

Panel multiplex PCR como método de identificación de agentes virales respiratorios en paciente pediátricos: experiencia en un centro privado de salud

Multiplex PCR panel as a method of identification of respiratory viral agents in pediatric patients: experience in a private health center

Maria Orrego-Manrique ¹, Marcelo Galdos-Bejar ², Abel Salinas-Rivas ³

RESUMEN

Objetivo: Determinar la incidencia de virus respiratorios en la población pediátrica hospitalizada en un centro privado de salud durante el periodo 2022-2023. **Metodología:** Estudio transversal analítico retrospectivo. Se utilizó la base de datos del laboratorio de la Clínica Internacional con todos los pacientes a quienes se les realizó la prueba Pneumovir desde mayo del 2022 hasta abril del 2023. **Resultados:** El 94% de las pruebas de PCR viral fueron positivas y el 20% de estas corresponden a coinfección viral; 52.1% fueron mujeres y el 64.7% de la población fue menor de 5 años. Dentro de los resultados obtenidos, Influenza A, influenza A y B e influenza B corresponden en total al 58.5% de todas las muestras estudiadas y virus sincitial respiratorio está presente en el 31 % de las muestras obtenidas solo o asociado a otros virus. Dentro de las coinfecciones, la más común fue Influenza A y VSR, la cual representa el 11.1%. El 94% de la población oncológica resultó positiva a virus respiratorio y el 100% de pacientes con antecedente de parálisis cerebral infantil resultó positiva y con coinfección viral. **Discusión:** Mediante el panel Multiplex PCR se halló un alto porcentaje de infecciones y coinfecciones virales, esto es por la alta sensibilidad de la prueba, la deuda inmunológica y la tasa baja de vacunación en la población pediátrica. **Conclusión:** Es importante seguir realizando estudios de etiología viral mediante pruebas con mayor sensibilidad lo que nos permite tomar decisiones y establecer medidas de salud pública para disminuir la morbimortalidad en la población pediátrica a causa de estos agentes.

Palabras clave: Panel Multiplex PCR, infección viral, coinfección.

ABSTRACT

Objective: To determine the incidence of respiratory viruses in the pediatric population hospitalized in a private health center during the period 2022-2023. **Methodology:** Retrospective cross-sectional analytical study. The database of the Clínica Internacional laboratory was obtained with all the patients who underwent the Pneumovir test from May 2022 to April 2023. **Results:** 94% of the viral PCR tests were positive and 20% of these correspond to a viral coinfection; 52.1% were women and 64.7% of the population was under 5 years of age. Among the results obtained, Influenza A, influenza A and B and influenza B correspond to a total of 58.5% of all the samples studied and respiratory syncytial virus is present in 31% of the samples obtained alone or associated with other viruses. Among the coinfections, the most common was Influenza A and RSV, which represents 11.1%. 94% of the cancer population was positive for respiratory virus and 100% of patients with a history of childhood cerebral palsy were positive and with viral coinfection. **Discussion:** Using the Multiplex PCR panel, a high percentage of viral infections and coinfections was found, this is due to the high sensitivity of the test, the immunological debt and the low vaccination rate in the pediatric population. **Conclusion:** It is important to continue carrying out studies of viral etiology through tests with greater sensitivity, which allows us to make decisions and establish public health measures to reduce morbidity and mortality in the pediatric population due to these agents.

Key words: Multiplex PCR panel, viral infection, viral coinfection.

