



Revisión

Revisión sobre las infecciones no bacterianas del aparato respiratorio: neumonías víricas



José María Galván^a, Olga Rajas^b y Javier Aspa^{b,*}

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de la Princesa, IIS-IP, Madrid, España

^b Servicio de Neumología, Hospital Universitario de la Princesa, IIS-IP, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de octubre de 2014

Aceptado el 23 de febrero de 2015

On-line el 7 de mayo de 2015

Palabras clave:

Neumonía vírica

Virus influenza

Virus respiratorio sincitial

Coronavirus

Coinfección

Procalcitonina

Reacción en cadena de la polimerasa

Antivirales

Vacunación

RESUMEN

Aunque las bacterias son los principales patógenos involucrados en la neumonía adquirida en la comunidad, algunos virus son responsables directos o en coinfección de un importante número de neumonías adquiridas en la comunidad. La clínica de estas neumonías puede ser muy similar, en el caso de los virus afectan más frecuentemente a la población infantil y geriátrica, con frecuencia no elevan la cifra de leucocitos, la fiebre es inconstante y frecuentemente se acompañan de síntomas de vías respiratorias altas. Característicamente no elevan la procalcitonina. Durante años el diagnóstico ha recaído en cultivos celulares y en detección de antígenos; desde la incorporación en la clínica de la PCR, la identificación de estos patógenos ha aumentado, descubriéndose nuevos microorganismos como el bocavirus. En general, el virus influenza A y el virus respiratorio sincitial siguen siendo los principales virus implicados. Sin embargo, la irrupción en los últimos años de epidemias con alta letalidad de coronavirus y de zoonosis de virus influenza hace que sea necesario mostrarse alerta ante estos nuevos patógenos emergentes. Los inhibidores de la neuraminidasa para neumonías víricas han demostrado disminuir la transmisión en casos expuestos y mejorar la evolución clínica en pacientes en Cuidados Intensivos; su uso en infecciones banales no está recomendado. La ribavirina ha sido utilizada en niños con infecciones por virus respiratorio sincitial, así como en inmunodeprimidos. Fuera de estos fármacos, ningún otro antiviral ha probado su eficacia. Las medidas de prevención con vacunación para virus influenza y con anticuerpos monoclonales para virus respiratorio sincitial podrían disminuir la incidencia de neumonía.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Review of Non-Bacterial Infections in Respiratory Medicine: Viral Pneumonia

A B S T R A C T

Although bacteria are the main pathogens involved in community-acquired pneumonia, a significant number of community-acquired pneumonia are caused by viruses, either directly or as part of a coinfection. The clinical picture of these different pneumonias can be very similar, but viral infection is more common in the pediatric and geriatric populations, leukocytes are not generally elevated, fever is variable, and upper respiratory tract symptoms often occur; procalcitonin levels are not generally affected. For years, the diagnosis of viral pneumonia was based on cell culture and antigen detection, but since the introduction of polymerase chain reaction techniques in the clinical setting, identification of these pathogens has increased and new microorganisms such as human bocavirus have been discovered. In general, influenza virus type A and syncytial respiratory virus are still the main pathogens involved in this entity. However, in recent years, outbreaks of deadly coronavirus and zoonotic influenza virus have demonstrated the need for constant alert in the face of new emerging pathogens. Neuraminidase inhibitors for viral pneumonia have been shown to reduce transmission in cases of exposure and to improve the clinical progress of patients in intensive care; their use in common infections is not recommended.

Keywords:

Viral pneumonia

Influenza virus

Respiratory syncytial virus

Coronavirus

Co-infection

Procalcitonin

Polymerase chain reaction

Antivirals

Vaccination

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jaspa@separ.es (J. Aspa).

Ribavirin has been used in children with syncytial respiratory virus, and in immunosuppressed subjects. Apart from these drugs, no antiviral has been shown to be effective. Prevention with anti-influenza virus vaccination and with monoclonal antibodies, in the case of syncytial respiratory virus, may reduce the incidence of pneumonia.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Basados en las estimaciones de la OMS para 2012, se producen alrededor de 450 millones de casos de neumonía al año en el mundo –con 3 millones de muertes– lo que representa un 5,5% de la mortalidad mundial global^{1,2}. Es la 4.^a causa de muerte en todo el mundo y constituye una grave amenaza especialmente para niños y ancianos^{1,3}.

Por su frecuencia, las infecciones más comúnmente estudiadas son las bacterianas. En cambio las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) víricas, pese a su importancia epidemiológica creciente en los países en vías de desarrollo y en la población infantil, han sido infravaloradas⁴. Se calcula que se producen alrededor de 200 millones de casos de neumonía viral en el mundo al año (la mitad en población infantil), asumiendo que su diagnóstico continúa siendo menor a su incidencia real⁵. El campo de las neumonías víricas tiene enorme interés por el impacto en la mortalidad infantil, por su efecto facilitador de infecciones bacterianas (coinfecciones), y por su facilidad de transmisión, lo que las convierte en una amenaza global.

En esta revisión nos centraremos en las NAC producidas por diferentes virus respiratorios en pacientes inmunocompetentes.

Diferenciación entre neumonía vírica y bacteriana

Distinguir entre ambas etiologías de la NAC tiene importantes implicaciones. Las variables clínicas, radiológicas y de laboratorio que comúnmente se han utilizado como diferenciadoras se muestran en la [tabla 1](#).

Muchos autores han realizado sus aportaciones en diferentes estudios epidemiológicos. Ruiz-González et al.⁶ incluyeron dentro del mismo grupo a pacientes con neumonías víricas y con neumonías por bacterias intracelulares, y concluyeron que estas neumonías («patógenos intracelulares») afectaban a pacientes

de mayor edad, cursaban de forma más insidiosa, y con frecuencia no producían leucocitosis. Johstone et al.⁷ observaron que los pacientes con neumonías víricas tenían más comorbilidad cardiaca y eran más ancianos; para Ma et al.⁸ estar institucionalizado era lo que conllevaba un mayor riesgo de NAC vírica. Liu et al.⁹ vieron que las neumonías víricas producían más tos y menos dolor pleurítico, en cambio para Jennings et al.¹⁰ el síntoma más frecuentemente relacionado con la etiología viral fue la mialgia. A pesar de todo lo aportado y según lo publicado recientemente por Viasus et al.¹¹, la predicción de la etiología viral en función de variables clínicas es difícil y a menudo imprecisa.

