

**ETIOLOGIA VIRAL Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LAS  
INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS EN NIÑOS MENORES DE 5  
AÑOS INGRESADOS AL HOSPITAL UNIVERSIDAD DEL NORTE ENTRE  
2016 Y 2017**

**JULIO BENAVIDES OSORIO**  
Médico Veterinario Zootecnista  
Candidato a Magister En Epidemiología

**UNIVERSIDAD DEL NORTE  
DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD  
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGIA  
BARRANQUILLA – ATLÁNTICO  
2017**

**ETIOLOGIA VIRAL Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LAS  
INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS EN NIÑOS MENORES DE 5  
AÑOS INGRESADOS AL HOSPITAL UNIVERSIDAD DEL NORTE ENTRE  
2016 Y 2017**

**JULIO BENAVIDES OSORIO**

**ASESOR:  
JORGE ACOSTA REYES**

**UNIVERSIDAD DEL NORTE  
DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD  
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGIA  
BARRANQUILLA – ATLÁNTICO  
2017**

PAGINA DE ACEPTACION

Nota de aceptación

---

---

---

---

Presidente del jurado

---

Jurado

---

Jurado

## **AGRADECIMIENTOS**

*En primer lugar gracias a Dios por la vida, sin el hoy nada de lo que soy en estos momentos fuese posible.*

*A mis padres, hermana, abuela y demás familiares que fueron un apoyo constante, a esos amigos que estuvieron a mi lado durante este proceso, amistades que nacieron durante él y que contribuyeron a este logro.*

*Agradecerle a la universidad del norte, por haberme permitido cursar el programa de postgrado en Epidemiología, y tenido a uno de los mejores profesores que he conocido en mi corta vida **Edgar Navarro lechuga**, como a mí y para muchos de mis compañeros un gran ejemplo.*

*A mi asesor de tesis **Jorge acosta Reyes**, por su paciencia, colaboración e interés en que este trabajo fuese exitoso.*

## INDICE

<b>1. RESUMEN</b> .....	9
<b>2. INTRODUCCION</b> .....	10
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	13
3.1. Objetivo general: .....	13
3.2. Objetivos específicos:.....	13
<b>4. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE:</b> .....	14
4.1. Infección Respiratoria Aguda.....	14
4.2. Infeccion Respiratoria Aguda Alta .....	15
4.2.1. Rinofaringitis aguda [resfriado común].....	15
4.2.2. Faringitis aguda.....	15
4.2.3. Faringoamigdalitis Aguda .....	16
4.2.4. Laringitis obstructiva aguda [crup] y epiglotitis .....	16
4.2.5. Epiglotitis .....	17
4.2.6. Sinusitis Aguda.....	17
4.3. Infecciones Respiratorias Agudas Bajas.....	18
4.3.1. Neumonía Aguda .....	18
4.3.2. Bronquiolitis .....	19
4.3.3. Bronquitis Aguda.....	20
4.4. Etiologia de las infección respiratoria aguda en niños menores de 5 años.....	20
4.4.1. Adenovirus .....	20
4.4.2. Metapneumovirus humano.....	21
4.4.3. Coronavirus Humanos NL63 y HKU1 (HCoV-NL63 y HCoV-HKU1).....	21
4.4.4. Rinovirus humano Tipo C.....	22
4.4.5. Bocavirus Humano. ....	23
4.4.6. Virus Sincitial Respiratorio .....	23
4.5. Factores De Riesgo.....	24
4.5.1. Factores de riesgo individuales .....	24
4.5.2. Edad.....	24
4.5.3. Ausencia de lactancia materna .....	24
4.5.4. Desnutrición .....	25
4.5.5. Esquema incompleto de vacunación .....	25
4.5.6. Factores de riesgo sociales .....	25

4.5.7.	Hacinamiento.....	25
4.5.8.	Factores de riesgo ambientales dentro y fuera del hogar.....	26
4.5.9.	Tabaquismo Pasivo .....	26
4.5.10.	Cambios bruscos de temperatura .....	27
4.5.11.	Asistencia a instituciones infantiles.....	27
4.5.12.	Alta prevalencia de portadores nasofaríngeos.....	28
4.5.13.	Análisis situacional de la temática.....	28
4.6.	Pruebas De Amplificación De Ácidos Nucleicos En La Detección De Virus Respiratorios. ....	28
<b>5.</b>	<b>ASPECTOS METODOLÓGICOS</b> .....	<b>32</b>
5.1.	Tipo de estudio:.....	32
5.2.	Población de estudio: .....	32
5.2.1.	Tamaño de la Muestra .....	32
5.4.	Definición de los casos: .....	33
5.5.	Variables:.....	34
5.6.	Plan de recolección de datos:.....	34
5.6.1.	Toma de muestra de Aspirado Nasofaríngeo (ANF). ....	34
5.6.2.	Detección de virus respiratorios en muestras de aspirados nasofaríngeos:.....	35
5.7.	Plan de análisis: .....	36
5.7.1.	Análisis Estadístico.....	36
<b>6.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>38</b>
6.1.	Caracterización de la población de niños menores de 5 años dentro del estudio:.....	38
6.2.	Frecuencia de etiología viral de las IRA en niños menores de 5 años del hospital universidad del norte.....	43
6.3.	Comportamiento de los virus causante de IRA en menores de 5 años del Hospital Universidad Del Norte según la época del año. ....	45
6.4.	Co-infecciones .....	46
<b>7.</b>	<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>53</b>
<b>8.</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>56</b>
<b>9.</b>	<b>ASPECTOS ADMINISTRATIVOS</b> .....	<b>57</b>
9.1.	Cronograma .....	57
<b>10.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍAS</b> .....	<b>58</b>

### Listado de Tablas.

Tabla 1. Operacionalización de variables .....	34
Tabla 2. Caracterización de la población de niños menores de 5 años con diagnóstico clínico de IRA del Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017 .....	41
Tabla 3. Porcentaje de niños que asiste a guardería según la edad de los pacientes del Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017. ....	43
Tabla 4. Lactancia exclusiva en niños menores de 6 meses del Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017 .....	43
Tabla 5. Prevalencia de virus según sexo y edad en los niños menores de 5 años del Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017. ....	44
Tabla 6. Co-infecciones virales en las IRA de niños menores de 5 años del Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017 .....	47
Tabla 7. Asociaciones virales en las co-infecciones en niños menores de 5 años del Hospital Universidad Del Norte 2016-2017 .....	47
Tabla 8. Frecuencia de síntomas y prevalencia de virus causantes de IRA en niños menores de 5 años del Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017 .....	48
Tabla 9. Prevalencia de IRA virales según la características del paciente del Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017 .....	49
Tabla 10. Cronograma actividades .....	57

### Listado de Gráficas.

Grafica 1. Edad en meses de los pacientes al ingreso en el Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017 .	38
Grafica 2. Frecuencia de IRA según la posición entre los hermanos en los niños del Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017 .....	39
Grafica 3. Lugar de exposición al humo de cigarrillo de los niños del Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017 .....	40
Grafica 4. Etiología viral de las IRA en niños menores de 5 años del Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017. ....	44
Grafica 5. Comportamiento de los virus según la época del año en los niños del Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017.....	46
Grafica 6. Comportamiento de los virus según la época del año en los niños del Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017.....	46
Grafica 7. Frecuencia de virus causante de IRA según la edad en niños menores de 5 años del Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017 .....	51

### Listado de Figuras.

Figura 1. Método de detección visual de la reacción LAMP.....	31
---	----

## **GLOSARIO DE TERMINOS**

INS: Instituto Nacional de Salud

IRA: Infección Respiratoria Aguda

IRAG: Infección Respiratoria Aguda Grave

MSPS: Ministerio de Salud y Protección Social

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de Salud

RIPS: Registro Individual de la Prestación de Servicios

SISPRO: Sistema Integral de Información de la Protección Social

SIVIGILA: Sistema de Vigilancia en Salud

VSR: Virus Sincitial Respiratorio

CORV: Coronavirus

RINV: Rinovirus

BoV: Bocavirus

## 1. RESUMEN

### **Objetivo General:**

Identificar los principales agentes etiológicos virales causante de las infecciones respiratorias agudas (IRA) en niños menores de 5 años ingresados al Hospital Universidad Del Norte entre los años 2016-2017, y los factores de riesgo que predisponen la presentación de la IRA en estos.

### **Métodos**

Estudio descriptivo transversal en niños < de 5 años que acudieron al Hospital Universidad Del Norte entre los años 2016 y 2017 diagnosticados clínicamente con infección respiratoria aguda, a los cuales se les tomo muestras por aspirado nasofaríngeo, a las cuales se les practico diagnóstico por laboratorio mediante tecnología de reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) multiplex anidada.

### **Resultados**

Se tomaron un total de 304 pacientes diagnosticados clínicamente con IRA. Obteniendo aislamiento positivo a virus causantes de IRA en 231 pacientes (76%). Existiendo mayor prevalencia de IRA en varones con un 63,2% (192). Observándose aislamiento positivo a virus en el 75.5% de los hombres y 76,8% en las mujeres.

El virus con la mayor proporción fue el RSV A con un 25,3%(IC 95% 20,4-30,2) seguido por Rinovirus 20,4%(IC 95% 15,8-24,9), Coronavirus 229E 17,8%(IC 95% 13,4-22,1) y OC43 17,1%(IC 95% 12,8-21,3). Con una alta frecuencia de co-infecciones virales (50,9), siendo los Coronavirus los agentes con más presentaciones en las asociaciones virales encontradas.

El rango de edad con mayor prevalencia de virus causante de IRA fue 25 – 36 meses con 85.3%. Mostrando el sexo femenino la mayor prevalencia con un 90,9% y el masculino con un 82,6%. Con relación a la edad, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $P=0,022$ )

El sexo masculino fue donde más se aislaron virus causantes de IRA en los diferentes rangos de edades, sin embargo en cuanto al sexo y los factores de riesgo como exposición al humo de tabaco, asistencia a guardería, número y posición entre los hermanos, signos y síntomas, antibioticoterapia y lactancia materna no encontraron diferencias estadísticas.

La mayoría de los virus analizados dentro del estudio presentaron altas frecuencias en los meses de septiembre y octubre.

## 2. INTRODUCCION

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son un importante problema de salud pública, siendo reconocidas como la principal causa de morbilidad pediátrica y más frecuente motivo de utilización de los servicios de salud. Las estimaciones muestran que las IRA representan entre 30 y 50% de las visitas de los niños a los establecimientos de salud y entre 20 y 40% de las hospitalizaciones pediátricas en la mayoría de los países en vías de desarrollo.(1)

En la mayoría de los países, las Infecciones Respiratorias Agudas (IRA), ocurren con más frecuencia que cualquier otra enfermedad aguda; la incidencia de las IRA, parece similar en los países desarrollados y en desarrollo y es algo más elevada en las áreas urbanas que en las rurales. El número de episodios puede variar, oscilando entre 2 a 6 al año. No obstante la severidad de ellas en los países en desarrollo es mayor, hecho asociado con la presencia de factores de riesgo que facilitan una evolución más tórpida. En un porcentaje no despreciable de casos, la duración de la enfermedad antes de la muerte, es breve, por la severidad y rapidez de su evolución.(2)

La IRA puede ser causada por diversos agentes como virus, bacterias, hongos e incluso parásitos, de los cuales los dos primeros son los más frecuentes. De estos dos tipos de agentes, los virus encabezan la mayoría de los casos en la población pediátrica. Se estima que de un 45 a 77% de los casos sean de etiología viral, aunque algunas publicaciones consideran a los virus como la causa en el 90% de estos.(3)

Los agentes etiológicos relacionados con dichos cuadros son el Virus Sincicial Respiratorio (VSR), Parainfluenza, Adenovirus, Rinovirus, Enterovirus, Coronavirus y los más recientemente identificados Metapneumovirus, Bocavirus y Mimivirus. En general cualquiera de estos virus puede comprometer distintos niveles del aparato respiratorio, pero existe cierta selectividad de asociación entre algunos virus y ciertos síndromes clínicos.(4, 5). En cuanto a los agentes bacterianos en infecciones adquiridas en la comunidad, los microorganismos más comunes son *Streptococcus Pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* causando el 74% de estas y el *Staphylococcus aureus*, el 9%.(2, 4)

El 2 a 3% de los niños menores de dos años, de los países en desarrollo, presentan cuadros clínicos de neumonía, lo suficientemente severos para requerir hospitalización, y las tasas de mortalidad por IRA oscilan entre 60 a 100 casos por 1.000 niños menores de cinco años.(6)

Estudios realizados por la OPS señalan como factores que propician la mortalidad en los niños menores de 5 años el bajo peso al nacer, la falta de inmunización y la desnutrición; mientras que en los ancianos, la senectud inmunológica, la disminución de la capacidad física y mental, el estado nutricional y la presencia de enfermedades asociadas, incrementan la probabilidad de muerte. Otros factores a tener en cuenta son: la contaminación atmosférica, la baja cobertura de atención médica y la insuficiente disponibilidad de antimicrobianos.(7)

A pesar de los logros alcanzados en la última década las Infecciones Respiratorias Agudas (IRA), constituyen un importante problema de salud pública en Colombia y continúan ocupando los primeros lugares de morbilidad y mortalidad en la población menor de cinco años; Las tasas de mortalidad por neumonía ha disminuido en los últimos años, de 51,0 a 40,0 por 100.000 habitantes entre 1988 y 1996. Con la morbilidad por IRA, no ha ocurrido lo mismo, la tendencia es al aumento, registrando tasas de 174,0 a 214,0 x 1.000 habitantes entre 1.991 y 1.996.(2)

En Colombia, la tasa de mortalidad infantil, pasó en los últimos 26 años de 45.82 defunciones infantiles (menores de 1 año por mil nacidos vivos) en el año 1985 a 14.8 en 2010, para este mismo año, la mortalidad neonatal precoz (menos de 7 días) por 1.000 nacidos está en una tasa de 6.7. Por su parte la mortalidad por Infección Respiratoria Aguda en menores de 5 años ha pasado de más de 35 casos por 100.000 niños menores de 5 años a 16.5 en 2010, según datos de estadísticas vitales del DANE. (6)

Durante el periodo 2009-2015, alrededor del 31% de las hospitalizaciones en menores de cinco años en Colombia, se atribuyeron a IRA (J00-J22). Entre 1998 y 2014, las tasas de mortalidad por IRA en menores de cinco años disminuyeron un 65,67%, lo cual equivale a una reducción de 24 muertes menos por cada 100.000 menores de cinco años; el APC para el periodo fue de -6,5 siendo estadísticamente significativo con un nivel de confianza del 95%. Entre 2005 y 2014 se registraron en Colombia 8.184 muertes en menores de cinco años atribuidas a IRA, para un promedio anual de 818 muertes y una desviación estándar de 206; el número de muertes osciló entre 537 y 1.122, para un rango de 585. Aunque las tasas siguieron la misma tendencia en hombres y en mujeres, su comportamiento variante hizo que la brecha se mantuviera con tasas entre un 10% y un 39%, más alta en hombres que en mujeres, o su equivalente de 1,2 a 6,3 muertes más por cada 100.000 nacidos vivos en el sexo masculino.(8) Lo anterior demuestra el impacto que tienen las infecciones respiratorias agudas en la población infantil y porque en los países desarrollados y subdesarrollados tienen un gran interés en identificar su etiología y los

mecanismos inmunopatogénicos que ocasionan la infección respiratoria. Estudios llevados a cabo en los Estados Unidos, por ejemplo, han determinado que el virus sincitial respiratorio (VSR) es el principal agente etiológico de las IRAs, siendo responsable del 11 al el 37% del total de los casos estudiados; el adenovirus, entre 1 y 7%; el virus de la parainfluenza 1 y el 3, entre 1 y 11%, respectivamente; las cepas de influenza A y B, entre 1,4 y 4,3%.(9) De manera frecuente se encuentra asociado el virus sincitial respiratorio como el agente etiológico más importante de los episodios más severos del tracto respiratorio superior e inferior.(10)

Teniendo en cuenta las repercusiones y el impacto que tiene la presentación de las IRA en los niños menores de 5 años en su estado de salud, como también el gran problema que representa para los sistemas de salud, la población en general, convirtiéndose en una enfermedad de interés en salud pública, lo cual hace necesario intervenciones que contribuyan a mitigar dichos impactos, reduciendo la naturaleza del problema, es por ello que nace la necesidad de investigar las características y frecuencias de los virus causante de las IRA en niños menores de 5 años, como también los factores que predisponen a la presentación de IRA, de esta forma poder obtener información como épocas de mayor incidencia, pudiendo prever la presentación de brotes, generar intervenciones en los principales factores de riesgo identificados y que han sido reportados en literatura, como la edad, el hacinamiento u/o asistencia a guarderías, el contacto con humo de cigarrillo, entre otros factores que se contemplan dentro del estudio, así obtener información suficiente para crear intervenciones oportunas en el tratamiento y manejo de las IRA.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO GENERAL:**

Identificar los principales agentes etiológicos virales de las infecciones respiratorias agudas en niños menores de 5 años y los factores de riesgo asociados a la presentación de las IRA virales en el Hospital Universidad Del Norte – Barranquilla para los años 2016 y 2017.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Caracterizar la población de niños menores de 5 años dentro del estudio según:
  - Características demográficas: Sexo y edad.
  - Ambientales: Lugar de toma de muestra, número y posición entre los hermanos, asistencia a guardería, época del año y exposición al humo de cigarrillo.
  - Huésped: Aislamiento viral, lactancia Materna, antibioterapia, signos y síntomas.
2. Determinar la frecuencia de los virus circulantes en infecciones respiratorias altas y bajas en niños cuya edad es igual o menor a 5 años.
3. Caracterizar el comportamiento y tendencia de la presentación de los virus causantes de IRA en menores de 5 del hospital universidad del norte.
4. Identificar presencia de IRA virales según las características de los pacientes dentro del estudio:
  - Características demográficas: Sexo y edad.
  - Ambientales: Lugar de toma de muestra, número y posición entre los Hermanos, asistencia a guardería, época del año y exposición al humo de cigarrillo.
  - Huésped: Aislamiento viral, lactancia Materna, antibioterapia, signos y síntomas.

