

Infeción por metapneumovirus humano en niños hospitalizados por una enfermedad respiratoria aguda grave: Descripción clínico- epidemiológica

JAIME LOZANO C.***, LETICIA YÁÑEZ P.**,
MICHELANGELO LAPADULA A.**, MÓNICA LAFOURCADE R.***,
FELIPE BURGOS F.*****, LUIS HERRADA H.** e ISOLDA BUDNIK O.****

A human metapneumovirus infection in hospitalized infant patients with severe acute respiratory tract infection: A clinical and epidemiological view

*Human metapneumovirus (hMPV) is a newly recognized virus associated with upper and lower respiratory tract infection (LRTI). A prospective – 2 – years study aimed to evaluate the circulation rate and the clinical features associated with hMPV infection was conducted in children hospitalized by a severe LRTI. **Results:** hMPV was found in 24 (10.5%) out of the 229 children enrolled. 42% hMPV patients were under 12 months-old and 58% have at least one risk factor for severe course of the illness. The most common diagnosis was pneumonia (62.5%). Forty two percent of the patients required assisted ventilation for severe respiratory failure. Co-infections with other respiratory viruses did not result in greater severity of illness. In conclusion our study supports the significant role of hMPV as a major pathogen in severe LRTI in children.*

Key words: Respiratory virus, human metapneumovirus, severe lower respiratory tract infection, respiratory failure, mechanical ventilation.

Resumen

*El metapneumovirus humano (hMPV) es un virus de reciente diagnóstico. Se asocia con infecciones respiratorias agudas altas y bajas (IRAb). Se efectuó un estudio prospectivo durante dos años con el objetivo de evaluar la tasa de circulación y los hallazgos clínicos asociados a la infección por hMPV en niños hospitalizados por una IRAb grave. **Resultados:** hMPV fue demostrado en 24 (10,5%) de los 229 niños enrolados. 42% de los pacientes con hMPV eran menores de 12 meses de edad y el 58% tenía al menos un factor de riesgo para evolución grave de la enfermedad. El diagnóstico más frecuente fue neumonía (62,5%). Un 42% de los pacientes requirieron ventilación mecánica asistida por falla respiratoria severa. La co-infección con otros virus respiratorios no significó una enfermedad más grave. En conclusión nuestro estudio confirma la importancia del hMPV como un agente importante en la IRAb grave en niños.*

Palabras clave: Virus respiratorios, metapneumovirus humano, infección respiratoria aguda baja severa, falla respiratoria, ventilación mecánica.

* Broncopulmonar.

** Unidad Paciente Crítico Pediátrico, Clínica Santa María.

*** Microbiólogo.

**** Becada de Pediatría, Universidad de Los Andes.

***** Kinesiólogo.
Unidad de Paciente Crítico Pediátrico, Clínica Santa María.

Introducción

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son una causa importante de morbilidad y mortalidad en los niños en todo el mundo^{1,2,4,9,10-12}. La mayoría son causadas por diversos virus respiratorios. Entre estos destacan: virus respiratorio sincicial (VRS), virus influenza A y B, virus parainfluenza (PI) y adenovirus (ADV)^{2,4,8,9-11}. Sin embargo, en un porcentaje no despreciable de los casos no se logra identificar su etiología^{2,4,8,9,17}.

El metapneumovirus humano (hMPV) fue descrito por primera vez el año 2001 en Holanda por Van den Hoogen^{1,13}. Este es un virus RNA, pertenece a la familia *Paramyxoviridae*, subfamilia *Pneumoviridae* y género *Metapneumovirus*. Se han identificado dos grupos genéticos A y B que se subdividen en los subgrupos 1 y 2. El subgrupo A2 en A2a y A2b^{1,7,13}. Los estudios de seroprevalencia permiten sostener que hMPV ha causado enfermedad en el hombre desde varias décadas^{1-4,7,13,16,17}. En los últimos años hMPV ha sido identificado en pacientes con enfermedades respiratorias en diversos países y con incidencias variables^{1-4,7,9-12,14,16}. Su infección ha sido asociada con un espectro de manifestaciones clínicas y severidad de estas: IRA altas y bajas incluidas bronquiolitis y neumonía^{1-4,6,7,9,11,17}. Se describe para hMPV un patrón similar al del VRS con una distribución estacional y cuadros clínicos semejantes^{1-4,6,10,16} y aunque hMPV ha sido detectado en pacientes de todas las edades, son los niños pequeños los más susceptibles^{3,4,10,11}.