En relación con los cambios radiológicos, tradicionalmente se han relacionado los infiltrados alveolares focales con la etiología bacteriana y los intersticiales bilaterales con la vírica¹². Sin embargo, estudios recientes que han utilizado la TC torácica destacan que la aparición de infiltrados alveolares localizados no solo no excluye la etiología vírica, sino que puede ser la forma de inicio de muchas de estas infecciones¹³.

Respecto a los reactantes de fase aguda, las infecciones víricas no suelen modificar la cifra de leucocitos, por lo que el uso de biomarcadores como la procalcitonina puede ser de gran ayuda en la aproximación diagnóstica¹⁴. La producción de procalcitonina depende de la presencia del factor de necrosis tumoral circulante (TNF- α); en las infecciones víricas los macrófagos producen interferón- α capaz de inhibir el TNF- α , lo que condiciona la no elevación de procalcitonina, sugiriendo el origen viral¹⁵.

A pesar de lo expuesto, no existe una regla de oro para diferenciar la etiología de la neumonía¹⁶. Además, no debemos olvidar que la NAC, viral o bacteriana, es una enfermedad dinámica: los diferentes valores de los biomarcadores o el aspecto de los infiltrados radiológicos son tan solo instantáneas de un proceso activo, que consecuentemente puede presentar variaciones día a día.

Tipos de virus

La lista de virus capaces de producir una infección respiratoria es amplia ([tabla 2](#)). En esta revisión se hará hincapié en los virus respiratorios estacionales.

Tabla 1

Características diferenciales entre neumonía de origen vírico y neumonía de origen bacteriano

	Sugiere origen viral	Sugiere origen bacteriano
Edad	Menores de 5 y mayores de 65 años	Adultos
Situación epidémica	En brotes estacionales o epidémicos	Durante todo el año
Curso de la enfermedad	Comienzo lento	Comienzo rápido
Perfil clínico	Más frecuentes la rinitis y las sibilancias	Más frecuentes la fiebre alta y la taquipnea
Número total de leucocitos al ingreso	<10 × 10 ⁶ c/L	>15 × 10 ⁶ c/L y <4 × 10 ⁶ c/L
Proteína C reactiva en suero al ingreso	<20 mg/L	>60 mg/L
Procalcitonina en suero al ingreso	<0,1 µg/L	>0,5 µg/L (>1 µg/L con mayor especificidad)
Radiografía de tórax	Infiltrados intersticiales, bilaterales	Infiltrados alveolares lobares
Respuesta al tratamiento antibiótico	Lenta o falta de respuesta	Rápida

Adaptada de Ruuskanen et al.³

Tabla 2

Virus relacionados con el desarrollo de neumonía viral en la comunidad, en niños y adultos

Virus respiratorio sincitial
Rinovirus
Virus influenza A, B y C
Metapneumovirus humano
Virus parainfluenza tipo 1, 2, 3 y 4
Bocavirus humano
Coronavirus tipo 229E, OC43, NL63, HKU1, SARS y MERS-CoV
Adenovirus
Enterovirus
Virus varicela-zoster, virus Epstein-Barr, herpesvirus humanos 6 y 7, citomegalovirus
Hantavirus
Parechovirus
Mimivirus
Virus del sarampión

Adaptado de Ruuskanen et al.³

Otros virus que últimamente se han hecho muy populares a través de los medios de comunicación, como el virus de influenza H5N1 o los coronavirus (responsable del síndrome respiratorio agudo grave, o del síndrome respiratorio de Oriente Medio, MERS-CoV), serán tratados de forma más superficial.

En la **tabla 3** se detallan la incidencia relativa y las características clínico-epidemiológicas de los diferentes virus respiratorios.

De forma global, el virus respiratorio sincitial (VRS) se mantiene como el primer agente causal de NAC en niños, y constituye la principal causa de neumonía grave en este grupo de población^{17,18}. Desde que se han popularizado las técnicas de PCR, los rinovirus cada vez se detectan con más frecuencia como agente causal en la neumonía viral infantil¹⁹⁻²². No obstante, su papel etiológico no deja de estar cuestionado por su frecuente detección en individuos asintomáticos (15%), si bien pudiera tratarse de verdaderas infecciones subclínicas²³. Con menos frecuencia se encuentran patógenos identificados en los últimos años, como el metapneumovirus y los bocavirus humanos²⁴⁻²⁷. Aunque la prevalencia de neumonía viral por adenovirus es baja (2-12%), es importante reconocerla porque puede desembocar en ocasiones en una neumonía necrotizante²⁸. En este caso, las técnicas de PCR son mucho más sensibles que las técnicas de detección de antígeno²⁹.

En el caso de los adultos, a pesar de que su incidencia varía según las técnicas diagnósticas empleadas, los virus más comúnmente detectados son virus influenza (VI), VRS y parainfluenza^{5,10,30,31}. En España estos virus también serían los más importantes³². Con menor frecuencia se han comunicado neumonías por otros virus: brotes de rinovirus^{33,34}, adenovirus³⁵ (especialmente el serotipo 14 en instituciones militares³⁶), coronavirus³⁷, metapneumovirus³⁸ e incluso de bocavirus, en este caso en pacientes inmunocomprometidos³⁹.

Coinfección

En muchas ocasiones tienen lugar infecciones coexistentes de bacterias y virus respiratorios, o de dos virus diferentes. La hipótesis más aceptada es que primero se produciría la infección viral, seguida de la bacteriana. La activación por parte del virus de moléculas proinflamatorias tales como la interleucina-10, produciría la atracción de un gran número de neutrófilos y macrófagos hacia el pulmón; la llegada de estas citoquinas amplificaría la respuesta inmune, causando daño inflamatorio e impidiendo el correcto aclaramiento bacteriano⁴⁰. Esta sobreinfección empeoraría el pronóstico de la infección viral original. Así, las investigaciones sobre las pandemias gripales de 1918, 1957 y 1968, indican que la mayoría de las muertes durante estos episodios se habrían producido debido a una infección bacteriana secundaria⁴¹. En los pacientes con la infección por H1N1 pandémica del 2009, se produjo una infección bacteriana secundaria en el 4-24% de los casos⁴²⁻⁴⁴. Por el contrario, en infecciones por otros virus, en particular por influenza aviar H5N1, la neumonía asociada parece ser producida (más frecuentemente) por la acción viral directa⁴⁵.

