Características clínicas y epidemiológicas de la infección por virus parainfluenza en niños hospitalizados

Luis E. Vega-Briceño, Dahiana Pulgar B., Marcela Potin S., Marcela Ferres G. e Ignacio Sánchez D.

Clinical and epidemiological manifestations of parainfluenza infection in hospitalized children

Background: Human parainfluenza viruses (hPIV) are a common cause of respiratory illness of children but published data on clinical characteristics of hPIV infection in South America is scarce. **Objective:** To review the clinical presentation and epidemiological features of hPIV in a series of hospitalized children in Chile. **Patients and Methods:** Retrospective review of clinical charts from all pediatric admissions with a diagnosis of respiratory disease (between January 2001 to December 2004) at the Catholic University Hospital, Santiago, Chile. Nasopharyngeal secretions were tested for hPIV in children admitted with suspected respiratory viral infections. Results: A total of 3,043 respiratory admissions were recorded during the study period; 64 children (2.1%) were hPIV positive. Average age was 13 months (range: 1m to 12y) and 77% were younger than 2 years. HPIV-2 was the most common type identified (47%). A seasonal trend was noted for serotypes hPIV-2 and 3. Acute wheezing (40%) and pneumonia (30%) were the most common clinical diagnosis in hPIV positive children and 17% hPIV positive children (44% for hPIV-1) were associated with laryngitis. All hPIV positive bronchiolitis were due to serotypes hPIV-2 and 3. **Conclusion:** hPIV can cause respiratory disease requiring hospitalization; serotypes hPIV-2 and 3 displayed a seasonal trend. Although hPIV is an uncommon cause of severe respiratory infection requiring hospitalization in children, it should be considered in the differential diagnosis of laryngitis, bronchiolitis and pneumonia, especially in younger children.

Key words: parainfluenza virus, children, hospitalized, epidemiology.

Palabras claves: virus parainfluenza, niños, hospitalizados, epidemiología.

Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Departamento de Pediatría (LV-B, MPS, ISD)
Centro de Investigaciones Médicas (MFG)
Escuela de Medicina (DPB)

Recibido: 25 abril 2007

Aceptado: 27 julio 2007

Correspondencia a:

Luis E. Vega-Briceño
levega@puc.cl

Introducción

Los virus parainfluenza del ser humano (VPIh) son agentes importantes de infección del tracto respiratorio alto y bajo en niños y adultos¹⁻⁴. Luego de su identificación en 1959, han sido establecidos como causa frecuente de enfermedad respiratoria en niños bajo dos años de edad, manifestándose como síndromes respiratorios altos leves (caracterizados por coriza, tos y fiebre), o cuadros de mayor gravedad como *croup*, bronquiolitis, traqueobronquitis y neumonía^{2,5}. Se reconoce que en sujetos con condiciones crónicas de base, como inmunocomprometidos o post-trasplantes, las infecciones por VPIh pueden ser graves y eventualmente mortales^{1,6}.

Los VPIh son virus ARN de hebra simple, polaridad negativa, que pertenecen a la familia *Paramixoviridae* al igual que el virus respiratorio sincicial (VRS) y el metapneumovirus⁷. Contienen aproximadamente 15.000 nucleótidos y, en la actualidad, se han descrito cinco

tipos de VPIh en la literatura científica, constituyendo los serotipos 1, 2 y 3 los más importantes desde el punto de vista médico⁷⁻⁹. Las manifestaciones clínicas dependen específicamente del serotipo de VPIh; sin embargo, también es importante la edad del paciente, el estado inmune y el momento epidemiológico del año^{2,7,10,11}.

