

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN
RESPIRATORIA AGUDA (IRA) CAUSADA POR DIFERENTES VIRUS
RESPIRATORIOS EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS EN SANTANDER**

YULY MILDRED BAYONA OVALLES

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
BUCARAMANGA
2015**

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN
RESPIRATORIA AGUDA (IRA) CAUSADA POR DIFERENTES VIRUS
RESPIRATORIOS EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS EN SANTANDER**

YULY MILDRED BAYONA OVALLES

Proyecto de investigación para optar al título de
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

Director:

Dr. JURG NIEDERBACHER VELÁSQUEZ

Neumólogo Pediatra

Asesor Epidemiológico

Luis Alfonso Díaz Martínez

Pediatra- Magíster en Epidemiología

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

BUCARAMANGA

2015

AGRADECIMIENTOS

A Dios por ser mi sustento,

A mis padres y hermanos por su apoyo incondicional y sus oraciones,

A Diego por su compañía y amor durante todo este proceso,

A mis profesores por darme las bases sobre las que hoy reposo,

A Yuli Maria, Silvi y Mapau por hacer ligero el camino,

Y a todos quienes de una u otra forma me han hecho crecer.

TABLA DE CONTENIDO

| | Pág. |
|--|-------------|
| 1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN | 14 |
| 1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 14 |
| 1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 15 |
| | |
| 2. OBJETIVOS | 16 |
| 2.1 OBJETIVO GENERAL | 16 |
| 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 16 |
| | |
| 3. ESTADO DEL ARTE | 17 |
| 3.1 INTRODUCCIÓN | 17 |
| 3.2 ETIOLOGÍA | 17 |
| 3.3 FISIOPATOLOGÍA DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS | 18 |
| 3.4 DIAGNÓSTICO | 19 |
| 3.5 INFECCIÓN RESPIRATORIA: ¿CAUSA O CONSECUENCIA DEL ASMA? | 21 |
| 3.6 OTRAS COMPLICACIONES DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS VIRALES | 23 |
| | |
| 4. METODOLOGÍA | 25 |
| 4.1 TIPO DE ESTUDIO | 25 |
| 4.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO | 25 |
| 4.3 MUESTRA | 25 |
| 4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN: | 26 |
| 4.5 CRITERIO DE EXCLUSIÓN: | 26 |
| 4.6 VARIABLES | 27 |
| 4.7 PROCEDIMIENTOS | 35 |

| | |
|---|----|
| 4.8 ASPECTOS ÉTICOS | 35 |
| 5. RESULTADOS | 37 |
| 5.1 CARACTERÍSTICAS AL INICIO DE LA COHORTE | 37 |
| 5.2 DESENLACES AL SEGUIMIENTO | 44 |
| 5.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DESENLACES AL SEGUIMIENTO SEGÚN EL VIRUS DETECTADO | 49 |
| 6. DISCUSIÓN | 52 |
| 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 56 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA | 61 |
| ANEXOS | 66 |

LISTA DE FIGURAS

| | Pág. |
|---|-------------|
| Figura 1. Línea respiratoria del grupo de investigación PAIDOS. | 15 |
| Figura 2. Muestra proyectada al inicio del estudio. | 25 |
| Figura 3. Flujograma de pacientes desde que fueron captados hasta el seguimiento. | 37 |
| Figura 4. Distribución de edad de los pacientes. | 38 |
| Figura 5. Distribución de pacientes según estrato socioeconómico. | 39 |
| Figura 6. Diagnósticos al ingreso al estudio. | 40 |
| Figura 7. Síntomas referidos por el acudiente en la encuesta inicial. | 41 |
| Figura 8. Hallazgos al examen físico descritos por médico durante valoración inicial. | 42 |
| Figura 9. Virus detectados en los pacientes a quienes se les pudo hacer seguimiento. | 43 |

LISTA DE TABLAS

| | Pág. |
|---|-------------|
| Tabla 1. Características de los pacientes según si se detectó o no un virus respiratorio | 44 |
| Tabla 2. Desenlaces evaluados de los pacientes según si se detectó o no un virus respiratorio | 47 |
| Tabla 3. Características de los pacientes según el virus detectado | 50 |

LISTA DE ANEXOS

| | Pág. |
|--|-------------|
| Anexo A. Instrumento de recolección de datos del estudio base. | 66 |
| Anexo B. Instrumento de recolección de datos del actual estudio. | 67 |
| Anexo C. Consentimiento Informado. | 68 |

RESUMEN

TÍTULO: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA (IRA) CAUSADA POR DIFERENTES VIRUS RESPIRATORIOS EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS EN SANTANDER*

AUTOR: YULY MILDRED BAYONA OVALLES**

PALABRAS CLAVES: Infección respiratoria aguda, Virus respiratorios, Bronquiolitis, Neumonía, Asma.

DESCRIPCIÓN:

OBJETIVO: Describir el comportamiento clínico inicial y la evolución de los pacientes que sufrieron IRA por diversos virus, en términos de episodios de broncoobstrucción recurrente, hospitalización por episodios respiratorios, episodios de neumonías manejados ambulatoriamente, presencia de estigmas atópicos, otitis, sinusitis, conjuntivitis y muerte, en seguimiento a 1 año después de un episodio de IRA.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de cohorte. Se incluyeron niños menores de 5 años del área metropolitana de Bucaramanga y 2 provincias de Santander con IRA en el período de diciembre de 2012 a diciembre de 2013 a quienes se les había procesado una muestra para detección de virus respiratorios por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con seguimiento por 10 meses luego del evento.

RESULTADOS: Se incluyeron 117 niños, de los cuales el 47.8% tuvieron aislamiento positivo de virus, el 66.7% eran de Bucaramanga y el 75% eran de estrato bajo. Los diagnósticos más frecuentes fueron bronquiolitis, rinofaringitis y neumonía. El 34.2% de los pacientes vivían en hacinamiento y el 51.3% tenían el antecedente de algún conviviente con IRA al momento del ingreso al estudio. Los síntomas referidos con mayor frecuencia fueron tos (93.2%), rinorrea (78.6%) y fiebre (63.2%). Los principales virus aislados fueron el virus sincital respiratorio tipo A y el rinovirus, seguidos por parainfluenza 1 y 3, influenza A y metapneumovirus. De los desenlaces programados, solo se encontró diferencia en el requerimiento de beta-2 adrenérgico nebulizado, siendo mayor en el grupo sin aislamiento viral (IRR: 2.89; IC95% 1.49 a 5.57).

CONCLUSIÓN: Los virus respiratorios evaluados son responsables del 47.8% de las consulta por IRA en menores de 5 años en Santander, se presentan más en pacientes hacinados y de estratos socioeconómicos bajos, y no se asocian con mayor frecuencia de otras IRA, requerimiento de beta-2 nebulizado, ni estigmas atópicos luego del evento inicial.

* Proyecto de grado

** Facultad de salud. Escuela de Medicina. Director: Dr. Jurg Niederbacher Velásquez

ABSTRACT

TITLE: CLINICAL CHARACTERIZATION AND EVOLUTION OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS (ARI) CAUSED BY RESPIRATORY VIRUSES IN CHILDREN YOUNGER THAN 5 YEARS OLD AT SANTANDER*

AUTHOR: YULY MILDRED BAYONA OVALLES**

KEY WORDS: Acute respiratory infections, Respiratory viruses, Bronchiolitis, Pneumonia, Asthma.

SUMMARY:

OBJECTIVE: To describe the initial clinical behavior and the evolution of patients who had an ARI by many viruses, in terms of recurrent wheezing, hospitalization for respiratory diseases, ambulatory treatment pneumonia, atopy, otitis, sinusitis, conjunctivitis and death, during follow up 1 year after an ARI episode.

METHODS: Cohort study. We included children younger than 5 years old, of the metropolitan area of Bucaramanga and 2 provinces of Santander, with ARI from December 2012 to December 2013, who had been tested for respiratory viruses using polymerase chain reaction (PCR), and followed up 10 months after an ARI episode.

RESULTS: We included 117 children and 47.8% had virus detection, 66.7% were from Bucaramanga and 75% had low socioeconomic status. The most frequent diagnosis were bronchiolitis, rhinofaringitis and pneumonia. 34.2% of patients lived in overcrowding and 51.3% had a cohabitant with ARI when they entered this study. Most frequent symptoms were cough (93.2%), rhinorrhea (78.6%) and fever (63.2%). Main viruses were syncytial respiratory virus type A, rhinovirus, followed by parainfluenza 1 and 3, influenza A and metapneumovirus. From the outcomes expected, we only found differences in the need of nebulization with beta-2 adrenergic, that was higher in the group without viral detection (RIR: 2.89; CI 95% 1.49 a 5.57).

CONCLUSION: The group of respiratory viruses tested are responsible for 47.8% of ARI in children younger than 5 years old at Santander, occur more in patients living in overcrowding and low socioeconomic status, and are not associated with higher frequency of other ARI, need of nebulization with beta-2 adrenergic or atopy after the initial event.

* Graduate project

** Faculty of Health. School of Medicine. Director: Dr. Jurg Niederbacher Velásquez

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección respiratoria aguda en el grupo etario menor de 5 años es uno de los motivos de consulta más frecuentes para el médico general y el pediatra, comprende entre 39% a 62% de los casos que consultan. Produce además el 20 a 40% de las hospitalizaciones y en su mayoría los episodios son de etiología viral en un 50 a 90% de los casos^{1,2}.

A nivel mundial y nacional constituye una prioridad de salud pública, debido a su alta frecuencia e impacto en la salud infantil. Si lo que se quiere es lograr la disminución en su aparición y hacer un adecuado manejo cuando se presente, se hace necesaria la detección de los agentes desencadenantes, para conocer cuáles son los más frecuentes, su presentación clínica, que puede variar de leve a severa, sus complicaciones a corto y largo plazo y de esta forma poder orientar las medidas para su control.

Publicaciones recientes han encontrado asociación entre determinados virus y entidades como el asma, bronquiolitis obliterante, entre otras^{3,4}. Es por esto que una vez identificado el agente etiológico, debemos hacer seguimiento a nuestros pacientes para detectar de forma temprana las complicaciones que producen y manejarlas oportunamente.

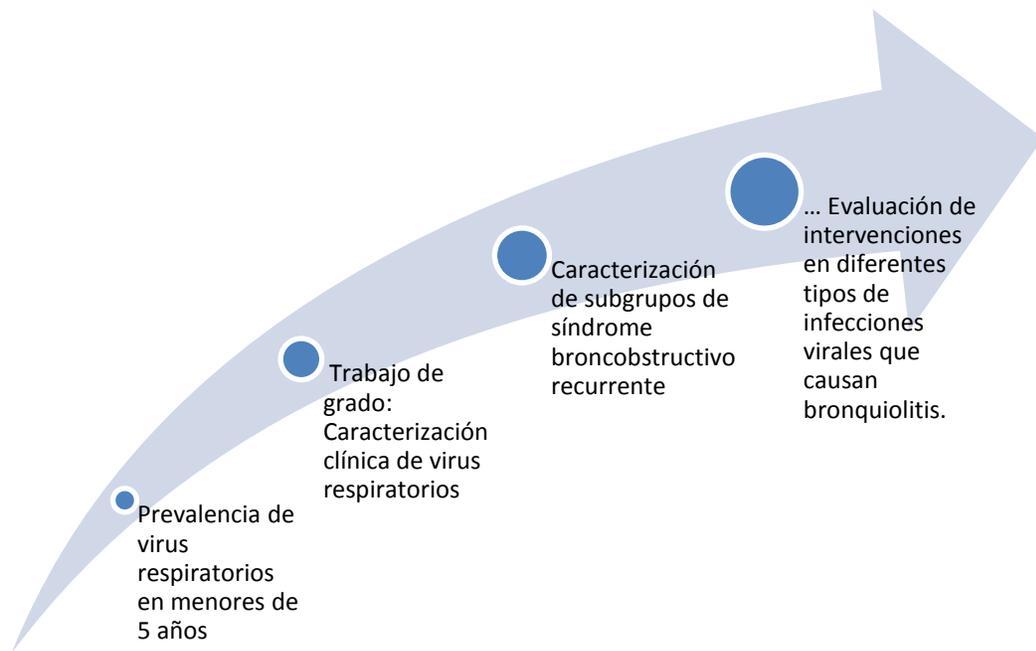
En nuestro medio no conocemos las características clínicas y de evolución asociadas con los virus respiratorios que causan infección respiratoria en menores de 5 años. La línea de investigación neumopaidos, a través de diversos proyectos de investigación que se encuentran articulados, pretende aclarar un poco el panorama en este aspecto en nuestra población. Inicialmente se identificaron los virus circulantes en nuestra región y su frecuencia, para posteriormente

caracterizarlos y evaluar su comportamiento en el evento inicial y hasta un año después del evento índice.