En la práctica clínica, este tipo de coinfección es particularmente frecuente en niños (hasta en el 45% de los casos de NAC), fundamentalmente por neumococo⁴⁶⁻⁴⁹, lo que puede condicionar una mayor gravedad⁵⁰. También parece frecuente la aparición de *Mycoplasma pneumoniae* y varias especies de *Chlamydophila*⁵¹; la coinfección de 2-3 virus simultáneamente tampoco es excepcional⁵².

En adultos, las NAC de etiología mixta han sido menos caracterizadas que en niños, con una frecuencia estimada menor del 5%^{7,31}. Las combinaciones más descritas son las del rinovirus-neumococo y la del virus influenza A - neumococo. También se han identificado infecciones combinadas de mayor gravedad entre virus y *Legionella pneumophila*⁵³.

Respecto a la morbilidad de este tipo de coinfección, existen datos contradictorios. Según Hong et al.⁵⁴ estas infecciones

no serían más graves que las puramente bacterianas, y afectarían a pacientes mayores y con neumopatías crónicas. En cambio para Johansson et al.⁵⁵ y para Seki et al.⁵⁶ este tipo de neumonías tendrían mayor puntuación en las escalas de gravedad y peor evolución.

Brotes de virus respiratorios: la experiencia con el virus influenza H1N1 de 2009, la gripe aviar (H5N1 y H7N9), el SARS y el coronavirus de Oriente Medio (MERS-CoV)

En algunas familias bien conocidas de virus respiratorios han aparecido nuevas especies y serotipos muy virulentos, que han provocado en los últimos años epidemias con gran morbilidad asociada⁵⁷.

La gran pandemia de 2009 por VI-A H1N1 fue especial: su transmisión se vio favorecida por la falta de inmunidad previa, lo que supuso un importante problema de salud en todo el mundo⁴². Estudios realizados con posterioridad demostraron mayor impacto en la población joven y en determinados grupos de riesgo, con muchos años potenciales de vida perdidos⁵⁸. Sin embargo, desde una perspectiva intergeneracional, no se encontraron tasas de mortalidad ni de complicaciones mayores a las de la gripe estacional habitual^{59,60}.

En 2003 hubo un brote de coronavirus en el Extremo Oriente, que fue el causante del síndrome respiratorio agudo severo. En Oriente Medio en 2012, se produjo otro brote de un nuevo coronavirus denominado MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*)⁶¹. En ambas epidemias, la incidencia se redujo a unos cientos de casos –en parte debido a las medidas de protección llevadas a cabo⁶²–, pero su virulencia produjo una alta mortalidad⁶³. La clínica no se limitaba solo a una neumonía bilateral de rápida evolución, sino que se acompañaba de fallo renal agudo y alteraciones hematológicas graves^{63,64}.

Un desafío global son las recombinaciones en animales de diferentes subtipos de VI, con potencial capacidad para pasar la barrera de especie y, ocasionalmente, propagarse entre humanos⁶⁵. Los graves casos de gripe aviar H5N1 registrados en 2005 en el Sudeste Asiático⁶⁶, o los más recientes de H3N2-variante porcina en Estados Unidos (2012)⁶⁷ y de gripe aviar H7N9 en China (2013)⁶⁸, dan muestra de esta nueva amenaza. Afortunadamente, están mejorando las medidas para su control a partir de la vigilancia de los reservorios animales y de una rápida respuesta sanitaria⁶⁹.

Diagnóstico microbiológico

Clásicamente, se ha basado en la detección del virus o de los antígenos virales en muestras del tracto respiratorio superior (aspirados nasofaríngeos), e inferior (lavado broncoalveolar o esputo inducido), mediante cultivo o microscopía de inmunofluorescencia. Además, desde hace años se está utilizando la detección de anticuerpos generados en el proceso de la infección vírica; la seroconversión en dos muestras recogidas a lo largo del tiempo es sugestiva de una nueva exposición al patógeno. La introducción de las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha aumentado la capacidad de detectar virus respiratorios, sobre todo con las técnicas de PCR en tiempo real³.

Dentro de las muestras del tracto respiratorio superior, el aspirado nasofaríngeo es el tipo de muestra preferida, especialmente en niños, ya que permite recoger la mezcla de secreciones nasales y retrofaríngeas⁷⁰. La utilización de hisopos de algodón estéril alcanza una sensibilidad similar para la mayoría de los virus, a excepción del VRS^{71,72}. Los dispositivos que combinan hisopo de fibra de nylon y contenedor con medio de transporte universal proporcionan un alto rendimiento diagnóstico en todas las edades, comparable a los lavados nasofaríngeos^{30,73}.

