

# Infecciones virales de vías respiratorias en los primeros seis meses de vida

M. Bueno Campaña<sup>a</sup>, C. Calvo Rey<sup>b</sup>, M.C. Vázquez Álvarez<sup>b</sup>, E. Parra Cuadrado<sup>b</sup>, C. Molina Amores<sup>a</sup>, G. Rodrigo García<sup>b</sup>, F. Echávarri Olavarria<sup>a</sup>, J. Valverde Cánovas<sup>c</sup> e I. Casas Flecha<sup>d</sup>

Servicio de Pediatría. <sup>a</sup>Fundación Hospital Alcorcón. Madrid. <sup>b</sup>Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid. Servicio de Microbiología. <sup>c</sup>Fundación Hospital Alcorcón. Madrid. <sup>d</sup>Laboratorio de Gripe y Virus Respiratorios. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

## Antecedentes

El virus respiratorio sincitial (VRS) y otros virus son causas conocidas de hospitalización en lactantes. Menos conocido es el patrón de virus en infecciones extrahospitalarias en menores de 6 meses.

## Objetivo

El objetivo de este estudio es describir las características clínicas y los factores epidemiológicos asociados con las infecciones respiratorias virales de ámbito extrahospitalario en menores de 6 meses.

## Pacientes y métodos

Estudio prospectivo en cohorte de niños de las áreas 8 y 9 de Madrid controlados desde el nacimiento mediante llamadas telefónicas quincenales durante una temporada invernal. Se registraron datos clínicos y epidemiológicos en cuestionarios prediseñados. Se exploró y recogió el aspirado nasofaríngeo (ANF) cuando el paciente presentó sintomatología compatible con una infección respiratoria. El diagnóstico de los virus más comunes se realizó con inmunofluorescencia directa (IFD) y amplificación genómica (PCR).

## Resultados

Fueron seleccionados 316 recién nacidos. Se realizaron 1.865 llamadas telefónicas (mediana 4), y 106 visitas, en 89 de las cuales se confirmó la enfermedad. Los síntomas más frecuentes fueron rinitis (91%) y tos (69%). El diagnóstico clínico principal fue infección respiratoria de vías altas (82%); 17 de 72 ANF realizados (23,2%) fueron positivos. Se detectaron rinovirus (41,1%) y VRS (35,2%). Ingresaron un 16% (17/106) de los niños atendidos por enfermedad (el 5,3% de la cohorte), diagnosticados de síndrome febril y de bronquiolitis. No encontramos nin-

gún factor epidemiológico asociado con la infección respiratoria viral en los casos positivos.

## Conclusiones

En nuestro medio las infecciones respiratorias de los lactantes son en su mayoría banales y no precisan atención hospitalaria. El rinovirus y el VRS son los principales agentes etiológicos. No se encontraron factores epidemiológicos relacionados con la infección respiratoria asociada a virus.

## Palabras clave:

*Lactantes. Infección respiratoria. Virus respiratorio sincitial. Rinovirus.*

## VIRAL RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN THE FIRST SIX MONTHS OF LIFE

### Background

Respiratory syncytial virus and Influenza virus infections are known causes of hospital admission in infants. It is less well known the pattern of virus infections in infants under 6 months of age in the outpatient setting.

### Objective

To describe the clinical and epidemiological pattern of community-acquired viral respiratory infections in infants under 6 months.

### Patients and methods

A cohort of infants from the 8 and 9 Madrid Health Districts was followed by telephone calls every two weeks since birth during the epidemic winter season. Clinical and epidemiological data were collected in pre-designed

**Correspondencia:** Dra. M. Bueno Campaña.  
Marqués de Lozoya, 7, 3º B. 28007 Madrid. España.  
Correo electrónico: mbueno@fhalcorcon.es

Recibido en abril de 2008.  
Aceptado para su publicación en junio de 2008.

questionnaires. Nasopharyngeal aspirate was obtained in every patient with symptoms compatible with respiratory infection. Diagnosis of the more common virus was made with direct immunofluorescence and nucleic acid amplification test (PCR).