## 4. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE:

### 4.1. Infección Respiratoria Aguda.

Se define la infección respiratoria aguda como el conjunto de infecciones del aparato respiratorio causadas por microorganismos virales, bacterianos y otros, con un período inferior a 15 días, con la presencia de uno o más síntomas o signos clínicos como : tos, rinorrea, obstrucción nasal, odinofagia, otalgia, disfonía, respiración ruidosa, dificultad respiratoria, los cuales pueden estar o no acompañados de fiebre.(3, 11)

Todas las personas a lo largo de la vida son susceptibles de sufrir IRA. Su transmisión es frecuente de persona a persona a través de la inhalación de aerosoles, gotas con gérmenes provenientes de personas infectadas o de fómites. Diversas entidades clínicas se incluyen en el grupo de IRA rinofaringitis, faringoamigdalitis, bronquiolitis, neumonía, crup, entre otras.(3)

Las IRA se clasifican según el sitio anatómico afectado en altas y bajas, siendo la epiglotis el punto de separación de los dos tipos de patologías. Un solo sitio puede estar involucrado, no obstante la mayoría de las infecciones pueden involucrar a más de un sitio. Entre las altas tenemos rinofaringitis, faringoamigdalitis, sinusitis, otitis media aguda, y como infecciones respiratorias bajas se incluye epiglotitis, laringitis, laringotraqueobronquitis (crup), bronquitis, bronquiolitis y neumonía. (5)

Se define IRA como un grupo de patologías tomadas según la clasificación del Cie-10 (clasificación estadística internacional de enfermedades y otros problemas de salud en su décima edición) para la infección respiratoria aguda alta o baja, las cuales son:

***J00 Rinofaringitis aguda [resfriado común]***

***J02 Faringitis aguda***

***J04 Laringitis y traqueítis agudas***

***J05 Laringitis obstructiva aguda [crup] y epiglotitis***

***J10 Influenza debida a virus de la influenza identificado***

***J11 Influenza debida a virus no identificado***

***J12 Neumonía viral, no clasificada en otra parte***

***J21 Bronquiolitis aguda***

***J22 Infección aguda no especificada de las vías respiratorias inferiores***

## **4.2. INFECCION RESPIRATORIA AGUDA ALTA:**

Niño de cualquier sexo que presente 2 o más de los siguientes síntomas y signos: rinorrea, estornudos, frémito nasal, obstrucción nasal, otalgia, inflamación y edema de la mucosa nasal, inflamación (eritema) no exudativo y edema de la mucosa amigdalina y/o faríngea, disfonía, inflamación de ganglios linfáticos faríngeos con o sin dolor [11].

### **4.2.1. Rinofaringitis aguda [resfriado común]**

Es una inflamación de la mucosa nasal y faríngea, causada por virus como rinovirus, coronavirus, adenovirus y parainfluenza, principalmente. Es una entidad autolimitada, comúnmente y mal llamada “gripa”, constituye el 50% de las infecciones de las vías respiratorias superiores.(3, 11)

Fuera de los estudios epidemiológicos, no se realiza diagnóstico etiológico; pero se ha relacionado con rinovirus, coronavirus (CoV), virus respiratorio sincitial (VSR), virus parainfluenza (VPI), adenovirus (ADV), enterovirus, virus de la gripe, metapneumovirus humano (hMPV), entre otros.(12)

La transmisión de los virus se produce por contacto directo con secreciones contaminadas a través de las manos, seguido de la autoinoculación en la nariz o la mucosa conjuntival, y en menor proporción por aerosoles directamente de una persona contaminada a otra sana. El período de incubación es de 12-72 horas. Las personas infectadas son contagiosas desde horas antes del inicio de los síntomas hasta el segundo o tercer día desde la aparición de los mismos. Son frecuentes los brotes familiares, en colegios e instituciones cerradas, debido a la gran cantidad de virus excretado y la alta vulnerabilidad de los sujetos.(12)

### **4.2.2. Faringitis aguda**

La faringitis es una enfermedad inflamatoria de la mucosa y estructuras adyacentes a la garganta. Clínicamente existen 3 entidades principales que son: amigdalitis, nasofaringitis y faringoamigdalitis, las cuales generalmente se acompañan además de diversos grados de inflamación de la úvula, nasofaringe y paladar blando. La mayoría de las faringitis tienen un origen viral. Con frecuencia se asocian al resfriado común producido por los rinovirus, coronavirus o virus de la influenza o parainfluenza. Los pacientes presentan “carraspera” o dolor de garganta, así como coriza y tos. La faringe se encuentra inflamada, edematosa y puede o no estar acompañada de exudado purulento.(2)

Aunque es una enfermedad leve, su impacto socio-sanitario es muy elevado, ya que constituye uno de los motivos más frecuentes de consulta médica y de prescripción antibiótica. El síntoma clave es la odinofagia, que suele

acompañarse de malestar general, conjuntivitis, tos, rinorrea o diarrea. Generalmente, la ausencia de fiebre sugiere una etiología vírica.(12)

#### **4.2.3. Faringoamigdalitis Aguda**

La faringoamigdalitis aguda o faringoamigdalitis como entidad aislada es una de las enfermedades más comúnmente vista por los médicos generales y pediatras en consulta. Es una inflamación de las estructuras mucosas y submucosas de la garganta.(11)

Rivas (2010) menciona que la faringoamigdalitis aguda (FA) engloba la inflamación de la pared faríngea, amígdalas, úvula, paladar blando e incluso mucosa nasal. El 80% de las FA son víricas.

En lactantes, síntomas inespecíficos: Fiebre, rechazo alimentario, vómitos, diarrea, catarro nasal, otalgia. Los signos son hiperemia faríngea, exudado pultáceo. A veces se aprecian úlceras de dos o tres milímetros de diámetro en ambos pilares anteriores conformando una herpangina. Esta es una edad de escaso desarrollo amigdalino, las adenopatías en la inspección se observan adenopatías regionales son pequeñas e infrecuentes. En preescolares se localiza mejor su sintomatología con odinofagia y en la inspección se observan con frecuencia, hiperplasia y exudado amigdalinos como también adenitis regionales.(13)

La mayoría de las faringoamigdalitis son virales, pero, a diferencia de lo que ocurre con la rinitis, también puede ser de etiología bacteriana y es especialmente importante diferenciar unas de las otras. (14)

Existen muchos virus y bacterias que pueden producir faringoamigdalitis aguda, en su mayoría los virus con una evolución benigna y autolimitada. Dentro de las bacterias la más importante y en la que el tratamiento antibiótico está indicado es el Estreptococo beta hemolítico del grupo A (EbhGA) o Streptococcus pyogenes.(3)

#### **4.2.4. Laringitis obstructiva aguda [crup] y epiglotitis**

Aunque no existe consenso en la literatura internacional con respecto a la definición de «Crup», hemos acogido la más conocida: Síndrome infeccioso caracterizado por tos laríngea (más comúnmente referida como «perruna»), estridor inspiratorio y diversos grados de dificultad respiratoria.

Las entidades patológicas que se engloban en este síndrome son:

- Laringotraqueobronquitis o crup viral.
- Traqueitis bacteriana o purulenta y

- Epiglotitis.

Reconociendo que las vías respiratorias son una continuidad que no podemos delimitar, al mencionar al crup viral o laringotraqueobronquitis nos referimos a los también enunciados por algunos autores como laringitis o laringotraqueitis. La laringotraqueobronquitis es la entidad infecciosa de origen viral más frecuente del síndrome y representa la causa casi exclusiva de esta triada sindrómica en nuestro medio. La traqueitis bacteriana se convierte en la segunda causa, aunque en mucho menor proporción y por razones aún no bien explicadas; la epiglotitis, por su parte, es observada en forma casi anecdótica en nuestros centros hospitalarios

Entre los agentes más referenciados se encuentran los virus Parainfluenza tipo 1 y 3 (60% de todos los casos), y menos frecuentemente, otros como Influenzae tipo A , virus sincicial respiratorio, Parainfluenzae tipo 2 y adenovirus. Como causas poco usuales han sido reportados agentes como *Mycoplasma pneumoniae* y *Rhinovirus*.(11)

#### **4.2.5. Epiglotitis**

Es una infección grave de la laringe supraglótica que resulta en edema epiglótico con la consiguiente obstrucción laríngea. A diferencia de la laringitis, suele ocurrir en niños mayores de dos años; también puede ocurrir en adultos. Su etiología es bacteriana.

Su principal causal es *Haemophilus influenzae* tipo b. Desde que se utiliza la vacuna contra este germen, han disminuido dramáticamente las infecciones invasivas que produce, dentro de las cuales se encuentra la epiglotitis. Son causas menos frecuentes: *Streptococcus pneumoniae* y otros *Streptococcus*, *S. aureus*, *H. influenzae* no encapsulado, *H. parainfluenzae*.

La sintomatología es de instalación brusca. Se presenta con odinofagia, fiebre elevada, disfagia y dificultad respiratoria por obstrucción de la vía aérea que domina el cuadro y causa estridor. El niño se presenta con aspecto tóxico. Cuando se asocia bacteriemia el cuadro es de muy mal pronóstico. En el adulto la presentación es menos brusca pero igualmente severa.(14)

#### **4.2.6. Sinusitis Aguda**

Es la inflamación de la mucosa de los senos paranasales de menos de cuatro semanas de evolución. Es una afección frecuente en niños y adultos.

Más del 70% de los casos de sinusitis aguda adquirida en la comunidad se deben a los mismos agentes que causan OMA: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* no encapsulado y *M. catarrhalis*. Otros agentes bacterianos que pueden causarla son *S. pyogenes* y otros *Streptococcus*, *S. aureus* y con mucho menor frecuencia anaerobios. *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae* parecen

contribuir escasamente. Los virus están involucrados en una minoría de los casos. En sinusitis nosocomial secundaria a trauma craneal o intubación nasotraqueal participan otros agentes y muy frecuentemente es polimicrobiana. Participan bacilos gramnegativos (*P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp., *Enterobacter* spp, otros), *S. aureus* y anaerobios.(14)

### **4.3. INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS BAJAS**

Niño de cualquier sexo que presente 2 o más de los siguientes síntomas y signos: taquipnea (definida como frecuencia respiratoria (FR) mayor de 60 por minuto (min.) en menores de 2 meses, FR mayor de 50 por min. en niños de 2 a 12 meses y FR mayor de 40 por min. en niños de 1 a 5 años), estridor, sibilancias, estertores crepitantes, tirajes intercostales, tirajes subcostales, aumento de las vibraciones vocales, cianosis, matidez a la percusión pulmonar, presencia de atrapamiento de aire, infiltrados peribronquiales y atelectacias en la radiografía de tórax [11].

#### **4.3.1. Neumonía Aguda**

Existe afectación del parénquima pulmonar, producido por la proliferación de microorganismos en el interior de los alveolos, que provocan una respuesta inflamatoria y lesión de los tejidos.(12)

La frecuencia relativa de cada agente etiológico varía de acuerdo a muchos factores, tales como la edad del paciente, la existencia de enfermedades asociadas y el contexto en que se adquiere la infección (comunidad, hospital, residencia de ancianos), entre otros. Así mismo estos factores influyen en la clínica, la radiografía, la selección del tratamiento, la evolución, las complicaciones y el pronóstico de la enfermedad. Se caracteriza por fiebre, sintomatología respiratoria variable y la aparición de infiltrados en la radiología. Por lo tanto esta entidad es de diagnóstico clínico, radiológico y evolutivo.(14)

Los VR son causa poco frecuente de neumonía (2-15%). Suelen estar implicados los virus de la gripe, VPI, ADV y VRS, sobre todo en adultos y durante los meses fríos del año. Producen un cuadro clínico conocido clásicamente como neumonía atípica, que se caracteriza por inicio subagudo, tos seca o escasamente productiva, ausencia de dolor pleurítico, predominio de las manifestaciones extrapulmonares (cefalea, artromialgias, etc.), condensación radiológica de tipo no lobular, y disociación clínico-radiológica.(12)

Las infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyen bronquiolitis y neumonía. La mayoría de estos episodios son de tipo neumónico y su frecuencia es mayor

durante el primer año de vida con una disminución gradual de la frecuencia después de este pico inicial.

La tasa de mortalidad por neumonía es considerable en lactantes y niños menores de cinco años (2% a 7%). Se estima que más de cuatro millones de niños mueren anualmente por esta condición. Los factores de riesgo para morbilidad y mortalidad en neumonía son: edad, bajo peso al nacer, alto grado de desnutrición, bajo nivel socioeconómico, hacinamiento, no lactancia materna, inmunizaciones incompletas y la cultura del cigarrillo (tabaquismo).(11)

#### **4.3.2. Bronquiolitis**

Es una infección aguda de causa viral que afecta a las vías aéreas inferiores y que tras un período catarral cursa fundamentalmente con obstrucción e inflamación de los bronquiolos terminales inferiores.(15) Afecta fundamentalmente a los menores de 2 años. En el 80% de los casos es causada por el Virus Sincitial Respiratorio. Otros: Parainfluenza, Adenovirus, Mycoplasma, Influenzae tipo A.(2)

Bronquiolitis se le denomina por lo general al primer episodio de obstrucción bronquial en lactantes. Se distingue de la bronquitis obstructiva por tener implicaciones terapéuticas propias, con respuesta variable al broncodilatador y corticoides. Los síntomas son fiebre, compromiso del estado general, coriza, tos y en ocasiones sibilancias audibles. Puede presentar síntomas de dificultad respiratoria (taquipnea, retracción, cianosis). El menor de 3 meses puede presentar episodios de apnea. Las sibilancias son el signo cardinal que puede no auscultarse si la obstrucción es severa.(13)

Clínicamente se caracteriza por ser el primer episodio de taquipnea y disnea espiratoria (respiración sibilante) en los 24 primeros meses de vida o por la presencia de hipoxia (sat < 95%) por pulsioximetría e hiperinsuflación en la radiografía de tórax en ausencia de sibilancias. Los síntomas que asocia son congestión nasal, tos y fiebre en grado variable seguidos de dificultad respiratoria, aleteo nasal, tiraje y dificultad para la alimentación por vía oral. Solo el 1-2% de las bronquiolitis presentan suficiente gravedad como para requerir ingreso hospitalario. Un porcentaje no despreciable (hasta un 10%) de los lactantes ingresados por bronquiolitis desarrollan apnea. En algunos casos la apnea es una de las primeras manifestaciones de la enfermedad, constituyendo la prematuridad un factor de riesgo.(15)

### 4.3.3. Bronquitis Aguda

Es un trastorno inflamatorio traqueobronquial que suele asociarse con una infección respiratoria generalizada. Se presenta sobre todo durante los meses invernales. Este cuadro es de etiología viral en la gran mayoría de los casos siendo los agentes implicados con mayor frecuencia Rinovirus, Coronavirus, Influenza, Adenovirus. Otras causas menos frecuentes no virales son *Mycoplasma pneumoniae* y *C. pneumoniae*.

Se presenta con tos inicialmente seca, luego productiva, con expectoración inicialmente mucosa que con los días se hace mucopurulenta. Puede haber roncus. A la auscultación pleuropulmonar puede haber estertores secos (roncus, gemidos o sibilancias), estertores subcrepitantes. No hay signos de consolidación pleuropulmonar. Los adultos pueden presentar fiebre en la BA causada por Influenza, Adenovirus y *M. pneumoniae*, no es frecuente cuando se asocia a Coronavirus y Rinovirus.(14)

## 4.4. ETIOLOGIA DE LAS INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS.

Una gran proporción de los casos de IRA alta y baja son causados por virus. En particular, virus como el de la influenza (A y B), parainfluenza, el virus sincitial respiratorio (VSR), adenovirus, metapneumovirus, bocavirus, enterovirus y algunos coronavirus se han confirmado como causas importantes de IRA baja (16).

En la década de los 90's empezó una nueva era en el diagnóstico viral gracias al desarrollo de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y variantes cuantitativas de la misma. Esta tecnología ha facilitado la rápida detección de los virus emergentes, una vez éstos identificados, en las respectivas muestras de los pacientes (17). Aun cuando el objetivo de la presente propuesta está dirigido a detectar la circulación de los virus: VSR (A y B), metapneumovirus, adenovirus, bocavirus, parainfluenza (tipos 1, 2, 3 y 4), enterovirus, rinovirus, coronavirus (tipos 229E, OC43, NL63, NLKU1) en el área metropolitana de la ciudad de Barranquilla, comentaremos en particular y de manera breve los virus que se han considerado emergentes en esta sección.