Los serotipos 1 y 2 se presentan con más frecuencia en verano y primavera en el hemisferio norte, infectando preferentemente a niños pre-escolares, a diferencia del serotipo 3 que infecta a pacientes de todas las edades, sin preferencias^{2,5}. La desnutrición, vacunación, déficit de vitamina A, falta de lactancia materna y exposición a humo de tabaco, son factores que favorecen la infección^{12,13}. Muchos reportes describen el perfil epidemiológico de diversos virus en nuestro medio¹⁴⁻²¹, principalmente VRS^{19,20}, FLU^{17,20,21} y ADV¹⁹, así como el impacto de la contaminación y el frío en relación con su circulación²⁰; lamentablemente, existe

poca información publicada en Sudamérica que describa el perfil clínico-epidemiológico específico de VPIh en niños^{12,18}; la mayoría de las publicaciones provienen del hemisferio norte o del Asia²²⁻²⁴.

El objetivo de este trabajo es describir el perfil clínico y epidemiológico específico de los pacientes hospitalizados por infección respiratoria por VPIh, en el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica (HCPUC) durante el período enero de 2001 a diciembre de 2004.

Pacientes y Métodos

Se identificaron todas las hospitalizaciones por alguna condición respiratoria asociada a infección por VPIh en el Servicio de Pediatría del HCPUC, durante un período de 48 meses. Para este estudio, se incluyeron sólo aquellos niños con confirmación virológica efectuada mediante técnicas de IFD en muestras de secreción nasofaríngea obtenidas con técnica de hisopado. Se consignaron las condiciones crónicas de base, síntomas y signos respiratorios al ingreso, evolución clínica, así como las complicaciones. Se registraron los exámenes de laboratorio solicitados, las razones de cada solicitud y el cambio en el tratamiento, luego de conocido el resultado. Para la técnica de detección de antígenos de VPIh se utilizaron anticuerpos monoclonales para VPIh serotipo 1, 2 y 3 (PathoDx, DPC, Los Angeles, CA 90045), los que se agregaron sobre las células fijadas con acetona. El diagnóstico de positividad correspondió a la visualización de, al menos, una célula con gránulos fluorescentes verde manzana de ubicación citoplasmática. Todas las muestras fueron también evaluadas para VRS, influenza A, B y adenovirus.

Definiciones. *Probable neumonía bacteriana:* pacientes con fiebre y crepitaciones pulmonares, que tuvieron alteración en el hemograma (leucocitosis $> 15.000/\text{mm}^3$) asociada a PCR elevada (> 2 veces el valor normal) o un ascenso (> 2 veces) respecto del valor de ingreso. *Hipoxemia:* saturación arterial de oxígeno menor o igual 92%. *Condición crónica de base:* presencia de prematuridad, enfermedad neurológica o muscular, genopatía, bronquiolititis obliterante, daño pulmonar crónico o cardiopatía. *Sibilancias asociadas a virus:* cuadro respiratorio bajo gatillado por una infección viral con presencia de sibilancias (incluye asma, bronquiolititis, bronquitis, traqueobronquitis). *Sibilancias recurrentes:* presencia de ≥ 3 episodios de sibilancias confirmadas por médico. *Niño sano:* aquel sin ninguna de las condiciones antes mencionadas. *Complicación:* deterioro en la condición clínica, aso-

ciado a, por lo menos, uno de los siguientes criterios: incremento en los requerimientos de oxígeno ($> 50\%$ del basal), mayor signología obstructiva (estridor en reposo, sibilancias audibles), aumento de fiebre $\geq 39^\circ\text{C}$ y/o cambios en el hemograma y la PCR, según la descripción antes mencionada.

Se consideró criterio de alta a: temperatura axilar $< 37,5^\circ\text{C}$ (al menos 24 horas), buena tolerancia oral (100% de su requerimiento) y ausencia de hipoxemia al menos 24 horas.

Análisis estadístico. Se empleó el paquete estadístico SPSS para Windows; considerando los promedios expresados como media con su desviación estándar (DE) para las variables de distribución normal continuas y las medianas para aquellas de distribución no normal. Se empleó la prueba *t student* o Mann-Whitney para establecer diferencias, considerando estadísticamente significativas aquellas con $p < 0,05$.

