripción clínico- epidemiológica. *Rev. chil. enferm. respir.* [online]. 2009, vol.25, n.4, pp.211-217. ISSN 0717-7348.
52. Bierbaum S, Konigsfeld N, et al. Panning M (2012) Performance of a novel microarray multiplex PCR for the detection of 23 respiratory pathogens (SYMP-ARI study). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31:2851–2861.

53. Özgür Appak, Murat Duman. Viral respiratory infections diagnosed by multiplex polymerase chain reaction in pediatric patients. *Journal of Medical Virology* Dic 2018 : 0000 -0003 -1810 -8346
54. Sollip Kim, Heungsup Sung. Molecular Epidemiological Investigation of a Nosocomial Outbreak of Human Metapneumovirus Infection in a Pediatric Hemato-Oncology Patient Population. *J. Clin. Microbiol* 2009;47(4)1221-4
55. Hoellein A Hecker J Hoffmann D Göttle F Protzer U et. al. Serious outbreak of human metapneumovirus in patients with hematologic malignancies. *Leukemia & Lymphoma* 2016 vol: 57 (3) pp: 623-627
56. Children Carly R. Davis, Chris Stockmann et al. Incidence, Morbidity, and Costs of Human Metapneumovirus Infection in Hospitalized children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016 Sep; 5(3): 303–311.
57. Ausar SF, Rexroad J, Frolov VG, Look JL, Konar N, Middaugh CR. Analysis of the thermal and pH stability of human respiratory syncytial virus. *Mol Pharm* 20052:491– 499
58. Ellen F. Foxman, James A et al. Temperature-dependent innate defense against the common cold virus limits viral replication at warm temperature in mouse airway cells. *PNAS* January 20, 2015 112 (3) 827-832.
59. Aberle SW, Aberle JH, et al. Biennial spring activity of human metapneumovirus in Austria. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(12):1065-8.

60. Peret TC, Boivin G, Li Y, et al.: Characterization of human metapneumoviruses isolated from patients in North America. *J Infect Dis.* 2002; 185(11): 1660–3.
61. Boivin G, Abed Y, Pelletier G, et al.: Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. *J Infect Dis.* 2002; 186(9): 1330–4.
62. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, et al.: Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med.* 2004; 350(5): 443–50.
63. Van den Hoogen BG, Bestebroer TM, Osterhaus AD, et al.: Analysis of the genomic sequence of a human metapneumovirus. *Virology.* 2002; 295(1): 119–32.
64. Van den Hoogen BG, Herfst S, Sprong L, et al.: Antigenic and genetic variability of human metapneumoviruses. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10(4): 658–66.
65. Kim JI, Park S, Lee I, et al.: Genome-Wide Analysis of Human Metapneumovirus Evolution. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0152962.
66. Thammawat S, Sadlon TA, Hallsworth PG, et al.: Role of cellular glycosaminoglycans and charged regions of viral G protein in human metapneumovirus infection. *J Virol.* 2008; 82(23): 11767–74.
67. Cseke G, Maginnis MS, Cox RG, et al.: Integrin alphavbeta1 promotes infection by human metapneumovirus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(5): 1566–71.

68. Wen SC, Tollefson SJ, Johnson M, et al.: Acute clearance of human metapneumovirus occurs independently of natural killer cells. *J Virol.* 2014; 88(18): 10963–9.
69. Van den Hoogen BG, van Doornum GJ, Fockens JC, et al.: Prevalence and clinical symptoms of human metapneumovirus infection in hospitalized patients. *J Infect Dis.* 2003; 188(10): 1571–7.
70. Seki M, Yoshida H, Gotoh K, et al.: Severe respiratory failure due to co-infection with human metapneumovirus and *Streptococcus pneumoniae*. *Respir Med Case Rep.* 2014; 12: 13–5.
71. Infección respiratoria aguda Colombia 2017 - Instituto Nacional de Salud. Ver en <https://www.ins.gov.co/buscadoreventos/.../Informe%20IRA%20Final%202017.pdf>