## Results

Were recruited 316 newborns. The 1,865 phone calls made (median 4 for every child), produced 106 visits, and the illness confirmed in 89 illness. Rhinitis (91%) and cough (69%) were the most common symptoms. Upper respiratory infection was the principal clinical diagnosis (84.5%), and 17 of the 72 samples (23.2%) were positive. Most common viruses were RSV (41.1%) and rhinovirus (35.2%). Of the children visited, 17 out of 106 (16%) (5.3% of the cohort) were admitted to hospital. Diagnoses were febrile syndrome and bronchiolitis. We did not find any epidemiological factor associated with viral respiratory infection in positive cases.

## Conclusions

In our population most of the respiratory infections in infants are minor and do not need hospital assistance. Rhinovirus and RSV are the major pathogens. We did not find any epidemiological factor associated with viral respiratory infection.

## Key words:

*Infants. Respiratory tract infection. Respiratory syncytial virus. Rhinovirus.*

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias son la primera causa de morbimortalidad en el lactante en nuestro medio. El virus respiratorio sincitial (VRS) ha sido bien estudiado como primera causa de ingreso hospitalario por este motivo, y su cuadro clínico es ampliamente conocido. Como segundo grupo etiológico se encuentran diversos virus que en los últimos años han empezado a ser identificados, junto con sus características clínicas, gracias al desarrollo de técnicas de amplificación genómicas (PCR)<sup>1,2</sup>, altamente específicas y más sensibles para el diagnóstico de virus respiratorios comunes que los métodos convencionales, como el aislamiento en cultivos celulares o la inmunofluorescencia directa (IFD)<sup>3</sup>. Éste es el caso del numeroso grupo de rinovirus del que se ha conocido su importancia real como causante bien de infecciones de vías bajas en lactantes<sup>4</sup>, o bien como desencadenante de exacerbaciones de asma en escolares<sup>5</sup>. También mediante estas técnicas moleculares se ha descrito la vinculación del metaneumovirus humano como causa de cuadros clínicos muy similares a los producidos por el VRS, y se ha publicado que puede detectarse en el 12-16% de los niños ingresados por infección respiratoria<sup>6-8</sup>. Otro de los virus recientemente descubiertos es el bocavirus<sup>9</sup> humano, que se reconoce como causa de infección respiratoria por detrás del VRS y de los rinovirus. La mayoría

de los estudios realizados sobre éste y sobre otros virus se han llevado a cabo en pacientes hospitalizados o en otros grupos de población seleccionados.

Los objetivos de nuestro trabajo fueron conocer la frecuencia y las características clínicas de las infecciones respiratorias virales, con hospitalización o sin ella, en una cohorte de niños nacidos durante los meses de invierno y controlados durante un período de 6 meses.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo de cohortes realizado entre los recién nacidos en los hospitales de las áreas de salud 8 y 9 de la Comunidad de Madrid (Hospital Universitario Fundación Alcorcón y Hospital Severo Ochoa de Leganés). Ambos hospitales tienen unidades de pediatría no terciarias, se localizan en la zona sur de Madrid y pertenecen a la red pública sanitaria de la Comunidad Autónoma de Madrid. Los niños fueron seleccionados al nacer durante un período de 3 meses (comprendido entre el 1 de noviembre de 2005 y el 31 de enero de 2006) por medio de una entrevista personal a los padres de todos ellos, durante su estancia en la maternidad. El seguimiento se realizó desde el momento del reclutamiento en el estudio hasta el 30 de abril de 2006. Se solicitó el consentimiento informado a los padres para su inclusión en el estudio. Para ello debían estar dispuestos a acudir a las visitas de seguimiento cuando el niño presentara sintomatología respiratoria. Los criterios de exclusión se exponen en la tabla 1. El estudio fue aprobado por el comité de ética de los hospitales participantes.