Objetivos

Evaluar la tasa de circulación del hMPV, establecer su rol en la etiología de la IRA baja grave (IRAb) en niños y describir los hallazgos clínico-epidemiológicos en comparación con los del VRS.

Método

Diseño del estudio

Estudio prospectivo realizado durante dos años consecutivos entre el 31 de mayo de 2005 al 31 de mayo de 2007 en la Unidad de Paciente Crítico Pediátrico de la Clínica Santa María (UPCPCSM).

Población estudiada

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes entre 2 semanas y 15 años de vida, inmunocompetentes, hospitalizados por una IRAb grave. Al momento del ingreso a la UPCPCSM

y en forma sistemática fueron registradas las características clínico-demográficas. Realizándose un examen físico completo. Se obtuvieron dos muestras de secreciones respiratorias por aspirado nasofaríngeo usando un catéter estéril. Una de estas muestras fue utilizada para la detección de los siguientes virus: VRS, ADV, PI 1,2 y 3 y virus Influenza y la otra muestra para la búsqueda de hMPV. Se solicitaron además: radiografía de tórax, hemocultivos, hemograma, VHS, proteína C reactiva (PCR) y serología para *Mycoplasma* dentro de las primeras 48 h de ingreso del paciente a la UPCPCSM. Durante la hospitalización el uso de broncodilatadores, corticoesteroides, antibióticos, fluidos endovenosos, kinesiterapia respiratoria e indicación de ventilación asistida fue según criterio de necesidad determinado por el médico tratante.

Fue solicitado a los padres al momento del ingreso del paciente firmar un consentimiento informado.

Para el análisis estadístico se empleó SPSS 12.0. Se realizó la prueba t de student para variables cuantitativas independientes y se utilizó $p < 0,05$ para considerar la significancia estadística.

Definiciones

Bronquiolitis: Primer episodio agudo de tos y obstrucción de la vía aérea, manifestada por: taquipnea, retracción, sibilancias e hiperinsuflación sin consolidación en la radiografía (Rx) de tórax. **Síndrome bronquial obstructivo recurrente (SBOR):** Taquipnea y sibilancias por obstrucción de la vía aérea con episodios similares diagnosticados previamente. Para **neumonía** se exigió la demostración de infiltrados y/o consolidación en la Rx de tórax.

Identificación de la infección viral: Para la detección antigénica de VRS, ADV, influenza A y B y PI 1, 2 y 3 por inmunofluorescencia directa (IFD) se emplearon anticuerpos monoclonales (Kit Respiratory Virus Panel PathoDx, Lenexa, KS, USA). El estudio de hMPV fue por reacción de polimerasa en cadena previa transcripción reversa (RPC-TR). Las muestras fueron transportadas a 4 °C al Laboratorio de Infectología y Virología molecular de la Universidad Católica de Chile, donde fueron procesadas. Para el análisis de RPC-TR, la extracción de ARN se realizó con los reactivos High Pure Nucleic Acid (Roche Diagnostic Molecular Biochemicals, Mannheim, Germany) siguiendo las instrucciones de los fabricantes. El procedimiento se realizó según Caracciolo et al⁷.

Resultados

Evidencia de infección viral fue demostrada en 122 (53%) de los 229 pacientes reclutados. Uno o más virus respiratorios fueron aislados en 137 oportunidades (Tabla 1). VRS fue el más frecuente. En 24 (19,6%) de los 122 pacientes con infección viral se confirmó hMPV.