Resultados

Epidemiología. Durante el período seleccionado ingresaron al Servicio de Pediatría por alguna condición respiratoria 3.043 niños (77% bajo 2 años de edad). En 1.585 (52%) se solicitó IFD para virus respiratorios (según el criterio del médico de sala), resultando 913 (58%) de las muestras positivas: VRS 720 (79%), virus FLU 107 (12%) y VPIh 64 (7%). Los VPIh identificados representaron 2% de las hospitalizaciones por causas respiratorias. La distribución de los serotipos de VPIh 1, 2 y 3 fue: 11 (17%), 30 (47%) y 23 (36%), respectivamente. Se encontró co-infección respiratoria con VRS en cuatro pacientes. La Figura 1 muestra la distribución mensual de todos los VPIh identificados, según sus respectivos serotipos. Sesenta por ciento de las hospitalizaciones por VPIh ocurrieron entre mayo y julio, siendo esto más evidente durante el año 2003. Cuarenta y cinco por ciento de todas las hospitalizaciones ocurrieron en invierno. La Figura 2 muestra el perfil epidemiológico global de cada serotipo de VPIh identificado, según la estación del año. El serotipo 1 produjo brotes preferentemente en otoño (64%), el serotipo 2 en otoño-invierno (70%) y el serotipo 3 en invierno (65%), siendo estas diferencias significativas ($p < 0,05$). El serotipo 3 fue prevalente durante los años 2001 y 2002, mientras que el serotipo 2 resultó ser el VPIh más frecuente durante los años 2003 (40%) y 2004 (81%).

Manifestaciones clínicas. La edad promedio de los niños hospitalizados fue de 13 meses (rango: 1 mes-12 años) siendo 44% < 12 meses (Figura 3) y 40 fueron

hombres. Se encontró una clara asociación entre la edad del paciente y el serotipo identificado ($p < 0,05$) siendo los serotipos 2 y 3 los más frecuentes en los niños bajo 12 y 24 meses de edad (82 y 80%, respectivamente) (Figura 4). Se obtuvieron antecedentes clínicos completos de 52 (82%) niños, a partir de sus fichas clínicas de hospitalización. En 8 (17%) existió algún grado de desnutrición y 17 (33%) tenían antecedente de prematuridad. Treinta y ocho (73%) registraban al menos una hospitalización previa por causa respiratoria, 17 (33%) tenían alguna condición crónica, dentro de las que destacaban: enfermedades genéticas-metabólicas ($n: 8$), bronquiolitis obliterante ($n: 6$), cardiopatías congénitas ($n: 5$, una cianótica), enfermedad neurológica ($n: 5$) y enfermedad muscular ($n: 4$). Nueve niños presentaron al menos dos condiciones crónicas simultáneas. Treinta y cinco (67%) niños tenían antecedentes respiratorios: 26 sibilancias recurrentes y nueve al menos una neumonía. Treinta por ciento de los niños estuvo en contacto con un familiar con síntomas respiratorios previo a la hospitalización.

Los principales motivos de consulta al Servicio de Urgencia (SU) fueron fiebre y dificultad respiratoria (80%), con síntomas respiratorios de 3,2 días de duración (rango: 0,5-21 días), siendo los más frecuentes: fiebre (75%), dificultad respiratoria (63%) y tos (60%). El examen físico en el SU reveló: fiebre (81%), polipnea (80%), hipoxemia (77%), taquicardia (76%), retracción subcostal (58%), crepitaciones (48%), sibilancias (46%) y estridor inspiratorio (27%). La hospitalización tuvo una duración promedio de $4,8 \pm 4,5$ días (rango: 1-28 días) en la población general; mientras que bajo los 6 meses de edad fue de $3,2 \pm 1,9$ días (rango: 1-7 días), diferencia estadísticamente no significativa.

Los diagnósticos clínicos al egreso fueron: 21 (40%)

Figura 1. Distribución mensual de la infección por VPIh entre enero 2001 y julio 2004, según serotipos.

Figura 2. Distribución estacional de la infección por VPIh durante el período enero 2001 a diciembre 2004, según serotipos.