Es un proyecto anidado en la línea respiratoria del grupo de investigación PAIDOS (Figura 1).

Figura 1. Línea respiratoria del grupo de investigación PAIDOS.

NEUMOPAIDOS



1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las formas clínicas de presentación de infección respiratoria aguda (IRA) en niños menores de 5 años en Santander, causadas por diferentes virus respiratorios y cuáles son sus complicaciones a corto y mediano plazo?

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Describir el comportamiento clínico inicial y la evolución de los pacientes que sufrieron IRA por diversos virus, en términos de episodios de broncoobstrucción recurrente, hospitalización por episodios respiratorios, episodios de neumonías manejados ambulatoriamente, presencia de estigmas atópicos, otitis, sinusitis, conjuntivitis y muerte, en seguimiento a 1 año después de un episodio de IRA.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar las características clínicas de las infecciones virales causantes de IRA en menores de 5 años.
- Describir las características sociodemográficas asociadas con la infección por diferentes virus causantes de IRA en menores de 5 años en Santander en el período de diciembre de 2012 a diciembre de 2013.
- Conocer la incidencia en un año de: episodios respiratorios que requieran hospitalización, neumonías con manejo ambulatorio, estigmas atópicos, otitis, sinusitis, conjuntivitis y muerte.
- Describir las complicaciones más frecuentes relacionadas con cada clase de virus.

3. ESTADO DEL ARTE

3.1 INTRODUCCIÓN

La infección respiratoria aguda (IRA) es toda aquella afección de presentación aguda de origen infeccioso, que produce compromiso del tracto respiratorio tanto superior como inferior. Diversas entidades clínicas se incluyen en el grupo de IRA: rinoфарингитis, faringitis, bronquiолitis, neumonía, crup, entre otras².

Todas las anteriores son entidades muy frecuentes en la edad pediátrica, siendo una causa importante de mortalidad en países latinoamericanos muy por encima de los países desarrollados. En el caso específico de Colombia, la IRA constituye uno de los principales motivos de consulta a los servicios de salud y una de las cinco principales causas de muerte en menores de 5 años⁵. La IRA causó 25% de las consultas externas en menores de 5 años, que corresponden a 30.000 en Santander y 15.000 en el área metropolitana de Bucaramanga en el 2008⁶.

3.2 ETIOLOGÍA

La IRA puede ser causada por múltiples microorganismos, de los cuales los más importantes son los virus y las bacterias. De estos dos tipos de agentes, son los virus los que producen la mayoría de los casos. Se estima que de un 50-90% de los casos sean de etiología viral en menores de 2 años^{1,12,33,41}.

Son múltiples los virus implicados y su prevalencia varía de una serie a otra, teniendo en cuenta el lugar y época en que se realizan los estudios. En general se considera que el Virus Sincitial Respiratorio (VSR) es el virus que más frecuentemente genera muchas de las variantes clínicas de IRA, seguido por Influenza, Para influenza, Rinovirus, Adenovirus, Enterovirus, Coronavirus y los más recientemente identificados Bocavirus y Metaneumovirus⁸. Estos virus se han

identificados solos, asociados e incluso en combinación con infecciones bacterianas.

Algunas de las bacterias implicadas en todo el espectro clínico de IRA varían según el grupo de edad que se esté estudiando. Así, gérmenes como Streptococcus Beta Hemolítico del grupo B, Escherichia Coli, Listeria monocytogenes y Staphylococcus aureus son los más frecuentes en recién nacidos, cuando la causa es bacteriana. A partir del mes de vida Streptococcus pneumoniae, Bordetella pertussis, Chlamydia trachomatis, Listeria monocytogenes son las bacterias más frecuentemente implicadas; después de los 4 meses Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza tipo B y Mycoplasma pneumoniae; en el caso de los mayores de 5 años se han encontrado Mycoplasma pneumoniae, Streptococcus pneumoniae y Chlamydia pneumoniae como las bacterias más frecuentes⁵.

3.3 FISIOPATOLOGÍA DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS

La principal función de la vía aérea es conducir el aire hacia los alvéolos para que allí ocurra el intercambio gaseoso. Esta función se ve constantemente amenazada por patógenos, la mayoría de ellos virus. El impacto de las infecciones respiratorias virales depende de la habilidad del huésped para desarrollar una respuesta adecuada que permita eliminar el virus y mantener íntegra la vía aérea. Si la respuesta generada es inadecuada, la función de la vía aérea podría verse afectada, llevando a importante morbilidad e incluso mortalidad⁹.

En general la mayoría de individuos que se exponen a virus respiratorios no desarrollan enfermedad. Los factores que determinan el resultado clínico después de haber estado expuesto a virus respiratorios son: los agentes, el huésped y el ambiente. El virus influye según el tipo, virulencia y cantidad del inóculo; el

huésped según edad, susceptibilidad genética, estado inmunológico y el ambiente según la temperatura, humedad, etc.

Los virus respiratorios más comunes pueden causar hiperreactividad en la vía aérea, particularmente si alcanzan la vía aérea baja donde generan inflamación y daño tisular. Sin embargo esto ocurre muy rara vez en individuos sanos donde la infección viral permanece en las vías altas. Es por esto que para que ocurra la IRA no es suficiente únicamente la presencia de alguno de los agentes etiológicos mencionados, sino que se requieren condiciones en el huésped y el ambiente que favorezcan su desarrollo¹⁰.

3.4 DIAGNÓSTICO

Es bien conocido que el diagnóstico de las diferentes entidades agrupadas bajo el título de IRA es clínico. Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes encontramos la fiebre, rinorrea, tos, disnea, taquipnea y uso de músculos accesorios, que varían entre cada una de las entidades y su severidad.

Existen diversas ayudas de laboratorio e imágenes que son solicitadas con cierta frecuencia en la práctica diaria, pero su utilidad es limitada ya que no son específicas para ninguno de los síndromes. Entre estos exámenes encontramos hemograma, reactantes de fase aguda, radiografías e incluso tomografía.

Adicionalmente existen pruebas específicas que permiten orientar el diagnóstico etiológico. Se cuenta con la posibilidad de realizar cultivos, detección de antígenos por inmunofluorescencia para diversos gérmenes y pruebas moleculares¹¹. De estas pruebas, las moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), son las que tienen en la actualidad la mayor sensibilidad y especificidad.

Ahora, es importante una toma adecuada de la muestra, para que la prueba pueda detectar el agente y que no se afecte su sensibilidad.

La detección de virus respiratorios depende de varios factores, entre ellos la toma de muestra, el momento en el que ésta se recolecta después de la instauración de los síntomas, la edad del paciente y el transporte y almacenamiento de la muestra antes de ser analizada.

Respecto a la toma de la muestra, se han comparado varias técnicas: el lavado /aspirado nasofaríngeo, el hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo y la combinación de éstas dos últimas.

El aspirado nasofaríngeo ha sido tradicionalmente considerado la técnica de elección para obtener la muestra para la detección de virus respiratorios. Entre sus inconvenientes está que el procedimiento es incómodo para el paciente. Además la recolección de la muestra por esta técnica requiere de un equipo de succión y una persona entrenada, elementos que dificultan su uso frecuente.

Por el contrario el hisopado nasofaríngeo es más sencillo, menos molesto y más rápido, y puede ser realizado por cualquier persona sin la necesidad de utilizar ningún equipo adicional¹³. Respecto al hisopado orofaríngeo su sensibilidad es menor, esto puede ser debido a la menor carga viral en esta ubicación. Existen algunas recomendaciones sobre realizar el hisopado tanto en nasofaringe como en orofaringe, dado que su uso conjunto aumenta la probabilidad de detectar virus¹⁴.

Algunos estudios han mostrado que el aspirado nasofaríngeo y el hisopado nasofaríngeo en niños tienen casi la misma sensibilidad, con la excepción que el aspirado nasofaríngeo permite mayor detección del virus sincitial respiratorio^{13,15}.

Otros estudios muestran que la sensibilidad para detectar virus de presentación muy frecuente como virus sincitial respiratorio y virus de la influenza, por medio del hisopado en nasofaringe y orofaringe es mayor del 90%, por lo que consideran razonable su uso para la toma de muestras en pacientes manejados ambulatoriamente, y dejar el aspirado nasofaríngeo, como la técnica de elección para la toma de muestra en pacientes hospitalizados^{16,17}.

Para obtener mayor probabilidad de detectar los diferentes virus, la muestra debe ser obtenida en los primeros 5 días desde la aparición de los síntomas y tiene que ser transportada con hielo y refrigerada (2-8°C), si va a ser analizada en las siguientes 48 horas. Si su análisis va a tardar más de éste tiempo, la muestra debe ser congelada (-80°C)¹⁸.

3.5 INFECCIÓN RESPIRATORIA: ¿CAUSA O CONSECUENCIA DEL ASMA?

La hiperreactividad bronquial se caracteriza por una sensibilidad y reactividad aumentada de la vía aérea a estímulos no específicos, generándose contracción del músculo liso bronquial.

El virus sincitial respiratorio es uno de los virus que alcanza la vía aérea baja si el huésped es permisivo, particularmente a edades tempranas cuando el sistema inmune es inmaduro.

Estudios han mostrado que las infecciones por VSR aumentan el riesgo de desarrollar alergia y asma, en especial en los niños que presentaron bronquiolitis severa, que requirió hospitalización durante el primer año de vida¹⁹. Virtualmente todos los niños se infectan con VSR por lo menos una vez durante los primeros 3 años de vida, pero una minoría desarrolla bronquiolitis y enfermedad severa que requiera hospitalización³.

Muchos estudios han mostrado que infecciones de las vías aéreas bajas por virus respiratorios constituyen un factor de riesgo para desarrollar asma. Los últimos estudios tratan de determinar si infecciones severas de las vías respiratorias bajas son un marcador para identificar los niños predispuestos genéticamente a sufrir de asma o si la infección en sí directamente causa a futuro asma, como resultado de la alteración de la fisiología pulmonar, el equilibrio inmune o ambos¹⁹⁻²¹. Hay mucha evidencia con respecto a que la conformación genética predispone a infecciones virales severas en las vías respiratorias bajas y que estas infecciones confieren un mayor riesgo de padecer asma. Es menos claro si estas infecciones marcan a los individuos que están genéticamente destinados a desarrollar asma o si la naturaleza y severidad de la infección en sí finalmente es la que conlleva al asma²²⁻²⁴.

Importantes datos han emergido de estudios en gemelos realizados en Dinamarca. En estos la asociación entre asma y bronquiolitis por VSR fue investigada en un estudio de cohorte prospectivo y se encontró que es bidireccional: Infecciones severas por VSR estaban asociadas con riesgo aumentado de desarrollar asma y asma estaba asociado a un mayor riesgo de infecciones severas por VSR. Estos datos sugieren que infecciones severas por VSR y asma deben compartir factores de riesgo genéticos y ambientales, pero no se pudo comprobar que dichas infecciones causen asma, sino que son un indicador de los individuos que están genéticamente predispuestos a desarrollarla^{20,23}.

Muchos estudios se han enfocado en asociar infecciones por VSR en etapas tempranas de la vida con el desarrollo de asma¹⁹, dado que es la infección viral en niños que más lleva a hospitalizaciones, pero datos recientes del estudio COAST sugieren que las infecciones por rinovirus durante los primeros 3 años de vida son aún más importantes en el desarrollo de asma que las infecciones por VSR²⁰. Esta etapa mencionada, por debajo de los 3 años de vida, es de gran importancia dado

que en ese momento se da la mayor alveolarización, etapa final del desarrollo pulmonar, por tanto una lesión en esta etapa, aumenta la posibilidad de tener efectos crónicos en la vía aérea¹¹.