Tabla 1. Etiología viral IRAb en niños hospitalizados

Virus	n	%
Virus respiratorio sincicial	88	64,3
Metapneumovirus	24	17,5
Parainfluenza:	11	8,0
- Tipo 1	2	
- Tipo 2	2	
- Tipo 3	7	
Adenovirus	9	6,5
Influenza	5	3,7
Total	137	100

Los otros virus estudiados se aislaron globalmente sólo en 25 pacientes (20,5%) y la coinfección viral fue confirmada en 15 pacientes (12%). Los casos de infección por hMPV se presentaron entre los meses de abril a diciembre y con similar número de casos para cada año estudiado (Figura 1). El promedio de edad de los pacientes fue 19,1 meses (Tabla 2). La proporción niños/niñas fue 2:1. Tos, fiebre y dificultad respiratoria motivaron la consulta en la mayoría. Los elementos radiológicos más constantes fueron infiltrado intersticial e hiperinsuflación (menos frecuente atelectasias y condensación). Comorbilidad: SBOR 8 pacientes y 6 nacieron prematuros. El principal diagnóstico de egreso fue neumonía. Dieciséis pacientes recibieron tratamiento con corticoesteroides y 11 recibieron antibióticos. Diez pacientes (42%) presentaron una insuficiencia respiratoria grave (Tabla 3). Se trataron con ventilación mecánica invasiva (VMI) 6 pacientes (3 requirieron además ventilación alta frecuencia oscilatoria: VAFO) y ventilación mecánica no invasiva (VMNI) los otros 4. Ningún paciente falleció. La duración promedio de la hospitalización en la UPCPCSM fue 7,7 días (mediana 12 días). En la mitad de los

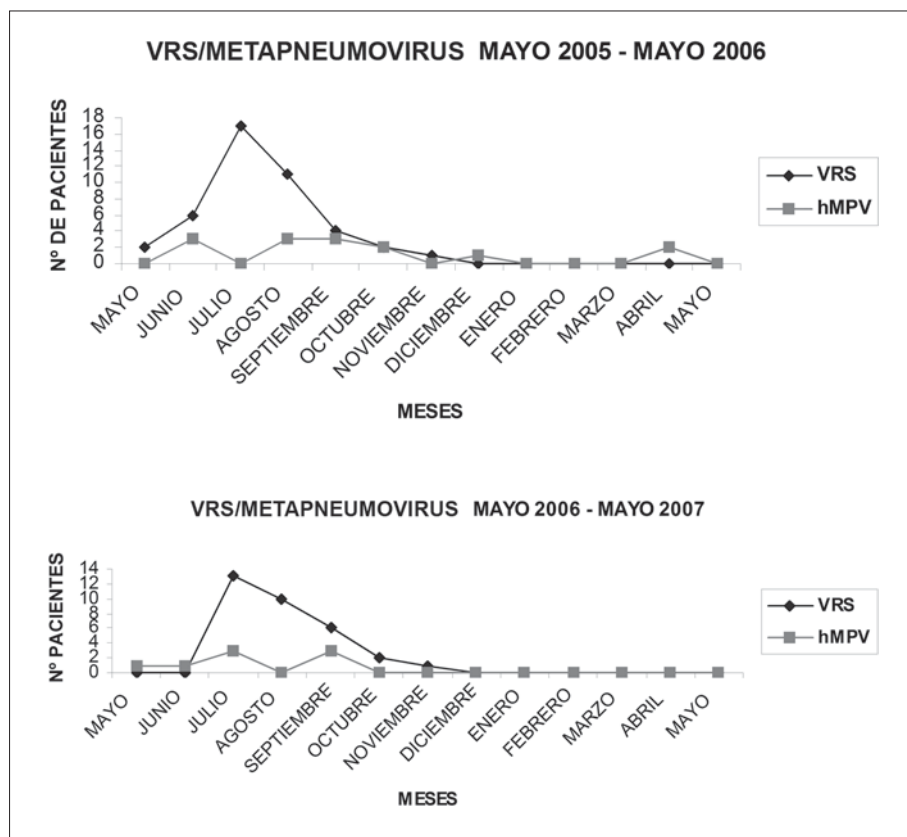


Figura 1. Estacionalidad de la infección por VRS-hMPV.