A los padres que aceptaron participar se les proporcionó un cuestionario con datos epidemiológicos (edad, nacionalidad, estudios, afecciones previas, número de hijos, estado vacunal, número de convivientes en el domicilio, hábito tabáquico) para que lo cumplimentaran antes de abandonar la maternidad. Se les entregó una carta informativa sobre las características del estudio, destinada a su pediatra de atención primaria. Los pediatras participantes en el estudio realizaron llamadas telefónicas quincenales hasta la finalización del seguimiento. En ellas se realizaban preguntas a los padres con un cuestionario prefijado sobre el patrón de lactancia, cambios en las características

TABLA 1. Criterios de exclusión de pacientes

- Niños nacidos pretérmino de menos de 36 semanas de gestación
- Antecedentes de enfermedad neonatal grave: SDR, sepsis o convulsiones
- Enfermedad crónica de base: cardiopatía, neuropatía o epilepsia
- Dificultad para la comunicación con los padres: por idioma o falta de teléfono disponible
- Dificultad de acceso al hospital

SDR: síndrome de distrés respiratorio.

epidemiológicas (asistencia a guardería, número de convivientes, vacunación) y sobre la aparición de sintomatología respiratoria (fiebre, rinorrea, tos, anorexia, rechazo de la alimentación, dificultad respiratoria). Se concertaba una visita con uno de los facultativos responsables del estudio cuando los padres referían la existencia de síntomas compatibles con infección respiratoria. Se valoraba clínicamente al paciente y si se cumplían al menos tres de los criterios preestablecidos se indicaba la recogida de muestra de aspirado nasofaríngeo en ese momento. Los criterios para la recogida de muestras se exponen en la tabla 2. Se proporcionó a los padres un número de teléfono de contacto para concertar la visita si los niños presentaban sintomatología entre las llamadas. En todo momento el seguimiento fue paralelo al de su pediatra de

atención primaria, sin interferir con sus decisiones y animando a los padres a que no se utilizara el estudio como camino alternativo a la asistencia en atención primaria en cada una de las visitas por enfermedad. Mediante cuestionario preestablecido se recogieron las características clínicas de los niños, el tratamiento recibido, la necesidad de hospitalización, y el diagnóstico clínico y etiológico final de cada una de las visitas por enfermedad.

### Estudio virológico

A todos los niños con sintomatología compatible con una infección respiratoria se les recogieron muestras de ANF, remitidas en medio de transporte viral al Laboratorio de Gripe y Virus Respiratorios del Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III de Madrid, en donde se procesaron en las 24 h siguientes a su recogida. Las muestras recogidas el viernes fueron procesadas el mismo día de su recepción. El estudio virológico se realizó, en primer lugar, empleando una alícuota de cada muestra para analizar la presencia de antígenos virales de VRS, gripe, adenovirus y parainfluenza, mediante IFD. Una segunda alícuota se utilizó para el análisis molecular mediante PCR y el resto de la muestra se congeló a  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Los métodos moleculares utilizados son capaces de detectar de forma directa en AFN VRS-A y B, adenovirus, gripe A, B y C, parainfluenzavirus 1, 2, 3 y 4, coronavirus, enterovirus y rinovirus, como se ha descrito previamente<sup>10,11</sup>. Además, se estudió la presencia de metaneumovirus (hMPV)<sup>12</sup> y de bocavirus humano mediante una PCR específica<sup>9</sup>.

### Estudio estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como media (desviación estándar [DE]) y mediana (rango), y las variables cualitativas como proporciones. Las características clínicas y las variables de laboratorio fueron comparadas mediante el test de la t de Student, el test de la U de Mann-Whitney, el test de chi al cuadrado y el test exacto de Fisher. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Todo el análisis fue realizado empleando el Statistical Package of Social Science (SPSS), versión 11.0.

## RESULTADOS

### Descripción de la cohorte

En total (áreas 8 y 9) se incluyeron en el estudio 316 recién nacidos. La muestra resultó homogénea entre ambas áreas de salud en cuanto a porcentaje de madres inmigrantes, características socioeconómicas, edad gestacional, peso del recién nacido, puntuación de Apgar a los 1 y 5 min y necesidad de ingreso en la unidad neonatal. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto al nivel de estudios tanto en el padre como en la madre, ni en la existencia de enfermedades maternas previas al embarazo. Las características epidemiológicas de la muestra se enumeran