### 4.4.1. Adenovirus

Los Adenovirus son causa frecuente de infecciones del tracto respiratorio en niños, pero muchas de estas infecciones son subclínicas o resultan en enfermedades leves, pero en algunos casos causan enfermedad severa. El

espectro de manifestaciones clínicas de los distintos serotipos de Adenovirus es muy amplio y muchas veces se superponen.

Este se puede adquirir de manera espontánea por contacto directo con pacientes enfermos a causa de este virus, vía oro fecal, o por vía inhalatoria teniendo predilección por los epitelios de las mucosidades.(18)

#### **4.4.2. Metapneumovirus humano**

El metapneumovirus humano (hMPV) pertenece al género metapneumovirus de la familia paramixoviridae. Su genoma es de polaridad negativa, de hebra sencilla, de 13 Kb. Desde la primera identificación como agente causal de IRA baja en niños en Holanda en el 2001, la circulación del metpaneumovirus se ha reportado en todos los continente(19, 20). Análisis de sueros antiguos almacenados por mucho tiempo revelaron que el hMPV ha estado circulando en la población humana por décadas. Los síntomas de la infección por hMPV son similares a cualquier infección respiratoria causada por virus comunes en especial a VSR y que puede ir desde un simple resfriado a un cuadro severo de IRA baja e incluso hasta la muerte (21, 22). La IRA baja causada por el hMPV afecta principalmente a niños menores de 5 años, adultos con condiciones mórbidas subyacentes e individuos inmunocomprometidos(20, 21).

En climas tropicales, el hMPV es más prevalente en la temporada lluviosa (23). La incidencia de este virus va desde 4% a 25.9% en pacientes diagnosticados con IRA baja (20, 24). En pacientes pediátricos, el hMPV se ha reportado como el segundo patógeno más común después del VSR(20, 22, 24). Incluso, tanto hMPV como VSR co-infectan en el 10% de los casos, sobre todo cuando los ciclos epidémicos de ambos virus solapan(24, 25). Sin embargo, los estudios hasta la fecha no han sido claros con respecto a si la presencia de co-infección es un factor de peso en cuanto a severidad (25).

#### **4.4.3. Coronavirus Humanos NL63 y HKU1 (HCoV-NL63 y HCoV-HKU1).**

Los coronavirus son una familia del género Coronaviridae; son virus envueltos con un genoma ARN de hebra positiva (26). El diagnóstico de los coronavirus NL63 y HKU1 se limitan a RT-PCR, ya que los virus son difíciles de cultivar. Estos coronavirus fueron identificados en pacientes con síntomas respiratorios en 2004 y 2005(26, 27). Al igual que los coronavirus previamente conocidos 229E y OC43, los coronavirus se detectan en un pequeño porcentaje de individuos en todas las edades. Estos coronavirus han sido asociados con infecciones del tracto respiratorio alto, aunque en IRA baja severa también han sido observados(28). Los coronavirus humanos no habían atraído la atención como agentes causales de IRA baja sino hasta la identificación de SARS-CoV en 2004.

Las epidemias de HCoV-NL63 y HCoV-HKU1 tienen un pico en el otoño tardío, invierno y en el inicio de la primavera en países con las 4 estaciones [25,26]. La incidencia promedio de HCoV-NL63 varía de 0.6% a 9.3% en pacientes diagnosticados con IRA baja, mientras que HCoV-HKU1 tiene una incidencia promedio de 0.1% a 4% [26-28]. Estudios a largo término y a gran escala se requieren para aclarar la epidemiología de HCoV-NL63 y HCoV-HKU1.

La carga de las infecciones por HCoV-NL63 se han descrito en 3 estudios independientes, con incidencias anuales de 2.2 por 10.000 niños hospitalizados menores de 3 años en un estudio en Alemania [29], 22.4 por 10.000 niños hospitalizados menores de 6 años en Hong Kong [30] y 12.3 por cada 1000 niños menores de 5 años con IRA baja en Estados Unidos [31]. Hasta la fecha no hay reportes definitivos acerca de la carga del HCoV-HKU1.

#### **4.4.4. Rinovirus humano Tipo C.**

Los rinovirus (RV) son virus envueltos, con genoma de ARN de hebra simple de polaridad positiva. Pertenecen al género enterovirus de la familia Picornaviridae. En el 2007 un nuevo RV fue identificado en niños con bronquiolitis [32]. Otra cepa nueva fue detectada en un estudio subsiguiente [34]. Esas nuevas cepas de RV's humanos han sido denominadas HRV-C (Human Rhinovirus C) basado en las secuencias genómicas virales, como lo recomienda el comité internacional de taxonomía de virus.

Infecciones por RV's suceden en cualquier tiempo durante el año y tiene las incidencias más altas en primavera y otoño, con variaciones en el serotipo dominante de acuerdo al área y al año [34,35]. Los RV's se han reconocidos como agentes causales del resfriado común pero también han sido detectados en la nasofaringe de individuos asintomáticos [36] así como también se ha visto que tiene un papel importante en niños con asma. Los RV's parecen replicarse bien en vías aéreas bajas causando bronquiolitis y neumonía, a menudo llevando a hospitalizaciones [34,37].

En casos de neumonía adquirida en la comunidad, el RV ha sido el patógeno viral dominante en niños, con una tasa de detección del 18%, seguido por el VSR (16%), parainfluenza (14%) y otros virus (<10%) [12, 38, 39]. El RV también se ha asociado con disminuida función pulmonar en infantes.

#### **4.4.5. Bocavirus Humano.**

Los bocavirus humanos son miembros del género *Bocavirus* de la familia *Parvoviridae*. Este virus es el segundo parvovirus patógeno a humanos descubierto hasta la fecha [40]. Los bocavirus humanos son virus pequeños, no envueltos, con una genoma de ADN de hebra lineal de aproximadamente 5 kb.

La prevalencia global de bocavirus humano determinada por PCR varía de 1.5 a 19% en niños que sufren de IRA baja [41, 42], dependiendo de la estación, localización geográfica y sujetos estudiados. Aunque las infecciones por bocavirus ocurren tanto en niños como en adultos, los niños menores de 2 años son la población etaria en más riesgo de infección [41]. Como los bocavirus humanos son co-detectados de manera frecuente con otras infecciones virales asociadas con IRA baja, la significancia clínica de los bocavirus en este tipo de infecciones no es muy clara. Sin embargo, Körner et al. Reportó que una infección individual por bocavirus causó un episodio de IRA baja severa en una niña de 8 meses de edad. La ruta de transmisión del bocavirus humano no es clara. La carencia de sistemas modelos murinos limita el entendimiento de la patogenicidad del bocavirus.

#### **4.4.6. Virus Sincitial Respiratorio**

El Virus Respiratorio Sincitial (VRS) es el más frecuente en invierno, produciendo infecciones en vías respiratorias superiores e inferiores, preferentemente resfriado común, bronquiolitis y Síndrome Bronquial Obstructivo (SBO), pero también neumonías, representando la primera causa de hospitalización por IRA baja. “En épocas epidémicas el VRS es causante de infecciones intrahospitalarias lo que constituye riesgo especial para lactantes, prematuros, niños menores de cinco años y con otras patologías como cardiopatías congénitas, e inmunosuprimidos, entre otras.(13)

El virus es muy fácilmente transmisible, siendo frecuente la diseminación a los contactos del hogar y guarderías, y también en el ámbito hospitalario. De hecho, constituye un peligro en los hospitales por el riesgo de diseminación y contagio. Durante la época epidémica, el 20-40% de los niños ingresados en un hospital por otras patologías puede adquirir la infección en el propio hospital, así como el 50% del personal sanitario. La posibilidad de diseminación está facilitada por algunas características concretas del virus. La inmunidad que produce es de corta duración, por lo que la infección puede padecerse de nuevo. Esta reinfección puede producirse ya a las pocas semanas de la recuperación, pero lo habitual es que tenga lugar durante los brotes anuales posteriores. En las reinfecciones la gravedad suele ser menor y parece depender tanto de la inmunidad parcial adquirida como de la mayor edad del paciente.(29)

## **4.5. FACTORES DE RIESGO.**

Es de vital importancia tomar en cuenta los factores de riesgo para evitar desarrollar infecciones respiratorias agudas en niños, especialmente en el grupo vulnerable en menores de cinco años, porque podrían desencadenar una epidemia, y causar la muerte en el infante, existen dos tipos de factores que afectan al niño menor de 5 años mayormente; los factores individuales y factores sociales entre los cuales están(13):

### **4.5.1. Factores de riesgo individuales**

Se considera factores individuales a aquellos que se dan de manera personal en cada individuo aunque no tenga el carácter de decisión voluntaria para adquirirlos.(13)

### **4.5.2. Edad**

Postiaux (2000) menciona que el factor edad influye en la frecuencia y gravedad de las Infecciones Respiratorias Agudas (IRAs). Estas se producen mayormente en menores de un año, y especialmente en los menores de 2 meses de edad, ya que su sistema inmunológico aún está inmaduro. El sistema inmune se divide en heredado y adquirido, el primero pasa de la madre al hijo de forma genética y mediante la leche materna, mientras que el segundo es el que el niño desarrolla al estar expuesto a los distintos patógenos del medio ambiente. (13)

### **4.5.3. Ausencia de lactancia materna**

La leche materna es el alimento ideal de la especie y garantiza las necesidades del lactante. Contiene además anticuerpos, lactoferrina, células y productos celulares que impiden la colonización del aparato respiratorio superior por bacterias patógenas y protegen al niño pasivamente contra múltiples agentes infecciosos: virus sincicial respiratorio y virus de la influenza, estreptococo B, neumococo, *hemofilus influenzae* y otros.(30)

Es otro factor de riesgo importante la no administración de lactancia materna. “La leche humana es la más apropiada de todas las disponibles para el recién nacido, porque está exclusivamente adaptada a sus necesidades. Los niños en los que se sustituye la lactancia natural son menos saludables y presentan una marcada incidencia de diarreas, tos y catarro. Aquellos niños que al nacer no reciben lactancia materna carecen de la protección que la misma aporta contra las IRA”. Rodríguez (2010) indica que se debe tomar en cuenta que, durante los primeros 6 meses de vida la nutrición de un lactante debe comprender

exclusivamente leche materna para fortificar el sistema inmunológico, de esta manera protegerlo contra las infecciones. (13)

En diversos estudios que comparan niños pequeños de acuerdo con la alimentación recibida, se ha reportado doble incidencia de hospitalizaciones por IRA, mayor frecuencia de otitis media aguda, bronquiolitis severas y neumonías graves, así como incremento de la mortalidad en lactantes que no recibieron leche materna.(30)

#### **4.5.4. Desnutrición**

La desnutrición severa condiciona alteraciones inmunológicas y deprime las defensas locales, constituyendo el 2do factor de riesgo más importante según la OMS. (30)

Las Infecciones Respiratorias Agudas y la desnutrición tienen un doble vínculo, porque la desnutrición trae como consecuencia mayor probabilidad de contraer este tipo de enfermedades. Además se produce déficit en el crecimiento y desarrollo del niño. “La mal nutrición produce disminución en el sistema inmunológico lo cual existe mayor probabilidad de contraer muchas enfermedades entre ellas la neumonía”.(13)

#### **4.5.5. Esquema incompleto de vacunación**

“Al no realizar el esquema completo de vacunación en el niño desde los 0 meses hasta los 5 años, el niño está frágilmente expuesto a agentes patógenos como virus y bacterias que están en el medio ambiente que lo rodean, aún más si este no ha recibido lactancia materna. Trayendo como consecuencia deficiencia del sistema inmunológico.(13)

#### **4.5.6. Factores de riesgo sociales**

Los factores de riesgo sociales se entienden como “las condiciones sociales en que las personas viven y trabajan, que impactan sobre la salud”

#### **4.5.7. Hacinamiento**

“Se considera hacinamiento el dormir en la misma habitación más de 3 personas”. Este factor suele ser relevante en muchos lugares, ya que combinado con otros factores espaciales como condiciones de contaminación dentro de la vivienda o el tener contacto con personas con IRA puede generar IRAs a repetición dentro del grupo de niños menores de 5 años.

El hacinamiento es uno de los factores de riesgo más importantes para las IRAs y las IRAs a repetición, porque aumenta la posibilidad de contagio y recontagio. El hacinamiento se basa en el escaso ingreso familiar y la tenencia de algunos hijos menores de edad, que trae como resultado, periodos intergenésicos cortos.(13)

#### **4.5.8. Factores de riesgo ambientales dentro y fuera del hogar**

Arciniega (2010) hacen referencia a las viviendas no saludables, a las características del ambiente en el que se desenvuelven los habitantes de determinado lugar, incluyen tanto factores físicos del medio en el que habitan como factores conductuales que influyen en el estado del medio ambiente en que se encuentran.

El tipo de combustible uso de combustible de “biomasa, carbón, kerosene para cocinar, calentar e iluminar utilizado al interior de la vivienda es un factor importante de las condiciones de higiene de los hogares”

La disponibilidad del cuarto de cocina y el uso de combustibles seguros para cocinar son factores determinantes de la calidad de vida y bienestar de la población. Si existe cocina de leña o carbón constituye un riesgo para la salud de las personas ya que libera material particulado de grande, mediano y pequeño calibre, propio de la combustión de madera, el cual puede atravesar sin dificultad bronquios y bronquiolos, depositándose en el pulmón propiamente dicho, despertando reacciones inmunológicas que causan inflamación, moco y alteración de los mecanismos de defensa y la integridad del pulmón.

Postiaux (2000) menciona que estos cambios a nivel respiratorio facilitan el ingreso de virus y bacterias causantes de las IRAs, y dependiendo de las características del comburente generador del material particulado, se podrían presentar casos de asma posteriormente.(13)

#### **4.5.9. Tabaquismo Pasivo**

El humo del cigarro puede permanecer varias horas en una habitación y su inhalación en la edad pediátrica, incluyendo al adolescente, es mucho más tóxica y nociva que en el adulto. Este humo contiene partículas respirables, gases irritantes: monóxido y dióxido de carbono, dióxido de nitrógeno, aldehídos y otras muchas sustancias. Estos componentes lesionan el epitelio de las vías respiratorias, que disminuyen el aclaramiento mucociliar, inducen hipersecreción de mucus, disminución del surfactante y de la actividad del macrófago alveolar y tienen propiedades oxidantes.(30)

En niños nacidos de madres que fumaron durante el embarazo, se han descrito alteraciones estructurales en los pulmones y tienen como promedio 180 a 200 g menos de peso. La aspiración pasiva de humo se asocia a la disminución de la tasa de crecimiento de la función pulmonar durante la niñez, mayor frecuencia de IRA bajas particularmente traqueítis y bronquitis, incremento en la tasa de hospitalizaciones por neumonía y otras infecciones respiratorias en menores de 2 años y mayor riesgo de otitis media aguda y recurrente.(30)

Arciniega (2010) menciona que el mecanismo por el cual el tabaquismo pasivo es un factor de riesgo para el desarrollo de IRA es similar al del uso de leña para cocinar, y comprende la lógica del material particulado con el agravante de que el humo del cigarrillo, Es un fuerte irritante de nuestras vías aéreas (naríz, garganta, tráquea, bronquios, alveolos) favoreciendo el aumento en las infecciones respiratorias.(13)

#### **4.5.10. Cambios bruscos de temperatura**

La alteración brusca de la homeostasis del cuerpo influye en el comportamiento del sistema inmunológico, como por ejemplo un cambio brusco desde una temperatura alta a una baja disminuye la respuesta inmunológica de las personas especialmente de los niños menores de 5 años. “Los cambios bruscos de temperatura como la fuerte llovizna y el intenso sol que irradia durante el mediodía, incrementan el riesgo de casos de Infecciones Respiratorias Agudas (IRAs),(13)

En muchos casos los niños suelen pasar todo el día descalzos, y en ropas ligeras. Cuando llueve se produce humedad en el ambiente y se demora muchas veces en secar la ropa y el cabello, lo que genera un medio húmedo dentro del cuerpo y disminuye la ventilación de los senos paranasales, afectando directamente las estructuras ciliares que son el mecanismo de protección natural de la mucosa respiratoria, permitiendo el ingreso de agentes bacterianos desde las fosas nasales a las cavidades paranasales y esto promueve un aumento de casos de sinusitis aguda, los que se pueden resolver espontáneamente o complicarse con faringitis, bronquitis o neumonía.(13)

#### **4.5.11. Asistencia a instituciones infantiles**

Cuando el niño asiste a un círculo infantil o guardería, se incrementa el riesgo de transmisión de IRA virales, así como de colonización nasofaríngea con bacterias patógenas a partir de portadores. Similar riesgo tienen los niños que son cuidados en una casa, cuando el número de niños es mayor de 3 ó 4. La

colonización con algunos patógenos específicos como el neumococo resistente a la penicilina, es un problema importante en la actualidad.