Tabla 2. Características clínicas asociadas a la infección por hMPV (n = 24)

Edad promedio (meses)	19,1 (18 días-57,6 meses)	
> 12 meses	14 pacientes (58%)	
Hombres (%)	16 pacientes (67%)	
	n	%
Hallazgos radiográficos		
- Infiltrado intersticial	24	100
- Hiperinsuflación	14	58,3
- Atelectasia	6	25
- Condensación	5	20,8
Antecedentes		
- SBOR	8	33,3
- Prematurez	6	25
- DBP	3	12,5
- S. Down	1	4,2
Diagnóstico		
- Neumonía	15	62,5
- Bronquiolitis	4	16,7
- SBOR	4	16,7
- Laringitis	1	4,1
Tratamiento		
- Corticosteroides	16	66,7
- Antibióticos	11	45,8
- VMI	6	25
- VMNI	7	29,2
- DVA	4	16,7
Promedio de días:		
- VMI	6	
- VMNI	3,6	

VMI: Ventilación mecánica invasiva. VMNI: Ventilación mecánica no invasiva. DVA: Drogas vasoactivas. DBP: Displasia broncopulmonar. SBOR: Síndrome bronquial obstructivo recurrente.

Tabla 3. Pacientes con infección respiratoria por hMPV e Insuficiencia Respiratoria grave

Paciente n (género)	Edad (meses)	Comorbilidad	Diagnóstico egreso	Etiología	Ventilación Mecánica (VM)	Duración VM (días)	DVA	PCR (mg/dl)
1 (F)	13	Sd. Down Varicela (8º día)	Neumonía	hMPV	VMI/VAFO	5/2	(+)	148
2 (M)	10	PT + SBOR	Neumonía + SBO	hMPV + ADV	VMI/ VAFO	12/1	(+)	168
3 (M)	19	SBOR	Neumonía + SBO	hMPV	VMI	4		
4 (M)	1	(-)	Neumonía	hMPV	VMI/VAFO	10/7	(+)	187
5 (F)	49	(-)	Neumonía	hMPV + VRS	VMI	2	(+)	316
6 (F)	21	PT gemelar	Neumonía+SBO	hMPV	VMI	3		
7 (M)	8	SBOR	SBO	hMPV	VMNI	3		68
8 (F)	41	PT + DBP	SBO Atelectasias	hMPV	VMNI	3		3
9 (M)	47	(-)	Bronquiolitis	hMPV	VMNI	5		23
10 (M)	58	SBOR	Neumonía + SBO	hMPV	VMNI	2		17

PT: Prematurez. SBO: Síndrome bronquial obstructivo. DBP: Displasia broncopulmonar. VAFO: Ventilación de alta frecuencia oscilatoria. PCR: Proteína C reactiva (VN: 0-10 mg/dl). SBOR: Síndrome bronquial obstructivo recurrente.

casos, hMPVv fue aislado asociado a otro virus respiratorio. La co-infección fue con VRS en 8 pacientes, con ADV en 3 y con PI en uno y no significó una evolución más grave de la enfermedad (Tabla 4). Las características clínicas y la evolución de la infección por hMPV fue semejante a la por VRS (Tabla 5).