Figura 3. Distribución etaria de 64 niños con infección por VPIh.

Figura 4. Distribución etaria de 64 niños con infección por VPIh, según serotipos.

sibilancias asociadas a virus, 16 (30%) neumonía, nueve laringitis o laringotraqueobronquitis y seis síndrome febril. En 50% de las neumonías por VPIh se identificó el serotipo 3; por otra parte, 45% de los VPIh-1 estuvo asociado a neumonía. En 90% de los niños con sibilancias asociadas a virus se detectó VPIh 2 y 3 mientras que en 83% de los niños con síndrome febril se identificó VPIh 2. Se encontró VPIh-1 en 44% de los cuadros de *croup*. Los niños sin condiciones crónicas de base presentaron, principalmente, *croup* o sibilancias asociadas a virus (85%) mientras que los sujetos con condiciones crónicas de base, principalmente neumonía (80%), lo que resultó estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

Laboratorio. Se realizaron hemograma y/o PCR en 33 pacientes al momento de la hospitalización, destacando un recuento de leucocitos promedio, al ingreso, de $11.973 \pm 6.250/\text{mm}^3$ (rango 4.900-30.500). Ocho niños presentaron leucocitosis ($> 15.000/\text{mm}^3$) y no se pesquisó ningún caso de leucocitopenia. La PCR promedio fue $3,9 \pm 3,4 \text{ mg/L}$ (rango: 1-16), en 10 casos fue $> 4 \text{ mg/L}$ (valor normal: $< 1 \text{ mg/L}$). Se evidenciaron cambios en estos exámenes durante la hospitalización en 25 casos (leucocitosis) asociado a aumento de la PCR ≥ 2 veces en siete de estos pacientes; en 24 de ellos se consideró que el cuadro clínico correspondía a neumonía probablemente bacteriana.

Tratamiento. Cuarenta niños (77%) recibieron oxigenoterapia durante la hospitalización. El aporte de oxígeno fue necesario durante dos días en promedio (rango: 12 horas-14 días). Se administró nebulizaciones con adrenalina en 39 (76%) pacientes. Veinticuatro niños recibieron antimicrobianos durante la hospitalización por deterioro clínico y sospecha de neumonía bacteriana (14), leucocitosis $\geq 17.500/\text{mm}^3$ (4), fiebre mayor de tres días (4) y aumento de los requerimientos de oxígeno a $\text{FiO}_2 > 50\%$ (2). Se observaron complicaciones en nueve pacientes, principalmente, asociadas al aumento de síntomas obstructivos (6). Se registraron tres ingresos a UCI pediátrica por incremento de los requerimientos de oxígeno y deterioro del estado general, con necesidad de ventilación mecánica invasora en uno, máscara con BiPAP en el segundo y flujo alto de oxígeno ($\text{FiO}_2 > 80\%$) en el tercero. No hubo pacientes inmunocomprometidos ni se registraron muertes en esta serie.

Discusión

A pesar que VPIh es considerado un agente infeccioso frecuente en la edad pediátrica, escasea la información publicada en torno a los aspectos clínicos o

epidemiológicos específicos que caractericen a estos virus en nuestro medio o Sudamérica. A pesar de ser éste un estudio retrospectivo y aunque sólo 52% de los pacientes hospitalizados en el Servicio de Pediatría del HCPUC tenían algún estudio etiológico viral, esta serie representa el primer reporte clínico y epidemiológico publicado en Chile que revela el perfil clínico-epidemiológico específico de los niños hospitalizados por infección con VPIh.