En las familias numerosas, en las cuales conviven niños pequeños con niños de edad preescolar y escolar, el riesgo de transmisión de IRA y colonización nasofaríngea puede ser también mayor.(30)

#### **4.5.12. Alta prevalencia de portadores nasofaríngeos**

La prevalencia de bacterias productoras de neumonía se incrementa en países en desarrollo debido al hacinamiento, las condiciones de vida y los altos índices de desnutrición. Las hospitalizaciones recientes, de menos de 1 mes y que algunos autores extienden hasta 3 meses también favorecen esta colonización.(30)

#### **4.5.13. Análisis situacional de la temática.**

No se conoce en el momento cuáles son los virus respiratorios circulantes en el área metropolitana de Barranquilla causantes de la infección de las vías respiratorias. Tampoco se conoce en certeza la circulación distribuida en el año epidemiológico y si cada virus se distingue entre sí con respecto a su aparición en ciertas épocas del año. Por otro lado, el desarrollo de ensayos de diagnóstico rápido basados en técnicas moleculares para identificar los virus respiratorios circulantes no se han implementado en los municipios del Departamento del Atlántico.

### **4.6. PRUEBAS DE AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS EN LA DETECCIÓN DE VIRUS RESPIRATORIOS.**

Los métodos moleculares de diagnóstico fundamentados en la detección de ácidos nucleicos están basados en la búsqueda y el reconocimiento del genoma viral en la muestra clínica o en el cultivo viral.

La sensibilidad y especificidad de los métodos de detección de virus respiratorios han mejorado considerablemente con el advenimiento de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAN). Han surgido en los últimos tiempos revisiones acerca del uso de PAN's para la detección de virus respiratorios que resaltan las metodologías, ventajas, y futuras direcciones(31, 32). Los ensayos en tiempo real basados en sondas son particularmente útiles para la detección de pequeños números de "blancos". Sin embargo las PAN's en tiempo real en formato "multiplex" pueden ser tecnológicamente un verdadero reto y pueden redundar en una caída en la sensibilidad del ensayo. Los reactivos para esa clase de ensayo son costosos.

Ensayos en formato multiplex para la amplificación y detección de un panel de virus respiratorios usando micromatrices en suspensión pueden aportar una solución práctica. Actualmente, hasta 100 diferentes esferas marcadas con fluorescencia, espectralmente distintas, están disponibles para la detección múltiple de diversos virus respiratorios en la plataforma de micromatrices en suspensión de Luminex (33). Un ácido nucleico diferente puede ser conjugado a cada esfera, y una mezcla de esferas se usa para la detección y diferenciación de los productos amplificados en una PCR múltiple. La tecnología es flexible debido a que más sondas pueden ser adicionadas o reemplazadas mezclando esferas individuales, haciéndolo ideal para análisis complejos (como sucede con los virus respiratorios). La utilidad del panel viral respiratorio X-TAG, propiedad de Luminex Corporation, para la detección de un panel de virus respiratorios se ha demostrado. Previos reportes muestran que este ensayo tiene una sensibilidad comparable o superior a ensayos de anticuerpos fluorescentes directos, cultivo y métodos basados en PCR(34, 35).

Sin embargo, el costo de la prueba de X-TAG es relativamente oneroso dificultando su aplicación en estudios clínicos y epidemiológicos. Aún más, sólo se pueden detectar 8 tipos diferentes de virus. Recientemente, el laboratorio de Virología del Instituto Nacional de Salud de Colombia modificó una prueba RT-PCR desarrollada por el Instituto de Salud Carlos III, cuya relación costo-beneficio es más apropiada, teniendo en cuenta incluso su capacidad de detectar 14 diferentes tipos de virus.

El RT-PCR multiplex fue diseñado a partir del desarrollo de cebadores dirigidos a regiones altamente conservadas de la región codificante de la nucleoproteína (NP) de los virus influenza, de la proteína de fusión (F) del VSR y de la proteína hexon de los Adenovirus de los tipos 1-47, de la proteína hemaglutinina de los virus parainfluenza humano tipo 1, 2, 3 y 4, de la proteína espícula de los coronavirus humano (229E y OC43). También se usó como blanco la región 5'NC del VP2 para enterovirus y rinovirus humano(36, 37). La modificación hecha por el Instituto Nacional de Salud incluyó la posibilidad de detectar de manera adicional a los coronavirus NL63 y HKU1. Este ensayo en su diseño incluye un control interno de amplificación, que permite excluir la presencia de falsos negativos en las muestras debido a la presencia de inhibidores o fallas en el proceso de extracción del ácido nucleico viral(36).

Al permitir los ensayos de RT-PCR de naturaleza multiplex un diagnóstico rápido, sensible y específico, su uso fortalece a los Laboratorios Nacionales de Referencia para la vigilancia de la aparición de los virus respiratorios y determinar su circulación. Así mismo, este proyecto facilita la implementación y

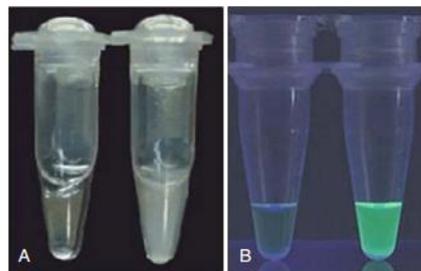
diseminación de esta técnica hacia la región y en particular del Departamento del Atlántico. Esta técnica de PCR convencional, puede ser fácilmente adaptada por laboratorios regionales que no cuentan con la infraestructura necesaria para metodologías de mayor complejidad tales como la PCR cuantitativa o en tiempo real.

Sin embargo, el desarrollo de técnicas más sensibles y más rápidas e igualmente de menor costo facilitará la implementación de dichas técnicas moleculares en los centros clínicos y laboratorios regionales. Una tecnología que ha ganado atención en los últimos años es la amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP, por sus siglas en inglés). LAMP ocurre en una reacción de amplificación de un solo paso que amplifica secuencias de ADN con alta sensibilidad y especificidad bajo condiciones isotérmicas. El mecanismo de reacción de LAMP puede ser explicado en 3 pasos: un paso inicial, un paso de amplificación en ciclo y un paso de elongación. LAMP emplea una ADN polimerasa con actividad de desplazamiento de hebra, al igual que dos cebadores internos y dos externos que reconocen 6 regiones separadas dentro de una molécula de ADN diana. El ensayo LAMP tiene alta especificidad debido a que la reacción de amplificación ocurre solo cuando todas las 6 regiones dentro de un ADN diana son reconocidas de manera correcta por los cebadores. La adición de la enzima reversa transcriptasa hace posible amplificar ADN de secuencias de ARN (RT-LAMP)(38).

Existen varias características que hacen de LAMP una excelente herramienta diagnóstica para la detección específica de patógenos sin necesidad de grandes equipos en el laboratorio, entre éstas: medidas de turbidez en tiempo real por un fotómetro de bajo costo con función de incubación, lo que ha hecho posible el análisis cinético de la reacción LAMP sin la necesidad de ningún reactivo de detección tales como intercaladores fluorescentes. Esto es posible debido a que la reacción LAMP produce pirofosfato de magnesio insoluble en el curso de la reacción de amplificación. Una reacción positiva para LAMP puede ser fácilmente detectada por juzgamiento visual de turbidez (Figura 1A)(39). Recientemente un método de detección ha sido desarrollado por Tomita y colaboradores (40) usando calceína, cuya fluorescencia es apagada por la unión de los iones manganeso. Debido a que los iones manganeso se unen a los pirofosfatos producidos en el curso de la reacción de amplificación, la calceína produce una fluorescencia brillante en una reacción positiva (Figura 1B). La simplicidad y claridad de este método lo hace aplicable aún en laboratorios de fuente limitada en áreas rurales de países en desarrollo. Una ventaja interesante de LAMP es que ésta técnica exhibe menos sensibilidad a inhibidores presente en muestras biológicas que la PCR convencional(41). Esta robustez de LAMP

contra inhibidores puede contribuir a ahorrar tiempo y costos requeridos en los pasos de procesamiento de las muestras.

Existen ya reportadas varias aplicaciones de LAMP en la detección de patógenos de importancia médica. Algunos estuches para detectar *Salmonella*(42), *Escherichia coli* productora de verotoxina(43), *Legionella*(44), *Campylobacter*(45) se encuentran comercialmente disponibles. Así mismo, algunos virus respiratorios(46) y gastrointestinales han sido exitosamente amplificados utilizando esta metodología, incluso con sensibilidades mayores a las reportadas para otros métodos rutinarios como la RT-PCR.



**Figura 1 Método de detección visual de la reacción LAMP**

. A) Detección de LAMP por turbidez. Izquierda, sin molde de ADN (negativo); derecha, con molde de ADN (positiva). B) Detección de LAMP por fluorescencia usando calceína. Izquierda, sin molde de ADN (negativo); derecha, con molde de ADN (positiva).

## 5. ASPECTOS METODOLÓGICOS

### 5.1. Tipo de estudio:

Se realizó un estudio descriptivo transversal de niños menores de 5 años que acudieron a uno de los centros centinelas (Hospital Universidad del Norte) que monitorea el área metropolitana de la ciudad de Barranquilla.

### 5.2. Población de estudio:

- Población Diana: Niños de cero a cinco años de edad que presenten infección respiratoria aguda, que residan en Barranquilla.
- Población Accesible: Niños de cero a cinco años de edad que presenten infección respiratoria aguda en el Hospital Universidad del Norte.
- Población Elegible: Miembros de la población accesible que cumplan los criterios de elegibilidad:

Los criterios de inclusión para participar en el estudio fueron los siguientes: a) niños menores de 5 años de edad, de ambos sexos, que presentaran infección aguda del tracto respiratorio alto ó bajo, que asistan a la urgencia o sean hospitalizados durante un período de 12 meses en el centro de salud mencionado previamente, b) niños quienes sus padres o representantes legales hayan firmado el consentimiento informado, c) niños a los que sea posible extraerles una muestra de aspirado nasofaríngeo (ANF). Se excluyó del estudio aquellos niños que presentaron reporte, tengan clínica o diagnóstico diferencial de otras enfermedades que puedan comprometer el sistema inmune como: diabetes, enfermedades autoinmunes (ej. lupus, enfermedad reumatoide), cáncer o VIH. De igual manera, fueron excluidos aquellos niños a quienes se les diagnóstico epiglotitis, debido al riesgo de espasmo laríngeo en la toma de muestra, niños con anomalías estructurales de la vía aérea superior como desviación del tabique nasal o pacientes con sangrado nasal activo o trastornos de la coagulación.

#### 5.2.1. Tamaño de la Muestra

La población elegible corresponde a 1560 niños menor o igual a 5 años de edad que asistieron al Hospital de la Universidad del Norte por tener infección respiratoria aguda por un cuadro viral. El cálculo del tamaño muestral se realizó con la fórmula (Kanh H. y Sempos C., 1989):

$$n_1 = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} P(1-P)}{d^2}$$

Donde: N=Población elegible (1560);  $(Z\alpha/2)^2=3.84$ ; P= Prevalencia de Infección Respiratoria Aguda por Virus Sincitial Respiratorio (30%=0.3); y e= 5% (0.05). d=precisión o máxima diferencia esperada (5%).

Obteniéndose una muestra constituida por 300 niños (dentro de las que se incluye el 10% previsto de pérdidas por no respuesta).

El tamaño de la muestra calculado para estimar la prevalencia de la enfermedad tuvo como supuesto una prevalencia del 30% de la infección por Virus sincitial. Este tamaño de muestra permite tener una precisión del 5,6% para una prueba diagnóstica con una sensibilidad esperada del 90%. Aun cuando el tamaño de la muestra calculado es de 264 pacientes (precisión del 6%), nosotros trabajaremos con los 300 reclutados para el presente estudio.

### **5.3. Técnica de Muestreo**

Muestreo por conveniencia, no aleatorio, de acuerdo al orden de llegada de los participantes

### **5.4. Definición de los casos:**

Para caracterizar un paciente como de "IRA alta" ó "IRA baja" se tuvo en cuenta la siguiente definición:

"IRA alta": Niño de cualquier sexo que presente 2 o más de los siguientes síntomas y signos: rinorrea, estornudos, frémito nasal, obstrucción nasal, otalgia, inflamación y edema de la mucosa nasal, inflamación (eritema) no exudativo y edema de la mucosa amigdalina y/o faríngea, disfonía, inflamación de ganglios linfáticos faríngeos con o sin dolor.

"IRA baja": Niño de cualquier sexo que presente 2 o más de los siguientes síntomas y signos: taquipnea (definida como frecuencia respiratoria (FR) mayor de 60 por minuto (min.) en menores de 2 meses, FR mayor de 50 por min. en niños de 2 a 12 meses y FR mayor de 40 por min. en niños de 1 a 5 años, estridor, sibilancias, estertores crepitantes, tirajes intercostales, tirajes subcostales, aumento de las vibraciones vocales, cianosis, matidez a la percusión pulmonar, presencia de atrapamiento de aire, infiltrados peribronquiales y atelectasias en la radiografía de tórax.

Otros síntomas que pueden estar presente y acompañar el cuadro de IRA alta o baja: tos, dolor de garganta, fiebre, cefalea, malestar general, vómito, dolor abdominal, diarrea, mialgias, irritación ocular, irritabilidad, adinamia, alteraciones del sueño, alteraciones en la alimentación.

Para el estudio de variables, a los niños se les tomo los siguientes datos: lactancia materna, edad, sexo, antibioticoterapia previa, exposición al humo del cigarrillo, número y posición entre los hermanos, lugar al momento de la toma de la muestra, asistencia a guardería y signos y síntomas. Otras variables incluyen: tipo de virus infectante y/o co-infecciones con varios tipos de virus.

## 5.5. Variables:

<b>Tabla 1. Operacionalización De Variables</b>				
<b>Macrovariable</b>	<b>Variable</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Escala</b>	<b>Medición</b>
<b>Demográficas</b>	Edad	Cuantitativa continua	Razón	0-5 Años
	Sexo	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Hombre-Mujer
<b>Ambientales</b>	Ingreso paciente	Cualitativa Dicotómica	Nominal	1. Sala de urgencias/consulta externa 2. Hospitalización
	# De hermanos	Cuantitativa	Ordinal	1-10
	Posición entre los hermanos	Cuantitativa	Ordinal	1-10
	Asistencia a Guardería	Cualitativa Dicotómica	Nominal	SI-NO
	Época del año	Cuantitativa	Ordinal	Enero a diciembre.
	Exposición cigarrillo	Cualitativa Dicotómica	Nominal	SI-NO
<b>Huésped</b>	Resultado laboratorio a virus	Cualitativa Dicotómica	Nominal	POS-NEG
	Lactancia materna	Cualitativa Dicotómica	Nominal	SI,NO
	Tiempo lactancia materna	Cuantitativa continua	Razón	0-60 Meses.
	Síntomas y signos	Cualitativa	Nominal	SI, NO
	Antibiótico terapia previa	Cualitativa Dicotómica	Nominal	SI ,NO
	Presencia de co-infecciones	Cualitativa Dicotómica	Nominal	SI, NO

## 5.6. Plan de recolección de datos:

### 5.6.1. Toma de muestra de Aspirado Nasofaríngeo (ANF).

A los niños enrolados en el estudio que cumplieron con los criterios de inclusión, entre ellos la firma del consentimiento informado por su(s) padre(s) o representante legal, se les tomo una muestra de ANF de la siguiente manera: Se colocaron en posición decúbito supino y se adiciono cuidadosamente 1 ml de solución salina en cada fosa nasal usando una jeringa con un catéter adaptado, procedimiento realizado por parte de

personal entrenado. Luego, se extrajo el fluido nasal de cada fosa y se mezcló en proporción 1:1 con un estabilizador viral (glicerol al 15% en medio Iscove). Las muestras fueron almacenadas en hielo y transportadas al laboratorio de Virología de la Universidad del Norte, donde luego de hacer alícuotas de trabajo éstas fueron almacenadas a -80°C. Cada tubo fue debidamente rotulado, identificando cada paciente con un código de 4 dígitos, iniciales del paciente, fecha de nacimiento y fecha de colección del espécimen.

### **5.6.2. Detección de virus respiratorios en muestras de aspirados nasofaríngeos:**

Las muestras de ANF fueron centrifugadas y procesadas para extracción de ácidos nucleicos. La detección de los virus influenza, VSR, Adenovirus, parainfluenza humano (tipo 1, 2, 3 y 4), coronavirus humano (tipos 229E, OC43, NL63 y HKU1), enterovirus y rinovirus humano se llevó a cabo utilizando el protocolo de RT-PCR del Instituto Nacional de Salud modificado a partir del desarrollado por Coiras et al., en el Instituto de Salud Carlos III (Coiras 2003 y 2004). Este ensayo en su diseño incluye un control interno de amplificación, que permite excluir la presencia de falsos negativos en las muestras debido a la presencia de inhibidores o fallas en el proceso de extracción del ácido nucleico viral (Coiras MT, 2003).

Por otro lado, las muestras fueron sometidas a un proceso de **verificación de la integridad de la muestra** la cual consiste en un par de oligonucleótidos y una sonda fluorescente para detectar específicamente el gen de la **RNasa P (RP) humana**. Este es un control que permite estimar si la cantidad de ácido nucleico en la muestra clínica es adecuada. Para llevar a cabo este proceso de verificación de integridad de la muestra, las muestras fueron sometidas a reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (rRT-PCR) para el gen de la RNasa P, siguiendo el protocolo del CDC el cual se realizó tanto en los laboratorios de la Universidad del Norte como del grupo de virología del INS.