¹ Médico Residente de Pediatría de Clínica Internacional, Universidad Nacional Mayor de San Marcos

² Médico Cirujano, Universidad de Ciencias Aplicadas

³ Jefe del Departamento de Pediatría de la Clínica Internacional, Universidad Nacional Autónoma de México

Citar como: Orrego-Manrique M, Galdos-Bejar M, Salinas-Rivas A. Panel multiplex PCR como método de identificación de agentes virales respiratorios en paciente pediátricos: experiencia en un centro privado de salud. *Interciencia méd.* 2023;13(3): 6-14. DOI: [10.56838/icmed.v13i3.161](https://doi.org/10.56838/icmed.v13i3.161)

Recibido: 07/03/2023 **Aprobado:** 18/08/2023 **Publicado:** 10/10/2023



Esta obra está bajo una licencia internacional [Creative Commons Atribución 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Introducción

Los virus respiratorios se encuentran muy presentes en la población pediátrica y tienen una gran variedad de manifestaciones clínicas,¹ siendo el proceso febril una de las más importantes, incluso en subpoblaciones especiales, tales como pacientes oncológicos y pacientes con antecedentes neurológicos.²

Son los principales causantes de las infecciones respiratorias agudas las cuales lideran en mortalidad y morbilidad en el mundo. La incidencia en la población pediátrica es parecida en países desarrollados y en desarrollo; sin embargo, la tasa de mortalidad es mayor en estos últimos.³

El diagnóstico preciso de los virus asociados con la enfermedad en los pacientes pediátricos se considera de vital importancia en el ambiente hospitalario, ya que la presentación clínica no logra distinguir las diferentes etiologías incluyendo las bacterianas. Es así, que las pruebas de laboratorio son fundamentales para determinarla.⁴

Existen diferentes métodos para determinar infección viral, sin embargo, dentro de todos, la tecnología molecular tiene una mayor sensibilidad; y el desarrollo de amplificaciones múltiples permite detectar un panel más amplio de virus en un solo método diagnóstico, además de detectar coinfecciones virales. Los adenovirus (ADV), los virus de la parainfluenza (PIV), los enterovirus (EV), pero también los coronavirus (HCoV) y los bocavirus (HBoV) ahora pueden detectarse mediante ensayos múltiples.⁵

Ampliar el diagnóstico viral, puede ayudar al personal médico a no infravalorar el papel de los virus, incluso en poblaciones especiales y de esta manera usar de manera racional los antibióticos, implementar tratamientos antivirales tempranos si están disponibles, prevenir la transmisión del virus, y establecer políticas de vacunación.⁶

El objetivo de esta investigación es determinar la incidencia viral hallada mediante el panel múltiple RT-PCR en los pacientes hospitalizados en el área de pediatría de un centro privado de salud.

Materiales y métodos

Diseño de estudio

Se realizó un estudio transversal analítico retrospectivo. Para la realización de este estudio se utilizó la base de datos que proporcionó el laboratorio de la Clínica Internacional con todos los pacientes hospitalizados a quienes se les realizó la prueba Pneumovir desde mayo del 2022 hasta abril del 2023. La información clínica de cada paciente fue complementada en base a la revisión de las historias clínicas virtuales.

Los pacientes que no fueron considerados en este estudio fueron los pacientes ambulatorios y de emergencias no hospitalizados, los pacientes que pidieron retiro voluntario y los pacientes con información incompleta.

La Clínica Internacional es uno de los principales centros privados de salud de la ciudad de Lima, con servicios de hospitalización, Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) neonatal y UCI pediátrica.

Definición de variables

El test CLART Fast PneumoVir,⁷ permite la detección y genotipado de múltiples virus mediante RT-PCR multiplex (Adenovirus, Bocavirus, Coronavirus, Enterovirus, H1N1, H3N2, Influenza A - C, Metapneumovirus A-B, Parainfluenza 1-4, Rhinovirus y RSV A - B). Todas las pruebas fueron realizadas por personal de laboratorio capacitado aplicando medidas higiénicas y de bioseguridad.

Dentro de este estudio se consideraron a todos los pacientes a quienes se le realizaron el test, incluyendo pacientes oncológicos, con antecedentes de convulsiones y asma. También se incluyeron variables de signos y síntomas presentes en el momento de la exploración (fiebre, tos, disnea, sibilancias y ronquidos), y variables asociadas con el tratamiento (antibióticos, corticosteroides y agonistas B-2). Otras variables fueron el diagnóstico (neumonía, bronquiolitis, infección no especificada) y la presencia de coinfección. Se definió coinfección como la identificación de dos virus distintos en un mismo paciente, no considerando distintos serotipos de un mismo agente viral como coinfección.