3.6 OTRAS COMPLICACIONES DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS VIRALES

Las infecciones respiratorias de origen viral se han asociado a múltiples complicaciones a corto, mediano y largo plazo. En general producen una mortalidad importante en menores de 5 años. Se considera que el VSR es el patógeno más frecuente y se ha estimado una mortalidad de 66000 – 199000 niños anualmente, ocurriendo el 99% en países en vía de desarrollo, aunque las infecciones por bacterias siguen teniendo una mortalidad más elevada²⁵.

Otra de las complicaciones que se ha observado en pacientes con infecciones respiratorias de origen viral, es la bronquiolitis obliterante. La bronquiolitis obliterante es una enfermedad crónica y grave producto de una lesión del tracto respiratorio inferior, que genera importante afectación de la función pulmonar. Sus causas son múltiples, pero se ha encontrado asociación con varios virus respiratorios como virus sincitial respiratorio, parainfluenza, influenza y, especialmente adenovirus²⁶. Se ha documentado al adenovirus como el principal agente infeccioso que la ocasiona y aunque el curso de la enfermedad es crónico, generalmente no es progresivo y con mejor pronóstico que cuando la causa no es infecciosa²⁷.

En el caso de infecciones por coronavirus, se ha encontrado que tienen compromiso respiratorio, que no se ha reportado tan severo en el grupo pediátrico, pero adicionalmente pueden cursar con dolor abdominal, vómito, alteraciones del sistema nervioso central, como convulsiones febriles e incluso daño cerebral crónico²⁸.

Cuando se demuestra coinfección por metapneumovirus, se ha reportado que puede empeorar la severidad de la entidad de base, en especial si el otro agente es VSR²⁹.

En conclusión, las infecciones respiratorias virales son muy frecuentes en la edad pediátrica y contribuyen en un porcentaje muy alto con la mortalidad infantil. Además, en los casos no fatales de las mismas, existe igual la posibilidad de desarrollar lesiones crónicas sobre la vía aérea que comprometen la calidad de vida de nuestros pacientes. Por lo anterior es necesario identificar cual es el comportamiento de los agentes causales más frecuentes y realizar vigilancia activa de las posibles complicaciones para darles manejo adecuado de forma oportuna.

4. METODOLOGÍA

4.1 TIPO DE ESTUDIO

De cohorte

4.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Menores de 5 años del área metropolitana de Bucaramanga y 2 provincias de Santander (Comuneros, García Rovira) con diagnóstico de IRA.

4.3 MUESTRA

Dado que este es un proyecto que surge como continuación de un estudio de prevalencia de virus respiratorios en el que se calculó una muestra de 200 pacientes; y tomando como referencia un 50% de pruebas positivas para virus, con un 25 % de estos pacientes que se estimó podría perderse en el seguimiento por diferentes motivos, se proyectó trabajar con una muestra de 150 pacientes (Figura 2).

Figura 2. Muestra proyectada al inicio del estudio.



Al terminar la recolección de los pacientes finalmente se recogieron 190 pacientes de los cuales a 117 se le logró hacer seguimiento.

4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Menores de 5 años
- Consultantes en las IPS participantes
- Diagnóstico de IRA
- Máximo 5 días de inicio de síntomas
- Residencia en Santander
- No hayan viajado fuera los 14 días anteriores al inicio de síntomas
- No estén recibiendo antivirales para influenza.

4.5 CRITERIO DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes a quien no se le logró realizar seguimiento.

4.6 VARIABLES

| <i>Variables</i> | <i>Definición Operativa</i> | <i>Escala de Medición de la variable</i> |
|---------------------------------|--|---|
| Socio-demográficas | | |
| Edad | Número de meses cumplidos | De razón. En meses |
| Fecha de nacimiento | Tomada del registro civil | Cuantitativa |
| Género | Según el dato de la Historia clínica o examen físico directo. | Cualitativa nominal dicotómica: Masculino / Femenino |
| Procedencia | Según información suministrada por el acudiente y/o dato en historia clínica. | Nominal. Lugar de procedencia |
| Zona de residencia | Según información suministrada directamente por el acudiente o dato en historia clínica. Área de residencia. | Nominal. Área de residencia |
| Tipo de seguridad social | Según información referida por acudiente del paciente o registro en la historia clínica. | Nominal. Contributivo / Subsidiado/ Vinculado |
| Estrato socio económico | Según información referida por acudiente del paciente o registro en la historia clínica. | Ordinal. I, II, III, IV, V... |

| Variables | Definición Operativa | Escala de Medición de la variable |
|--|--|---|
| Antropométricas | | |
| Estado nutricional | Evaluado en el examen físico. Se determina según parámetros de la Organización Mundial de la Salud O.M.S. | Ordinal. Adecuado crecimiento / Riesgo de problema de crecimiento / Problema del crecimiento / Desnutrición grave / Sobrepeso / Obeso. |
| Caracterización de los Síntomas de I.R.A. | | |
| Fiebre | Temperatura axilar tomada con termómetro de mercurio durante 5 minutos. Se definirá fiebre la temperatura medida superior a 38 °C. | Nominal. Presente / Ausente |
| Odinofagia | Sensación de dolor que se produce durante la deglución. Según historia clínica o anamnesis directa. | Nominal. Presente / Ausente |
| Rinorrea | Presencia de secreción mucosa nasal de cualquier aspecto. | Nominal. Presente / Ausente |
| Tos | Respuesta refleja a estímulos que irritan los receptores de la laringe, tráquea, grandes bronquios | Nominal. Presente / Ausente |
| Disnea | Sensación subjetiva de dificultad respiratoria. Según historia clínica o anamnesis directa. | Nominal. Presente / Ausente |

| Variables | Definición Operativa | Escala de Medición de la variable |
|---------------------------------------|--|--|
| Adinamia | Sensación de agotamiento y falta de fuerza. Según historia clínica o anamnesis directa. | Nominal. Presente / Ausente |
| Dolor torácico | Sensación dolorosa, presente en la región del tórax. Según historia clínica o anamnesis directa. | Nominal. Presente / Ausente |
| Emesis | Expulsión violenta por la boca del contenido del estómago; vómito. Según historia clínica o anamnesis directa. | Nominal. Presente / Ausente |
| Antecedentes del Participante | | |
| Edad gestacional al nacimiento | Edad gestacional calculada en semanas, con referencia a tiempo de amenorrea, por ecografía y/o por examen físico del recién nacido. Según historia clínica o información de los padres o cuidadores. | De Razón. En meses. |
| Peso al nacer | Peso en gramos en el momento del nacimiento, se tendrá en cuenta la correlación con la edad gestacional, si es Adecuado / Bajo o Macrosómico. Según historia clínica o Información del padre. | De Razón. En gramos |
| Lactancia materna exclusiva | Periodo en el cual recibió de forma exclusiva alimentación con lactancia materna. Se tendrá en cuenta el periodo mínimo recomendado por la OMS de 6 meses. Según historia clínica y/o anamnesis directa. | Nominal. Presente / Ausente |

| Variables | Definición Operativa | Escala de Medición de la variable |
|-----------------------------------|--|--|
| Tabaquismo pasivo | Inhalación involuntaria del humo de otra persona que fuma tabaco. Se considerará como la exposición por presencia de fumadores activos en sitio de residencia. | Nominal. Presente / Ausente |
| Contaminantes en domicilio | Presencia exposición a humo, polvo, residuos orgánicos, vapor de sustancias químicas en sitio de domicilio. Según historia clínica y/o Información del padre. | Nominal. Presente / Ausente |
| Contacto positivo para IRA | Exposición o contacto en la última semana con un conviviente en su domicilio, quien presente las manifestaciones clínicas compatibles con IRA. | Nominal. Presente / Ausente |
| Hacinamiento | Relación existente entre el número de personas del hogar y el número de recintos habitables que ocupan en una vivienda. Se estima que existe hacinamiento cuando en un hogar hay tres o más personas por habitación utilizada como dormitorio. Según historia clínica y/o Información del padre. | Nominal. Presente / Ausente |
| Pluviosidad, precipitación | Condición climática relacionada con presencia o no de lluvias en la zona de residencia de acuerdo al reporte de la Corporación para la defensa de la Meseta de Bucaramanga, CDMB. | Nominal. Presente / Ausente |

| Variables | Definición Operativa | Escala de Medición de la variable |
|--|--|--|
| Temperatura ambiental promedio durante el período de enfermedad | Temperatura reportada por la CDMB. | Cuantitativo. |
| Caracterización de los Signos Clínicos de I.R.A. | | |
| Cianosis | Presencia de coloración azul o violácea localizada en los labios, lengua, mucosa oral. | Nominal. Presente / Ausente |
| Tirajes intercostales | Signo clínico que consiste en el fuerte hundimiento de los espacios entre las costillas. | Nominal. Presente / Ausente |
| Aleteo nasal | Signo clínico en el que se observa una inusual dilatación de las fosas nasales, secundaria a la dificultad respiratoria. | Nominal. Presente / Ausente |
| Quejido audible | Signo clínico que consiste en una respiración “quejumbrosa” o luctuosa audible a distancia o con el estetoscopio, durante la espiración. | Nominal. Presente / Ausente |
| Retracción subxifoidea | Observación al examen físico del hundimiento en la zona inferior al apéndice xifoides. | Nominal. Presente / Ausente |
| Disbalancetoraco-abdominal | Movimientos respiratorios dinámicos divergentes en tórax y abdomen, evidente al examen físico | Nominal. Presente / Ausente |

| Variables | Definición Operativa | Escala de Medición de la variable |
|----------------------------|---|--|
| Tirajes Subcostales | Signo clínico que consiste en el hundimiento visible en la zona inferior de la caja torácica, por debajo de las últimas costillas. | Nominal. Presente / Ausente |
| Estridor | Ruidos continuos de tono alto, principalmente en inspiración, aunque puede ocurrir en espiración también, que se producen por obstrucción de vía aérea superior. | Nominal. Presente / Ausente |
| Sibilancias | Ruidos continuos de tono relativamente elevado, \geq 400 Hz, por obstrucción de vía aérea inferior, pueden ser percibidos en espiración, inspiración o en ambas fases de la respiración. | Nominal. Presente / Ausente |
| Roncus | Ruidos continuos de tono relativamente bajo, \leq 200 Hz, como ronquidos que se producen por obstrucción del flujo de aire debido a bronquios estrechos. | Nominal. Presente / Ausente |
| Taquipnea | Alteración en el número de respiraciones que tiene el paciente en un minuto. Se utilizará los criterios de la OMS para taquipnea según la edad del paciente: Menor de 2 m: Hasta 60 rpm De 2m a 1 año: Hasta 50 rpm De 1 – 5 años : Hasta 40 rpm | Nominal. Presente / Ausente |

| Variables | Definición Operativa | Escala de Medición de la variable |
|--|--|--|
| Taquicardia | Alteración en la frecuencia cardiaca, con aumento en el número de latidos que tiene el paciente en un minuto; con respecto a los criterios según la edad. RN: 140 +/- 50 ppm 1-6m: 130 +/- 45 ppm 6-12m 115 +/- 40 ppm 12-24m 110 +/- 40 ppm 2ª -6 a 105 +/- 35 ppm | Nominal. Presente / Ausente |
| Estado al egreso | Según reporte en la historia clínica | Nominal.Vivo / Muerto |
| | Variables de desenlace | |
| Episodios de bronco-obstrucción referido por la madre | Episodio de tos, disnea y sibilancias que requiere manejo con beta 2 agonista que haya sido referido por la madre durante el seguimiento. | Nominal. Presente/ ausente Cuantitativa |
| Hospitalización por episodios respiratorios | Ingreso a servicio de hospitalización por alguna patología respiratoria | Nominal. Presente/ ausente. Cuantitativa |
| Neumonía manejada ambulatoriamente | Diagnóstico de neumonía realizado por médico con tratamiento antibiótico ambulatorio | Nominal. Presente / ausente. Cuantitativa |
| Estigmas atópicos | Diagnóstico de rinitis y dermatitis que hayan recibido o estén en tratamiento | Nominal. Presente/ ausente |

| <i>Variables</i> | <i>Definición Operativa</i> | <i>Escala de Medición de la variable</i> |
|--------------------------------------|--|---|
| Muerte por causa respiratoria | Declaración por parte de personal médico de defunción del paciente | Nominal. Presente/ ausente |
| Otitis | Infección de oído externo o medio diagnosticado por médico | Nominal. Presente/ ausente |
| Sinusitis | Diagnóstico de sinusitis realizado por médico | Nominal. Presente/ ausente |
| Conjuntivitis | Diagnóstico de conjuntivitis realizado por médico | Nominal. Presente/Ausente |

4.7 PROCEDIMIENTOS

- Diagnóstico de IRA
- Consentimiento informado escrito a los padres o acudientes
- Aplicación del formato inicial de recolección de datos (evento índice).
- Toma de muestra.
- Se tomaron muestras por hisopado conservadas a 4°C en medio de recuperación viral durante un máximo de 72 horas antes de procesarlas.
- Detección viral por PCR. Hasta este punto los pasos fueron realizados por el estudio en el que este proyecto se encuentra anidado.
- Una vez llegaban las muestras y los formatos al laboratorio de la UIS donde fueron procesadas, nos informaban para incluir a esta investigación los pacientes que dieron su consentimiento para participar.
- Recolección de datos en formato de seguimiento → Una vez el paciente se incluía en nuestro estudio se realizó seguimiento cada 4 meses por 1 año, a través de llamadas a los acudientes, aplicando el formato de seguimiento.