Las muestras procedentes del tracto respiratorio inferior tienen ventajas obvias a la hora de establecer la causa de la neumonía,

Tabla 3
Características de los principales patógenos implicados en las neumonías víricas

Virus	Familia	Subtipos	Incidencia en NAC		Factores de riesgo		Estacionalidad	Clínica diferencial	Tratamiento etiológico
			Niños	Adultos	De infección	De mala evolución			
Rinovirus	<i>Picornaviridae</i>	-	≈ 18%	≈ 6%	Todas las edades, pero más en niños	Asma. Inmunodepresión celular	Todo el año (más en otoño)	Clínica de vías altas: rinorrea, tos y congestión nasal	Pleconaril (uso compasivo)
Virus respiratorio sincitial (VRS)	<i>Paramyxoviridae</i>	1 y 2	≈ 11%	≈ 3%	Neonatos y prematuros. Inmnodep	EPOC. Asma. Trasplante TPH. Inmunodepresión	Fin de otoño y principio de invierno	Marcada broncorreactividad	Ribavirina inh (niños), Ribavirina iv (inmndep)
Virus influenza (VI)	<i>Orthomyxoviridae</i>	A y B estacional	≈ 10%	≈ 8%	Niños y geriátricos < 65 años	> 65 a. Comorb. Gestación. IMC ↑	Fin de otoño e invierno	Astenia general «síndrome gripal»	NAI (OSE ± resistente)
		H1N1 09 pandémica	-	-		Gestación. Sin techo. Obesidad	Brote puntual con oleadas	Más neumonías, UCI y mortalidad	NAI (ZAN y PER en pacientes críticos)
		H5N1	-	-	Contacto con aves	Neutropenia y retraso en el Dx	Brote durante todo el año	Linfotrombopenia y fallo renal	NAI a dosis altas.
Virus parainfluenza (VPI)	<i>Paramyxoviridae</i>	1, 2, 3 y 4	≈ 8%	≈ 2%	Residencias geriátricas	Trasplante de pulmón y TPH. Ancianos frágiles	Otoño (VPI1-2) Primavera(VPI-3)	Crup laríngeo (niños con VPI-1)	Amantadinas no útiles Ribavirina iv (inmndep)
Metapneumovirus	<i>Paramyxoviridae</i>	-	≈ 8%	≈ 1%	Niños < 5 años	Coinfección VRS. Inmunodepresión	Fin de invierno y primavera Invierno	Sibilancias. Agudización asma	Ribavirina iv (inmndep)
Coronavirus	<i>Coronaviridae</i>	229E, NL63 OC43, KU1 SARS	≈ 7%	≈ 5%	Residencias geriátricas	Asma. Inmunodepresión	Brote durante todo el año	Diarrea (OC43, e inconstante)	No tratamiento.
			-	-	Murciélagos y civetas en Asia. Personal sanitario Cuarteles (brotos)	Ancianos. DM. Hepatitis B. (Población infantil factor protector) Neumococo		Pródromo con fiebre y mialgias seguido de distrés respiratorio	Probado Cloroquina No tratamiento específico. Usados corticoides
Adenovirus	<i>Adenoviridae</i>	7, 14, 16	≈ 3%	≈ 2%	Cuarteles (brotos)	Neumococo	Todo el año	Conjuntivitis, diarrea, encefalitis	Cidofovir (probado en inmndep)
Bocavirus	<i>Parvoviridae</i>	-	≈ 5%	< 1%	Niños < 2 años	- Poco definidos -	Fin de otoño y principio de invierno	Otitis media y neumonía (pocos estudios)	No tratamiento específico

Comorb: comorbilidad; Dx: diagnóstico; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMC: índice de masa corporal; inh: inhalado; Inmnodep: inmunodepresión; iv: intravenoso; NAI: inhibidores de la neuraminidasa (OSE: oseltamivir; PER: peramivir; ZAN: zanamivir). TPH: trasplante de precursores hematopoyéticos.

por recogerse en el lugar mismo de la infección. No obstante, en su obtención se puede producir contaminación a su paso por las vías altas. En el caso de los niños el esputo inducido es una muestra habitual, pero en adultos se prefiere el lavado broncoalveolar³. En cambio, otras formas de diagnóstico como la punción transtorácica se han abandonado por ser cruentas⁷⁰.

En relación con el procesamiento de la muestra, los sistemas basados en PCR son 2-5 veces más sensibles que los métodos convencionales para la detección de virus respiratorios³⁰. Esta técnica es especialmente útil en los ancianos, quienes suelen portar en la nasofaringe menor carga viral que los niños^{74,75}. Además, algunos virus son difícilmente cultivables (como el bocavirus), o equívocamente detectables a través de antígeno (como el virus parainfluenza o el adenovirus), por lo que solo pueden ser adecuadamente identificados por PCR⁷⁶⁻⁷⁸. Se han desarrollado test de identificación estándar, que a través de la PCR acoplada a *microarrays*, son capaces de determinar simultáneamente más de 15 virus respiratorios diferentes⁷⁹. Estos sistemas son los que se usan con más frecuencia en nuestros hospitales actualmente⁸⁰.

Tratamiento etiológico

Desde finales del siglo pasado, el tratamiento antibiótico empírico de la NAC debe iniciarse lo antes posible, puesto que esta medida ha demostrado disminuir la morbilidad⁸¹.

Sin embargo, no existen estudios prospectivos sobre la utilidad del uso de antibióticos en neumonías con alto grado de sospecha de origen vírico. La posibilidad de sobreinfección bacteriana o de origen mixto virus-bacteria, la progresiva mejor tolerancia a los antibióticos, y la máxima médico-legal del «uso de todos los medios disponibles», hacen difícil la no prescripción de antibióticos al inicio del cuadro de neumonía. Solo en niños se ha investigado esta disyuntiva de forma prospectiva, en contexto de epidemias de bronquiolitis por VRS; los resultados, con reservas, no apoyaron el uso de antibióticos de forma generalizada⁸².

Respecto al uso de fármacos antivirales, la experiencia en virus respiratorios puede dividirse en tres apartados: a) el tratamiento para el virus influenza, relativamente efectivo y bien documentado, gracias entre otras cosas a los estudios llevados a cabo durante la pandemia de 2009⁸³, b) el tratamiento para el VRS, especialmente estudiado en niños y en inmunocomprometidos, pero sin resultados definitivos⁸⁴, y c) el tratamiento del resto de virus respiratorios, poco investigado y poco validado⁸⁵.

a) Tratamiento del virus influenza

La neuraminidasa, enzima presente en la cápside del VI, es indispensable para la propagación del virus entre células. Los inhibidores selectivos de esta enzima (oseltamivir, zanamivir y peramivir) han demostrado contener la infección durante el pico de replicación viral –entre las primeras 24-72 horas– mejorando la clínica y disminuyendo la morbilidad^{86,87}. Estudios retrospectivos sobre pacientes diagnosticados de gripe han probado la disminución de la incidencia de neumonía, en aquellos tratados de forma precoz⁸⁸. Aunque estos fármacos son activos para ambos subtipos, se han descrito epidemias estacionales de VI-A H1N1 resistentes a oseltamivir, por lo que en algunas guías se recomienda zanamivir de primera elección⁸³; la cepa pandémica H1N1 de 2009 no tenía en general estas resistencias, siendo ampliamente tratada con oseltamivir sin haberse observado peores resultados⁸⁹. En niños, el efecto clínico está menos demostrado, aunque su administración parece segura⁹⁰. El laninamivir octanoato (nuevo inhibidor de la neuraminidasa) de administración única inhalada, se ha mostrado efectivo en el tratamiento de la infección por VI, también de las cepas resistentes a oseltamivir⁹¹.