Ética

Los autores declaramos que esta investigación cumplió con todos los aspectos éticos establecidos en la declaración de Helsinki. Al ser un estudio de análisis de una base de datos no requirió la solicitud de consentimiento informado. La información fue manejada únicamente por los autores, y los datos personales fueron codificados.

Análisis estadístico

Se recopilaron los datos en Microsoft Excel para Microsoft365 versión 2023, estos datos se exportaron a Stata v1604.⁸

Se utilizaron frecuencias absolutas para la descripción de variables y la prueba estadística de Chi cuadrado para la asociación de signos, síntomas, resultado de Pneumovir o agentes etiológicos. Para poder realizar el análisis multivariado se utilizó regresión de Poisson posterior a cumplir los supuestos.

Resultados

Durante el tiempo de recolección de datos, fueron estudiadas las 217 muestras de RT-PCR viral del servicio de hospitalización de Pediatría de la Clínica Internacional, sede San Borja. La **Tabla 1** muestra que el 52.1% de las muestras tomadas correspondieron a pacientes femeninas. El 64.8% correspondían a población menor de 5 años.

El 94.5% de las pruebas resultaron positivas, correspondiendo al 20% de estas con coinfección (dos virus diferentes en la misma prueba). Dentro de los antecedentes, el 68.7% de los pacientes no presentaba patología previa, el 15.2% de los pacientes tenía antecedente de asma diagnosticada, 8.3% antecedentes oncológicos y 2.8% antecedentes de parálisis cerebral infantil. En cuanto a manejo inicial el 18.9% recibió antibiótico, 33.6% B2 agonistas y 29.5% corticoide, los mismos que pudieron ser suspendidos al identificarse la etiología viral y al no estar incluidos en grupos de riesgo determinados.

Tabla 1

Características y tratamiento recibido (n = 217)

	n	%
Sexo		
Masculino	104	47.9
Femenino	113	52.1
Edad		
0 a 5 meses	29	13.4
6 a 11 meses	20	9.3
1 a 4 años	91	42.1
5 a 10 años	58	26.9
Más de 10 años	18	8.3
Antecedentes		
Ninguno	149	68.7
Oncológico	18	8.3
Parálisis Cerebral infantil	6	2.8
Asma	33	15.2
Otros	11	5.1
Resultado Pneumovir		
Positivo	205	94.5
Negativo	12	5.5
Coinfección		
Si	41	20.0
No	164	80.0
Procedencia		
Emergencia	6	2.8
Hospitalización	211	97.2
Tratamiento antibiótico		
Si	41	18.9
No	176	81.1
Tratamiento B2 agonistas		
Si	73	33.6
No	144	66.4
Tratamiento Corticoides		
Si	64	29.5
No	153	70.5

En la **Tabla 2** se muestra que, en análisis bivariado, las sibilancias se asociaron a no coinfección, y en el análisis multivariado en el cual se utilizó la regresión de Poisson, las pacientes femeninas presentaron 13% menos riesgo de presentar coinfección, y los pacientes con antecedentes de parálisis cerebral infantil tienen 40% más posibilidad de riesgo de tener coinfección.

Tabla 2

Análisis bivariado y regresión de Poisson sobre coinfección en pacientes pediátricos de una institución privada de Lima, Perú