TABLA 2. Criterios de recogida de muestras



TABLA 3. Datos epidemiológicos de la muestra

Parámetro	N = 316
Edad media de las madres	31,27 años (DE = 4,4 años)
Nacionalidad (española/inmigrante)	254 (80,4%)/ 62 (19,6%)
Peso del recién nacido	3.250 g (DE = 431 g)
Primer hijo	184 (58,2%)
Enfermedad materna	50 (15,8%)
Ecografías prenatales normales	297 (94%)
Tipo de parto	
Eutócico	226 (71,5%)
Instrumental	24 (7,6%)
Cesárea urgente	24 (7,6%)
Cesárea programada	42 (13,3%)
Ambiente tabáquico en el domicilio	60%
Nivel cultural de las madres	
Estudios secundarios	144 (45,6%)
Estudios universitarios	95 (30%)
Paciente con hermanos escolarizados	198 (62,7%)
Área sanitaria (área 8/área 9)	153 (48,4%)/ 163 (51,6%)

DE: desviación estándar.

en la tabla 3. Cuando se distinguía entre nacionalidad española y otras nacionalidades sólo existían diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) entre las edades de las madres y los pesos de los recién nacidos. La edad gestacional media de los recién nacidos fue de  $39 + 3$  semanas y el Apgar tuvo una mediana de 9/10. Fueron ingresados en la unidad de neonatos un 4,4%, y el riesgo de infección (4/12) fue el motivo más frecuente. Al mes de vida el 56,1% de los niños recibía lactancia materna exclusiva, porcentaje que disminuyó al 39,4% a los 3 meses y al 31,9% a los 5 meses. En el 58,2% de los casos era el primer hijo y en el 6,6%, el tercero. La edad media de comienzo de la asistencia a la guardería fue de 3,4 meses (DE = 1,4; rango, 1,03-4,5). El seguimiento se completó en el 94% de los casos, y la causa más frecuente de pérdida (11 de 22 casos) fue no acudir a las visitas programadas para la recogida de muestras. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 3,45 meses (rango, 2,95-4,23 meses). El 14,3% de los niños tenía más de 5 meses al finalizar el estudio.

### Visitas por enfermedad

Se realizaron 1.865 llamadas telefónicas (mediana, 4 por niño; rango, 2-5). Se concertaron un total de 106 visitas por enfermedad en 82 niños (el 75% de ellas a demanda de los padres; el resto motivadas por la entrevista telefónica o remitidos por su médico). En 61 de 316 pacientes (el 19,7% de la cohorte) se realizó una sola visita, en 18 (5,7%) dos, y tres pacientes fueron visitados tres veces. Las características epidemiológicas de la muestra se resumen en la tabla 4.

### Infección respiratoria

De las 106 visitas por enfermedad concertadas, 89 cumplían criterios de infección respiratoria aguda (el 83,9% de las visitas concertadas). En todas ellas se recogió una muestra de ANF. En el 65% de los casos el tiempo de evolución de los síntomas fue menor de 24 h. Los síntomas más frecuentes fueron rinitis (91%) y tos (69%). Tras la visita, 89/106 pacientes (el 84,5%) obtuvieron el alta médica, siendo la infección respiratoria de vías altas (IRVA) el diagnóstico más frecuente (73/89 casos, 82%). Se diagnosticó bronquiolitis en 6 casos (6,7%).

El AFN fue recogido en 89 casos, si bien en un 17,9% de ellos (16 casos) no pudo ser analizado por los métodos moleculares por ser la muestra insuficiente. En estos casos se realizó el análisis mediante IFD para VRS A y B y para gripe A y B. La IFD resultó positiva en 4 muestras (3 VRS, una gripe). En las 73 muestras analizadas mediante PCR se detectó un virus en 17 casos (23,2%). El virus detectado con más frecuencia pertenecía al grupo de los rinovirus (41,1%), seguido de VRS, parainfluenzavirus y adenovirus (tabla 4). En ningún caso se detectó coinfección por más de un virus. Los casos de broncoespasmo con detección viral positiva correspondieron a VRS A y B y rinovirus, aunque el diagnóstico más frecuentemente aso-

TABLA 4. Características clínicas de las visitas por enfermedad y etiologías objetivadas

	N = 106
Duración de síntomas < 24 h	69 (65%)
Rinitis	97 (91,3%)
Temperatura superior a 37,8 °C	16 (15%)
Dificultad respiratoria	13 (12,26%)
Tos	73 (69%)
Sintomatología general	29 (27,3%)
Aspecto séptico	0
Radiografía de tórax realizada	8 (7,8%)
Analítica	12 (11,3%)
Ingreso	16 (15,5%)
Aspirado nasofaríngeo para determinación de virus	89 (83,9%)
Detección viral positiva por PCR	17/73 (22,3%)
Rinovirus	30 (41,1%)
VRS	26 (35,6%)
Parainfluenzavirus	13 (17,6%)
Adenovirus	4 (5,8%)