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo al artículo 15 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, se firmó consentimiento informado, con clara explicación en lenguaje comprensible, de los objetivos del estudio y la metodología para la toma de muestra. Esto se realizó en la investigación en la que este estudio se encuentra anidado. Este consentimiento informado se aplicó para todos los pacientes y en este se aclaró que podría ser contactado para el seguimiento de los pacientes que es de lo que trata este estudio. Se respetó y no se incluyeron al estudio los pacientes que no dieron su consentimiento.

Se clasificó en la categoría de investigación sin riesgo, dado que en este estudio no se realizó ninguna intervención clínica, ni se tomaron muestras, sino que se

realizó seguimiento a través de encuestas telefónicas, que fue la principal actividad para la recolección de datos en este estudio.

La información obtenida en el estudio sobre cada uno de los participantes, será confidencial, con fines académicos y científicos. Se solicitó a las correspondientes dependencias de las IPS involucradas, el permiso para la recolección de la información.

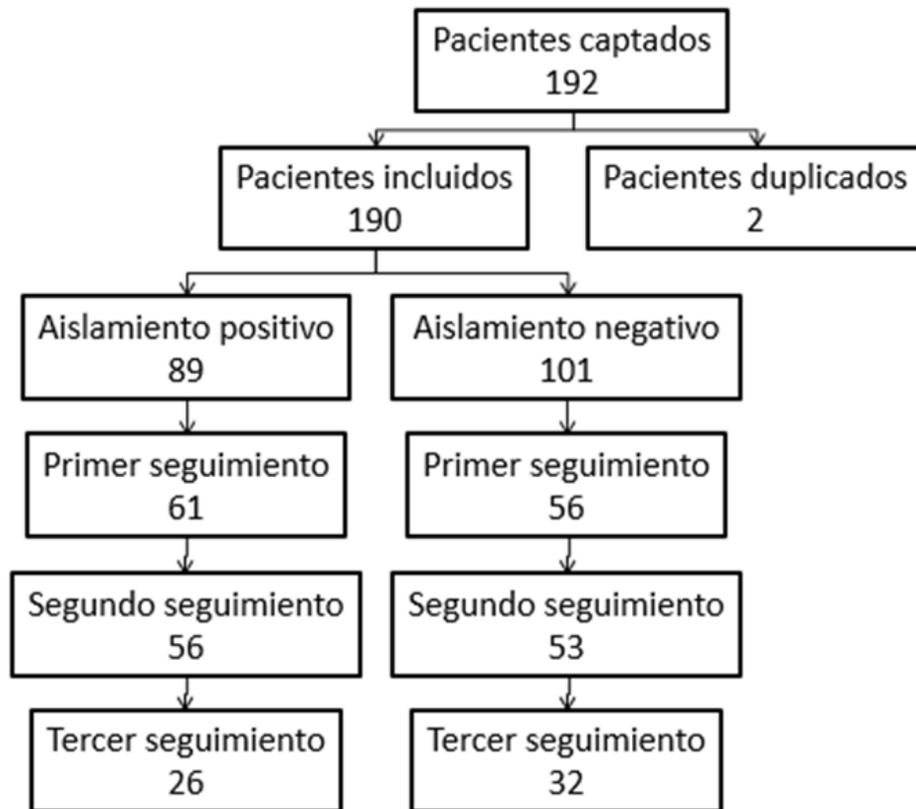
De todos modos, teniendo en cuenta las anteriores observaciones sobre las implicaciones éticas del presente proyecto, se obtuvo el aval por parte del Comité de Ética en Investigación, de la Universidad Industrial de Santander.

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS AL INICIO DE LA COHORTE

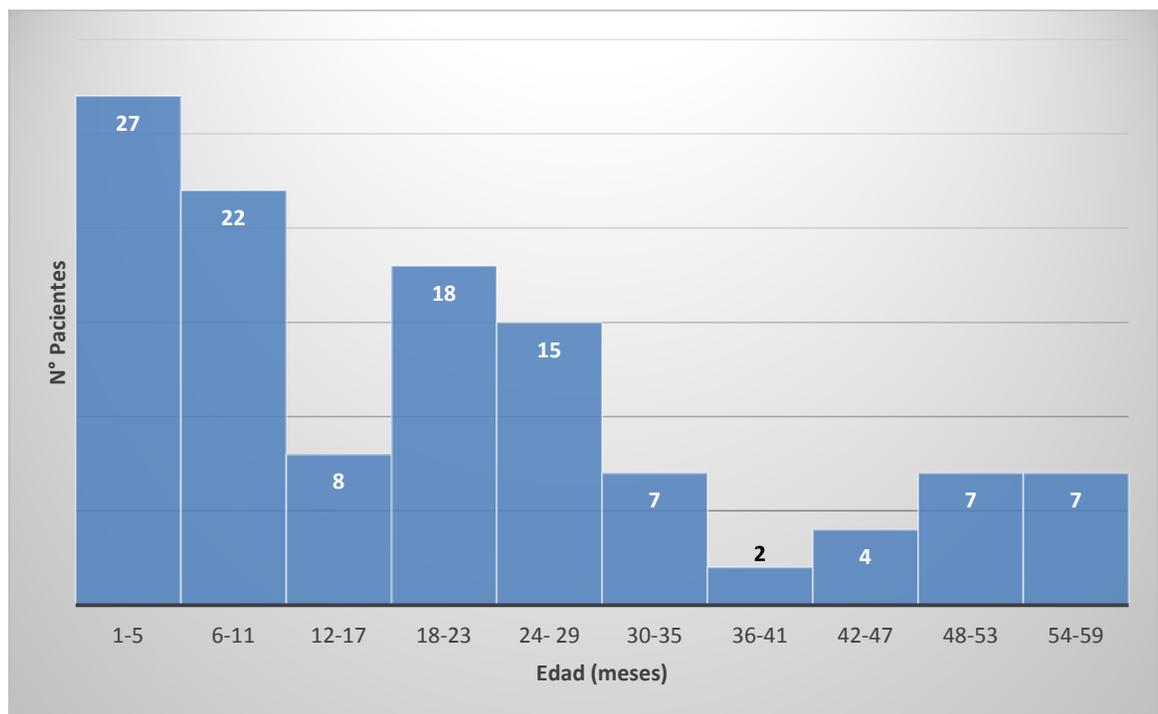
Ingresaron al estudio 192 pacientes con infección respiratoria aguda, 89 de los cuales tuvieron aislamiento de virus; de estos 192 pacientes se logró realizar seguimiento a 117; 61 con aislamiento positivo del virus y 56 sin aislamiento (figura 3). Hubo 2 pacientes duplicados, es decir, que ingresaron al estudio en más de una ocasión en diferentes momentos.

Figura 3. Flujograma de pacientes desde que fueron captados hasta el seguimiento.



De los 117 pacientes con seguimiento, 78 (66.7%) residían en Bucaramanga, 21 (18.0%) en El Socorro y los restantes 18 (15.4%) en otros municipios de Santander (El Cerrito, Girón, Guaca, Lebrija, Málaga y Piedecuesta). De estos pacientes, 61 (52.1%) fueron mujeres. La edad al momento de ser incluidos estuvo entre 0.2 y 59.8 meses (mediana 13.6 meses, recorrido intercuartil (RIQ) entre 6.1 y 26.7 meses; figura 4).

Figura 4. Distribución de edad de los pacientes.



Se incluyeron 61 (52.1%) pacientes del régimen contributivo y 56 (47.9%) del régimen subsidiado; el 75% (88) de los pacientes eran de estrato bajo (figura 5).

Los diagnósticos de ingreso más frecuentes que tuvieron los pacientes de nuestro estudio fueron bronquiolitis, rinofaringitis y neumonía (figura 6).

Entre los antecedentes de importancia se encontró que existía historia de asma en familiar de primer grado en 23 pacientes (19.6%). 14 pacientes (12.0%) eran conocidos como atópicos: once tenían asma, dos rinitis y uno asma + rinitis. Solo en dos pacientes (1.7%) estaba presente el antecedente de tabaquismo materno durante el embarazo y 6 (5.1%) pacientes habían requerido más de 28 días de oxígeno suplementario al nacer.

Figura 5. Distribución de pacientes según estrato socioeconómico.