ABREVIATURAS

ADN: Acido desoxirribonucleico

ARN: Acido ribonucleico

CNAF: Cánula nasal de alto flujo

FDA: Food and drug administration

FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno

HMPV: Metapneumovirus humano

IDEAM: Instituto de hidrología, meteorología y estudios ambientales

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa

OMS: Organización mundial de la salud

PIM 2: Pediatric index of mortality 2

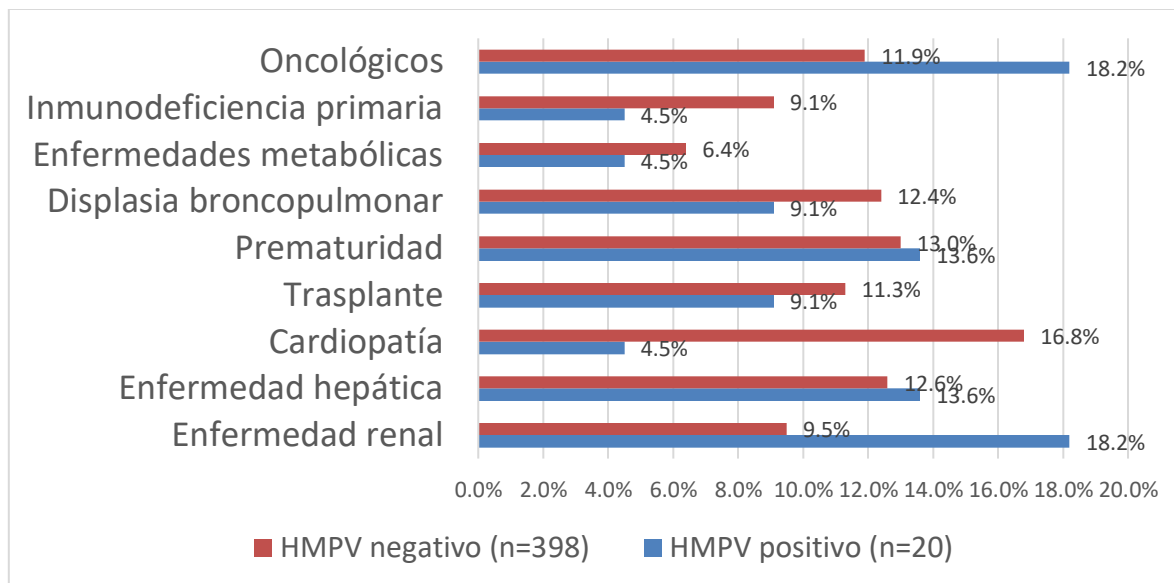
SIVIGILA: Sistema nacional de vigilancia en salud pública