Durante el período de estudio, VPIh representó la tercera etiología responsable de hospitalización por cuadro respiratorio con diagnóstico virológico, de manera similar a otros estudios nacionales^{17,19}. VPIh representó la décima parte de las hospitalizaciones producidas por VRS en el mismo período (información no presentada); sin embargo, la descripción del espectro de manifestaciones respiratorias producidas por VPIh es importante, dado que constituyen agentes que circulan todos los años en épocas frías en Chile^{17,19,20}. VPIh apareció desde la semana epidemiológica número 10, extendiéndose hasta la semana 50, alcanzando un nivel máximo entre las semanas 20 y 30, período en el cual se concentró el 52% de los casos pediátricos hospitalizados. Mientras los serotipos 1 y 2 aparecieron alrededor de la semana 10, el serotipo 3 hizo su aparición alrededor de la semana 20, coincidiendo con el mayor número de hospitalizaciones. Se ha descrito que VPIh serotipo 3 produce brotes epidémicos en invierno y que afecta en forma grave a pacientes inmunocomprometidos^{22,23}.

En esta serie, la mayoría de niños correspondió a pacientes bajo 24 meses de edad, en los que predominó VPIh del serotipo 3, en forma similar a lo reportado por algunos autores^{2,17,22} y diferente de otros^{1,5}. El grupo de niños sobre dos años de edad concentró el 77% de los VPIh serotipo 2. La distribución de edad de esta serie fue similar a lo publicado previamente²². Al menos 50% de todos los niños se infectan el primer año de vida con el VPIh serotipo 3, mientras que entre los doce meses y cuatro años los VPIh 1 y 2 están asociados, frecuentemente, con traqueobronquitis o faringitis².

Nuestros hallazgos confirman que la infección por VPIh puede causar síndromes clínicos similares a los producidos por otros virus (VRS, FLU, ADV) sin existir formas características o patognomónicas de infección^{18,21}. Si bien VRS es el virus más frecuentemente identificado en diversas publicaciones nacionales o extranjeras, muchos de los síntomas respiratorios que se le describen son inespecíficos. En esta serie, el síntoma más frecuente fue la fiebre; en general, la gravedad de las manifestaciones depende del tipo de virus y de la inmunidad del huésped^{13,24}. Esta serie no incluyó pacientes inmunocomprometidos.

Cincuenta por ciento de los pacientes infectados por VPIh 2 desarrollaron un compromiso bronquiolar presentando sibilancias e hipoxemia⁹. Hoy en día, se reconoce una asociación entre la infección grave por VRS y el desarrollo de sibilancias y, eventualmente, asma en el niño pequeño; existen teorías que postulan un cambio en el desarrollo inmune mediado por linfocitos Th2²⁵. Aunque estas teorías no son exclusivamente aplicables a la infección por VRS, es probable que mecanismos inmunes similares participen en la génesis del asma en relación con virus FLU o VPIh.

Existe una estrecha relación entre serotipo, síndrome clínico, edad del niño y la estación del año. El croup viral (laringotraqueobronquitis) puede representar hasta 25% de las infecciones respiratorias bajas en los niños bajo cinco años de edad²⁶. El agente responsable puede ser identificado usualmente en 50% de los casos. Virus parainfluenza humano es responsable de hasta 74% de ellos, predominando el serotipo 1^{11,18,26,27}.

La infección por VPIh en adultos, es usualmente asintomática o autolimitada al tracto respiratorio alto. Al menos 30% de los pacientes con trasplante de precursores hematopoyéticos y 18% de los adultos de la comunidad desarrollan infecciones por virus respiratorios en algún momento⁷, siendo VPIh del serotipo 3, probablemente, el más virulento.

Existe una tendencia estacional de las infecciones por VPIh durante todos los años, lo que ha sido corroborado en nuestro medio¹⁸. En años en que no hay una actividad epidémica del VPIh serotipo 1, el serotipo 2 se hace muy importante²⁸.

El serotipo 3 puede causar formas graves de *croup* en adultos²⁹. Si bien existe evidencia que sugiere que el *croup* secundario a virus FLU es más grave que el producido por VPIh^{7,28,29}, algunos autores han comunicado que la tasa de hospitalización por VPIh puede ser hasta dos veces la tasa de hospitalización por virus FLU en el mismo grupo de edad⁴. En esta serie, el serotipo 1 fue el principal responsable de los cuadros de *croup* seguido por el serotipo 3. Si bien la mayoría de cuadros de *croup* son de manejo ambulatorio, aquellos niños con mayor compromiso del árbol respiratorio (tráquea, bronquios), asociado a dificultad respiratoria, requirieron hospitalización, identificándose sólo en 44% un VPIh.