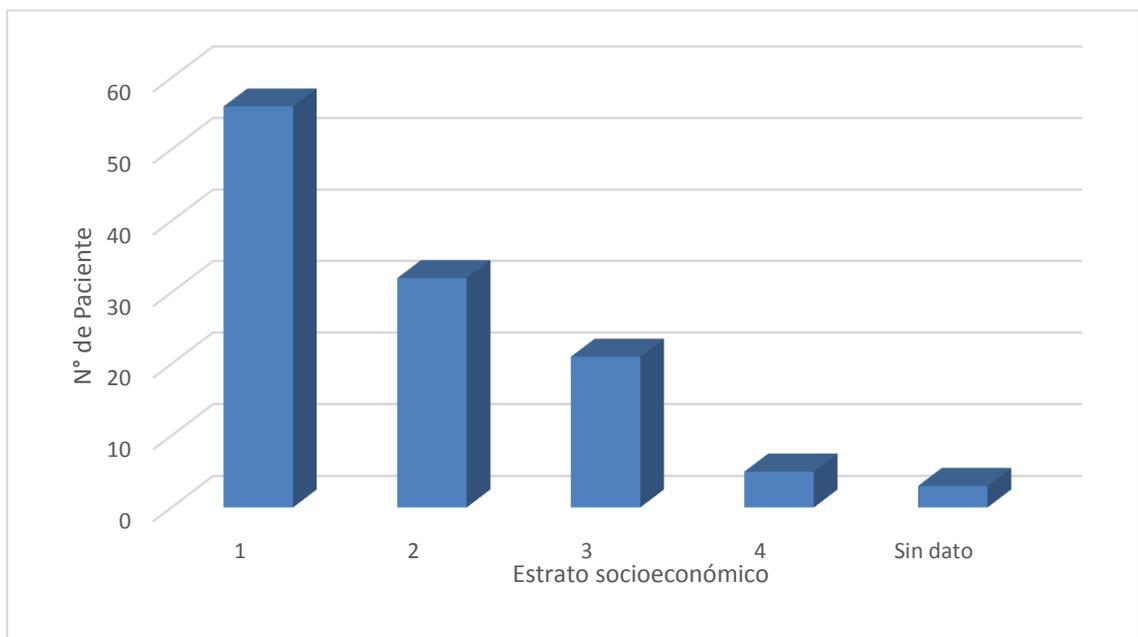
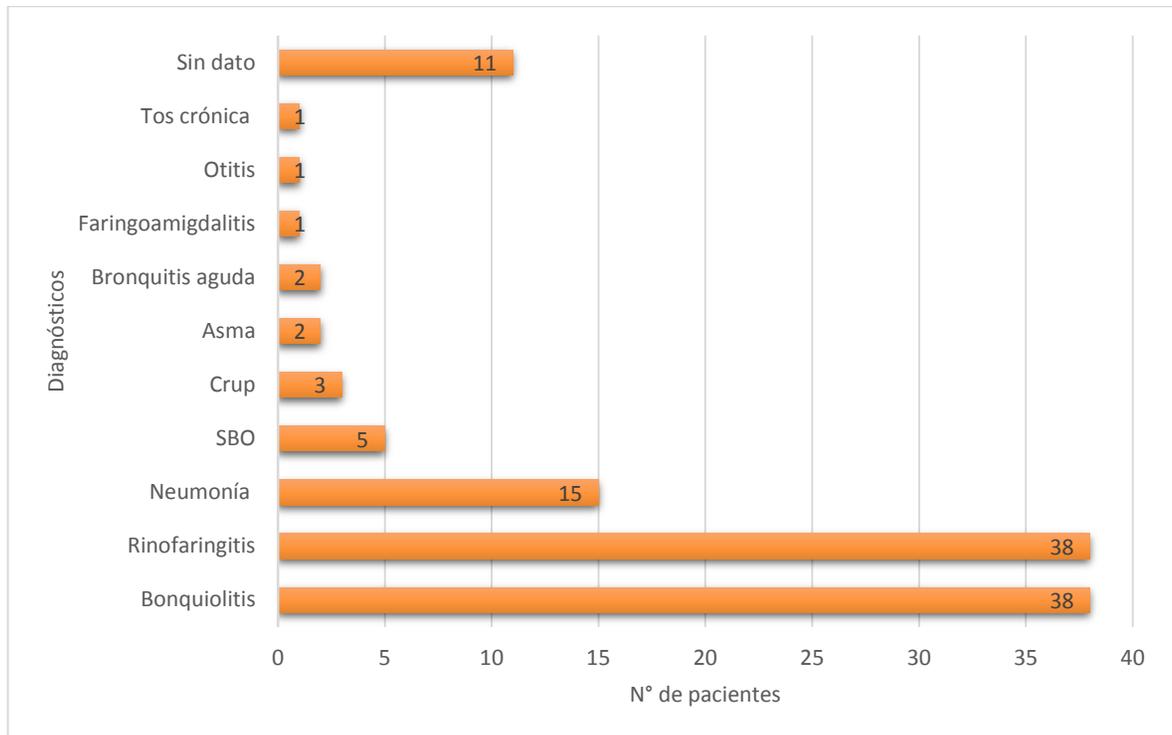


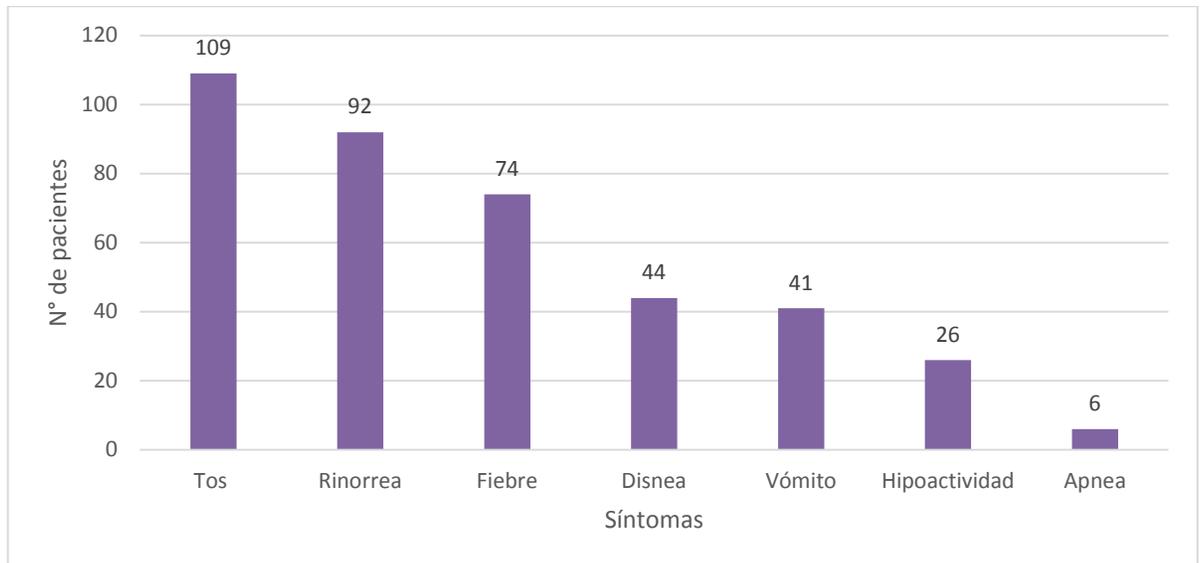
Figura 6. Diagnósticos al ingreso al estudio.



El 45.3% de los pacientes (53 casos) habían recibido la vacuna de influenza y el 10.2% (12 casos) eran fumadores pasivos. Solo 1 paciente (0.9%) tenía malformación de la vía aérea y tres (2.6%) tenían alguna cardiopatía congénita. El 34.2% (40 casos) de los pacientes vivía en hacinamiento (definido como 3 o más personas por habitación); 60 niños (51.3%) tenían el antecedente de algún conviviente con infección respiratoria al momento del ingreso al estudio.

Los síntomas referidos por los acudientes de los pacientes con mayor frecuencia fueron tos en el 93.2% (109 casos), 78.6% rinorrea (92 casos) y 63.2% fiebre (74 casos), (figura 7).

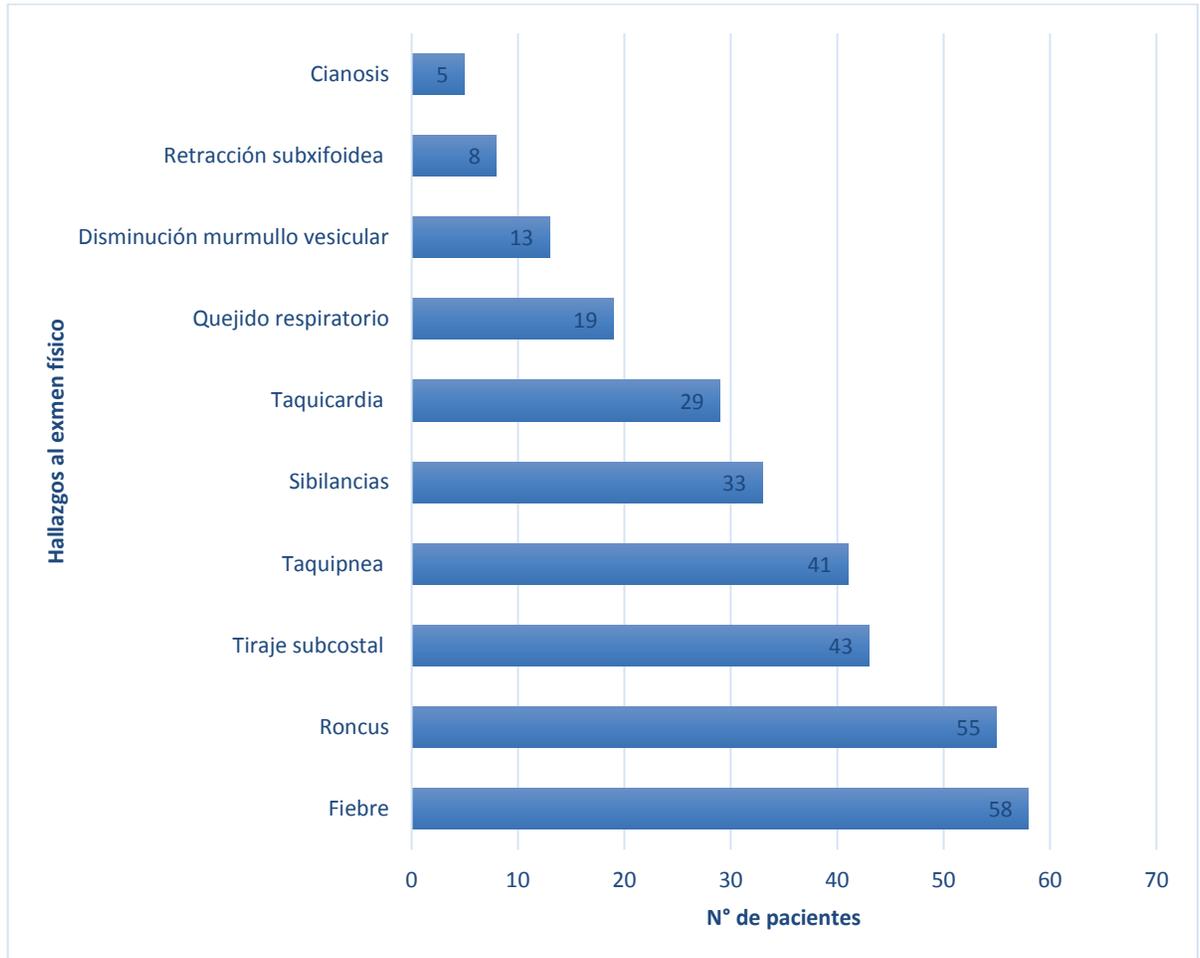
Figura 7. Síntomas referidos por el acudiente en la encuesta inicial.



Los hallazgos más frecuentes al examen físico de ingreso al estudio fueron fiebre, roncus, tiraje subcostal, taquipnea y sibilancias (figura 8).

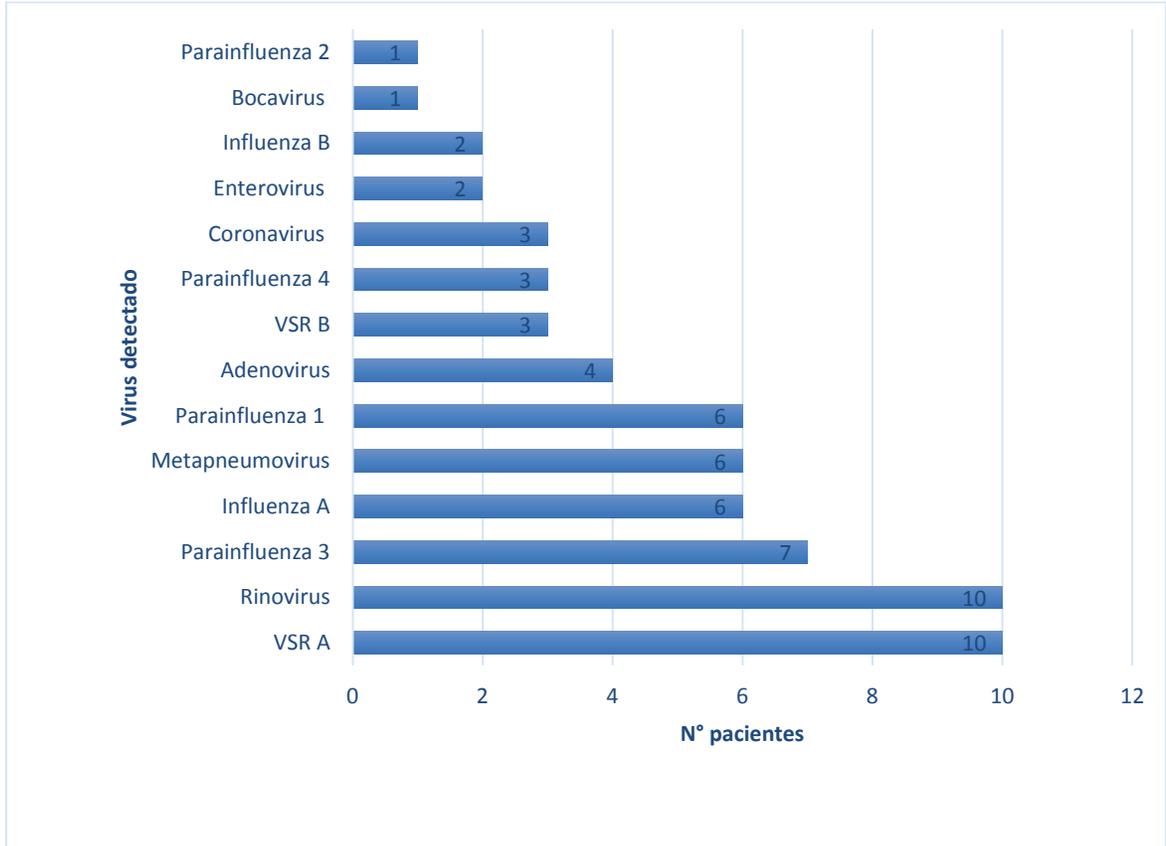
De los 117 pacientes a los que se les realizó seguimiento, 56 (47,8%) tuvieron aislamiento de virus, de los cuales 8 (6.8%) tuvieron aislamiento de dos virus en forma simultánea.