PCR: reacción en cadena de la polimerasa; VRS: virus respiratorio sincitial; parainfluenzavirus: parainfluenzavirus 1, 2, 3 y 4.

ciado a estos virus fue IRVA (81%). No se detectaron muestras positivas para metaneumovirus humano ni para bocavirus. La tos y la dificultad respiratoria fueron los síntomas más frecuentes en los niños con detección viral positiva. Aquellos pacientes con tos tenían cuatro veces más riesgo (*odds ratio* [OR], 4; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,049-15,412) de presentar PCR positiva. Cuando además se asociaba a dificultad respiratoria, el riesgo aumentaba a 5,55 (OR, 0,55; IC 95%, 1,187-25,9). Separando por etiologías, el 40% de los niños infectados por el grupo de los rinovirus presentaron broncoespasmo, frente al 17% de los pacientes infectados por VRS. No encontramos diferencias en otros datos clínicos considerados (fiebre, afectación de estado general, etc.).

El 16% de los niños que cumplieron criterios de enfermedad (17 de 89 casos) precisaron su ingreso. En el 53% de los casos (9/17) el motivo del ingreso fue la existencia de síntomas respiratorios, y la bronquiolitis fue responsable de más de la mitad de ellos (55%). Dos de estos pacientes precisaron oxigenoterapia. Comparando el grupo de ingresados con el de no ingresados la fiebre superior a 38 °C (el 52,9% frente al 5,6%; OR, 19,6; IC 95%, 5,62-63,85) y la dificultad respiratoria (el 29,4% frente al 6,7%; OR, 5,9; IC 95%, 1,5-22,3) fueron los síntomas en los que hallamos más diferencias entre ambos grupos. Los niños con fiebre superior a 38 °C y dificultad respiratoria tuvieron, respectivamente, 19,6 y 5,9 más probabilidades de ser ingresados en el hospital. El diagnóstico virológico tuvo un rendimiento similar en el grupo de los pacientes ingresados (23,07%, 3 de 13) y en el de niños no ingresados (23,32%, 14 de 61). En los 3 niños ingresados con detección viral positiva, los virus aislados fue-

ron VRS, parainfluenza y rinovirus. Ninguno de los niños perdidos para su seguimiento precisó ingreso hospitalario por ningún motivo en nuestros centros durante el período de estudio.

Ni el ambiente epidémico familiar, ni la asistencia a la guardería, ni tener hermanos en edad escolar, el ambiente tabáquico o el patrón de lactancia aparecían como factores que influyeran en la presencia de infección respiratoria asociada con detección viral positiva. Tampoco se asoció con mayor frecuencia a hospitalización.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio, el grupo de los rinovirus (41,1%) resultó ser la primera causa de infección respiratoria en niños menores de 6 meses en el ámbito extrahospitalario. La segunda causa fue el VRS (35,2%). No hemos encontrado ningún trabajo similar que describa y estudie de forma prospectiva y en el ámbito ambulatorio cualquier infección respiratoria que podemos encontrar en lactantes pequeños, independiente de su gravedad.