**Evaluación de una prueba basada en “loop-mediated-Isothermal-Amplification” (LAMP) para detectar virus respiratorios en aspirados nasofaríngeos.** Con el objetivo de desarrollar una prueba que permita detectar de manera sensible y específica los patógenos virales causantes de las infecciones respiratorias en los municipios del departamento del Atlántico (por ejemplo: Influenza, virus sincitial respiratorio, metaneumovirus y adenovirus), Se diseñaron cebadores específicos para cada virus, utilizando como referencia el programa Primer Explorer (<http://primerexplorer.jp/e/>), el cual es un software libre usado en el diseño de cebadores para LAMP.

Las condiciones de reacción fueron estandarizadas usando la metodología de diseño fractal y análisis de respuesta de superficie. Para dicha estandarización, nosotros generamos secuencias sintéticas de 400 nucleótidos que lleven la región de interés para amplificación. Dichas secuencias sintéticas estuvieron bajo el control del promotor de la T7 ARN polimerasa albergados en un plásmido replicativo. Usando el estuche comercial “MegaScript High Yield Transcription kit” (<http://www.ambion.com/catalog/CatNum.php?AM1334>) nosotros sintetizamos las versiones ARN a partir de las secuencias sintéticas que reflejan los virus de interés. Dichas secuencias de ARN fueron purificadas usando el estuche comercial “MEGAclean” (<http://www.ambion.com/catalog/ProdGrp.html?fkProdGrp=224>). Este estuche limpia el ARN obtenido de manera eficiente, separándolo de nucleótidos no incorporados, enzimas y demás componentes de reacción. MEGAclean recupera desde 1 ng a 500 ug del ARN de partida. Es un protocolo rápido, logrando la purificación del ARN en menos de 30 minutos. Las muestras que fueron utilizadas para evaluar a LAMP como herramienta diagnóstica alternativa fueron aquellas muestras que inicialmente resultaron positivas para algún virus respiratorio.

La concordancia entre la técnica molecular estandarizada (prueba de LAMP), con otras técnicas de diagnóstico para virus respiratorios de interés en salud pública, se evaluaron mediante la comparación entre los resultados obtenidos por la prueba LAMP y los resultados obtenidos del RT-PCR multiplex, usando muestras aleatorias codificadas y anonimizadas procesadas en conjunto por los laboratorios de la Universidad del Norte y el grupo de Virología del INS (Laboratorio de Referencia en el país).

## **5.7. Plan de análisis:**

El análisis se realizó mediante programa estadístico SPSS versión 24. Realización de base de datos en Excel. Y recolección de datos mediante historias clínicas.

### **5.7.1. Análisis Estadístico.**

Se hizo una descripción de las características demográficas y clínicas de la población.

Los participantes en la investigación fueron clasificados de acuerdo a la clasificación de IRA alta o IRA baja, con los criterios definidos previamente.

Se evaluó la distribución normal de las variables a través una prueba de Kolmogorov-Smirnof., se utilizó media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil. Las variables cualitativas se presentaron en proporciones.

Así mismo, se evaluó la frecuencia de los virus con respecto a la aparición. Para las variables cualitativas se utilizó una prueba de  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher según corresponda.

La edad se agrupo en 5 rangos por meses de vida dividiéndose de la siguiente forma: 1 ( $\leq$  a 12 meses), 2 ( de 13 m – 24 m), 3 (de 25 m – 36 m), 4 (de 37 m – 48m), 5 (de 49m a 60 m) y un sexto grupo para aquellos mayores de 5 años (61 meses) correspondiendo este valor a 4 niños que se incluyeron en el estudio los cuales acumulaban el 1,3% del total de la población muestreada y el 98,7% equivale a la población menor de 5 años.

Se tuvo en cuenta la ubicación del paciente al momento de la toma de muestra, dividiéndose en dos grupos aquellos que ingresaron por Consulta Externa/sala de Emergencia en el Grupo 1 y aquellos que ingresaron por Hospitalización en el Grupo 2.

Para la variable hermanos se organizaron por rangos intercuartílicos, representando el cuartil 1 (Q1) el 25% de los pacientes, cuartil 2 (Q2) el 50% y el cuartil 3 (Q3) el otro 25% del total de la población.

La variable lactancia materna se dividió en dos grupos, aquellos niños menores de un año y los mayores de un año hasta 5 años. Y aquellos menores de 6 meses con el fin de medir el tiempo de lactancia materna exclusiva en estos.

Para medir la tendencia del comportamiento de los virus según los meses de presentación, se dividieron en época seca comprendida entre los meses de diciembre a abril y época de lluvia entre mayo a noviembre de acuerdo a las precipitaciones reportadas por el IDEAM para el 2016 y 2017.

## 6. RESULTADOS

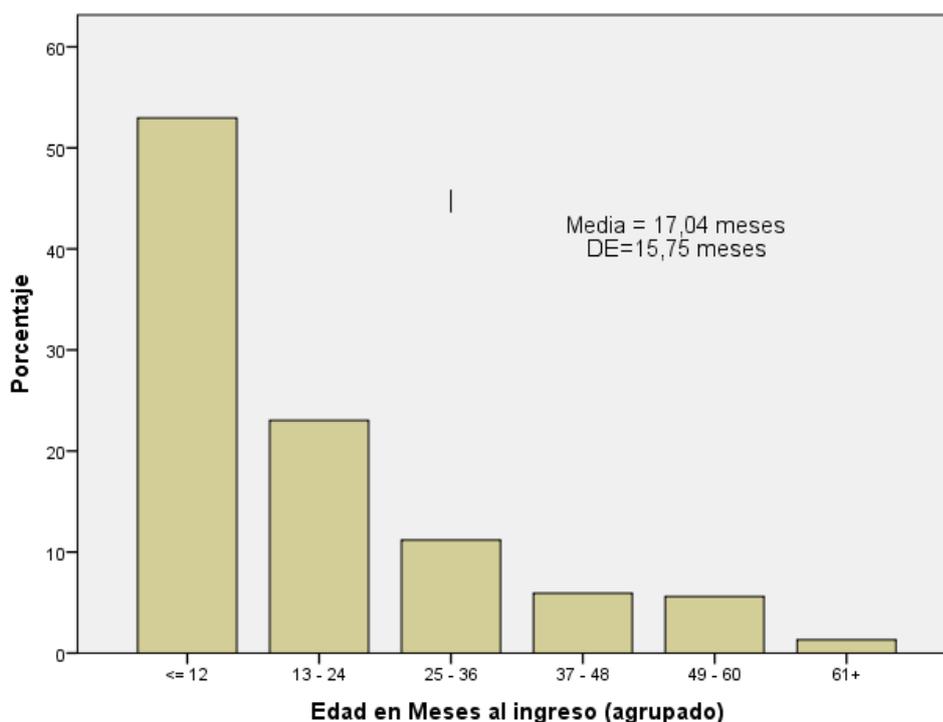
### 6.1. Caracterización de la población de niños menores de 5 años dentro del estudio:

Se tomaron muestras de 304 pacientes menores de 5 años en el Hospital Universidad Del Norte, entre los meses de abril 2016 a Julio 2017. De los cuales el 63,2% son niños, presentando una mayor frecuencia de afectados con IRA por diagnóstico clínico en el sexo masculino con relación al femenino Tabla 2.

Con relación a la edad la mayor parte eran menores de 12 meses correspondiente a 53%, seguidos de los pacientes de 12-24 meses los cuales representan el 23%, y los de 24 meses en adelante que acumularon el 22,7% del total de la población de estudio. Tabla 2.

La media de edad estuvo en 17,04 meses y una desviación estándar de 15,75 meses. Grafica 1

**Grafica 1** Edad en meses de los pacientes al ingreso en el Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017

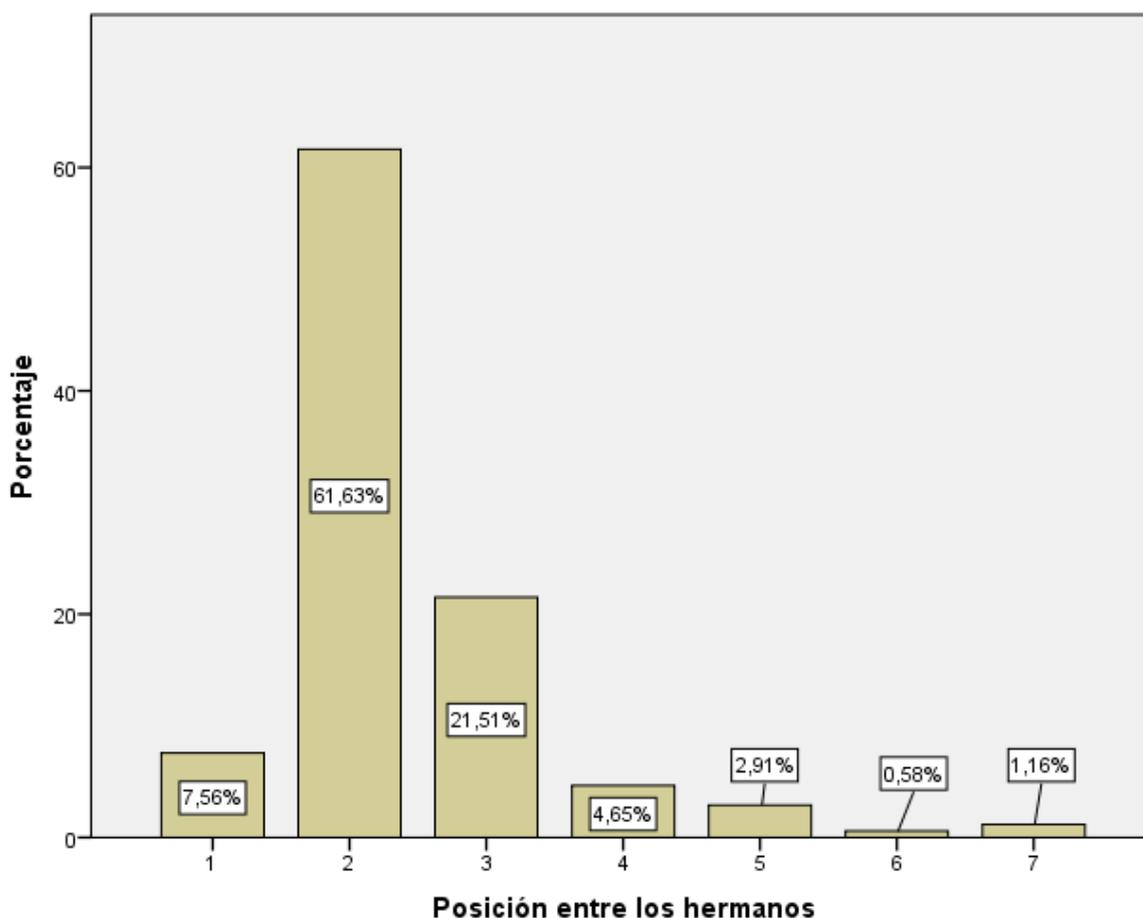


De los pacientes muestreados el 96,1% de los niños se encontraban en el área de consulta externa y solo el 3,9% en hospitalización al momento de la toma de muestra. Tabla 2

Para el número de hermanos se presentó que el Q1 equivalente al 25% los pacientes tenían 0 hermanos, mientras Q2 que representa la mediana lo ocupaban los niños con 1 hermano y alrededor del 75% equivalente a Q3 tenían más de 1 hermano. Con relación al porcentaje los niños con 0 hermanos representaron el 43,4% de los 304 niños muestreados, el 50,3% pertenecía los niños que tenían entre 1 y 2 hermanos, y el 6,3% que fueron aquellos niños que tenían entre 3 y 7 hermanos a la fecha de ingreso. Tabla 2.

En cuanto a la posición entre los hermanos se encontró que la mayor frecuencia se presentó en aquellos que eran el segundo y tercer hermano representando el 61,6% y 21,5% respectivamente, tal como se observa en el grafico 2.

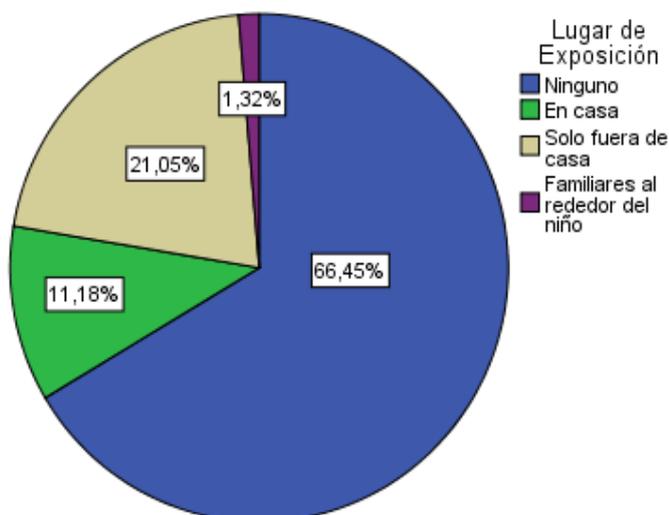
**Grafica 2 Frecuencia de IRA según la posición entre los hermanos en los niños del Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017**



Dentro del estudio el 22,4% de los niños asisten a un servicio de guardería, de los 68 niños que asisten a guardería se observó que la mayor frecuencia se presenta en los que asisten entre 4 y 6 horas al día que equivalen al 13,5% del total de los niños. Tabla 2.

Por su parte la exposición de los niños al humo del cigarrillo se obtuvo que el 33,6% estaban expuestos. Tabla 2. Con relación al lugar de exposición 21 % asiente estar expuestos solo por fuera de casa, el 11,8% en casa y el 1,32% algún familiar que consume alrededor de ellos Ver Grafica 3.

**Grafica 3 Lugar de exposición al humo de cigarrillo de los niños del Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017**



Con relación a la lactancia materna en los menores de 1 año el 88,2% reciben en el momento lactancia materna. En el grupo de mayores de 1 año el 95,1% recibieron. Ver Tabla 2.

En los niños mayores de un año la lactancia materna estuvo en promedio de 9 meses aproximadamente con una desviación estándar de 1,5.

Los síntomas más frecuentes en la población de estudio fueron fiebre, rinorrea, Congestión nasal, ronquido nasal, tos, disminución del apetito, vómito y presencia de ojos rojos. Los porcentajes de presentación de estos se describen en la Tabla 2.

El 26% de los niños dentro del estudio recibieron antibiótico terapia previa al ingreso.

**Tabla 2 Caracterización de la población de niños menores de 5 años con diagnóstico clínico de IRA del Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017**

<b>Variable</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>	
<b>Sexo</b>			
Niños	192	63,2	
<b>Edad</b>			
≤ 12 Meses	161	53	
13 – 24 Meses	70	23	
25 – 36 Meses	34	11,2	
37 – 48 Meses	18	5,9	
49 – 60 Meses	17	5,6	
61+ Meses	4	1,3	
<b>Lugar de Toma de muestra</b>			
Consulta externa/sala de emergencia	292	96,1	
Hospitalización	12	3,9	
<b>Numero de hermanos</b>			
Ninguno	132	43,4	
Uno	98	32,2	
Dos	55	18,1	
Tres	10	3,3	
Cuatro	5	1,6	
Cinco	2	0,7	
Siete	2	0,7	
<b>Asistencia a guardería</b>			
Asiste	68	22,4	
No asiste	236	77,6	
<b>Cuántas horas al día asiste a la guardería</b>			
≤ 0	236	77,6	
1 A 3	5	1,6	
4 A 6	41	13,5	
7≥	22	7,2	
<b>Exposición al humo del cigarrillo</b>			
Expuesto al humo	102	33,6	
No expuesto al humo	202	66,4	
<b>Lactancia materna</b>			
	<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>% Grupo</b>
<b>Menor de un año</b>			
Si	142	46,7	88,2
No	19	6,3	11,8
<b>Total</b>	<b>161</b>	<b>53</b>	<b>100</b>
<b>Mayor a un año</b>			
Si	136	44,7	95,1

No	7	2,3	4,9
<b>Total</b>	<b>143</b>	<b>47</b>	<b>100</b>
<b>Tiempo de lactancia</b>			
<b>Menor de un año</b>			
No lacto	9		5,6
1 a 3 Meses	52		32,3
4 a 6 Meses	45		28,0
7 a 9 Meses	32		19,9
10≥ Meses	23		14,3
<b>Total</b>	<b>161</b>		<b>100,0</b>
<b>Mayor a un año</b>			
Hasta 3 Meses	17		11,9
Hasta 6 Meses	22		15,4
Hasta 9 Meses	15		10,5
Hasta el año	32		22,4
Más del año	50		35
No Lacto	7		4,9
<b>Síntomas Y Signos</b>	<b>Nº</b>		<b>%</b>
Fiebre	277		91,1
Rinorrea, Congestión nasal, ronquido nasal	270		88,8
Tos	236		77,6
Disminución del apetito	192		63,2
Vomito	126		41,4
Ojos rojos	104		34,2
Diarrea	42		13,8
Respiración rápida	35		11,5
Tiraje intercostal	27		8,9
Pito, sibilancia, silbido	26		8,6
Brote en todo el cuerpo	15		4,9
Brote en los brazos	12		3,9
Aleteo nasal	11		3,6
Brote en la cara	10		3,3
Dolor abdominal, se coge o se aprieta la barriga	5		1,6
Brote en el tórax	5		1,6
Retracción Xifoidea	1		0,3
Disbalance toraco-abdominal	1		0,3
<b>Antibioticoterapia</b>			
Si	79		26
No	225		74

De acuerdo al grupo etario y su periodo de desarrollo, se observa que el 91,5% de los niños que no asisten a guardería son menores de 24 meses, y el 77,9%

de los niños que asisten a un servicio de guardería mayores de 25 meses tabla 3.