	Coinfección			Análisis multivariado		
	Si n (%)	No n (%)	Valor de P	ORa	IC 95%	Valor de P
Sexo						
Masculino	16 (39.0)	83 (50.6)	0.184	Ref	0.76 -	0.04
Femenino	25 (61.0)	81 (49.4)		0.87	0.99	
Edad						
0 a 5 meses	8 (19.5)	20 (12.2)	0.738	Ref		
6 a 11 meses	3 (7.3)	16 (9.8)		1.19	0.89- 1.59	0.234
1 a 4 años	16 (39.0)	71 (43.3)		1.09	0.84- 1.41	0.509
5 a 10 años	12 (29.3)	44 (26.8)		1.07	0.81- 1.44	0.604
Más de 10 años	2 (4.9)	12 (7.3)		1.02	0.72- 1.47	0.878
Antecedentes						
Ninguno	32 (78.0)	109 (66.5)	0.523	Ref		
Oncológico	2 (4.9)	15 (9.1)		1.14	0.85- 1.54	0.38
Parálisis Cerebral infantil		6 (3.7)		1.40	1.09- 1.81	0.009
Asma	6 (14.6)	27 (16.5)		1.05	0.87- 1.27	0.576
Otros	1 (2.4)	7 (4.3)		1.05	0.77- 1.43	0.747
Fiebre						
Si	31 (75.6)	119 (72.6)	0.736	Ref		
No	10 (29.4)	44 (26.8)		1.10	0.92- 1.31	0.268
Sibilancias						
Si	20 (48.8)	53 (32.3)	0.04	Ref		
No	21 (51.2)	111 (67.7)		1.16	0.98- 1.38	0.08
Roncantes						
Si	10 (24.4)	41 (25.0)	0.936	Ref		
No	31 (75.6)	123 (75.0)		0.98	0.83- 1.14	0.766
Tos						
Si	33 (56.1)	112 (68.3)	0.125	Ref		
No	8 (43.9)	52 (31.7)		1.13	0.98- 1.31	0.09
Disnea						
Si	23 (56.1)	95 (57.9)	0.832	Ref		
No	18 (43.9)	69 (42.1)		0.93	0.78- 1.11	0.404
Diagnóstico						
Neumonía	16 (39.0)	87 (53.0)	0.259	Ref		
Bronquiolitis	12 (29.3)	26 (15.9)		0.80	0.62- 1.03	0.08
Infección respiratoria no especificada	13 (31.7)	48 (29.3)		0.88	0.71- 1.07	0.191

La **Tabla 3** muestra la distribución de los resultados obtenidos, siendo la más frecuente influenza A en un 32.7% e influenza A y B en un 22.1%, virus sincitial respiratorio A y B corresponde a un 12.9 % como agentes únicos, mientras que la coinfección viral de Influenza A, VSR A y B se halló en un 8.8%. No obstante, la presencia de virus influenza y VSR solo o asociados se encuentra presente en el 77.2% y en el 31% respectivamente de todas las muestras obtenidas.

Tabla 3

Distribución de los virus respiratorios detectados en los 217 niños hospitalizados en la clínica Internacional sede San Borja Mayo 2022-Abril 2023

Virus Aislados	Frecuencia	Porcentaje
Adenov	1	0.5
Bocav,InfA,metnv	1	0.5
InfA	71	32.7
InfA,Parainf1	1	0.5
InfA,Parainf3	1	0.5
InfA,Parainf4	3	1.4
InfA,Parainf4,VSRB	1	0.5
InfA,VSRAYB	19	8.8
InfA,VSRB	5	2.3
InfAyB	48	22.1
InfAyB,Parainf4	1	0.5
InfAyB,VSRAYB	4	1.8
InfAyB,VSRB	1	0.5
InfB	8	3.7
InfB,VSRAYB	3	1.4
Ninguno	13	6.0
Parainf1,VSRB	1	0.5
Parainf2	1	0.5
Parainf4	1	0.5
VSRA	1	0.5
VSRAYB	28	12.9
VSRB	4	1.8
Total	217	100.0

Discusión

El 94% de las pruebas fueron positivas y el 20% de estas corresponden a coinfección viral; 52.1% de pacientes positivos fueron mujeres y el 64.7% de la población fue menor de 5 años. Dentro de los virus aislados la Influenza A, influenza A y B e influenza B

corresponden en total al 58.5% de todas las muestras estudiadas, mientras que VSR A y B, VSR A y VSR B al 15.2% de las muestras. Dentro de las coinfecciones, la más común fue Influenza A y VSR, la cual representa el 11.1%.