Desde el punto de vista etiológico, nuestros resultados coinciden con lo publicado por Kusel et al<sup>13</sup>, quienes también se basan en el seguimiento de una cohorte en el primer año de vida, y que estudian las infecciones extrahospitalarias. Los rinovirus fueron responsables del 48,5% de las detecciones positivas de su serie, seguidos por el VRS (10,9%). A diferencia de nuestro estudio, el 61,8% de las infecciones presentadas en este trabajo correspondían a niños mayores de 6 meses y, además, la cohorte fue seleccionada por sus antecedentes familiares de atopia y tenía un nivel socioeconómico medio-alto. Van Bente et al<sup>14</sup>, en una cohorte de niños controlados desde el nacimiento hasta los 2 años de forma ambulatoria, identifican a los rinovirus como los agentes causales de infecciones respiratorias más frecuentes a esta edad (el 58% a los 6 meses de edad), seguidos por el VRS. Sin embargo, sólo recogieron muestras en las visitas por enfermedad solicitadas por los padres y en una visita programada a los 6 meses. Quizás en este trabajo las infecciones menos graves no fueron valoradas. También Copenhaver et al<sup>15</sup> y Souza et al<sup>16</sup> (en estudios de cohortes de pacientes con infecciones moderadas y graves, y en pacientes que acudían a guarderías, respectivamente) presentan al grupo de los rinovirus como primera causa de infección respiratoria. Uno de los puntos fuertes de nuestro estudio radica en que detectamos todas las infecciones respiratorias de la cohorte de niños, incluidas las más leves que las familias no hubieran consultado al pediatra, lo que evita el sesgo de limitar el estudio a un grupo seleccionado de pacientes con infección respiratoria más grave o cualquier criterio restrictivo para la inclusión de pacientes (escolarización o consulta médica). Este hecho quizá podría explicar que a pesar de la moderna metodología diagnóstica empleada, el porcentaje de muestras con resultado etiológico positivo (23,2%) sea menor al comunicado

en estudios aparentemente similares (el 60% en el estudio de Kusel et al<sup>13</sup>, el 54-58% en el estudio de Van Bente et al<sup>14</sup> para este grupo de edad). Desde un punto de vista clínico, en nuestros resultados se observa que el 40% de los pacientes infectados por rinovirus presentó broncoespasmo, frente al 17% de los infectados por VRS. Dicho de otro modo, la infección por rinovirus aumenta en 2,35 veces el riesgo de presentar broncoespasmo con respecto al VRS, lo que concuerda con los datos publicados por Kusel, en cuya serie los pacientes infectados por rinovirus presentaron un riesgo de asociar broncoespasmo tres veces superior que los pacientes infectados por VRS.

El patrón etiológico encontrado en estos estudios y nuestra cohorte difiere respecto al comunicado para el ámbito hospitalario, en el que el VRS se perfila como la primera causa de infección respiratoria (en concreto bronquiolitis)<sup>17</sup>, y episodios de sibilancias de repetición<sup>18,19</sup>, ocupando el rinovirus el segundo lugar. Teniendo en cuenta lo referido anteriormente, podría esgrimirse la hipótesis de que el broncoespasmo asociado con rinovirus en lactantes pequeños sería menos grave y precisaría una menor tasa de ingreso que el secundario a VRS. La tasa global de hospitalización en nuestra cohorte (5,3%) coincide con la publicada en otros trabajos realizados en nuestro medio (Paricio Talayero et al<sup>20</sup>, 5,6%) cuyos criterios de ingreso son similares a los nuestros, y difieren algo más de la de otros países (Grupo Millennium<sup>21</sup>, el 12% en menores de 8 meses). No obstante todo lo apuntado, en nuestra serie el número de detecciones virales positivas entre los pacientes ingresados es demasiado pequeño como para poder extraer conclusiones extrapolables en el momento actual.