En cuanto a los adamantanes (amantadina y rimantadina) –grupo de fármacos clásicamente utilizados en la infección por

VI– su especificidad exclusiva por el VI tipo A, los posibles efectos secundarios y la rápida aparición de resistencias, han hecho que en la práctica se hayan dejado de utilizar⁹². Se están investigando fármacos capaces de bloquear la producción de RNA y otros que limitan la integración del virus; sin embargo, aún no existen ensayos en fase clínica⁹³. Además, se están realizando estudios con fármacos inmunomoduladores, con el objetivo de disminuir la inflamación producida por el virus y mejorar su efecto sobre el huésped⁹⁴.

b) Tratamiento del virus respiratorio sincitial

Ninguno de los tratamientos ensayados ha sido significativamente útil para afrontar el episodio agudo de neumonía, ni para mejorar parámetros respiratorios en el seguimiento. Según el mayor metaanálisis realizado en población infantil hasta la fecha, el uso de ribavirina inhalada durante la neumonía podría disminuir el tiempo de hospitalización y el de ventilación mecánica, sin significativa mejora de la mortalidad global⁹⁵. El tratamiento intravenoso u oral con ribavirina se ha utilizado casi exclusivamente en inmunodeprimidos severos (trasplantados de médula ósea o de pulmón) con resultados positivos, pero no aplicables al resto de pacientes⁹⁶. La utilización de inmunoglobulinas en niños no ha demostrado beneficios respecto al tratamiento exclusivo de soporte⁹⁷. En las guías pediátricas americanas de bronquiolitis por VRS, el tratamiento con broncodilatadores, corticosteroides o antibióticos no se recomienda de forma generalizada⁹⁸. Actualmente, productos nuevos como la catelicidina LL37 (derivado de la vitamina D)⁹⁹, o el concentrado Dingchuan, procedente de la medicina alternativa china¹⁰⁰, se están probando con resultados prometedores.

c) Tratamiento para otros virus respiratorios

Las medidas de soporte han sido su único tratamiento hasta hace poco tiempo. No obstante, en la actualidad hay tratamientos antivirales que están en proceso de experimentación. El análogo citidínico cidofovir, desarrollado inicialmente como terapia contra el CMV, se ha probado *in vitro* para adenovirus con éxito, aunque su uso en varias neumonías graves en inmunodeprimidos tuvo una pobre respuesta¹⁰¹. Se ha utilizado con éxito ribavirina intravenosa en infecciones respiratorias por metapneumovirus en trasplantados pulmonares¹⁰². El pleconaril, capaz de integrarse en la cápside de *Rhinovirus* y *Enterovirus*, se ha utilizado con éxito en limitadas series de casos; actualmente no se comercializa y solo se puede administrar como uso compasivo¹⁰³. No quedan dudas respecto a la utilidad del aciclovir intravenoso en los raros casos de neumonía por el virus varicela-zoster en inmunocompetentes^{85,104}. Por último, aunque su uso sigue siendo controvertido, el tratamiento con corticoides a dosis altas podría mejorar la evolución de las NAC virales⁸⁵.

Medidas de prevención

En las enfermedades infectocontagiosas, especialmente en las respiratorias, los métodos de barrera son fundamentales para controlar la infección. La utilización de mascarilla, el uso de guantes y el lavado de manos, han demostrado ser medidas válidas para disminuir la tasa de transmisión en la esfera sanitaria¹⁰⁵. También se ha recomendado enérgicamente el aislamiento social de los pacientes durante la fase clínica de la enfermedad, con una reducción de la incidencia global¹⁰⁶. Sin embargo, estas medidas son difíciles de llevar a cabo de forma adecuada¹⁰⁶.

La inmunización desempeña un papel muy importante en la prevención, aunque solo está disponible para unos pocos virus. Las vacunas para el virus influenza A y B han demostrado disminuir la transmisión durante las epidemias de gripe estacional sobre la población general¹⁰⁷, aunque su efecto sobre el desarrollo de neumonía o sobre la mortalidad no está tan claro¹⁰⁸; tampoco en niños

menores de 2 años, aunque se sigue aplicando en muchos países¹⁰⁹. En cambio, en ancianos institucionalizados su efectividad parece muy alta¹¹⁰. Actualmente en España se recomienda a pacientes con comorbilidades respiratorias o inmunodepresión, a mayores de 65 años y a trabajadores sanitarios¹¹¹.