La participación de influenza como agente único o en coinfección estuvo presente en el 77.2% de todas las muestras obtenidas, mientras que virus sincitial respiratorio en el 31%.

Nuestro porcentaje de pruebas positivas resulta similar con el realizado en Myanmar, donde se encontró un 88% de pruebas positivas. Sin embargo, este estudio encontró que los virus con mayor incidencia fueron VSR B y rinovirus, mientras que la coinfección más frecuente fue VSR y rinovirus;⁹ difiere también al estudio realizado en Kenia, donde los virus aislados con mayor frecuencia fueron rinovirus y parainfluenza,¹⁰ y de los hallados en el sur de Brasil donde rinovirus y adenovirus tuvieron mayor incidencia.¹¹ Por otro lado, muestran similitud a los hallados en Ecuador y en México, en donde el virus sincitial respiratorio e influenza fueron los que presentaron mayor porcentaje.^{12,13} Se debe tener en cuenta que estos estudios fueron realizados antes del desarrollo de la pandemia de COVID-19, por lo que la incidencia de virus podría variar posterior a la pandemia.

Comparando con un estudio local realizado en una institución pediátrica pública, el porcentaje de muestras positivas fue menor, y la etiología más frecuente fue la de VSR A, seguido de virus de Influenza A. Sin embargo, las pruebas utilizadas para el estudio fueron la combinación de inmunofluorescencia y PCR viral.¹⁴

Nuestros resultados muestran similitud a los hallados en países de latinoamericanos de México y Argentina y una marcada diferencia a países asiáticos y africanos.¹⁰ En cuanto a la población oncológica estudiada, si bien fue una población pequeña, se halló la presencia de al menos un virus respiratorio en un 94% y coinfección viral en un 12%. Los estudios en esta población son reducidos. Sin embargo, se ha demostrado la presencia de virus Influenza A en

pacientes oncológicos con proceso febril.¹⁵ En cuanto a la población con antecedentes de parálisis cerebral infantil, todos los pacientes presentaron coinfección viral, lo cual se podría relacionar a las características propias de esta subpoblación que son aspiración recurrente, alteración de la depuración de las vías respiratorias, deformidad espinal y torácica, función pulmonar deteriorada y desnutrición.¹⁶

Adicionalmente, es importante mencionar que el periodo en el cual se realizó el estudio abarca 2022 y 2023, periodo en el cual ya se había retomado las clases presenciales y las medidas sanitarias establecidas por el COVID-19 se habían disminuido,¹⁷ por lo que hay que tener en cuenta ese factor al momento de analizar los datos y hacer comparaciones con estudios realizados en el periodo 2020 - 2021 donde se observa una disminución de más del 80% de virus hallados y de hospitalizaciones causadas por estos.¹⁸⁻¹⁹ Sin embargo, para esta temporada, se observa una tendencia del aumento de casos de infecciones virales, tal como lo publica la Organización Panamericana de la Salud en su Boletín Semanal de Influenza, en donde ha señalado que existe un incremento de la actividad de Influenza A seguido de VSR en Brasil y cono sur,²⁰ situación que también se ve reflejada en Argentina.²¹

Este aumento es consecuencia de la llamada “deuda inmunitaria”, en donde la implementación de medidas estrictas dirigidas a disminuir la transmisión de SARS-CoV-2, permitió que durante periodos prolongados la población pediátrica y sus madres no estén expuestos a diferentes patógenos, ocasionando escasez o disminución de la inmunidad protectora frente a estos virus; ocasionando el resurgimiento de los virus que se ha dado incluso fuera de temporada e inusualmente más virulentos.^{22,23} Otra causa es la disminución de la vacunación en la población infantil a causa de la pandemia, que en nuestro país disminuyó un 7.8%.²⁴ Adicionalmente al porcentaje elevado de resultados positivos en este caso se puede deber al método de estudio diagnóstico que se utilizó. El multiplex PCR es una estrategia validada para la detección rápida y la identificación precisa de numerosos virus respiratorios y coinfecciones entre ellos con una alta sensibilidad y especificidad. Con el uso de este panel se pueden hallar de manera

más rápida hasta un 50% más virus respiratorios comparados con otras pruebas como el cultivo o la inmunofluorescencia indirecta.²⁵