UCIP: Unidad de cuidado intensivo pediátrico

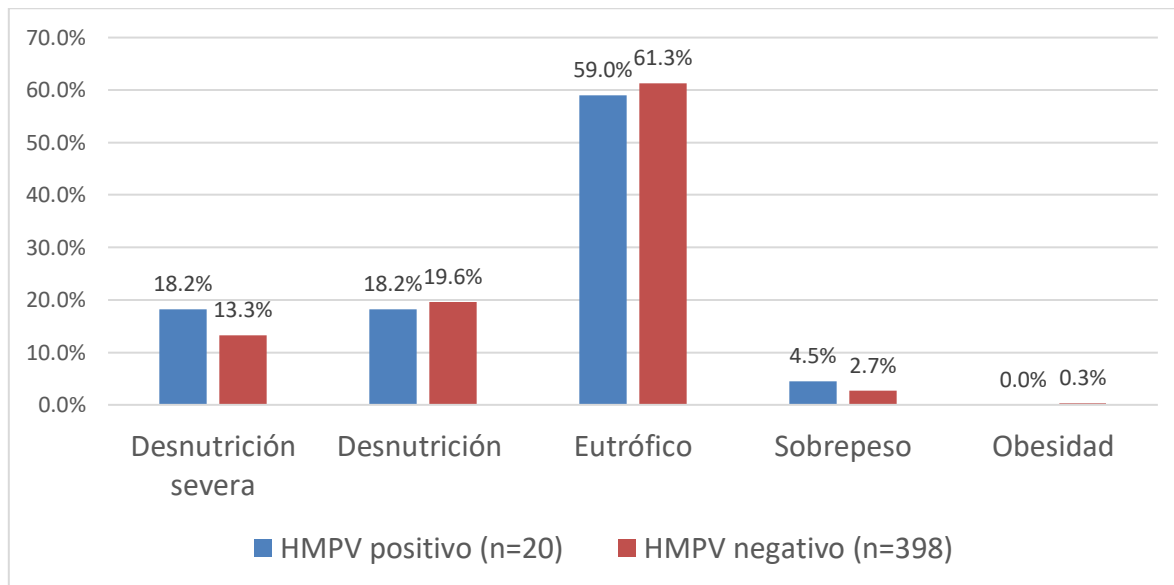
VSR: Virus sincitial respiratorio

ANEXOS

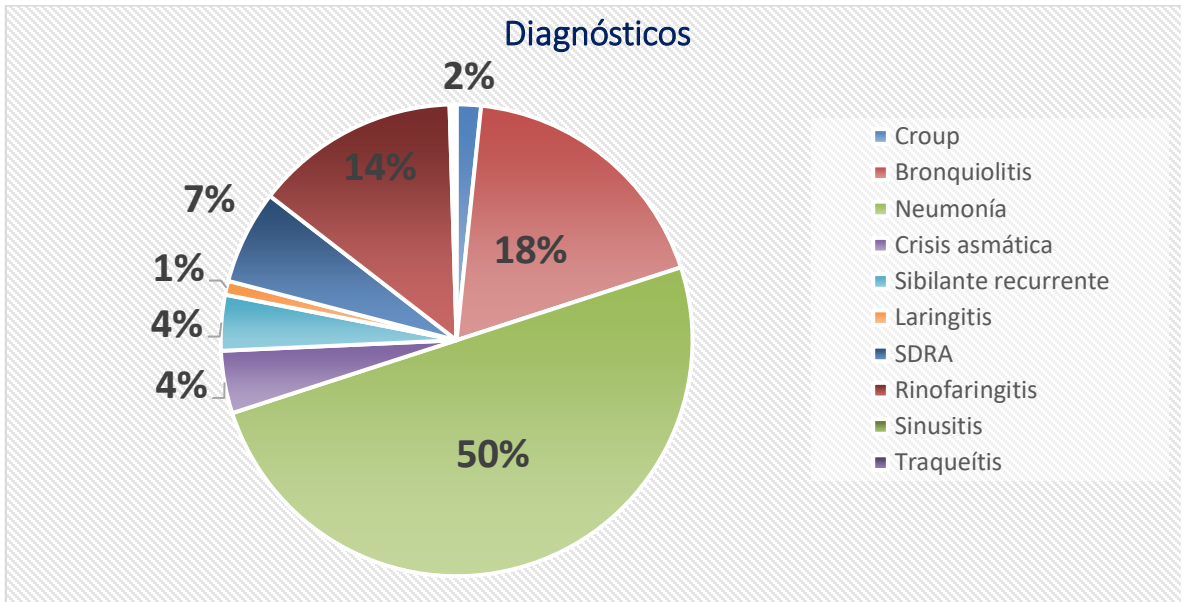
Gráfica 1. Coomorbilidades de los pacientes con y sin infección por HMPV.