Discusión

Los resultados de nuestro estudio aportan evidencia sobre la importancia de hMPV como agente etiológico de las IRAb grave en niños. Durante los dos años del estudio, hMPV causó el 10,6% del total de las IRAb de los niños que ingresaron a la UPCPCSM y el 19,7% de las infecciones en las que un virus respiratorio fue demostrado. De esta forma, la infección por hMPV fue menos frecuente que la por VRS pero más frecuente que la causada por los otros virus estudiados. La mayoría de los estudios publicados que incluyen niños hospitalizados por una IRAb^{3,4,6,7,9-15}, investigan el hMPV sólo en los pacientes en quienes no son detectados los otros virus respiratorios o no incluyen a niños de todas las edades o buscan hMPV solamente durante algunos meses del año o bien son retrospectivos por lo que la incidencia reportada fluctúa entre 4 y 17%^{2-4,12,16,17} y posiblemente no

Tabla 4. Evolución IRAb por hMPV

Variables	hMPV	hMPV + otro virus
Edad (meses)	20,2	18
Días de hospitalización	7,8	7,7
Días de VMI	5,5	7
Días de VMNI	3,2	4,5
Días con DVA	4	1

VMI: Ventilación mecánica invasiva. VMNI: Ventilación mecánica no invasiva. DVA: Drogas vasoactivas. Cada cifra representa el promedio.

sea la real. El diseño de este estudio permitió incluir niños sin restricción por edad e investigar hMPV en las muestras de secreciones de todos los pacientes enrolados. Además se desarrolló durante dos años consecutivos para evitar modificaciones en los resultados debido a la posible ocurrencia de un brote epidémico de algún agente en particular. Por lo anterior nuestros resultados entregan una mejor estimación de la frecuencia de la infección por hMPV y de su importancia relativa respecto de los otros virus

en la etiología de la IRAb grave en niños. La alta frecuencia de hMPV demostrada, nos permite recomendar su inclusión en la investigación etiológica rutinaria en los niños que se hospitalizan por una IRAb grave ya que su rol como agente etiológico en estos casos fue más significativo que el de los otros virus estudiados.

Observaciones previas señalan que: la IRAb por hMPV ocurre de preferencia durante el primer año de vida^{3,6,7,11} y en la mayoría de los casos asociado con Bronquiolitis o con episodios de sibilancias recurrentes (SBOR) clínicamente indistinguibles de los causados por VRS^{3,6}. Posiblemente esta sea la cohorte más grande publicada de pacientes pediátricos hospitalizados por IRAb grave por hMPV.

De esta, se destacan los siguientes aspectos: respecto de los otros virus, hMPV ocupó el segundo lugar en frecuencia, afectó principalmente a niños mayores de 1 año (58%), el diagnóstico más frecuente fue neumonía con o sin sibilancias asociadas e infiltrados, atelectasias y consolidación en la Rx de tórax. La evolución fue más grave en los pacientes con co-morbilidad. El 46% de los pacientes recibió tratamiento empírico con antibióticos. Justificarían

Tabla 5. Comparación de las características clínicas de la infección por VRS versus hMPV

Etiología viral	Virus Respiratorio Sincicial (n = 77)		Metapneumovirus (n = 24)	
Edad (meses) (rango)	12,9 (0,23 – 99,3)		19,1 (0,66 – 57,6)	
Distribución por sexo (%)	%		%	
- Masculino	55		67	
- Femenino	45		33	
Promedio días de hospitalización	9,4		7,7	
Diagnóstico egreso	n	%	n	%
- Neumonía	41	53,2	15	62,5
- Bronquiolitis	32	41,6	4	16,7
- SBOR	3	3,9	4	16,7
- Laringitis	1	1,3	1	4,1
Antecedentes mórbidos	n	%	n	%
- Hospitalización antes	20	26	12	50
- SBO	19	25	8	33,3
- Cardiopatía	3	3,9	0	0
- DBP	2	2,6	3	12,5
Tratamiento	n	%	n	%
- VMNI	27	35	7	29
- VMI	23	29,8	6	25
Promedio de días				
- VMNI	3,2		3,6	
- VMI	7,3		6	