Además de las vacunas, se ha ensayado con éxito la quimioprofilaxis con inhibidores de la neuroaminidasa durante las epidemias de gripe estacional¹¹². Para el VRS aún no hay una vacuna eficaz, pero sí un fármaco utilizado como quimioprofilaxis: se trata del palivizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, que administrado en neonatos con alto riesgo de infección, ha demostrado disminuir hasta el 50% el número de ingresos relacionados, así como la incidencia de neumonías¹¹³.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- WHO. Disease and injury regional mortality estimates, 2000-2012 - Global summary estimates. [consultado 2 Sep 2014]. Disponible en: http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/GHE.DthGlobal.2000.2012.xls
- Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ*. 2008;86:408–16.
- Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011;377:1264–75.
- McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med*. 2002;346:429–37.
- Rohde GGU. The role of viruses in CAP. Monograph 63: Community-Acquired Pneumonia. *Eur Resp Monogr*. 2014;63:74–87.
- Ruiz-González A, Falguera M, Vives M, Nogués A, Porcel JM, Rubio-Caballero M. Community-acquired pneumonia: development of a bedside predictive model and scoring system to identify the aetiology. *Respir Med*. 2000;94:505–10.
- Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation. *Chest*. 2008;134:1141–8.
- Ma HM, Lee KP, Woo J. Predictors of viral pneumonia: the need for viral testing in all patients hospitalized for nursing home-acquired pneumonia. *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13:949–57.
- Liu YF, Gao Y, Chen MF, Cao B, Yang XH, Wei L. Etiological analysis and predictive diagnostic model building of community-acquired pneumonia in adult outpatients in Beijing, China. *BMC Infect Dis*. 2013;13:309.
- Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, Chua A, Laing RT, Werno AM, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax*. 2008;63:42–8.
- Viasus D, Marinescu C, Villoslada A, Cordero E, Gálvez-Acebal J, Fariñas MC, et al. Community-acquired pneumonia during the first post-pandemic influenza season: a prospective, multicentre cohort study. *J Infect*. 2013;67:185–93.
- Tarver RD, Teague SD, Heitkamp DE, Conces DJ. Radiology of community-acquired pneumonia. *Radiol Clin North Am*. 2005;43:497–512, viii.
- Shiley KT, van Deerlin VM, Miller WT. Chest CT features of community-acquired respiratory viral infections in adult inpatients with lower respiratory tract infections. *J Thorac Imaging*. 2010;25:68–75.
- Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *J Clin Microbiol*. 2010;48:2325–9.
- Johansson N, Kalin M, Backman-Johansson C, Larsson A, Nilsson K, Hedlund J. Procalcitonin levels in community-acquired pneumonia - correlation with aetiology and severity. *Scand J Infect Dis*. 2014;1–5.
- Musher DM, Roig IL, Cazares G, Stager CE, Logan N, Safar H. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect*. 2013;67:11–8.
- Berkley JA, Munywoki P, Ngama M, Kazungu S, Abwao J, Bett A, et al. Viral etiology of severe pneumonia among Kenyan infants and children. *JAMA*. 2010;303:2051–7.
- Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1545–55.
- Hayden FG. Rhinovirus and the lower respiratory tract. *Rev Med Virol*. 2004;14:17–31.
- Louie JK, Roy-Burman A, Guardia-Labar L, Boston EJ, Kiang D, Padilla T, et al. Rhinovirus associated with severe lower respiratory tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:337–9.
- Calvo C, García-García ML, Blanco C, Pozo F, Flecha IC, Pérez-Breña P. Role of rhinovirus in hospitalized infants with respiratory tract infections in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:904–8.
- Miller EK, Lu X, Erdman DD, Poehling KA, Zhu Y, Griffin MR, et al., for the New Vaccine Surveillance Network. Rhinovirus-associated hospitalizations in young children. *J Infect Dis*. 2007;195:773–81.
- Jartti T, Jartti L, Peltola V, Waris M, Ruuskanen O. Identification of respiratory viruses in asymptomatic subjects: asymptomatic respiratory viral infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:1103–7.
- Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus 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.
- Fry AM, Lu X, Chittaganpitch M, Peret T, Fischer J, Dowell SF, et al. Human bocavirus: a novel parvovirus epidemiologically associated with pneumonia requiring hospitalization in Thailand. *J Infect Dis*. 2007;195:1038–45.
- Milder E, Arnold JC. Human metapneumovirus and human bocavirus in children. *Pediatr Res*. 2009;65:78R–83R.
- Heugel J, Martin ET, Kuypers J, Englund JA. Coronavirus-associated pneumonia in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:753–5.
- Ou ZY, Zeng QY, Wang FH, Xia HM, Lu JP, Xia JQ, et al. Retrospective study of adenovirus in autopsied pulmonary tissue of pediatric fatal pneumonia in South China. *BMC Infect Dis*. 2008;8:122.
- Freyth F, Vabret A, Galateau-Salle F, Ferey J, Eugene G, Petitjean J, et al. Detection of respiratory syncytial virus, parainfluenzavirus 3, adenovirus and rhinovirus sequences in respiratory tract of infants by polymerase chain reaction and hybridization. *Clin Diagn Virol*. 1997;8:31–40.
- Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis*. 2010;50:202–9.
- Lieberman D, Shimoni A, Shemer-Avni Y, Kerem-Naor A, Shtainberg R, Lieberman D. Respiratory viruses in adults with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2010;138:811–6.
- Angeles Marcos M, Camps M, Pumarola T, Antonio Martinez J, Martinez E, Mensa J, et al. The role of viruses in the aetiology of community-acquired pneumonia in adults. *Antivir Ther*. 2006;11:351–9.
- Hicks LA, Shepard CW, Britz PH, Erdman DD, Fischer M, Flannery BL, et al. Two outbreaks of severe respiratory disease in nursing homes associated with rhinovirus. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:284–9.
- Louie JK, Yagi S, Nelson FA, Kiang D, Glaser CA, Rosenberg J, et al. Rhinovirus outbreak in a long term care facility for elderly persons associated with unusually high mortality. *Clin Infect Dis*. 2005;41:262–5.
- Esposito DH, Gardner TJ, Schneider E, Stockman LJ, Tate JE, Panozzo CA, et al. Outbreak of pneumonia associated with emergent human adenovirus serotype 14-Southeast Alaska, 2008. *J Infect Dis*. 2010;202:214–22.
- Tate JE, Bunning ML, Lott L, Lu X, Su J, Metzgar D, et al. Outbreak of severe respiratory disease associated with emergent human adenovirus serotype 14 at a US air force training facility in 2007. *J Infect Dis*. 2009;199:1419–26.
- Reina J, López-Causapé C, Rojo-Moliner E, Rubio R. Clinico-epidemiological characteristics of acute respiratory infections caused by coronavirus OC43, NL63 and 229E. *Rev Clin Esp*. 2014;214:499–504.
- Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR. Human metapneumovirus infections in adults: another piece of the puzzle. *Arch Intern Med*. 2008;168:2489–96.
- Kupfer B, Vehreschild J, Cornely O, Kaiser R, Plum G, Viazov S, et al. Severe pneumonia and human bocavirus in adult. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1614–6.
- McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:571–82.
- Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis*. 2008;198:962–70.
- Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, Uyeki TM, et al., Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med*. 2010;362:1708–19.
- Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, et al., for the California Pandemic (H1N1) Working Group. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009;302:1896–902.
- Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009;302:1872–9.
- Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, de Jong MD, et al., Writing Committee of the WHO Consultation on on human influenza A/H5N1. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med*. 2005;353:1374–85.
- Lehtinen P, Jartti T, Virkki R, Vuorinen T, Leinonen M, Peltola V, et al. Bacterial coinfections in children with viral wheezing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25:463–9.
- Xiang Z, Gonzalez R, Xie Z, Xiao Y, Liu J, Chen L, et al. Human rhinovirus C infections mirror those of human rhinovirus A in children with community-acquired pneumonia. *J Clin Virol*. 2010;49:94–9.
- Korppi M. Mixed microbial aetiology of community-acquired pneumonia in children. *APMIS*. 2002;110:515–22.
- Levine OS, O'Brien KL, Deloria-Knoll M, Murdoch DR, Feikin DR, deLuca AN, et al. The Pneumonia etiology research for child health project: a 21st century childhood pneumonia etiology study. *Clin Infect Dis*. 2012;54 Suppl 2:S93–101.
- Harada Y, Kinoshita F, Yoshida LM, Minh le N, Suzuki M, Morimoto K, et al. Does respiratory virus coinfection increase the clinical severity of acute respiratory infection among children infected with respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:441–5.