La incidencia de bronquiolitis durante el primer año de la vida llega hasta 80%, para desaparecer dramáticamente en la edad escolar. Hasta 30% de las infecciones respiratorias bajas en niños pueden ser bronquiolitis, pero este porcentaje es evidentemente mayor durante el primer año de vida²⁴. La tasa de identificación viral en estos cuadros puede ser tan alta como 83%²⁷. Los cuatro tipos de VPIh pueden producir bronquiolitis, siendo los más frecuentes el serotipo 1 y 3; cada uno

de ellos representa 10 a 15% de los casos de bronquiolitis que no requieren internación. Sin embargo, en los niños hospitalizados, el serotipo 3 es más frecuente que el serotipo 1 (tres o cuatro veces más)⁷, hallazgo que coincide con nuestra experiencia.

Hasta 40% de las infecciones respiratorias bajas en niños hospitalizados corresponden a neumonías²⁷. En niños, las neumonías pueden representar hasta 80% de los motivos de hospitalización³⁰. Los virus respiratorios son responsables de 50 a 90% de estos cuadros; especialmente durante el primer año, disminuyendo lentamente hasta la edad de cinco años^{7,28,30}. Menos de 10% de la neumonías adquiridas en la comunidad por pacientes pediátricos (con algún agente identificado) corresponden a VPIh (serotipos 1 y 3), pero en los niños hospitalizados el serotipo 3 (al igual que en bronquiolitis) puede representar un porcentaje mucho mayor. En esta serie, el diagnóstico clínico más frecuente al momento del ingreso correspondió a neumonía, teniendo 69% más de un año de edad. El serotipo 3 fue el principal VPIh responsable; en cambio, en los niños pequeños (< 6 meses) más de 50% desarrolló episodios de sibilancias durante su estadía hospitalaria (bronquiolitis, bronquitis aguda, asma). En general, VPIh produce infección, aún en presencia de anticuerpos maternos, pudiendo causar re-infecciones durante los primeros cinco años de la vida. Esto sugiere que la vacuna ideal frente a los VPIh debe brindar una protección de mayor duración que la infección natural³¹.

Surgidas las normas de aislamiento viral propuestas por la OMS en 1981, se ha puesto especial atención en determinar los agentes responsables de infecciones respiratorias bajas, especialmente en pacientes hospitalizados¹⁸. Por ello, la determinación rápida, permite conductas de aislamiento y disminución de infecciones cruzadas intrahospitalarias, hecho relevante en el caso del ADV. La Academia Americana de Pediatría³² publicó el rol del diagnóstico etiológico viral en condiciones respiratorias específicas, estableciendo que, si bien el diagnóstico de bronquiolitis es clínico, el uso rutinario de exámenes auxiliares o pruebas diagnósticas (incluida la radiografía) no está recomendado. Es sabido que la identificación de VRS en bronquiolitis grave se asocia con el desarrollo de sibilancias recurrentes y asma; de manera curiosa, esto no ha podido ser demostrado con VPIh.

En conclusión, esta serie mostró que las infecciones por VPIh que requieren hospitalización afectan, preferentemente, a niños pequeños y se manifiestan como sibilancias asociadas a virus, neumonía o *croup*, muchas veces indistinguibles de las producidas por otros virus respiratorios, lo que plantea la necesidad de un diagnóstico etiológico precoz³². En los casos de

neumonía, predominó el serotipo 3 y en el caso de las sibilancias asociadas a virus, el tipo 2. La infección por VPIh en niños puede ser responsable de cuadros respiratorios con complicaciones y deterioro clínico, por lo que su reconocimiento precoz debe alertar al pediatra, especialmente, en período de brotes de infecciones respiratorias. Nuestros resultados deben ser considerados para futuras temporadas de invierno en el medio.