SBOR: Síndrome bronquial obstructivo recurrente. DBP: Displasia broncopulmonar. VMI: Ventilación mecánica invasiva. VMNI: Ventilación mecánica no invasiva.

esta indicación, la evolución grave del paciente, la progresión de los infiltrados o consolidación en las Rx, elevación de la PCR, identificación etiológica negativa por IFD para VRS, PI, Influenza y ADV y también la falta de un método confiable y rápido para identificar hMPV. La sensibilidad de las técnicas de PCR para detectar virus RNA es mucho más alta, sin embargo, limitan el uso rutinario en la práctica clínica el costo y la duración del examen (demora en el resultado). Publicaciones anteriores señalan que la infección por hMPV determina enfermedades de curso menos grave que las causadas por VRS³⁻⁵, sin embargo, nuestros hallazgos confirman que hMPV puede también ser el responsable de IRAb grave en niños. Diez (42%) pacientes recibieron tratamiento con ventilación asistida (VMI, VAFO y/o VMNI) por una insuficiencia respiratoria grave. La coinfección entre hMPV y otros virus respiratorios también ha sido señalado que es una situación poco frecuente^{5,15}. Contrariamente, nuestros resultados demostraron una alta tasa de co-infección entre hMPV y VRS principalmente, esto posiblemente determinado por la sobreposición en la distribución estacional entre hMPV y VRS y también debido a que se investigó hMPV en todos los pacientes incluidos en el estudio. El papel de hMPV como co-patógeno concomitante no está completamente establecido. Mientras Semple et al¹⁴ y otros autores^{10,16}, demuestran para la coinfección entre hMPV y VRS un riesgo significativamente mayor de evolución grave con ingreso de los pacientes a UCI para ventilación asistida, Caracciolo y col⁷, señalan la ocurrencia de un riesgo más alto de desarrollo de neumonía pero sin diferencia en la duración de la hospitalización y de la oxigenoterapia. Otros definitivamente^{3,6}, no demuestran mayor severidad de la enfermedad para esta asociación. En la mitad de nuestros pacientes, hMPV fue aislado junto a otro virus respiratorio. Esta coinfección, no significó una evolución más grave del paciente en términos de duración de la hospitalización o de la necesidad y duración de la ventilación asistida. Los factores que determinan la severidad de la enfermedad por hMPV y por otros virus no están completamente aclarados^{3,16}. La confirmación del papel de la co-infección viral requiere de estudios longitudinales que comparen la severidad de la enfermedad con la carga viral y los subtipos de los diferentes virus respiratorios.

En **conclusión**, los resultados de este estudio entregan evidencia sobre la importancia de hMPV como patógeno asociado a la IRAb grave en niños. La presentación clínica, evolución grave

y factores de riesgos son semejantes a los del VRS. Por definir el rol de hMPV en pacientes inmunocomprometidos, adultos, en exacerbación de asma, la relación o no con episodios de sibilancias recurrentes en niños y las medidas de aislamiento y control de la infección nosocomial.