51. Chen CJ, Lin PY, Tsai MH, Huang CG, Tsao KC, Wong KS, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children in northern Taiwan. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:e196–201.
52. Honkinen M, Lahti E, Österback R, Ruuskanen O, Waris M. Viruses and bacteria in sputum samples of children with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:300–7.
53. Diederer BM, van der Eerden MM, Vlaspoolder F, Boersma WG, Kluytmans JA, Peeters MF. Detection of respiratory viruses and Legionella spp by real-time polymerase chain reaction in patients with community acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis*. 2009;41:45–50.
54. Hong HL, Hong SB, Ko GB, Huh JW, Sung H, Do KH, et al. Viral infection is not uncommon in adult patients with severe hospital-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2014;9:e95865.
55. Johansson N, Kalin M, Hedlund J. Clinical impact of combined viral and bacterial infection in patients with community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis*. 2011;43:609–15.
56. Seki M, Kosai K, Yanagihara K, Higashiyama Y, Kurihara S, Izumikawa K, et al. Disease severity in patients with simultaneous influenza and bacterial pneumonia. *Intern Med*. 2007;46:953–8.
57. Gautret P, Gray GC, Charrel RN, Odezulu NG, Al-Tawfiq JA, Zumla A, et al. Emerging viral respiratory tract infections—environmental risk factors and transmission. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:1113–22.
58. Simonsen L, Spreeuwenberg P, Lustig R, Taylor RJ, Fleming DM, Kroneman M, et al. Global mortality estimates for the 2009 Influenza Pandemic from the GLAMOR project: a modeling study. *PLoS Med*. 2013;10:e1001558.
59. Lemaitre M, Carrat F, Rey G, Miller M, Simonsen L, Viboud C. Mortality burden of the 2009 A/H1N1 influenza pandemic in France: comparison to seasonal influenza and the A/H3N2 pandemic. *PLoS One*. 2012;7:e45051.
60. Hayward AC, Fragaszy EB, Birmingham A, Wang L, Copas A, Edmunds WJ, et al. Comparative community burden and severity of seasonal and pandemic influenza: results of the Flu Watch cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014;2:445–54.
61. Coleman CM, Frieman MB. Coronaviruses: important emerging human pathogens. *J Virol*. 2014;88:5209–12.
62. Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11:836–48.
63. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood AS, Ghabashi A, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med*. 2014;160:389–97.
64. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367:1814–20.
65. Medina RA, García-Sastre A. Influenza A viruses: new research developments. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9:590–603.
66. Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, de Jong MD, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med*. 2005;353:1374–85.
67. Bowman AS, Nelson SW, Page SL, Nolting JM, Killian ML, Sreevatsan S, et al. Swine-to-human transmission of Influenza A(H3N2) virus at agricultural fairs, Ohio, USA, 2012. *Emerg Infect Dis*. 2014;20:1472–80.
68. Gao R, Cao B, Hu Y, Feng Z, Wang D, Hu W, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *N Engl J Med*. 2013;368:1888–97.
69. Al-Tawfiq JA, Zumla A, Gautret P, Gray GC, Hui DS, Al-Rabeeh AA, et al. Surveillance for emerging respiratory viruses. *Lancet Infect Dis*. 2010;14:992–1000.
70. Loens K, van Heirstraeten L, Malhotra-Kumar S, Goossens H, Ieven M. Optimal sampling sites and methods for detection of pathogens possibly causing community-acquired lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol*. 2009;47:21–31.
71. Heikkinen T, Marttila J, Salmi AA, Ruuskanen O. Nasal swab versus nasopharyngeal aspirate for isolation of respiratory viruses. *J Clin Microbiol*. 2002;40:4337–9.
72. Ruohola A, Waris M, Allander T, Ziegler T, Heikkinen T, Ruuskanen O. Viral etiology of common cold in children, Finland. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:344–6.
73. Lieberman D, Lieberman D, Shimoni A, Keren-Naus A, Steinberg R, Shemer-Avni Y. Identification of respiratory viruses in adults: nasopharyngeal versus oropharyngeal sampling. *J Clin Microbiol*. 2009;47:3439–43.
74. Talbot HK, Falsey AR. The diagnosis of viral respiratory disease in older adults. *Clin Infect Dis*. 2010;50:747–51.
75. She RC, Polage CR, Caram LB, Taggart EW, Hymas WC, Woods CW, et al. Performance of diagnostic tests to detect respiratory viruses in older adults. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;67:246–50.
76. Arens MQ, Buller RS, Rankin A, Mason S, Whetsell A, Agapov E, et al. Comparison of the Eragen Multi-Code Respiratory Virus Panel with conventional viral testing and real-time multiplex PCR assays for detection of respiratory viruses. *J Clin Microbiol*. 2010;48:2387–95.
77. Kuypers J, Wright N, Ferrenberg J, Huang ML, Cent A, Corey L, et al. Comparison of real-time PCR assays with fluorescent-antibody assays for diagnosis of respiratory virus infections in children. *J Clin Microbiol*. 2006;44:2382–8.
78. Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Undiagnosed respiratory viruses in children. *Pediatrics*. 2008;121:e631–7.
79. Tiveljung-Lindell A, Rotzén-Ostlund M, Gupta S, Ullstrand R, Grillner L, Zweyberg-Wirgart B, et al. Development and implementation of a molecular diagnostic platform for daily rapid detection of 15 respiratory viruses. *J Med Virol*. 2009;81:167–75.