De los resultados obtenidos podemos concluir que las infecciones respiratorias en los menores de 6 meses en general (incluido el ámbito extrahospitalario) son banales, y precisan ingreso en pocas ocasiones (5,3% de la cohorte). El 20% de los niños estudiados presentó al menos un episodio de infección respiratoria en los primeros meses de vida, siendo el IRVA el diagnóstico principal (82%). El síntoma predominante fue la rinitis. A la hora de explicar la poca gravedad clínica de estas infecciones en niños de menos de 6 meses, y excluidas las mayores precauciones genéricas (de imposible medición) que las familias tienden a tener con los lactantes más pequeños, probablemente se pueda realizar la hipótesis de que los anticuerpos maternos transferidos intraútero proporcionan un cierto grado de protección durante los primeros meses de vida, lo que contribuiría a que las infecciones respiratorias hasta los 6 meses sean poco graves. No encontramos asociación entre factores epidemiológicos, como la presencia de hermanos en edad escolar en el domicilio, número de convivientes en el hogar, ambiente tabáquico o tipo de lactancia recibida, y la presencia de infección respiratoria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gruteke P, Glas AS, Dierdorp M, Vrede WB, Pilon JW, Bruisten SM. Practical implementation of a multiplex PCR for acute respiratory tract infections in children. *J Clin Microbiol.* 2004; 42:5596-603.
2. Billaud G, Peny S, Legay V, Lina B, Valette M. Detection of rhinovirus and enterovirus in upper respiratory tract samples using a multiplex nested PCR. *J Virol Meth.* 2003;108:223-8.
3. Van de Pol A, Van Loon A, Wolfs T, Jansen, N, Nijhuis M, Bretelet E, et al. Increased detection of respiratory syncytial virus, Influenza viruses, parainfluenza viruses, and adenoviruses with real-time PCR in samples from patients with respiratory symptoms. *J Clin Microbiol.* 2007;45:2260-2.
4. Calvo C, García-García ML, Blanco C, Pozo F, Casas Flecha I, Pérez-Breña P. Role of rhinovirus in hospitalized infants with respiratory tract infections in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26:904-8.
5. Rawlinson WD, Waliuzzaman Z, Carter IW, Belessis IC, Gilbert KM, Morton JR. Asthma exacerbations in children associated with rhinovirus but not human metapneumovirus infection. *J Infect Dis.* 2003;187:1314-8.
6. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pings-terhaus JM, Edwards KM, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med.* 2004;350:443-50.
7. Folulogne 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.
8. Ordás J, Álvarez-Arguelles M, Villa L, Rodríguez Delhi C, Oña M. Role of metapneumovirus in viral respiratory infection in young children. *J Clin Microbiol.* 2006;44:2739-42.
9. Pozo F, García-García ML, Calvo C, Cuesta I, Pérez-Breña P, Casas I. High incidence of human bocavirus infection in children in Spain. *J Clin Virol.* 2007;40:224-8.
10. Coiras MT, Pérez-Breña P, García ML, Casas I. Simultaneous detection of influenza A, B, and C viruses, respiratory syncytial virus, and adenoviruses in clinical samples by multiplex reverse transcription nested-PCR assay. *J Med Virol.* 2003;69:132-44.
11. Corias MT, Aguilar JC, García ML, Casas I, Pérez-Breña P. Simultaneous detection of fourteen respiratory viruses in clinical specimens by two multiplex reverse transcription nested-PCR assays. *J Med Virol.* 2004;72:484-95.
12. López-Huertas MR, Casas I, Acosta-Herrera B, García-García ML, Coiras MT, Pérez-Breña P. Two RT-PCR based assays to detect human metapneumovirus in nasopharyngeal aspirates. *J Virol Methods.* 2005;129:1-7.
13. Kusel M, De Klerk N, Holt P, Keadze T, Johnston S, Sly P. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life. A birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:680-6.
14. Van Bentem I, Koopman L, Niesters B, Hop W, Van Middelkoop B, De Waal L, et al. Predominance of rhinovirus in the nose of symptomatic and asymptomatic infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2003;14:363-70.
15. Copenhaver CC, Gern JE, Zhanhai L, Shult P, Rosenthal L, Mikus L, et al. Cytokine response patterns, exposure to viruses and respiratory infections in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:175-80.
16. Souza LSF, Ramos EAG, Carvalho FM, Guedes VMCR. Viral respiratory infections in young children attending day care in urban northeast Brazil. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35:184-91.
17. Papadopoulus NG, Moustki M, Tsolia M, Bossios A, Astra E, Prezerakou A, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1285-9.
18. Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus-induced wheezing in infancy- the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:66-71.
19. Calvo Rey C, García García ML, Casas Flecha I, Sánchez Mateos MF, Rodrigo García G, De Cea Crespo JM, et al. Papel del rinovirus en las infecciones respiratorias de los niños hospitalizados. *An Pediatr (Barc).* 2006;65:205-10.
20. Paricio Talayero JM, Lizán-García M, Otero Puime A, Benlloch Muncharanz MJ, Beseler Soto B, Sánchez-Palomares M, et al. Full breastfeeding and hospitalization as a results of infections in the first year of life. *Pediatrics.* 2006;118:e92-9.
21. Quigley MA, Kelly YJ, Sacker A. Breastfeeding and hospitalization for diarrheal and respiratory infection in the United Kingdom: Millenium Cohort Study. *Pediatrics.* 2007;119: e837-42.