Por estas razones, ratificamos la importancia de un estudio continuo de la etiología viral en la población pediátrica, ya que son una de las principales causas de morbi- mortalidad, ocasionando problemas tanto sociales como económicos. Más aún, la utilización de métodos de estudio que nos permitan tener una mayor sensibilidad, tal como es el RT-PCR para virus. Estos, nos permiten tener una base para poder tomar medidas preventivas basadas en evidencia, como la implementación de vacunas para casos de virus específicos como la vacuna bivalente ²⁶ para virus sincitial respiratorio y las vacunas para influenza, así como anticuerpos monoclonales específicos contra VSR en grupos de riesgo como prematuros, displasia broncopulmonar y/o cardiopatía congénita; además de enfatizar y promover las medidas de salud pública que disminuyó de manera significativa los casos de infecciones por virus respiratorios, tal como se demostró durante la pandemia del COVID-19.

El no subestimar las infecciones virales mediante un diagnóstico oportuno permite al clínico considerar un uso racional de antibióticos incluso en poblaciones especiales como son los pacientes oncológicos donde puede ser considerado la infección viral como causa de fiebre en esta población, así como se considera a la infección bacteriana como fúngica; además de continuar los estudios para el uso de antivirales en esta población que puede disminuir el riesgo de desarrollo de neumonía y de las coinfecciones bacterianas.²

Este estudio presenta algunas limitaciones. Entre estas podemos mencionar que la población incluida perteneció a un solo centro hospitalario y que el mayor porcentaje de los pacientes era población sin antecedentes cardiovasculares o nefrológicos, por lo que se debe tener en cuenta al extrapolar los resultados. Adicionalmente las subpoblaciones estudiadas fueron pequeñas, por lo que se necesitan realizar estudios con mayor población para poder tomar decisiones en base a los resultados obtenidos. El múltiplex PCR, ha demostrado tener una alta

precisión diagnóstica para la mayoría de los virus, menos para el adenovirus, por lo que se debe tomar en cuenta esta información para realizar conclusiones o para toma de decisiones. En cuanto a las coinfecciones virales, la prueba diagnóstica utilizada nos permite hallar en mayor porcentaje estas, permitiendo una mejor recolección de datos, no obstante, es probable que su interpretación necesite de estudios cuantitativos para discriminar realmente las coinfecciones verdaderas.¹

Cabe resaltar que el estudio presentado es el primero a nivel nacional donde se utiliza el panel multiplex PCR como único método de aislamiento viral, por lo que consideramos que estos resultados pueden servir como base para estudios posteriores.

Agradecimientos

Al Dr. Sergio Gerardo Ronceros jefe de laboratorio Clínico de Internacional por su apoyo en las facilidades brindadas para el acceso a la información de los datos de laboratorio requeridos.