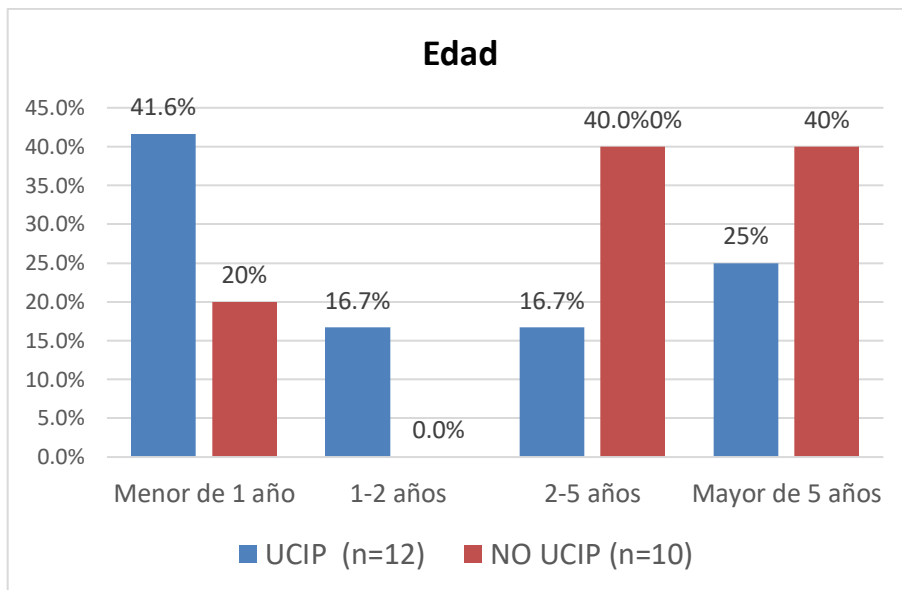
Gráfica 2. Estad nutricional de los pacientes con y sin infección por HMPV.



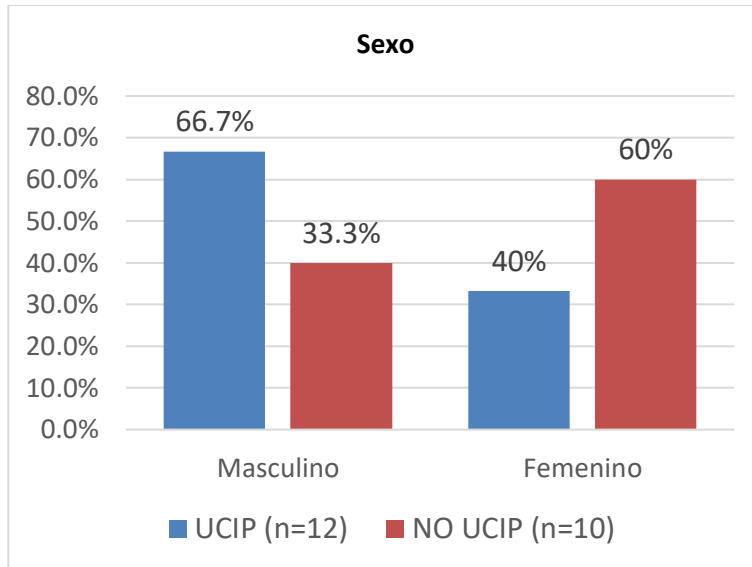
Gráfica 3. Diagnósticos de infección respiratoria aguda en la población estudiada