Figura 8. Hallazgos al examen físico descritos por médico durante valoración inicial.



Los virus aislados con mayor frecuencia fueron el virus sincital respiratorio tipo A y el rinovirus, seguidos por parainfluenza 1 y 3, influenza A y metapneumovirus (figura 9).

Figura 9. Virus detectados en los pacientes a quienes se les pudo hacer seguimiento.



Las combinaciones virales detectadas en los ocho pacientes con dos virus fueron: Influenza B + parainfluenza 4, adenovirus + VSR A, rinovirus parainfluenza 1, parainfluenza 3 + enterovirus, parainfluenza 3 + rinovirus, adenovirus + influenza B, VSR A + parainfluenza 1 y enterovirus + influenza A.

Al analizar las características de los pacientes, que tuvieron o no aislamiento viral, se encontró que los dos grupos fueron similares, excepto por la mayor proporción de menores que tuvieron historia de fiebre y presentaron cianosis entre quienes se detectó un virus, y de hipoactividad en los pacientes que no tuvieron aislamiento viral (tabla 1).

Los pacientes en quienes se reportó fiebre, tienen 1.35 (IC95% 1.02-1.79) veces más probabilidad de que se les aisle cualquier virus respiratorio, comparados con los pacientes en quienes no se refirió este síntoma; a su vez, en quienes se refirió hipoactividad hay 2.05 (IC95% 1.00-4.23) veces menos probabilidad de tener aislamiento viral.

5.2 DESENLACES AL SEGUIMIENTO

La mediana de seguimiento de los 117 pacientes fue de 10.4 meses en el grupo sin aislamiento viral y de 10.3 meses en el grupo con aislamiento viral ($p=0.911$). Dos pacientes fallecieron durante el seguimiento, uno en cada grupo, ambos por neumonía. El paciente del grupo sin aislamiento viral falleció por neumonía, como complicación en postoperatorio de corrección de cardiopatía y el paciente del grupo con aislamiento viral, falleció al parecer por neumonía bacteriana, un año después de haber ingresado a nuestro estudio, donde se le aisló metapneumovirus. Muy probablemente estos dos eventos no se encuentran relacionados.

Tabla 1. Características de los pacientes según si se detectó o no un virus respiratorio

| Característica | Detección viral | | Valor de p |
|--------------------------|------------------|------------------|------------|
| | No (n=61) | Si (n=56) | |
| Estrato bajo | 49 (80.3%) | 42 (75.0%) | 0.489 |
| Sexo femenino | 31 (50.8%) | 30 (53.6%) | 0.766 |
| Edad (meses)* | 21.3 (16.9-25.6) | 18.6 (14.3-23.0) | 0.399 |
| Residente en Bucaramanga | 39 (63.9%) | 39 (69.6%) | 0.657 |
| Sin hermanos | 29 (48.3%) | 28 (50.9%) | 0.777 |

| Característica | Detección viral | | Valor de p |
|--|-----------------|-----------------|------------|
| | No (n=61) | Si (n=56) | |
| Edad gestacional (semanas)* | 38.0(37.6-38.4) | 38.6(38.2-39.1) | 0.056 |
| Lactancia materna exclusiva (meses)* | 4.9 (3.0-6.0) | 4.5 (3.6-5.3) | 0.502 |
| Familiar de primer grado asmático | 12 (19.7%) | 11(19.6%) | 0.485 |
| Hermano asiste a guardería | 11 (18.0%) | 12 (21.4%) | 0.644 |
| Paciente asiste a guardería | 12 (19.7%) | 20 (35.7%) | 0.052 |
| El paciente es atópico conocido | 10 (16.4%) | 4 (4.1%) | 0.124 |
| Tabaquismo materno durante embarazo | 1 (1.6%) | 1 (1.8%) | 0.951 |
| Requerimiento de O ₂ >28 días de nacido | 3 (4.9%) | 3 (5.4%) | 0.914 |
| Requirió palivizumab | 3 (4.9%) | 3 (5.4%) | 0.914 |
| Tabaquismo pasivo | 7 (11.5%) | 5 (8.9%) | 0.650 |
| Malformación de la vía aérea | 0 (0.0%) | 1 (1.8%) | 0.295 |
| Cardiopatía congénita | 2 (3.3%) | 1 (1.8%) | 0.610 |
| Hacinamiento | 22 (36.1%) | 18 (32.1%) | 0.655 |
| Contaminación en domicilio | 8 (13.1%) | 8 (14.3%) | 0.854 |
| Contacto positivo para IRA | 29 (48.3%) | 31 (55.4%) | 0.449 |
| Régimen contributivo | 30 (49.2%) | 31 (55.4%) | 0.504 |
| Régimen subsidiado | 31 (50.8%) | 25 (44.6%) | 0.504 |
| Historia de fiebre | 33 (54.1%) | 41 (73.2%) | 0.032 |
| Historia de rinorrea | 47 (77.0%) | 45 (80.4%) | 0.663 |
| Historia de tos | 57 (93.4%) | 52 (92.8%) | 0.900 |
| Historia de disnea | 23 (37.7%) | 21 (37.5%) | 0.982 |
| Historia de hipoactividad | 17 (27.9%) | 9 (16.1%) | 0.042 |
| Historia de vómito | 18 (29.5) | 23 (41.1%) | 0.190 |
| Historia de apnea | 2 (3.28%) | 4 (7.14%) | 0.344 |

| Característica | Detección viral | | Valor de p |
|--------------------------------|-----------------|------------|------------|
| | No (n=61) | Si (n=56) | |
| Fiebre | 27 (44.3%) | 31 (55.4%) | 0.231 |
| Taquipnea | 19 (31.1%) | 22 (39.3%) | 0.357 |
| Taquicardia | 11 (18.0%) | 18 (32.1%) | 0.077 |
| Cianosis | 0 (0.0%) | 5 (8.9%) | 0.017 |
| Tiraje subcostal | 23 (37.7%) | 20 (35.7%) | 0.823 |
| Retracción subxifoidea | 4 (6.6%) | 4 (7.1%) | 0.900 |
| Quejido respiratorio | 12 (19.7%) | 7 (12.5%) | 0.293 |
| Roncus | 28 (45.9%) | 27 (48.2%) | 0.802 |
| Sibilancias | 19 (31.1%) | 14 (25.0%) | 0.460 |
| Estertores | 6 (9.8%) | 13 (23.2%) | 0.050 |
| Disminución murmullo vesicular | 7 (11.5%) | 6 (10.7%) | 0.896 |

*Mediana y RIQ

Al evaluar los desenlaces programados, tan solo se encontró diferencia en la incidencia de requerimiento de beta-2 adrenérgico nebulizado, siendo mayor en el grupo sin aislamiento viral (tabla 2): 8.2 (IC95% 6.1 a 10.7) episodios por cada 100 meses-persona entre los menores sin detección viral frente a 4.2 (IC95% 4.9 a 9.3) entre los que sí lo tuvieron ($p=0.008$). Así, la incidencia relativa (IRR) de requerimiento de beta-2 adrenérgico nebulizado es 2.89 (IC95% 1.49 a 5.57) mayor entre los menores en quienes no se logró detectar un virus en el cuadro inicial de IRA por el que fue captado, dato ajustado en un modelo de regresión de Poisson que incluyó los demás posibles elementos confusores, entre los cuales estaba el sexo y la edad del paciente, la edad gestacional al nacer, el ser conocido como paciente atópico y asistir a la guarderías, entre otros.

Respecto al número de neumonías con manejo ambulatorio se reportaron 35 (6.0 episodios por cada 100 meses-persona, IC95% 4.2-8.2) en el grupo en el que no se detectaron virus y 29 (5.3 episodios por cada 100 meses-persona, IC95% 3.5-

7.5) en el grupo con aislamiento viral, sin diferencias significativas entre los dos grupos ($p=0.619$). Otros episodios de IRA reportados (26 en total) diferentes a neumonía fueron en su mayoría otitis media aguda, seguidos de sinusitis y faringoamigalitis, sin diferencias estadísticas entre los dos grupos analizados ($p=0.966$).

El desenlace número de hospitalizaciones por patología respiratoria posteriores al episodio índice de IRA, fue similar entre los menores con detección viral (6.7 episodios por cada 100 meses-persona, IC95% 4.9 a 9.3) frente a los menores en los que no se detectó virus (9.49 episodios, IC95% 7.1 a 12.0; $p=0.116$), con una IRR no significativa (1.35, IC95% 0.81 a 2.25).

Finalmente, aunque la incidencia de diagnósticos nuevos de asma entre los menores sin detección de un virus específico es superior que entre quienes sí se logró tal aislamiento (0.60 vs 0.20 episodios por cada 100 meses-persona, $p=0.030$), la IRR no es significativa (0.34, IC95% 0.03 a 3.27).

Tabla 2. Desenlaces evaluados de los pacientes según si se detectó o no un virus respiratorio

| Desenlace | Detección viral | | Valor de p |
|--|-----------------|-----------------|------------|
| | No (n=61) | Si (n=56) | |
| Tiempo de seguimiento | | | |
| Total seguimiento (meses) | 585.6 | 551.9 | |
| Mediana y recorrido intercuartil | 10.4 (8.5-11.5) | 10.3 (8.3-12.4) | 0.911 |
| Mortalidad | | | |
| Pacientes afectados (%) | 1 (1.6%) | 1 (1.8%) | 0.951 |
| Tasa de incidencia por 100 meses-persona (IC95%) | 0.2 (0.0-1.0) | 0.2 (0.0-0.9) | 0.966 |
| Necesitó beta-2 adrenérgico nebulizado | | | |
| Total de eventos | 48 | 23 | |
| Pacientes afectados | 19 (31.2%) | 13 (23.2%) | 0.336 |

| Desenlace | Detección viral | | Valor de p |
|--|------------------|------------------|------------|
| | No (n=61) | Si (n=56) | |
| Promedio de eventos (DE) | 0.79 (1.55) | 0.41 (0.87) | 0.249 |
| Promedio anual de eventos (DE) | 0.87 (1.61) | 0.50 (1.03) | 0.282 |
| Tasa de incidencia por 100 meses-persona (IC95%) | 8.2 (6.1-10.7) | 4.2 (4.9-9.3) | 0.008 |
| Necesitó hospitalización | | | |
| Total de eventos | 55 | 38 | |
| Pacientes afectados | 40 (65.6%) | 32 (57.1%) | 0.349 |
| Promedio de eventos (DE) | 0.90 (1.07) | 0.68 (0.76) | 0.204 |
| Promedio anual de eventos (DE) | 0.86 (1.62) | 0.50 (1.03) | 0.281 |
| Tasa de incidencia por 100 meses-persona (IC95%) | 9.4 (7.1-12.0) | 6.7 (4.9-9.3) | 0.116 |
| Presentó neumonía | | | |
| Total de eventos | 35 | 29 | |
| Pacientes afectados | 28 (45.9%) | 27 (48.2%) | 0.802 |
| Promedio de eventos (DE) | 0.57 (0.92) | 0.52 (0.57) | 0.811 |
| Promedio anual de eventos (DE) | 1.61 (3.87) | 0.99 (1.77) | 0.925 |
| Tasa de incidencia por 100 meses-persona (IC95%) | 6.0 (4.2-8.2) | 5.3 (3.5-7.5) | 0.619 |
| Se hizo el diagnóstico nuevo de asma* | | | |
| Total de eventos | 3 | 1 | |
| Pacientes afectados | 3/53 (5.7%) | 1/52 (1.9%) | 0.317 |
| Promedio de eventos (DE) | 0.06 (0.23) | 0.02 (0.14) | 0.322 |
| Promedio anual de eventos (DE) | 0.06 (0.25) | 0.02 (0.12) | 0.265 |
| Tasa de incidencia por 100 meses-persona (IC95%) | 0.60 (0.55-0.64) | 0.20 (0.16-0.23) | 0.030 |
| Presentó otras IRA | | | |
| Total de eventos | 14 | 12 | |
| Pacientes afectados | 13 (21.3%) | 12 (21.4%) | 0.988 |
| Promedio de eventos (DE) | 0.23 (0.46) | 0.21 (0.41) | 0.975 |
| Promedio anual de eventos (DE) | 0.28 (0.59) | 0.23 (0.46) | 0.888 |
| Tasa de incidencia por 100 meses-persona (IC95%) | 2.4 (1.3-4.0) | 2.2 (1.1-3.8) | 0.966 |

DE: Desviación estándar

*El cálculo de los indicadores se hace teniendo en cuenta solo los 108 pacientes que no tenían el diagnóstico de asma al momento del cuadro inicial por el que se capturaron.