Agradecimientos. A la señora Teresa Azócar por su cuidadoso trabajo en el Laboratorio de Virología del Centro de Investigaciones Médicas de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Resumen

Los virus parainfluenza del ser humano (VPIh) son patógenos importantes de enfermedad respiratoria en niños; pese a ello, existe escasa información publicada en Sudamérica dirigida a caracterizar esta infección. **Objetivo:** Describir las manifestaciones clínicas y epide-

miológicas específicas de los VPIh en niños hospitalizados. **Pacientes y Métodos:** Se revisaron todas las hospitalizaciones respiratorias (HR) efectuadas en el Hospital de la Pontificia Universidad Católica, Santiago, Chile, durante el período 2001-2004 y sus respectivos estudios virales obtenidos de secreciones nasofaríngeas en aquellos con sospecha de infección viral. **Resultados:** Se identificaron 3.043 HR siendo 64 (2,1%) VPIh+. La edad promedio fue 13 meses (rango: 1 m-12 a) siendo 77% de edad inferior a dos años. VPIh-2 fue el serotipo prevalente (47%), observándose una tendencia estacional para los serotipos 2 y 3. Las presentaciones más frecuentes fueron sibilancias asociadas a virus (40%) y neumonía (30%). Todas las bronquiolitis se presentaron asociadas a VPIh serotipos 2 y 3. Sólo 17% de los hospitalizados por VPIh+ (44% VPIh-1) desarrollaron laringitis. **Conclusión:** Virus parainfluenza humano puede ser responsable de HR en niños, mostrando una tendencia estacional VPIh-2 y el serotipo 3. Aunque son poco frecuentes como causa de HR, confirmamos su participación como etiología específica de laringitis, bronquiolitis y neumonía, especialmente en niños pequeños.

Referencias

- 1.- Glezen W P, Greenberg S B, Atmar R L, Piedra P A, Couch R B. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000; 283: 499-505.
- 2.- Redd G, Jewett P H, Thompson J, Tollefson S, Wright P F. Epidemiology and clinical impact of parainfluenza virus infections in otherwise healthy infants and young children < 5 years old. *J Infect Dis* 1997; 175: 807-13.
- 3.- Kim M R, Lee H R, Lee G M. Epidemiology of acute viral respiratory tract infections in Korean children. *J Infect* 2000; 41: 152-8.
- 4.- Iwane M K, Edwards K M, Szilagyi P G, Walker F J, Griffin M R, Weinberg G A, et al. New Vaccine Surveillance Network. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics* 2004; 113: 1758-64.
- 5.- Knott A, Long C, Hall C. Parainfluenza virus infections in pediatric outpatients: seasonal patterns and clinical characteristics. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 269-73.
- 6.- Whimby E, Englund J A, Couch R B. Community respiratory virus infections in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 1997; 102: 10-8.
- 7.- Henrickson K J. Parainfluenza viruses. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 242-64.
- 8.- Storey D G, Dimock K, Kang C Y. Structural characterization of virion proteins and genomic RNA of human parainfluenza virus 3. *J Virol* 1984; 52: 761-6.
- 9.- Slavin K A, Passaro D J, Hacker J K, Hendry R M, Kohl S. Parainfluenza virus type 4: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 893-6.
- 10.- Glezen W P, Frank A L, Taber L H, Kasel J A. Parainfluenza virus type 3: seasonality and risk of infection and reinfection in young children. *J Infect Dis* 1984; 150: 851-7.
- 11.- Henrickson K J, Kuhn S M, Savatski L L. Epidemiology and cost of infection with human parainfluenza virus types 1 and 2 in young children. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 770-9.
- 12.- Carballal G, Videla C M, Espinosa M A, Savy V, Uez O, Sequeira M D, et al. Multicentered study of viral acute lower respiratory infections in children from four cities of Argentina, 1993-1994. *J Med Virol* 2001; 64: 167-74.
- 13.- Tsai H P, Kuo P H, Liu C C, Wang J R. Respiratory viral infections among pediatric inpatients and outpatients in Taiwan from 1997 to 1999. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 111-8.
- 14.- Escobar C A M, Martínez R F, Ceruti D E, Díaz C A, Vicente S M, Fariás T P, et al. Etiología de las infecciones agudas del tracto respiratorio bajo (IRAB) en lactantes hospitalizados: estudios virológicos. *Rev Chil Pediatr* 1988; 59: 349-53.
- 15.- Vicente S M, Wu H E, Carrasco S L, Acevedo R C, Ramírez F R, Peña D A M, et al. Participación viral en las infecciones respiratorias agudas bajas del lactante. *Rev Chil Pediatr* 1988; 59: 353-7.
- 16.- Papic G Z, Rodríguez O L, Larrañaga L C, Avendaño C L F. Virus respiratorios en lactantes con infecciones respiratorias alias y bajas. *Rev Chil Pediatr* 1992; 63: 256-61.
- 17.- Portillo C M, Cruz J. Implementación del método rápido de diagnóstico de virus por inmunofluorescencia en niños hospitalizados por infecciones respiratorias agudas. *Rev Chil Pediatr* 2000; 71: 72-7.
- 18.- Iñiguez F, Vega-Briceño L E, Pulgar D, Díaz P C, Sánchez D I. Laringotraqueobronquitis en niños hospitalizados: Características clínicas. *Rev Chil Pediatr* 2005; 76: 357-62.
- 19.- Lagos R, Avendaño L, Levine M. Vigilancia sistemática de virus influenza, respiratorio sincicial, parainfluenza y adenovirus, en niños ambulatorios con infecciones respiratorias agudas. *Rev Méd Chile* 1999; 127: 1063-72.
- 20.- Avendaño C L F, Céspedes L A, Stecher G X,