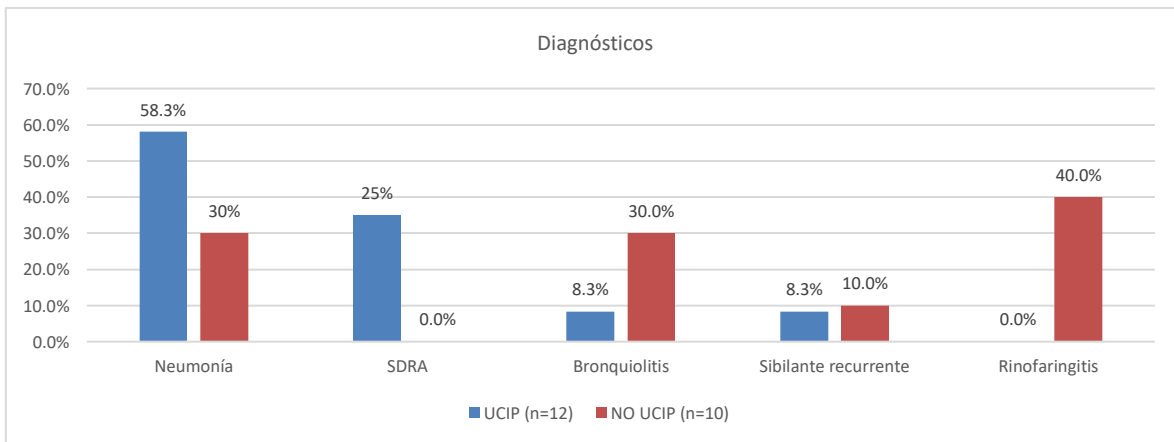
Gráfica 4. Edad en pacientes con infección por HMPV.



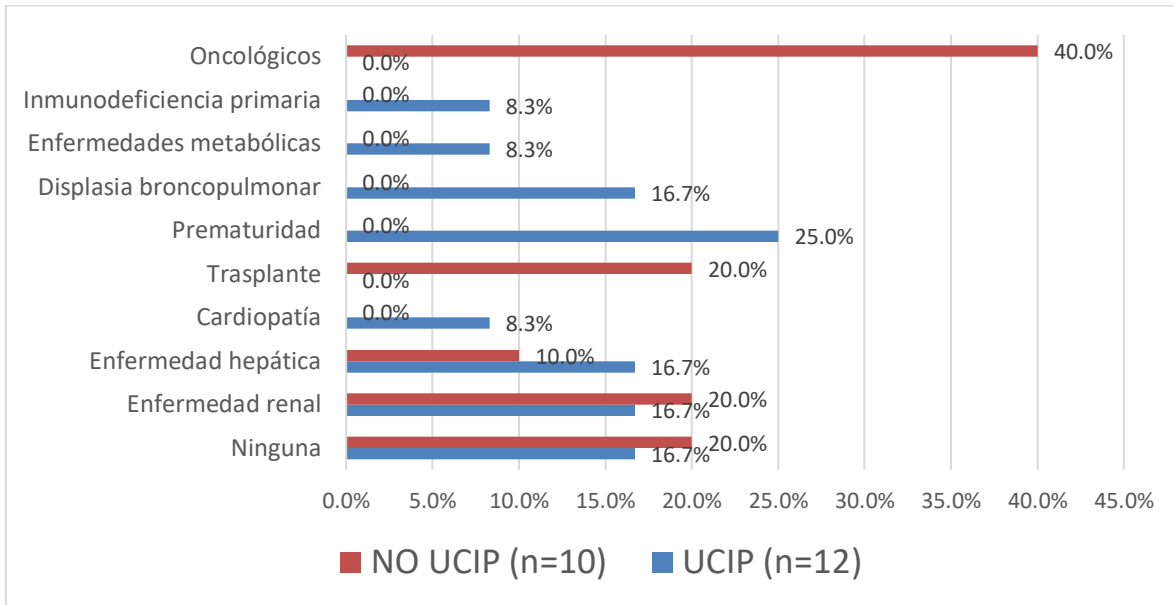
Gráfica 5. Sexo en pacientes con infección por HMPV.



Gráfica 6. Principales diagnósticos en pacientes con infección por HMPV.



Gráfica 7. Coomorbilidades en pacientes con infección por HMPV.



Gráfica 8. Distribución de la infección por metapneumovirus humano, rinovirus, virus sincitial respiratorio y su relación con la pluviosidad durante el periodo 2016-2017.