5.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DESENLACES AL SEGUIMIENTO SEGÚN EL VIRUS DETECTADO

Dado que el número de pacientes en quienes se detectaron virus y se logró hacer seguimiento fueron en total 61, el análisis de las características de los pacientes y desenlaces al seguimiento según el virus detectado se realizó en los que más se aislaron (tabla 3). El grupo de virus parainfluenza fue el que más se aisló (17 pacientes), seguido del grupo de VSR (13 pacientes). Las características de los pacientes en todos los grupos fueron similares. Tampoco se encontraron diferencias por grupo de virus en la utilización de beta-2 adrenérgico nebulizado, hospitalizaciones por patología respiratoria, neumonías u otras IRA.

En donde sí hay diferencia, es en la frecuencia de síntomas según algunos virus. El VSR tiene 4.47 (IC95% 1.17-17.17) veces más chance de generar taquipnea, 35.57 (IC95% 1.86-679.82) veces más de generar cianosis y 4.46 (IC95% 1.05-183.87) veces de encontrarse estertores frente a los pacientes en los que no se detecta ningún virus. A su vez, el rinovirus hace que con mayor frecuencia se encuentre al examen físico reducción del murmullo vesicular (OR 6.07; IC95% 1.36-27.16), y el metapneumovirus tiene 14.05 (IC95% 1.48-133.85) veces más chance de producir vómito en los pacientes en quienes se detectó frente a los pacientes en los que no se detectó alguno.

Tabla 3. Características de los pacientes según el virus detectado

| Característica | Parainfluenza (n=17) | VSR (n=13) | Rinovirus (n=10) | Influenza (n=8) | Metapneumo-virus (n=6) |
|---------------------------------|-------------------------|----------------|---------------------|--------------------|---------------------------|
| Sexo femenino | 7 (41.2%) | 11 (84.6%) | 4 (40.0%) | 5 (62.5%) | 4 (66.7%) |
| Edad (meses)* | 11.6 (7.3-23.1) | 6.0 (3.8-19.5) | 12.8 (3.8-23.8) | 35.3 (17.9-49.3) | 8.0 (3.4-26.7) |
| Paciente asiste a guardería | 7 (41.2%) | 3 (23.1%) | 5 (50.0%) | 4 (50.0%) | 1 (16.7%) |
| El paciente es atópico conocido | 2 (11.8%) | - | 1 (10.0%) | - | 1 (16.7%) |
| Historia de fiebre | 10 (58.8%) | 9 (69.2%) | 8 (80.0%) | 7 (87.5%) | 4 (66.7%) |
| Historia de rinorrea | 15 (88.2%) | 9 (69.2%) | 9 (90.0%) | 6 (75.0%) | 5 (83.3%) |
| Historia de tos | 17 (100%) | 12 (92.3%) | 8 (80.0%) | 8 (100%) | 6 (100%) |
| Historia de disnea | 5 (29.4%) | 9 (69.2%) | 2 (20.0%) | 2 (25.0%) | 1 (16.7%) |
| Historia de hipoactividad | 6 (35.3%) | 4 (30.8%) | 4 (40.0%) | 2 (25.0%) | 1 (16.7%) |
| Historia de vómito | 7 (41.2%) | 7 (53.9%) | 2 (20.0%) | 4 (50.0%) | 5 (83.3%) |
| Historia de apnea | 1 (5.9%) | 2 (15.4%) | - | - | 1(16.7%) |
| Fiebre | 8 (47.1%) | 7 (53.9%) | 4 (40.0%) | 6 (75.0%) | 3 (50.0%) |
| Taquipnea | 5 (29.4%) | 9 (69.2%) | 2 (20.0%) | 3 (37.5%) | 2 (33.3%) |
| Taquicardia | 6 (35.3%) | 4 (30.8%) | 3 (30.0%) | 3 (37.5%) | 3 (50.0%) |
| Cianosis | 1 (5.9%) | 3 (23.1%) | - | - | - |
| Tiraje subcostal | 6 (35.3%) | 7 (53.9%) | 2 (20.0%) | 2 (25.0%) | 3 (50.0%) |
| Retracción subxifoidea | 1 (5.9%) | 3 (23.1%) | - | - | - |
| Quejido respiratorio | 4 (23.5%) | 2 (15.4%) | 1 (10.0%) | - | 1 (16.7%) |
| Roncus | 8 (47.1%) | 10 (76.9%) | 5 (50.0%) | 3 (37.5%) | 3 (50.0%) |
| Sibilancias | 7 (41.2%) | 4 (30.8%) | 1 (10.0%) | - | 2 (33.3%) |
| Estertores | 4 (23.5%) | 5 (38.5%) | 2 (20.0%) | 1 (12.5%) | 2 (33.3%) |
| Disminución murmullo vesicular | 2 (11.8%) | - | 4 (40.0%) | - | 1 (16.7%) |

| Característica | Parainfluenza (n=17) | VSR (n=13) | Rinovirus (n=10) | Influenza (n=8) | Metapneumo-virus (n=6) |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------|---------------------|--------------------|---------------------------|
| Incidencia de nebulizaciones** | 6.96 (3.53-12.12) | 4.11 (1.52-8.73) | 8.65 (4.03-15.79) | - | 3.57 (0.44-12.31) |
| Incidencia de hospitalización** | 6.33 (3.08-11.33) | 8.90 (4.83-14.74) | 4.81 (1.58-10.86) | 5.06 (1.40-12.46) | 8.93 (2.96-19.62) |
| Incidencia de neumonías** | 5.06 (2.21-9.73) | 6.16 (2.86-11.38) | 2.88 (0.60-8.20) | 5.06 (1.40-12.46) | 7.14 (1.98-17.29) |
| Incidencia de otras IRA** | 2.53 (0.69-6.35) | 1.37 (0.17-4.86) | 0.96 (0.02-5.24) | 3.80 (0.79-10.70) | 1.79 (0.06-9.55) |

*Mediana y RIQ

** Incidencia calculada como eventos por cada 100 meses-persona (IC95%)

6. DISCUSIÓN

La infección respiratoria aguda (IRA) constituye un grupo de enfermedades de origen infeccioso, que afectan el tracto respiratorio tanto superior como inferior².

Aunque las IRA se pueden presentar a cualquier edad, son muy frecuentes en la edad pediátrica y son una causa importante de muerte en Latinoamérica. En Colombia, la IRA constituye uno de los principales motivos de consulta a los servicios de salud y una de las cinco principales causas de muerte en menores de 5 años⁵. En Santander la IRA causó 25% de las consultas externas en menores de 5 años en el 2008⁶.

Múltiples microorganismos pueden causar IRA, pero son los virus mayormente, seguidos por las bacterias, los principales agentes etiológicos implicados^{1,12}. Los virus que encabezan los listados como causantes de IRA son VSR, influenza, parainfluenza, rinovirus, adenovirus, enterovirus, coronavirus y los más recientemente identificados bocavirus y metaneumovirus.

Hasta hace poco no se contaba con datos de los virus respiratorios que circulan en Santander, pero el estudio realizado por García y colaboradores, presentado en el Congreso Nacional de Neumología Pediátrica en el 2014, encontró que los principales virus respiratorios en Santander responsables de las IRA en niños menores de 5 años son: VSR A, rinovirus, parainfluenza 1 y 3, influenza A y metapneumovirus. Los virus parainfluenza 2 y 4, adenovirus, enterovirus, coronavirus, VSR B, influenza B y bocavirus también circulan pero en menor proporción. Fue esta misma cohorte de pacientes la que se proyectó para seguimiento por 12 meses para conocer múltiples desenlaces clínicos en este estudio.

Al evaluar las características sociodemográficas de estos pacientes se encontró que las IRA son más frecuentes en estratos socioeconómicos bajos, en quienes

viven en hacinamiento y quienes tienen un conviviente con infección respiratoria, datos similares a los reportados en la literatura, pero no se encontraron valores estadísticamente significativos en nuestro estudio respecto a otros factores de riesgo descritos como pobre lactancia materna, asistencia a guardería y tabaquismo pasivo^{7,30-32}.

Los síntomas más frecuentes presentados por los pacientes fueron tos, rinorrea y fiebre, que se correlaciona con lo reportado en la literatura³³, pero al discriminarlo según si hubo o no aislamiento viral, fue más frecuente encontrar fiebre y cianosis en los pacientes con aislamiento viral y se reportó mayor hipoactividad en el grupo sin aislamiento viral. Si estos hallazgos pudieran ser marcadores de infecciones virales o no, no hay datos suficientes para afirmarlo con los resultados de nuestro estudio y al buscar en la literatura tampoco hay publicaciones que hayan reportado hallazgos similares.

En este estudio se aislaron virus respiratorios en el 47.8% de los casos, lo cual no difiere mucho de otros trabajos, como los de Valero et al⁸ y Michelow et al³⁴ en los que reportan detección de virus respiratorios en el 45% de los casos, aunque otras publicaciones reportan detección viral hasta del 77% como el estudio de Homaira et al⁷. Se obtuvo doble aislamiento viral en 6.8% de los casos, lo que se encuentra por debajo de otras publicaciones en las que la detección de dos o más virus se ha reportado 23 a 61.8%^{35,36}.

Otro de los hallazgos importantes en el presente estudio fue la mayor incidencia de utilización de beta-2 adrenérgico nebulizado en pacientes en los que no se aisló virus, lo que podría estar relacionado con otros agentes etiológicos que no se encuentran en el panel de diagnóstico del estudio o con síntomas respiratorios que no son de etiología infecciosa y que podrían estar en relación con una base atópica, pero los datos con este estudio no son suficientes para establecer la causa de este fenómeno.

Respecto a las características clínicas observadas por grupos de virus, los datos relevantes encontrados fueron: Los pacientes en quienes se aisló VSR se presentó con mayor frecuencia taquipnea, cianosis y estertores al examen físico, lo cual es compatible con infección respiratoria baja, que es lo que más se ha descrito con este virus; en quienes se aisló rinovirus se encontró más frecuentemente disminución del murmullo vesicular y en quienes se aisló metapneumovirus se presentó con mayor frecuencia vómito como síntoma asociado.

Los signos y síntomas que en este estudio se encontraron con mayor frecuencia asociados a VSR se han reportado en la literatura, pero cuando se comparan con otros virus, se presentan en proporciones similares a infecciones por otros agentes como metapneumovirus³⁷. Es probable que la cantidad de pacientes en quienes se detectó este virus es insuficiente para observar si esto mismo ocurre en nuestra población.