**Tabla 3. Porcentaje de niños que Asiste a guardería según la edad de los pacientes del Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017.**

	N (%)						Total
	≤ 12	13 – 24	25 – 36	37 - 48	49 - 60	61≥	
<b>Asiste</b>	3(4,4)	2(17,6)	21(30,9)	12(17,6)	17(25)	3(4,4)	68(100)
<b>No asiste</b>	158(66,9)	58(24,6)	13(5,5)	6(2,5)	0	1(0,4)	236(100)
<b>Total</b>	<b>161(53)</b>	<b>70(23)</b>	<b>34(11,2)</b>	<b>18(5,9)</b>	<b>17(5,6)</b>	<b>4(1,3)</b>	<b>304(100)</b>

Mientras que en los menores de 6 meses se observa que la mayor parte de estos reciben lactancia materna adecuada a los meses de vida durante el estudio solo el 7,3% de los niños menores de 6 meses no recibieron leche materna. Tabla 4.

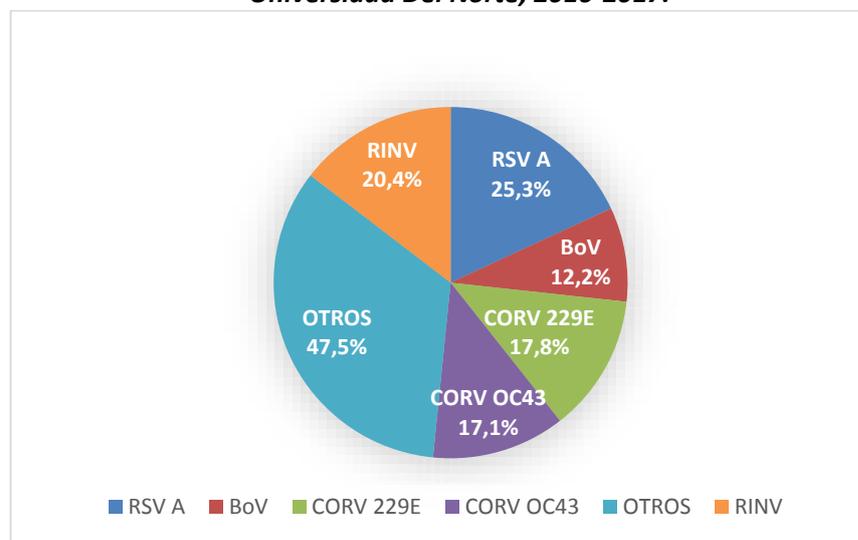
**Tabla 4. Lactancia exclusiva en niños menores de 6 meses del Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017**

Edad	Recibió Lactancia	No Recibió Lactancia	Total
	N°(%)	N°(%)	N°(%)
1 mes	20(90,9)	2(9,1)	22(100)
2 meses	15(93,8)	1(6,3)	16(100)
3 meses	12(100)	0	12(100)
4 meses	14(87,5)	2(12,5)	16(100)
5 meses	9(81,8)	2(18,2)	11(100)
6 meses	18(100)	0	18(100)
<b>Total</b>	<b>88(92,6)</b>	<b>7 (7,3)</b>	<b>95(100)</b>

## 6.2. Frecuencia de etiología viral de las IRA en niños menores de 5 años del hospital universidad del norte.

El virus con la mayor frecuencia fue el RSV A con un 25,3%(IC 95% 20,4-30,2) seguido por Rinovirus 20,4%(IC 95% 15,8-24,9), Coronavirus 229E 17,8%(IC 95% 13,4-22,1) y OC43 17,1%(IC 95% 12,8-21,3), por ultimo encontramos el Bocavirus con un 12,2%(IC 95% 8,4-15,8). Los demás virus tenidos en cuenta dentro del estudio sumaron un 47,5 %, con frecuencias que oscilan entre el 0,7% hasta los 12,2%. Ver Gráfico 4.

**Grafica 4 Etiología viral de las IRA en niños menores de 5 años del Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017.**



RSVA (virus sincitial respiratorio A), BoV (Bocavirus), CORV (Coronavirus), RINV (Rinovirus)

Los virus causante de IRA más frecuentes en hombres fueron RSV A, CORV OC43, Rinovirus y CORV 229E, con 26%(IC95% 19,8-32,3), 19,8% (IC95% 14,1-25,4), 19,8%(IC95% 14,1-25,4) y 16,7%(IC95% 11,3-21,9) respectivamente. Los grupos etarios con mayor prevalencia de virus son los menores de 12 meses (80,6%) y los de 25-36 meses (82,6%). Se observó que los virus RVS A, CORV OC43 y Rinovirus presentan altas frecuencias en los diferentes grupos etarios.

En las mujeres los virus más prevalentes fueron RSV A, RINV y CORV 229E con un 24,1%(IC95% 16,1-32,1), 21,4%(IC95% 13,7-29,1) y 19,6%(IC95% 12,2-27,1) respectivamente. Observándose algo particular en este género, donde el RSV A, RINV y los coronavirus 229E y OC43 solo afectaron a niñas menores de 36 meses. Y solo el Bocavirus presento prevalencias en edades mayores a los 36 meses. Ver Tabla 5.

En general la edad con mayor prevalencia de IRA virales fue el rango de 25 a 36 meses 85,3%(IC95% 72,7-97,8) Siendo mayor en las niñas con un 90,9% y para los niños de un 82,6% como se describe en la Tabla 5.

**Tabla 5 Prevalencia de virus según sexo y edad en los niños menores de 5 años del Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017.**

	Edad/Meses	Prev. Virus pos	VSR A	BOCAVIRUS	CORV 229 E	CORV OC43	RINOVIRUS
		N(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
<b>Hombre</b>	≤ 12	79(80,6)	38(38,8)	13(13,3)	19(19,4)	21(21,4)	17(17,3)
	13 - 24	26(66,7)	5(12,8)	3(7,7)	4(10,3)	9(23,1)	8(20,5)

	<b>25 - 36</b>	19(82,6)	4(17,4)	5(21,7)	7(30,4)	4(17,4)	7(30,4)
	<b>37 - 48</b>	10(62,5)	1(6,3)	2(12,5)	2(12,5)	3(18,8)	3(18,8)
	<b>49 - 60</b>	9(69,2)	2(15,4)	1(7,7)	0	1(7,7)	3(23,1)
	<b>61 ≥</b>	2(66,8)	0	1(33,3)	0	0	0
	<b>Total</b>	<b>145(75,5)</b>	<b>50(26)</b>	<b>25(13)</b>	<b>32(16,7)</b>	<b>38(19,8)</b>	<b>38(19,8)</b>
	<b>≤ 12</b>	52(82,5)	16(25,4)	7(11,1)	15(23,8)	8(12,7)	17(27)
	<b>13 - 24</b>	20(64,5)	7(22,6)	0	3(9,7)	4(12,9)	5(16,1)
	<b>25 - 36</b>	10(90,9)	4(36,4)	2(18,2)	2(18,2)	1(9,1)	2(18,2)
<b>Mujer</b>	<b>37 - 48</b>	1(50)	0	1(50)	1(50)	0	0
	<b>49 - 60</b>	2(50)	0	2(50)	0	0	0
	<b>61 ≥</b>	1(100)	0	0	1(100)	1(100)	0
	<b>Total</b>	<b>86(76,8)</b>	<b>27(24,1)</b>	<b>12(10,7)</b>	<b>22(19,6)</b>	<b>14(12,5)</b>	<b>24(21,4)</b>
<b>Total</b>		<b>231(76)</b>	<b>77(25,3)</b>	<b>37(12,2)</b>	<b>54(17,8)</b>	<b>52(17,1)</b>	<b>62(20,4)</b>

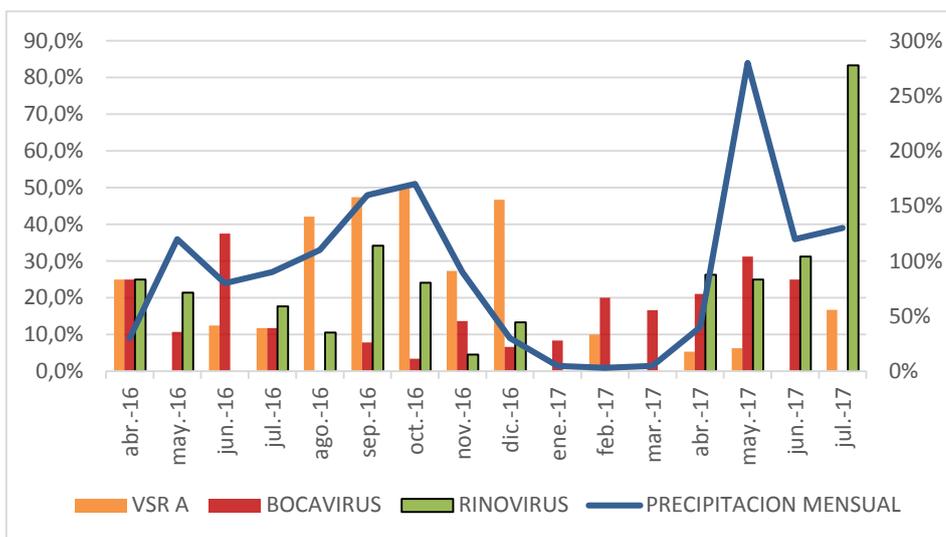
### 6.3. Comportamiento de los virus causante de IRA en menores de 5 años del Hospital Universidad Del Norte según la época del año.

El comportamiento del SRV con relación a los meses, se observó los picos más altos para la época de lluvia, mostrando su mayor frecuencia en el mes de octubre con 50,1%. Sin embargo también presento prevalencias en la época seca teniendo los picos más altos en el mes de transición abril con 25%.

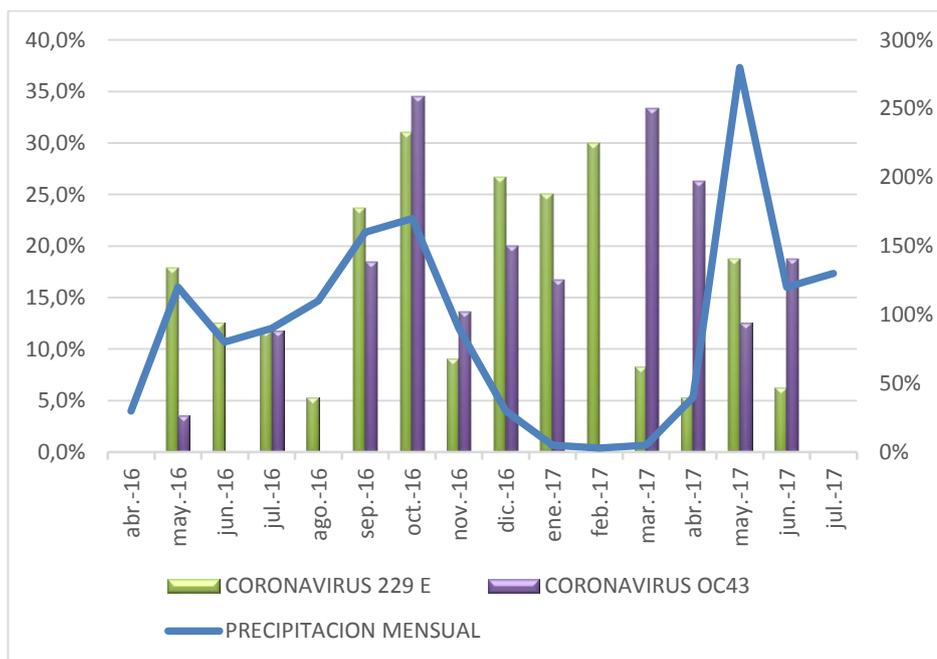
Para Rinovirus se observó reportes en toda la época de lluvia desde el mes de abril a diciembre, teniendo su pico más alto en el mes de septiembre (34,2%). Mientras que el Bocavirus mostro reportes tanto en época lluvia como seca siendo los picos más altos en el mes de junio (37,5%) y febrero con (20%). Ver Grafica 5.

Los Coronavirus 229E y OC43 presentaron prevalencias en ambas épocas, siendo los picos más altos para el primero en el mes de octubre con 31% y febrero con 30%, mostrando una tendencia alta entre los meses de transición de época seca a lluvia. Para el Coronavirus OC43 los picos más altos fueron en octubre con 34,5% y marzo con 33,3%. Tal como se observa en las gráfica 6.

**Grafica 5 Comportamiento de los virus según la época del año en los niños del Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017.**



**Grafica 6 Comportamiento de los virus según la época del año en los niños del Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017.**



### 6.4. Co-infecciones

De 231 pacientes positivos a virus causantes de IRA en niños menores de 5 años del Hospital Universidad del norte 51,1% presentaron co-infecciones con 1 o más agentes, tal como se observa en la tabla 6.

**Tabla 6 Co-Infecciones Virales en las IRA de niños menores de 5 años del Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017**

	Frecuencia	%
<i>Positivo sin co-infección</i>	113	48,9
<i>2 agentes</i>	62	26,8
<i>3 agentes</i>	41	17,7
<i>4 agentes</i>	10	4,3
<i>5 agentes</i>	4	1,7
<i>6 agentes</i>	1	,4
<b>Total</b>	<b>231</b>	<b>100,0</b>

Las co-infecciones más frecuentes dentro del estudio fueron las de 2 y 3 agentes. Siendo el rinovirus y RVS A los de mayor ocurrencia en las co-infecciones de 2 agentes, para las de 3 agentes estuvieron los coronavirus y el rinovirus. En general los virus que se encontraron con mayor frecuencia la mayoría de las co-infecciones fueron el Coronavirus 229E seguido de los Coronavirus OC43, Rinovirus, RSV A y Bocavirus. Ver Tabla 7

**Tabla 7 Asociaciones Virales En Las Co-infecciones En Niños Menores De 5 Años del Hospital Universidad Del Norte 2016-2017**

	Sin co- infeccion	2 agentes	3 agentes	4 agentes	5 agentes	6 agentes	Total co- infecciones
<b>Influenza</b>	10	6	2	1	0	0	9
<b>RVS A</b>	43	16	9	6	3	0	34
<b>RVS B</b>	0	1	0	1	0	0	2
<b>Metapneumovirus h.</b>	3	5	1	2	0	1	9
<b>Bocavirus</b>	10	12	10	2	2	1	27
<b>Adenovirus</b>	8	12	8	1	0	1	22
<b>Coronavirus 229 E</b>	5	11	26	8	3	1	49
<b>Coronavirus OC43</b>	9	11	20	9	3	0	43
<b>Parainfluenza 1</b>	6	7	9	3	1	0	20
<b>Parainfluenza 3</b>	1	7	8	1	1	0	17
<b>Enterovirus</b>	2	4	4	0	1	0	9
<b>Parainfluenza 4</b>	6	9	5	2	3	1	20
<b>Rinovirus</b>	10	23	21	4	3	1	52

Los síntomas más frecuentes en los agentes virales causantes de IRA fueron rinorrea, congestión nasal, ronquido nasal, fiebre, tos, disminución del apetito, vómito y ojos rojos.

De igual forma cabe resaltar que los demás virus incluidos dentro del estudio presentaron eventos importantes en cuanto a la presentación de algunos síntomas tal como se describe en la tabla 8.