Bibliografía

- Vallières E, Renaud C. Clinical and economical impact of multiplex respiratory virus assays. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013 Jul;76(3):255-61. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.03.008. Epub 2013 Apr 17. PMID: 23601453; PMCID: PMC7132665.
- Saavedra-Lozano J, Garrido C, Catalán P, González F. Niños con cáncer e infección viral respiratoria: epidemiología, diagnóstico y posibles tratamientos [Children with cancer and respiratory viral infection: epidemiology, diagnosis and treatment options]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 Jan;29(1):40-51. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2010.04.011. Epub 2010 Dec 22. PMID: 21183254; PMCID: PMC7103288.
- Appak Ö, Duman M, Belet N, Sayiner AA. Viral respiratory infections diagnosed by multiplex polymerase chain reaction in pediatric patients. *J Med Virol*. 2019 May;91(5):731-737. doi: 10.1002/jmv.25379. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30570759; PMCID: PMC7167103.
- Ferreira ICS, Alegretti AP, De Paris F, Paiva RM, Chakr VCBG. Comparison of a direct immunofluorescence assay (Oxoid IMAGEN®) and a multiplex RT-PCR DNA microarray assay (CLART® PneumoVir) for the detection of respiratory viruses in hospitalized children. *J Virol Methods*. 2020 Oct;284:113930. doi: 10.1016/j.jviromet.2020.113930. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32663532.
- Frobert E, Escuret V, Javouhey E, Casalegno JS, Bouscambert-Duchamp M, Moulinier C, Gillet Y, Lina B, Floret D, Morfin F. Respiratory viruses in children admitted to hospital intensive care units: evaluating the CLART® Pneumovir DNA array. *J Med Virol*. 2011 Jan;83(1):150-5. doi: 10.1002/jmv.21932. PMID: 21108353; PMCID: PMC7167182.
- Busson L, Bartiaux M, Brahim S, Konopnicki D, Dauby N, Gérard M, De Backer P, Van Vaerenbergh K, Mahadeb B, De Foor M, Wautier M, Vandenberg O, Mols P, Levy J, Hallin M. Prospective evaluation of diagnostic tools for respiratory viruses in children and adults. *J Virol Methods*. 2019 Apr;266:1-6. doi: 10.1016/j.jviromet.2019.01.006. Epub 2019 Jan 15. PMID: 30658123; PMCID: PMC7119678.
- Genómica. CLART® Fast Pneumovir [Products Clart®]. Available: <https://genomica.com/productos-clart-pneumovir/>. Accessed April 30, 2023.
- STATA. Statistical Software for data science [Products STATA]. Available: <https://www.stata.com>. Accessed April 30, 2023.
- Kamata K, Thein KN, Di Ja L, Win NC, Win SMK, Suzuki Y, Ito A, Osada H, Chon I, Phyu WW, Aizawa Y, Ikuse T, Ota T, Kyaw Y, Tin HH, Shobugawa Y, Watanabe H, Saito R, Saitoh A. Clinical manifestations and outcome of viral acute lower respiratory infection in hospitalised children in Myanmar. *BMC Infect Dis*. 2022 Apr 8;22(1):350. doi: 10.1186/s12879-022-07342-1. PMID: 35395744; PMCID: PMC8992414.
- Adema IW, Kamau E, Uchi Nyiro J, Otieno GP, Lewa C, Munywoki PK, Nokes DJ. Surveillance of respiratory viruses among children attending a primary school in rural coastal Kenya. *Wellcome Open Res*. 2020 Sep 24;5:63. doi: 10.12688/wellcomeopenres.15703.2. PMID: 33102784; PMCID: PMC7569485.
- Giamberardin HI, Homsani S, Bricks LF, Pacheco AP, Guedes M, Debur MC, Raboni SM. Clinical and epidemiological features of respiratory virus infections in preschool children over two consecutive influenza seasons in southern Brazil. *J Med Virol*. 2016 Aug;88(8):1325-33. doi: 10.1002/jmv.24477. Epub 2016 Feb 9. PMID: 26773605; PMCID: PMC7167150.
- Azziz-Baumgartner E, Bruno A, Daugherty M, Chico ME, Lopez A, Arriola CS, de Mora D, Roper AM, Davis WW, McMorro M, Cooper PJ. Incidence and seasonality of respiratory viruses among medically attended children with acute respiratory infections in an Ecuador birth cohort, 2011- 2014. *Influenza Other Respir Viruses*. 2022 Jan;16(1):24-33. doi: 10.1111/irv.12887. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34432362; PMCID: PMC8692806.
- Cabello C, Manjarrez ME, Olvera R, Villalba J, Valle L, Paramo I. Frequency of viruses associated with acute respiratory infections in children younger than five years of age at a locality of Mexico City. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2006 [citado el 20 de mayo de 2023];101(1):21-4. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/FLTPkXTStWcsC3xyGtqZGfb/>
- Becerra M, Fiestas V, Tantaleán J, Mallma G, Alvarado M, Gutiérrez V, et al. N. Etiología viral de las infecciones respiratorias agudas graves en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2019;36(2):231-8. doi: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2019.362.4081>.
- Tasian SK, Park JR, Martin ET, Englund JA. Influenza-associated morbidity in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 May;50(5):983-7. doi: 10.1002/pbc.21472. PMID: 18240170; PMCID: PMC4511372.
- Boel L, Pernet K, Toussaint M, Ides K, Leemans G, Haan J, Van Hoorenbeeck K, Verhulst S. Respiratory morbidity in children with cerebral palsy: an overview. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Jun;61(6):646-653. doi: 10.1111/dmcn.14060. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30320434.
- Ministerio de Educación [Internet]. Gob.pe. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minedu/informes-publicaciones/2339630-comunicado>.
- Van Brusselen D, De Troeyer K, Ter Haar E, Vander Auwera A, Poschet K, Van Nuijs S, Bael A, Stobbelaar K, Verhulst S, Van Herendael B, Willems P, Vermeulen M, De Man J, Bossuyt N, Vanden Driessche K. Bronchiolitis in COVID-19 times: a nearly absent disease? *Eur J Pediatr*. 2021 Jun;180(6):1969-1973. doi: 10.1007/s00431-021-03968-6. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33517482; PMCID: PMC7847293.
- Daniel K Yeoh and others, Impact of Coronavirus Disease 2019 Public Health Measures on Detections of Influenza and Respiratory Syncytial Virus in Children During the 2020 Australian Winter, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 72, Issue 12, 15 June 2021, Pages 2199-2202, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1475>.
- May 24. Reporte Semanal de Influenza, Semana Epidemiológica 18 (12 de mayo de 2023) [Internet]. Paho.org. [citado el 25 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/reportes-semanal-influenza-semana-epidemiologica-18-12-mayo-2023>.