Bibliografía

- 1.- VAN DEN HOOGEN B C, DE JONG J C, GROEN J, KUIKEN T, DE GROOT R, FOUCHIER R A, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7: 719-24.
- 2.- LOZANO J, YÁNEZ L, LAPADULA M, LAFOURCADE M, BURGOS F, HERRADA L, et al. Infecciones respiratorias agudas bajas en niños: estudio etiológico prospectivo. *Rev Chil Enf Respir* 2008; 24: 107-12.
- 3.- GARCÍA M, CALVO C, MARTÍN F, PÉREZ P, ACOSTA B, CASAS I. Human metapneumovirus infections in hospitalised infants in Spain. *Arch Dis Child* 2006; 91: 290-95.
- 4.- WOLF D, GREENBERG D, KALKSTEIN D, SHEMER Y, GIVON-LAVI N, SALEH N, et al. Comparison of Human Metapneumovirus, Respiratory Syncytial virus and Influenza virus lower respiratory tract infections in hospitalized young children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 320-4.
- 5.- VAN WOENSEL J, BOS A, LUTTER R., ROSSEN J. Y SCHUURMAN R. Absence of Human Metapneumovirus co-infection in cases of severe respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 872-4.
- 6.- WILKESMANN A, SCHILDGEN O, EIS-HÜBINGER A, GEIKOWSKI T, GLATZEL T, LENTZE M, et al. Human metapneumovirus infections cause similar symptoms and clinical severity as respiratory syncytial virus infection. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 467-75.
- 7.- CARACCILO S, MININI C, COLOMBRITA D, ROSSI D, MIGLIETTI N, VETTORE E, et al. Human Metapneumovirus infection in young children hospitalized with acute respiratory tract disease virologic and clinical features. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 406-12.
- 8.- BOSIS S, ESPOSITO H, NIESTERS H, ZUCCOTTI G, MARSEGLIA G, LANARI M, et al. Role of respiratory pathogens in infants hospitalized for a first episode of wheezing and their impact in recurrences. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 677-84.
- 9.- PRADO M, PERRET C, MONTECINOS L, VELOZ A, LE CORRE P, HABASH L, et al. Metapneumovirus humano como causa de hospitalización en niños bajo 3 años de edad. Con infección respiratoria aguda, du-

- rante el año 2004. *Rev Chil Infect* 2007; 24: 19-26.
- 10.- FOULONGNE V, GUYON G, RODIÈRE M, SEGONDY M. Human Metapneumovirus infection in young children hospitalized with respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 354-9.
 - 11.- WILLIAMS J, HARRIS P, TOLLEFSON S, HALBURNT-RUSH L, PINGSTERHAUS J, EDWARDS K, et al. Human Metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004; 350: 443-50.
 - 12.- ESPER F, BOUCHER D, WEIBEL C, MARTINELLO R, KAHN J. Human Metapneumovirus Infection in the United States: Clinical manifestations associated with a newly emerging respiratory infection in children. *Pediatrics* 2003; 111: 1407-10.
 - 13.- VAN DEN HOOGEN B, VAN DOORNUM G, FOCKENS J, CORNELISSEN J, BEYER W, DE GROOT R, et al. Prevalence and clinical symptoms of Human Metapneumovirus infection in hospitalized patients. *J Infect Dis* 2003; 188: 1571-7.
 - 14.- SEMPLE M, COWELL A, DOVE W, GREENSILL J, MCNAMARA P, HALFHIDE P, et al. Dual infection of infants by Human Metapneumovirus and Human Respiratory Syncytial Virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis* 2005; 191: 382-6.
 - 15.- LUCHSINGER V, ESCOBAR C, AVENDAÑO L F. Detección de metapneumovirus humano en niños hospitalizados por una infección respiratoria aguda baja en Santiago, Chile. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1059-64.
 - 16.- GREENSILL J, MCNAMARA P, DOVE W, FLANAGAN B, SMYTH R, HART A. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 372-5.
 - 17.- CANDUCCI F, DEBIAGGI M, SAMPAOLO M, MARINOZZI M, BERRE S, TERULLA C, et al. Two year prospective study of single infections and co-infections by respiratory syncytial virus and viruses identified recently in infants with acute respiratory disease. *J Med Virol* 2008; 80: 716-23.
 - 18.- LAHAM F, ISRAELE V, CASELLAS J, GARCÍA A, LAC PRUGENT C, HOFFMAN S, et al. Differential production of inflammatory cytokines in primary infection with Human Metapneumovirus and with other common respiratory viruses of infancy. *J Infect Dis* 2004; 189: 2047-56.

Correspondencia a:
Dr. Jaime Lozano C.
Avda. Santa María 0410 Providencia. Santiago
Fono: 4612240-41. Fax: 4612237
E-mail: jlozano@csm.cl