80. Culebras E, Betriu C, Vázquez-Cid E, López-Varela E, Rueda S, Picazo JJ. Detection and genotyping of human respiratory viruses in clinical specimens from children with acute respiratory tract infections. *Rev Esp Quimioter*. 2013;26:47–50.
81. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. The Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 1998;26:811–38.
82. Friis B, Andersen P, Brenøe E, Hornsleth A, Jensen A, Knudsen FU, et al. Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis. A prospective randomised study. *Arch Dis Child*. 1984;59:1038–45.
83. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1003–32.
84. Turner TL, Kopp BT, Paul G, Landgrave LC, Hayes D, Thompson R. Respiratory syncytial virus: current and emerging treatment options. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014;6:217–25.
85. Cheng VC, Tang BS, Wu AK, Chu CM, Yuen KY. Medical treatment of viral pneumonia including SARS in immunocompetent adult. *J Infect*. 2004;49:262–73.
86. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med*. 2005;353:1363–73.
87. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med*. 2003;163:1667–72.
88. Yu H, Liao Q, Yuan Y, Zhou L, Xiang N, Huai Y, et al. Effectiveness of oseltamivir on disease progression and viral RNA shedding in patients with mild pandemic 2009 influenza A H1N1: opportunistic retrospective study of medical charts in China. *BMJ*. 2010;341:c4779.
89. Shobugawa Y, Saito R, Sato I, Kawashima T, Daput C, Daput IC, et al. Clinical effectiveness of neuraminidase inhibitors—oseltamivir, zanamivir, laninamivir, and peramivir—for treatment of influenza A(H3N2) and A(H1N1)pdm09 infection: an observational study in the 2010–2011 influenza season in Japan. *J Infect Chemother*. 2012;18:858–64.
90. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (published trials only). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:Cd002744.
91. Watanabe A, Chang SC, Kim MJ, Chu DW, Ohashi Y, MARVEL Study Group. Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate versus oseltamivir for treatment of influenza: A double-blind, randomized, noninferiority clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2010;51:1167–75.
92. Jefferson T, Demicheli V, di Pietrantonj C, Rivetti D. Amantadine and rimantadine for influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2:Cd001169.
93. Król E, Rychłowska M, Szewczyk B. Antivirals - current trends in fighting influenza. *Acta Biochim Pol*. 2014;61:495–504.
94. Simmons C, Farrar J. Insights into inflammation and influenza. *N Engl J Med*. 2008;359:1621–3.
95. Ventre K, Randolph A. WITHDRAWN. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;5:Cd000181.
96. Marcelin JR, Wilson JW, Razonable RN. Mayo Clinic Hematology/Oncology and Transplant Infectious Diseases Services. Oral ribavirin therapy for respiratory syncytial virus infections in moderately to severely immunocompromised patients. *Transpl Infect Dis*. 2014;16:242–50.
97. Fuller HL, del Mar CB. WITHDRAWN. Immunoglobulin treatment for respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;9:Cd004883.
98. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118:1774–93.
99. Currie SM, Findlay EG, McHugh BJ, Mackellar A, Man T, Macmillan D, et al. The human cathelicidin LL-37 has antiviral activity against respiratory syncytial virus. *PLoS One*. 2013;8:e73659.
100. Li L, Yu CH, Ying HZ, Yu JM. Antiviral effects of modified dingchuan decoction against respiratory syncytial virus infection in vitro and in an immunosuppressive mouse model. *J Ethnopharmacol*. 2013;147:238–44.
101. Louie JK, Kajon AE, Holodniy M, Guardia-LaBar L, Lee B, Petru AM, et al. Severe pneumonia due to adenovirus serotype 14: a new respiratory threat. *Clin Infect Dis*. 2008;46:421–5.
102. Hopkins P, McNeil K, Kermeen F, Musk M, McQueen E, Mackay I, et al. Human metapneumovirus in lung transplant recipients and comparison to respiratory syncytial virus. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:876–81.
103. Rotbart HA, Webster AD, Pleconaril Treatment Registry Group. Treatment of potentially life-threatening enterovirus infections with pleconaril. *Clin Infect Dis*. 2001;32:228–35.
104. Frangides CY, Pneumatikos I. Varicella-zoster virus pneumonia in adults: report of 14 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med*. 2004;15:364–70.
105. Jefferson T, Foxlee R, del Mar C, Dooley L, Ferroni E, Hewak B, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: systematic review. *BMJ*. 2008;336:77–80.
106. Bell D, Nicoll A, Fukuda K, Horby P, Monto A, Hayden F, et al. World Health Organization Writing Group. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, national and community measures. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:88–94.

107. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:36–44.
108. Michiels B, Govaerts F, Remmen R, Vermeire E, Coenen S. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine.* 2011;29:9159–70.
109. Jefferson T, Rivetti A, di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:Cd004879.
110. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, di Pietrantonj C, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet.* 2005;366:1165–74.
111. Salleras L, Saenz MC, Castrodeza J, de Juanes JR, Arrazola MP. Consenso sobre vacunaciones del adulto de la Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene: Vacunación antigripal. Gripe epidémica. *Vacunas.* 2010;11 Supl 2:46–55.
112. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285:748–54.
113. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4. Cd00660 2.