21. Ministerio de Salud Argentina. Boletín Epidemiológico Nacional N° 653, SE 19, Año 2023.
22. Calvo C. Cambios en la epidemiología de las infecciones en niños. ¿Existe la deuda inmunitaria?, ¿solo para los virus respiratorios? *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2023 [citado el 29 de mayo de 2023];98(3):155-6. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-cambios-epidemiologia-infecciones-ninos-existe-articulo-S1695403323000061>.
23. Cohen R, Pettoello-Mantovani M, Somekh E, Levy C. European Pediatric Societies Call for an Implementation of Regular Vaccination Programs to Contrast the Immunity Debt Associated to Coronavirus Disease-2019 Pandemic in Children. *J Pediatr*. 2022 Mar;242:260-261.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.11.061. Epub 2021 Nov 27. PMID: 34848191; PMCID: PMC8626874.
24. Vacunación infantil bajó en Perú [Internet]. *Elperuano.pe*. [citado el 29 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://www.elperuano.pe/noticia/210653-vacunacion-infantil-bajo-en-peru>.
25. Huang HS, Tsai CL, Chang J, Hsu TC, Lin S, Lee CC. Multiplex PCR system for the rapid diagnosis of respiratory virus infection: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Oct;24(10):1055-1063. doi: 10.1016/j.cmi.2017.11.018. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29208560; PMCID: PMC7128951.
26. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med* [Internet]. 2023;388(16):1451-64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2216480>.

Financiamiento

El estudio no contó con financiamiento.

Conflictos de interés

Ninguno declarado por los autores.

Correspondencia:

María Orrego Manrique
Clínica Internacional Sede San Borja,
Av. Guardia Civil 421 - 433. Lima - Perú
E-mail: mdcom4@gmail.com