**Tabla 8 Frecuencia De Síntomas Y Prevalencia De Virus causantes de IRA en niños menores de 5 años Del Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017**

Síntomas	RSV A	BoV	CORV 229E	CORV OC43	RINV
	N°(%)	N°(%)	N°(%)	N°(%)	N°(%)
Rinorrea, Congestión nasal, ronquido nasal	71(92,2)	31(83,8)	46(85,2)	45(86,5)	53(85,5)
Tos	62(80,5)	27(73)	42(77,8)	37(71,2)	47(75,8)
Pito, sibilancia, silbido	8(10,4)	7(18,9)	7(13)	2(3,8)	6(9,7)
Respiración rápida	9(11,7)	4(10,8)	7(13)	5(9,6)	9(14,5)
Aleteo nasal	1(1,3)	1(2,7)	1(1,9)	0	0
Tiraje intercostal	11(14,3)	1(2,7)	5(9,3)	2(3,8)	4(6,5)
Retracción Xifoidea <sup>1</sup>	0	0	0	0	0
Disbalance toraco-abdominal <sup>1</sup>	0	0	0	0	0
Diarrea	11(14,3)	5(13,5)	2(3,7)	7(13,5)	10(16,1)
Dolor abdominal, se coge o se aprieta la barriga <sup>2</sup>	0	0	0	0	1(1,6)
Fiebre	69(89,6)	34(91,9)	48(88,9)	50(96,2)	55(88,7)
Ojos rojos	23(29,9)	9(24,3)	14(25,9)	19(36,5)	21(33,9)
Disminución del apetito	48(62,3)	20(54,1)	32(59,3)	36(69,2)	39(62,9)
Vomito	33(42,9)	13(35,1)	19(35,5)	21(40,4)	21(33,9)
Brote en el tórax	2(2,6)	0	0	1(1,9)	2(3,2)
Brote en los brazos	2(2,6)	0	3(5,6)	4(7,7)	4(6,5)
Brote en la cara	5(6,5)	1(2,7)	1(1,9)	3(5,8)	3(4,8)
Brote en todo el cuerpo	5(6,5)	2(5,4)	3(5,6)	5(9,6)	7(11,3)
<b>Total</b>	<b>77(100)</b>	<b>37(100)</b>	<b>54(100)</b>	<b>52(100)</b>	<b>62(100)</b>

1 Metapneumovirus fue el responsable del paciente con esta sintomatología.

2. Influenza, MetapneumovirusH y adenovirus causantes en un 40%(2/5),20%(1/5) y 20%(1/5) respectivamente

### 6.5. Prevalencia De IRA Virales En Niños Menores De 5 Años Del Hospital Universidad Del Norte

El análisis de la prevalencia de IRA virales se realizó mediante la comparación de acuerdo con las diferentes categorías de las variables.

De las 304 muestras, se obtuvo aislamiento positivo en 231 pacientes correspondiente al 76% de la población estudiada.

Según el sexo del paciente, la prevalencia de IRA virales en los hombres fue de 75,5%(145) y para las mujeres de 76,8%(86). Encontrándose mayor frecuencia de IRA viral en el sexo femenino con respecto al masculino, con una diferencia estadísticamente no significativa ( $p=0,803$ ). Los 145 hombres equivalen al 47,7% de la población total y las 86 niñas positivas representan el 28,3% de la población total. Ver tabla 9.

**Tabla 9 Prevalencia De IRA Virales Según La Características Del Paciente Del Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017**

<i>Variable</i>	Positivo		Negativo		VALOR P
	N°	%	N°	%	
<b>Prevalencia De IRA Virales</b>	<b>231</b>	76	<b>73</b>	24	
<b>Sexo</b>					
Niños	145	75,5	47	24,5	0,803
Niñas	86	76,8	26	23,2	
<b>Edad</b>					
≤ 12 Meses	131	81,4	30	18,6	0,022
13 – 24 Meses	46	65,7	24	34,3	
25 – 36 Meses	29	85,3	5	14,7	
37 – 48 Meses	11	61,1	7	38,9	
49 – 60 Meses	14	66,7	7	33,3	
<b>Lugar De Ingreso Del Paciente</b>					
Consulta Externa/sala de Emergencia	220	75,3	72	24,7	0,306
Hospitalización	11	91,7	1	8,3	
<b>Numero De Hermanos</b>					
Ninguno	96	72,7	36	27,3	0,279
Uno	80	81,6	18	18,4	
Dos	41	74,5	14	25,5	
Tres	8	80	2	20	
Cuatro	2	40	3	60	
Cinco	2	100	0	0	
Siete	2	100	0	0	
<b>Asistencia a guardería</b>					
Asiste	52	76,5	16	23,5	0,916
No asiste	179	75,8	57	24,2	
<b>Cuántas horas al día asiste a la guardería</b>					
≤ 0	179	75,8	57	24,2	0,855
1 A 3	5	100	0	0	
4 A 6	29	70,7	12	29,3	
7 ≥	18	81,8	4	18,2	
<b>Exposición Al Humo Del Cigarrillo</b>					
Si	73	71,6	29	28,4	0,200
No	158	78,2	44	21,8	
<b>Lactancia Materna</b>					
<b>Menor de un año</b>					
SI	117	82,4	25	17,6	0,210
NO	13	68,4	6	31,6	
Total	130	80,7	31	19,3	

**Mayor a un año**

SI	95	69,8	41	30,1	0,674
NO	6	85,7	1	14,3	
Total	101	70,6	42	29,3	

**Tiempo de lactancia****Menor de un año**

No lacto	5	55,6	4	44,4	0,070
1 a 3 Meses	44	84,6	8	15,4	
4 a 6 Meses	36	80	9	20	
7 a 9 Meses	26	81,3	6	18,8	
10+ Meses	19	82,6	4	17,4	
Total	130	80,7	31	19,3	

**Mayor a un año**

Hasta 3 Meses	12	70,6	5	29,4	0,674
Hasta 6 Meses	14	63,6	8	36,4	
Hasta 9 Meses	11	73,3	4	26,7	
Hasta el año	19	59,4	13	40,6	
Más del año	39	78	11	22	
No Lacto	6	85,7	1	14,3	

**Síntomas y signos**

Rinorrea, Congestión nasal, ronquido nasal	201	74,4	69	25,6	0,076
Tos	179	75,8	57	24,2	0,916
Pito, sibilancia, silbido	22	84,6	4	15,4	0,281
Respiración rápida	27	77,1	8	22,9	0,865
Aleteo nasal	7	63,6	4	36,4	0,303
Tiraje intercostal	19	70,4	8	29,6	0,474
Retracción Xifoidea	1	100	0	0	1,000
Disbalance toraco-abdominal	1	100	0	0	1,000
Diarrea	32	76,2	10	23,8	0,973
Dolor abdominal, se coge o se aprieta la barriga	3	60	2	40	0,597
Fiebre	210	75,8	67	24,2	0,819
Ojos rojos	77	74	27	26	0,566
Disminución del apetito	144	75	48	25	0,598
Vomito	91	72,2	35	27,8	0,196
Brote en el tórax	4	80	1	20	1,000
Brote en los brazos	9	75	3	25	1,000
Brote en la cara	7	70	3	30	0,708
Brote en todo el cuerpo	12	80	3	20	1,000

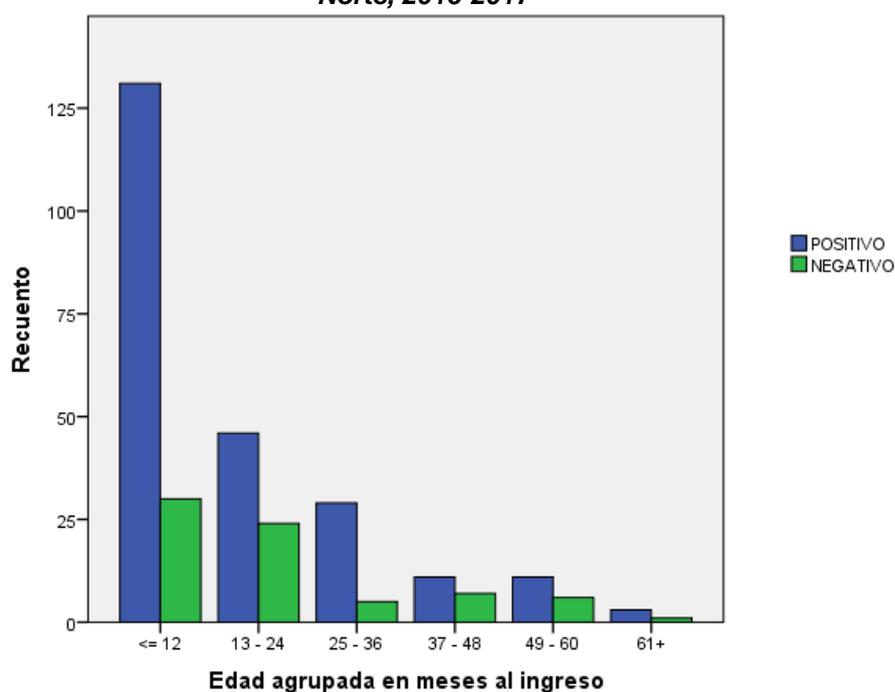
**Antibioticoterapia**

Si	55	69,6	24	30,4	0,124
No	176	78,2	49	21,8	

Con relación a los grupos etarios en el presente estudio se observó que las IRA virales afectaban principalmente a los grupos de 25 – 36 meses con un porcentaje de 85,3%. Estos aislamientos fueron mayores en los niños menores a los 36 meses. Observándose diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos etarios entre sí ( $p= 0,022$ ).

En general el grupo con mayor frecuencia fue el de menores de 12 meses y el de mayor porcentaje de afectación por grupos fue el de 25-36 meses como se observa en la Grafica 7.

**Grafica 7 Frecuencia de virus causante de IRA según la edad en niños menores de 5 años del Hospital Universidad Del Norte, 2016-2017**



Dentro de los pacientes el lugar de ingreso con mayores IRA virales fue la hospitalización, observando que el 91,7% de los pacientes ingresados a esta fueron por infecciones de tipo viral, sin embargo no se presentó asociación estadística entre el lugar de ingreso y la prevalencia de IRA virales ( $p=0,194$ ).

Para los factores de riesgo como asistencia a guardería, tiempo en horas que asisten a guardería, exposición al humo del cigarrillo, lactancia materna tanto en menores de 1 año como en mayores, tiempo de lactancia, antibioticoterapia previa, signos y síntomas, no se observó diferencias estadísticamente significativas Ver tabla 9.

En la lactancia materna de los mayores de un año se evidencio mayores IRA Virales en aquellos niños que no recibieron lactancia siendo de un 85,7% sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,369$ ).

Al comprar los diferentes signos y síntomas reportados en el estudio con la prevalencia de IRA de tipo viral, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cada uno de ellos. Tal como se observa en la tabla 9.

## 7. DISCUSIÓN

El presente estudio demuestra la alta frecuencia de agentes virales causantes de IRA en niños menores de 5 años, encontrándose una prevalencia de 76%. Similar encontrada en Bucaramanga 72%.(47)

Los agentes virales son los responsables del 95% de los casos de IRA altas y una proporción considerable de IRA bajas.(48) Otro autores asienten que los virus son causantes de entre el 44 y 77% de las IRA.(3) Es posible considerar que el porcentaje restante se pueden atribuir a IRA causadas por otros agentes como bacterias las cuales no se contemplaron dentro del estudio.

La frecuencia de IRA por diagnóstico clínico fue mayor en varones con un 63,2% (192), estando de acuerdo con lo encontrado en varios estudios donde esta fue mayor en el sexo masculino (49-51). En el presente estudio se obtuvo aislamiento positivo a virus en el 75.5% de los hombres y 76,8% en las mujeres, no existiendo diferencias estadísticamente significativas. Al ser el sexo un factor de riesgo que aún no se tiene claro se puede esperar que no existan diferencias estadísticas significativas en cuanto a las IRA de tipo viral.(7)

En nuestros resultados el VSR A es el más prevalente en las IRA de tipo viral en niños menores de 5 años. (52) En Bucaramanga se encontró prevalencias de 29,6% para VSR, 13% Rinovirus y 2,4% para coronavirus, guardando coherencia con el orden de presentación en cuanto a frecuencia de virus causantes de IRA en nuestro estudio.

El metaneumovirus es un virus recientemente descubierto pues se identificó por primera vez en 2001 y en Colombia fue reportado por primera vez en el 2012 en Medellín. (53) En el estudio fue el responsable del único paciente con signos de disbalance toraco abdominal y retracción xifoidea dentro de nuestro estudio.

Para los factores de riesgos y la presentación de IRA viral se observó que solo la edad presento diferencias estadísticamente significativas con ( $p=0,022$ ). En nuestro estudio se presentaron altas prevalencias en niños menores de 36 meses. La infección viral aguda febril recurrente en vías aéreas superiores tiene mayor incidencia en los menores de tres años. A mayor edad la incidencia disminuye y ocurre por ausencia previa de estímulos antigénicos específicos por virus, reduciéndose las complicaciones.(54) En edades más tempranas los mecanismos de defensa son insuficientes, además, las características anatómicas de las vías respiratorias favorece su aparición de las IRA.(7)

De igual forma entre los 6 meses y los 3 años de vida, aparece el fenómeno de la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, pues disminuyen los anticuerpos transmitidos por la madre por vía transplacentaria y por la suspensión de la lactancia materna.(55)

La lactancia materna la cual asegura el crecimiento normal del niño pequeño y lo protege de infecciones respiratorias. El abandono de esa práctica saludable, unido a la presencia de desnutrición, incrementa el riesgo de adquirir infecciones respiratorias. Se conoce que la no administración de leche materna impide que anticuerpos contra gérmenes como el virus sincitial respiratorio, la influenza y el rinovirus, se transmitan al niño.(54)

Aunque nuestro estudio no identifico diferencias estadísticas en lo relacionado a la exposición al humo del cigarrillo y la presentación de IRA virales. Es preocupante el porcentaje de niños expuestos a este factor 33,6% de los pacientes diagnosticados clínicamente con IRA, teniendo en cuenta que la prevalencia del hábito de fumar en algún miembro del hogar ha sido considerada un importante FR de las IRA en niños de diferentes edades.(57) La inhalación pasiva de humo en los niños de familias fumadoras es una causa importante de infecciones respiratorias, debido a las alteraciones que se producen en la superficie de la mucosa pulmonar.(54) Como también se ha encontrado en otro estudio que la presencia de tabaquismo en el hogar se ha asociado con un riesgo 2 veces mayor de desarrollar IRAB en lactantes (RR = 2,13; IC 3,4). Consecuentemente, la ausencia de TID se ha considerado principal factor protector de hospitalización por bronquiolitis en menores de un año (OR = 0,54; p = 0,0071).(1)

Similar a nuestro estudio en Bucaramanga se reporta que la sintomatología con mayor frecuencia fue fiebre 97%, seguido de tos 74,9% y de intolerancia a la vía oral en el 74,7% de los casos, dolor abdominal y diarrea son los síntomas menos frecuentes 12,6% y 16% respectivamente.(58)

Dentro del estudio se observó que los meses de mayor presentación de los 5 principales virus se daban entre los meses de septiembre a octubre, relacionado con lo reportado por el IDEAM para el año 2016 en el cual se observó que octubre es el mes más lluvioso del periodo de altas precipitaciones (160 mm) del segundo semestre del año en gran parte del país. En cuanto al seguimiento de lluvias mensual reportado por el IDEAM estas empezaron a presentar aumento de los niveles de precipitación desde el mes de julio a octubre obtenido en soledad-atlántico. Los posibles efectos en salud relacionados con el clima el IDEAM reporta en su boletín clima y salud de julio de 2017 que las Infecciones respiratorias agudas: En la región caribe en Atlántico y Magdalena se registró un aumento de consultas ambulatorias por IRA, al presentarse precipitaciones que superan los

niveles esperados principalmente en estas entidades territoriales, se presenta un mayor número de consultas externas y urgencias por IRA. No está claro el motivo de la asociación entre el aumento de IRAB, especialmente por VSR, y la temporada de lluvias en las regiones tropicales y subtropicales, se han postulado eventos relacionados con factores climáticos (ej.: aumento de la humedad absoluta), como también por cambios en comportamientos sociales y por la interacción con otras infecciones presentes en la misma temporada.(59)

En cuanto a la alta frecuencia de co-infecciones encontradas dentro de nuestro estudio se encontró en literatura que la co-infección respiratoria viral en niños cursando IRA no se asocia con una evolución más grave(50, 59, 60), y que tan solo representan el patrón ecológico viral que predomina en una determinada época anual. Se ha visto que las infecciones respiratorias mixtas disminuyen durante los meses del verano.(61) Una reciente revisión sistemática y meta-análisis no encontró diferencias en severidad clínica entre las mono-infecciones y co-infecciones respiratorias virales, por lo cual el mayor riesgo de mortalidad observado en niños con co-infección viral aún requiere mayor investigación.(62) Sin embargo en un estudio realizado existe una relación inversamente proporcional entre el número de virus detectados y la necesidad de oxigenoterapia y días de hospitalización, siendo estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ), aunque en los escasos 9 casos que precisaron ingreso en UCIP se registró un mayor dominio de casos con coinfección, pero sin significación estadística.(63) En este mismo estudio se citan varios autores que han reportado un evolución peor si se presentaba una co-infección,(64-67) efectos sobre la severidad de cuadros obstructivos, días de estancia media hospitalaria(67) y necesidad de ingreso en UCIP.(65)

La principal limitación del estudio radico en el tamaño de la muestra la cual fue tomada en relación al poder de prevalencia de VSR, afectando el análisis de los factores de riesgo. Otra limitación radico en la información depositada frente algunas variables que se excluyeron del estudio por la claridad de estas, variables como inmunización, atenciones previas y Tipos de medicamentos previos.

De igual forma al analizar la sintomatología la cual se pretendía hacer por clasificación IRA alta e IRA baja, no se pudo efectuar teniendo en cuenta que muchos de los síntomas que se tenían contemplados para esta clasificación se observaban para ambas, por lo tanto fue difícil clasificarlas.