- Palomino M M A. Influencia de virus respiratorios, frío y contaminación aérea en la infección respiratoria aguda baja del lactante. *Rev Méd Chile* 1999; 127: 1073-8.
- 21.- Vega-Briceño L, Potin M, Bertrand P, Sánchez I. Clinical features of respiratory infections due to influenza virus in hospitalized children. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 911-8.
- 22.- Yang T Y, Lu C Y, Kao C L, Chen R T. Clinical manifestations of parainfluenza infection in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36: 270-4.
- 23.- Counihan M E, Shay D K, Holman R C, Lowther S A, Anderson L J. Human parainfluenza virus-associated hospitalizations among children less than five years of age in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 646-53.
- 24.- Shay D K, Holman R C, Newman R D, Liu L L, Stout J W, Anderson L J. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999; 282: 1440-6.
- 25.- Welliver R C. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Pediatr* 2003; 143 (5 Suppl): S112-7.
- 26.- Denny F W, Murphy T F, Clyde W A Jr, Collier A M, Henderson F W. Croup: an 11-year study in a pediatric practice. *Pediatrics* 1983; 71: 871-6.
- 27.- Denny F W, Clyde W A Jr. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. *J Pediatr* 1986; 108 (5 Pt 1): 635-46.
- 28.- Marx A, Torok T J, Holman R C, Clarke M J, Anderson L J. Pediatric hospitalizations for croup (laryngotracheobronchitis): biennial increases associated with human parainfluenza virus 1 epidemics. *J Infect Dis* 1997; 176: 1423-7.
- 29.- Woo P C, Young K, Tsang K W, Ooi C G, Peiris M, Yuen K. Adult croup: a rare but more severe condition. *Respiration* 2000; 67: 684-8.
- 30.- Chien J W, Johnson J L. Viral pneumonias. Epidemic respiratory viruses. *Postgrad Med* 2000; 107: 41-2.
- 31.- Ewasyszyn M, Cates G, Jackson G, Scollard N, Symington A, Klein M. Prospects for a parainfluenza virus vaccine. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997; 16: 280-1.
- 32.- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1774-93.