## 8. CONCLUSIONES

A manera de conclusión el presente estudio presento la evidencia de la alta circulación de IRA de tipo viral encontrándose una prevalencia del 76% en niños menores de 5 años del Hospital Universidad Del Norte, encontrando que los virus con mayor frecuencia fueron VSR A (25,3%), Rinovirus (20,4%), Coronavirus 229E 17,8% y OC43 17,1%. El resto de virus presentaron prevalencias que van de 0,7 a 12,2%. Cabe destacar la importancia en el aislamiento de virus como el metapneumovirus el cual fue el responsable del único paciente con signos de desbalance toraco-abdominal y retracción xifoidea. De igual forma virus como el Adenovirus y Bocavirus los cuales son causante de importantes cuadros clínicos reportados en la literatura.

La caracterización de los pacientes menores de 5 años con IRA por diagnóstico clínico en el Hospital Universidad Del Norte y la información que se generó a través del estudio. Permiten crear aproximaciones del comportamiento de las IRA contribuyendo en la eficiencia, eficacia y efectividad de los tratamientos, programas de promoción y prevención para el control de dicha enfermedad. Mejorando de esta forma la evolución de los pacientes que ingresen con IRA al centro asistencial en el cual se realizó el estudio.

Los resultados obtenidos dentro del estudio generan la necesidad de investigaciones futuras que permitan resolver preguntas como la influencia de los factores de riesgo en la presentación de las IRA, papel de las co-infecciones en la severidad de los cuadros y la identificación de nuevos agentes responsables de las IRA tanto virales como bacterianos.

## 9. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

### 9.1. Cronograma

*Tabla 100. CRONOGRAMA ACTIVIDADES*

ACTIVIDAD	MESES EJECUCION 2016-2017																					
	mar-16	abr-16	may-16	jun-16	jul-16	ago-16	sep-16	oct-16	nov-16	dic-16	ene-17	feb-17	mar-17	abr-17	may-17	jun-17	jul-17	ago-17	sep-17	oct-17	nov-17	
1. Formulación anteproyecto	■																					
2. Recolección de muestras		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■					
3. Recolección de información pacientes		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■					
4. Elaboración base de datos		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■					
5. Procesamiento muestras						■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■					
6. Análisis de resultados																	■	■	■			
7. Presentación de resultados																			■	■	■	

## 10. BIBLIOGRAFÍAS

1. CALVO M. Factores asociados a infecciones respiratorias dentro de los tres primeros meses de vida. *Revista chilena de pediatría*. 2008;79(3):281-9.
2. Salud Cmd. Guía de atención de la infección respiratoria aguda: Ministerio de Salud; 2000.
3. Ovalles YB, Velásquez JN. Infecciones respiratorias virales en pediatría: generalidades sobre fisiopatogenia, diagnóstico y algunos desenlaces clínicos. *Revista Médicas UIS*. 2015;28(1):133-41.
4. Daza DJ, Ortiz AM, Calderon DF, Marroquin L. Incidencia y prevalencia de las infecciones respiratorias agudas (IRA) en niños menores de cinco años en los municipios del Valle del guamez, Pasto, Neiva y Villavicencio. 2013.
5. Valero N, Larreal Y, Arocha F, Gotera J, Mavarez A, Bermudez J, et al. Etiología viral de las infecciones respiratorias agudas. *Investigación Clínica*. 2009;50(3).
6. Ministerio de Salud y Protección Social DdPyP, Subdirección de Enfermedades Transmisibles. Programa Nacional de Prevención, Manejo y Control de la Infección Respiratoria Aguda en Colombia. . 2014.
7. Quintero AC, Díaz OLD, Martínez GC, Corcho DV, Fuentes CD, Riverón MC. Factores de riesgo de las infecciones respiratorias agudas en pacientes menores de un año.
8. Ministerio de Salud y Protección Social DdEyD. Análisis De Situación En Salud (ASIS) Colombia, 2016. 2016.
9. Mahony JB, Hachette T, Ojkic D, Drews SJ, Gubbay J, Low DE, et al. Multiplex PCR tests sentinel the appearance of pandemic influenza viruses including H1N1 swine influenza. *J Clin Virol* 2009 Jul;45(3):200-2.
10. Pitrez PMC, Brennan S, Sly PD. Inflammatory profile in nasal secretions of infants hospitalized with acute lower airway tract infections. *Respirology*. 2005 Jun;10(3):365-70.
11. De León JM, Acosta D, Lorduy FA, De la Cruz Pinzón C, Arrieta JME, Jaramillo C, et al. Infección respiratoria aguda: ISS, Ascofame; 1997.
12. Pedrosa Corral I. Implicación de nuevos virus respiratorios en infección respiratoria aguda en la comunidad: Granada: Universidad de Granada; 2011.
13. Benalcázar AL. Propuesta terapéutica para el manejo de infecciones respiratorias agudas en niños menores de 5 años en el modelo de atención primaria de salud: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2014.
14. Macedo M, Mateos S. Infecciones respiratorias. *Temas de Bacteriología y Virología Médica; Oficina del libro FEFMUR (Fundación de Ediciones de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República): Montevideo, Uruguay*. 2006:137-61.
15. Rey CC, García MG, Flecha IC, Breña PP. Infecciones respiratorias virales. *Protocolos de Infectología Asociación Española de Pediatría Sociedad Española de Infectología Pediátrica*. 2011:189-204.
16. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011 abr 9;377(9773):1264-75.
17. Jartti T, Jartti L, Ruuskanen O, Söderlund-Venermo M. New respiratory viral infections. *Curr Opin Pulm Med*. 2012 may;18(3):271-8.
18. Paez Cardozo LD. Prevalencia de virus sincitial respiratorio y adenovirus en un grupo de niños menores de dos años de la unidad pediátrica de los Andes. Pontificia Universidad Javeriana, facultad de ciencias, carrera de bacteriología 2013.

19. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat. Med.* 2001 jun;7(6):719-24.
20. Kroll JL, Weinberg A. Human metapneumovirus. *SeminRespirCrit Care Med.* 2011 ago;32(4):447-53.
21. Feuillet F, Lina B, Rosa-Calatrava M, Boivin G. Ten years of human metapneumovirus research. *J Clin Virol.* 2012 feb;53(2):97-105.
22. Papenburg J, Boivin G. The distinguishing features of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus. *Rev Med Virol.* 2010 jul;20(4):245-60.
23. Arnott A, Vong S, Sek M, Naughtin M, Beauté J, Rith S, et al. Genetic variability of human metapneumovirus amongst an all ages population in Cambodia between 2007 and 2009. *Infect Genet Evol.* 2011 feb 1
24. Chen X, Zhang ZY, Zhao Y, Liu EM, Zhao X. Acute lower respiratory tract infections by human metapneumovirus in children in Southwest China: a 2-year study. *Pediatr Pulmonol.* 2010 ago;45(8):824-31.
25. García-García ML, Calvo C, Martín F, Pérez-Breña P, Acosta B, Casas I. Human metapneumovirus infections in hospitalised infants in Spain. *Arch Dis Child.* 2006 abr;91(4):290-5.
26. Fouchier RAM, Hartwig NG, Bestebroer TM, Niemeyer B, De Jong JC, Simon JH, et al. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004 abr;20;101(16):6212-6.
27. Woo PCY, Lau SKP, Chu C, Chan K, Tsoi H, Huang Y, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol.* 2005 ene;79(2):884-95.
28. Esper F, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Evidence of a novel human coronavirus that is associated with respiratory tract disease in infants and young children. *J Infect Dis.* 2005 feb 15;191(4):191(4).
29. Calleja gero ml. Influencia de la lactancia materna y el tabaquismo en los ingresos de bronquiolitis en los lactantes Universidad Autonoma de Madrid, Facultad de medicina, Departamento de Pediatría. 2013.
30. González Valdés J, Abreu Suarez, G., Rojo Concepción, M. and Razón Behar, R. (2007). Infecciones Respiratorias Agudas. In: E. De la Torre Montejo and E. Pelayo González - Posada, ed., *Pediatría Tomo III*, 5th ed. [online] La Habana: Editorial Ciencias Medicas. Available at: <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-00000-00---off-0pediatra--00-0----0-10-0---0---0direct-10---4-----0-0l--11-id-50---20-help---00-0-1-00-0-0-11-1-0gbk-00&a=d&c=pediatra&cl=CL1&d=HASH0154fc746043926b4454d16d.3.1.4> [Accessed 19 Sep. 2017].
31. Fox JD. Nucleic acid amplification tests for detection of respiratory viruses. *J Clin Virol.* 2007 nov;40Suppl 1:S15-23.
32. Fox JD. Nucleic acid amplification tests for the detection and analysis of respiratory viruses: the future for diagnostics? . *Future Microbiol.* 2007 abr;2(2):199-211.
33. Dunbar SA. Applications of LuminexMAP technology for rapid, high-throughput multiplexed nucleic acid detection. *Clin Chim Acta.* 2006 ene;363(1-2):71-82.
34. Krunic N, Yager TD, Himsworth D, Merante F, Yaghoubian S, Janeczko R. xTAG RVP assay: analytical and clinical performance. *J Clin Virol* 2007 nov;40Suppl 1:S39-46.

35. Mahony J, Chong S, Merante F, Yaghoubian S, Sinha T, Lisle C, et al. Development of a respiratory virus panel test for detection of twenty human respiratory viruses by use of multiplex PCR and a fluid microbead-based assay. *J Clin Microbiol* 2007 sep; ;45(9):2965-70.
36. 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.
37. Coiras 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.
38. Mori Y, Notomi T. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): a rapid, accurate, and cost-effective diagnostic method for infectious diseases. *J Infect Chemother*. 2009 Apr;15(2): 62-9.
39. Tomita N, Mori Y, Kanda H, Notomi T. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) of gene sequences and simple visual detection of products. . *Nat Protoc*. 2008;3(5):877-82.
40. Kaneko H, Kawana T, Fukushima E, Suzutani T. Tolerance of loop-mediated isothermal amplification to a culture medium and biological substances. . . *J Biochem Biophys Methods*. 2007 Apr;10;70(3):499-501 Epub 2006 Aug 30.
41. Hara-Kudo Y, Yoshino M, Kojima T, Ikedo M. Loop-mediated isothermal amplification for the rapid detection of Salmonella. . *FEMS Microbiol Lett* 2005 Dec 1;253(1):155-61. Epub 2005 Oct 7.
42. Hara-Kudo Y, Konishi N, Ohtsuka K, Hiramatsu R, Tanaka H, Konuma H, et al. Detection of Verotoxigenic *Escherichia coli* O157 and O26 in food by plating methods and LAMP method: a collaborative study. . *Int J Food Microbiol* 2008 Feb;122(1-2):156-61.
43. Annaka T. [Rapid and simple detection of *Legionella* species by LAMP, a new DNA amplification method]. . *Rinsho Biseibutshu Jinsoku Shindan Kenkyukai Shi*. 2003;14(1):25-30.
44. Yamazaki W TM, Ishibashi M, Kitazato M, Nukina M, Misawa N, Inoue K. . Development and evaluation of a loop-mediated isothermal amplification assay for rapid and simple detection of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *J Med Microbiol*. 2008 Apr;57(Pt 4):444-51.
45. Ushio M, Yui I, Yoshida N, Fujino M, Yonekawa T, Ota Y, et al. Detection of respiratory syncytial virus genome by subgroups-A, B specific reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP). *J Med Virol*. 2005 Sep;77(1):121-7.
46. Iturriza-Gómara M, Xerry J, Gallimore CI, Dockery C, Gray J. Evaluation of the Loopamp (loop-mediated isothermal amplification) kit for detecting Norovirus RNA in faecal samples. *J Clin Virol*. 2008 Aug;42(4):389-93. Epub 2008 Apr 3.
47. García-Corzo JR, Niederbacher-Velásquez J, González-Rugeles C, Rodríguez-Villamizar L, Machuca-Pérez M, Torres-Prieto A, et al. Etiología y estacionalidad de las infecciones respiratorias virales en menores de cinco años en Bucaramanga, Colombia. *Iatreia*. 2017;30:107-16.
48. Cuan Aguilar Y, Tejeda Hernández OO, Álvarez Martínez J. Infecciones Respiratorias agudas virales: comportamiento en el niño menor de un año. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2009;8:0-.

49. Delgado Fernández MR. Síndrome Obstructivo Bronquial en el niño menor de 2 años. Área de Salud Integral José Félix Rivas. Estado Cojedes, Venezuela. 2007-2008. Rev Méd Electrón [Internet]. 2012 Jul-Ago [citado: fecha de acceso];34(4). Disponible en:<http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202012/vol4%202012/tema03.htm>.
50. García Corzo JR, Niederbacher Velasquez J, González Rugéles CI, Rodríguez Villamizar LA, Machuca Pérez M, Torres Prieto A, et al. Etiología viral de infección respiratoria aguda en niños menores de 5 años en las provincias Comunera y García Rovira de Santander. Revista de la Universidad Industrial de Santander Salud. 2016;48:240-5.
51. Benitez JA, Brac ES, Pelozo LMF. Virus sincitial respiratorio aspectos generales y basicos sobre la evolucion clinica, factores de riesgo y tratamiento Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. 2007;N° 171.
52. Bancalari M. A, Martínez A. A, Casanueva C. P, Véliz C. F, Quinteros Sch. A, Walker C. B, et al. Etiología viral en la infección respiratoria aguda baja en recién nacidos. Revista chilena de pediatría. 1999;70:201-7.
53. Espinal DA, Hurtado IC, Arango AE, García J, Laguna-Torres VA, Jaramillo S. Metaneumovirus humano en niños: primeros casos en Colombia. Biomédica. 2012;32:174-8.
54. Oliva González Y, Piloto Morejón M, Iglesias Gómez P. Clínica y epidemiología de las infecciones respiratorias agudas en pacientes de 0-14 años. Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río. 2013;17:49-62.
55. Juy Aguirre E, Céspedes Floirian E, Rubal Wong AdlC, Maza González AM, Terán Guardia CA. Morbilidad por infecciones respiratorias agudas en menores de 5 años. MEDISAN. 2014;18:1490-8.
56. Dalmao AR, Sotomayor IG, Céspedes YYM, González MV. 06 Factores de riesgo asociados a las infecciones respiratorias agudas en lactantes, Veguitas 2013. MULTIMED Revista Médica Granma. 2014;18(1):12.
57. Grisales V, Castaño Castrillón JJ, Paredes E, Ramírez JA, Sanint J, Toro Q I, et al. Prevalencia de enfermedades respiratorias agudas en menores de 5 años hospitalizados en las clínicas de una entidad de primer nivel, Manizales años 2004-2006. Archivos de Medicina (Col). 2009;9(1):58-68. Español.
58. García CM. Caracterización epidemiológica de la infección respiratoria aguda grave y circulación viral en Boyacá, Julio de 2012 a Julio de 2013 Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, Departamento Salud Pública 2014.
59. Rodríguez C, Rodríguez DA, Cárdenas A, Quilaguy I, Mayorga L, Falla L, et al. Infección Por Virus Sincitial Respiratorio Y Por Adenovirus En Una Población De Niños Colombianos Menores De 3 Años Hospitalizados Por Infección Respiratoria Aguda Baja. RevMedicaSanitas 2013;16 (2):16-24.
60. Martínez P, Cordero J, Valverde C, Unanue N, Dalmazzo R, Piemonte P, et al. Co-infección viral respiratoria en niños hospitalizados por infección respiratoria aguda y su impacto en la gravedad clínica. Revista chilena de infectología. 2012;29:169-74.
61. Reina J, Ferrés F, Rubio R, Rojo-Moliner E. Análisis de las coinfecciones detectadas entre los subtipos del virus respiratorio sincitial y otros virus respiratorios. Anales de Pediatría. 2015 2015/05/01/;82(5):e255-e6.
62. Asner, S, Science M, Tran D, Smieja M, Merglen A, Mertz D. Clinical disease severity of respiratory viral co-infection versus single viral co-infection: Asystematic review and meta-analysis. PLoS ONE.2014; 9(6): e99392.

63. Martínez-Roiga A, Salvadó M, Caballero-Rabasco MA, Sánchez-Buenavida A, López-Segura N, Bonet-Alcaina M. Coinfección vírica en las infecciones respiratorias infantiles. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(1):5–9.
64. Flores C JC, Vizcaya A C, Araos B R, Montecinos P L, Godoy M P, Valiente-Echeverría F, et al. Bocavirus humano en Chile: características clínicas y epidemiológicas en niños con infecciones respiratorias. *Revista chilena de infectología*. 2011;28:504-11.
65. Richard N, Komurian-Pradel F Fau - Javouhey E, Javouhey E Fau - Perret M, Perret M Fau - Rajoharison A, Rajoharison A Fau - Bagnaud A, Bagnaud A Fau - Billaud G, et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. 20080417 DCOM- 20080612(0891-3668 (Print)). eng.
66. Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA. Human Metapneumovirus in Severe Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *Emerging Infectious Diseases*. 2003;9(3):372-5. PubMed PMID: PMC2958536.
67. Aberle JH, Aberle Sw Fau - Pracher E, Pracher E Fau - Hutter H-P, Hutter Hp Fau - Kundi M, Kundi M Fau - Popow-Kraupp T, Popow-Kraupp T. Single versus dual respiratory virus infections in hospitalized infants: impact on clinical course of disease and interferon-gamma response. 20050706 DCOM- 20050816(0891-3668 (Print)). eng.