Finalmente con este estudio podemos concluir que los virus respiratorios evaluados son responsables de casi el 50% de las consulta por IRA en menores de 5 años en Santander. Los virus que circulan actualmente son muy similares a los que se describen en la literatura mundial^{36,38,39}, aunque en nuestro estudio el grupo de virus parainfluenza fue el que se aisló con mayor frecuencia, por encima de VSR y rinovirus. Los signos y síntomas que se presentaron son comunes a todos los virus, siendo más frecuentes la fiebre, cianosis y auscultación de estertores en infecciones por VSR; la disminución del murmullo vesicular en infección por rinovirus y el vómito en infección por metapneumovirus.

Por otra parte, las infecciones respiratorias de origen viral son más frecuentes en pacientes de estratos socioeconómicos bajos y en quienes viven en hacinamiento lo que debe motivar la implementación de medidas de salud pública para educar a

esta población, respecto a la prevención de las IRA y signos de alarma para una consulta oportuna.

No encontramos diferencias entre el número de hospitalizaciones por afección respiratoria, posteriores al episodio índice de IRA entre los dos grupos, lo cual difiere de reportes de la literatura en los que posterior a infecciones respiratorias en especial por VSR, se aumenta el riesgo de morbilidad respiratoria con mayor riesgo de hospitalizaciones⁴⁰.

Dado que fue más frecuente el requerimiento de beta-2 nebulizado en el grupo de pacientes sin aislamiento viral, sería interesante realizar estudios similares a este pero con un seguimiento más prolongado que permita establecer la incidencia de asma, así como también prolongar el seguimiento en los pacientes con aislamiento viral para conocer con qué complicaciones a largo plazo se relacionan, pues este estudio no logró detectar diferencias entre los diferentes virus.

Entre las debilidades que limitan nuestro estudio se encuentran el tamaño de la muestra, el cual se redujo debido a que se perdieron varios pacientes durante el seguimiento, y el tiempo de seguimiento que fue corto, en promedio de 10 meses.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Astudillo P, Mancilla P, Olmos C, Reyes A. Epidemiología de las consultas pediátricas respiratorias en Santiago de Chile desde 1993 a 2009. *Rev Panam Salud Pública*. 2012;32(1):56–61.
2. OPS/OMS. 2003. Savón C, Goyenechea A, Oropesa S. Manual de procedimientos para el diagnóstico de laboratorio de las infecciones respiratorias agudas de etiología viral.
3. Sly, P. D., Kusel, M., & Holt, P. G. 2010. Do early-life viral infections cause asthma? *The Journal of allergy and clinical immunology*, 125(6), 1202-5. Elsevier Ltd. doi:10.1016/j.jaci.2010.01.024
4. Walton, R. P., & Johnston, S. L. 2008. Role of respiratory viral infections in the development of atopic conditions. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 8(2), 150-3. doi:10.1097/ACI.0b013e3282f889df
5. OPS/OMS. 2012. Atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia.
6. Perfil morbilidad y mortalidad. Bucaramanga. Revista del Observatorio de Salud Pública de Santander. 2008
7. Homaira, N., Luby, S. P., Petri, W. a, Vainionpaa, R., Rahman, M., Hossain, K., Snider, C. B., et al. 2012. Incidence of respiratory virus-associated pneumonia in urban poor young children of dhaka, bangladesh, 2009-2011. *Plo Sone*, 7(2), e32056. doi:10.1371/journal.pone.0032056
8. Valero, N., Larreal, Y., Arocha, F., Gotera, J., Mavarez, A., Bermudez, J., Moran, M., et al. (2009). Etiología viral de las infecciones respiratorias agudas. *Invest Clin* 50(3), 359-368
9. Dakhama, A., Lee, Y. M., & Gelfand, E. W. 2005. Virus-Induced Airway Dysfunction. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 24(Supplement), S159-S169. doi:10.1097/01.inf.0000188155.46381.15

10. Holt, P. G., Strickland, D. H., & Sly, P. D. 2012. Virus infection and allergy in the development of asthma: what is the connection? *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 12(2), 151-7. doi:10.1097/ACI.0b013e3283520166
11. Reyes M, Aristizábal G, Leal F. Neumología Pediátrica. Infección, Alergia y Enfermedad Respiratoria en el Niño. 5ª edición. 2006. Editorial Panamericana.
12. Homaira, N., Luby, S. P., Petri, W. a, Vainionpaa, R., Rahman, M., Hossain, K., Snider, C. B., et al. 2012. Incidence of respiratory virus-associated pneumonia in urban poor young children of dhaka, bangladesh, 2009-2011. *Plo Sone*, 7(2), e32056. doi:10.1371/journal.pone.0032056
13. Ortiz V, Masiá M, Antequera P, Coral M, Gasquez G, Buñuel F, et al. Comparison of Combined Nose-Throat Swabs with Nasopharyngeal Aspirates for Detection of Pandemic Influenza A/H1N1 2009 Virus by Real-Time Reverse Transcriptase PCR. *J. Clin. Microbiol.* 2010 vol. 48 no. 10 3492-3495
14. Hammitt L, Kazungu S, Welch S, BettA, Onyango C, Gunson R, et al. Added Value of an Oropharyngeal Swab in Detection of Viruses in Children Hospitalized with Lower Respiratory Tract Infection. *J. Clin. Microbiol.* 2011; vol 49. 2318–2320
15. Heikkinen T, Marttila J, Salmi A, Ruuskanen O. Nasal Swab versus Nasopharyngeal Aspirate for Isolation of Respiratory Viruses. *J. Clin. Microbiol.* 2002; vol. 40 no. 11 4337-4339.
16. Lambert S, Whiley D, O'Neill N, Andrews E, Canavan F, Bletchly C, et al. Comparing Nose-Throat Swabs and Nasopharyngeal Aspirates Collected From Children With Symptoms for Respiratory Virus Identification Using Real-Time Polymerase Chain Reaction. *Pediatrics*. 2008; Vol 122, No. 3, pp. E615- e620
17. Meerhoff T, Houben M, Coenjaerts F, Kimpen J, Hofland R, Schellevis F, et al. Detection of multiple respiratory pathogens during primary respiratory infection: nasal swab versus nasopharyngeal aspirate using real-time polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010; 29:365–371
18. Ginocchio C, McAdam A. Current Best Practices for Respiratory Virus Testing. *J. Clin. Microbiol.* 2011; vol 49(9 Supplement). p. S44–S48

19. Han, J., Takeda, K., & Gelfand, E. W. 2011. The Role of RSV Infection in Asthma Initiation and Progression: Findings in a Mouse Model. *Pulmonary medicine*, 2011, 748038. doi:10.1155/2011/748038
20. Bartlett, N. W., McLean, G. R., Chang, Y.-S., & Johnston, S. L. 2009. Genetics and epidemiology: asthma and infection. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 9(5), 395-400. doi:10.1097/ACI.0b013e32833066fa
21. Everard M. The relationship between respiratory syncytial virus infections and the development of wheezing and asthma in children. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2006, 6:56–61
22. Martín MA. Infección por el virus respiratorio sincitial y asma. *Allergologia et Immunopathologia*. 2001. 29; 3: 140-146
23. Wu P, Hartert T. Evidence for causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011; 9(9): 731–745.
24. Blanken M, Rovers M, Molenaar J. Respiratory Syncytial Virus and Recurrent Wheeze in Healthy Preterm Infants. *N Engl J Med* 2013;368:1791-9.
25. Nair, H., Nokes, D. J., Gessner, B. D., Dherani, M., Madhi, S. a, Singleton, R. J., O'Brien, K. L., et al. (2010). Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 375(9725), 1545-55. Elsevier Ltd. doi:10.1016/S0140-6736(10)60206-1
26. Colom, A. J., & Teper, A. M. 2009. Bronquiolitis obliterante pos infecciosa Postinfectious bronchiolitis obliterans, *Arch Argent Pediatr*. 107(2), 160-167.
27. Moonnumakal, S. P., & Fan, L. L. (2008). Bronchiolitis obliterans in children. *Current opinion in pediatrics*, 20(3), 272-8. doi:10.1097/MOP.0b013e3282ff62e9
28. Principi, N., Bosis, S., & Esposito, S. 2010. Effects of coronavirus infections in children. *Emerging infectious diseases*, 16(2), 183-8. doi:10.3201/eid1602.090469
29. Wolf, D. G., Greenberg, D., Kalkstein, D., Shemer-Avni, Y., Givon-Lavi, N., Saleh, N., Goldberg, M. D., et al. 2006. Comparison of human

- metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalized young children. *The Pediatric infectious disease journal*, 25(4), 320-4. doi:10.1097/01.inf.0000207395.80657.cf
30. Rupa V, Isaac R, Manoharan A, et al. Risk factors for upper respiratory infection in the first year of life in a birthcohort. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 76. 2012. 1835–1839
 31. Prieto M, Russ G y Reitor L. Factores de riesgo de infecciones respiratorias agudas en menores de 5 años. *Rev Cubana Med Gen Integr* v.16 n. 2. 2000
 32. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Comité nacional de infectología, medicina interna y epidemiología. *Arch. argent. pediatr* 2006; 104(2):159-176
 33. Infecciones Respiratorias Agudas. Capítulo 28. Sitio Web de la Universidad Católica de Chile.
 34. Michelow I, Olsen K, Lozano J, Rollins N. Epidemiology and Clinical Characteristics of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Children. *PEDIATRICS*. 2004. Vol. 113 No. 4 April 1, pp. 701 -70
 35. Pavia A. Viral Infections of the Lower Respiratory Tract: Old Viruses, New Viruses, and the Role of Diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2011; 52 (suppl 4):S284-S289.
 36. Martínez-Roig A, Salvadó M, Caballero-Rabasco M, et al. Viral Coinfection in Childhood Respiratory Tract Infections. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(1):5–9
 37. Wolf D, Greenberg D, Kalkstein D, Shemer A, Givon L, Saleh N, et al. Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalized young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25(4), 320-4.
 38. Sanchén A, Acosta B, Piñón A, Cordero M. Aislamientos virales en niños y adultos con infecciones respiratorias agudas. *MEDISAN* 2014;18(8): 1094

39. Broor S, Dawood F, Pandey B, et al. Rates of respiratory virus-associated hospitalization in children aged <5 years in rural northern India. *Journal of Infection* (2014) 68, 281e289
40. Szabo S, Gooch K, Korol E, et al. A Population-Based Study of Childhood Respiratory Morbidity after Severe Lower Respiratory Tract Infections in Early Childhood. *J Pediatr* 2014;165:123-28
41. Cifuentes L. Infecciones respiratorias agudas en pediatría ambulatoria. Manual de pediatría. Sitio Web de la Universidad Católica de Chile.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Astudillo P, Mancilla P, Olmos C, Reyes A. Epidemiología de las consultas pediátricas respiratorias en Santiago de Chile desde 1993 a 2009. *Rev Panam Salud Pública*. 2012;32(1):56–61.
- Bartlett, N. W., McLean, G. R., Chang, Y.-S., & Johnston, S. L. 2009. Genetics and epidemiology: asthma and infection. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 9(5), 395-400. doi:10.1097/ACI.0b013e32833066fa
- Blanken M, Rovers M, Molenaar J. Respiratory Syncytial Virus and Recurrent Wheeze in Healthy Preterm Infants. *N Engl J Med* 2013;368:1791-9.
- Broor S, Dawood F, Pandey B, et al. Rates of respiratory virus-associated hospitalization in children aged <5 years in rural northern India. *Journal of Infection* (2014) 68, 281e289
- Cifuentes L. Infecciones respiratorias agudas en pediatría ambulatoria. Manual de pediatría. Sitio Web de la Universidad Católica de Chile.
- Colom, A. J., & Teper, A. M. 2009. Bronquiolitis obliterante pos infecciosa Postinfectious bronchiolitis obliterans, *Arch Argent Pediatr*. 107(2), 160-167.
- Dakhama, A., Lee, Y. M., & Gelfand, E. W. 2005. Virus-Induced Airway Dysfunction. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 24(Supplement), S159-S169. doi:10.1097/01.inf.0000188155.46381.15
- Everard M. The relationship between respiratory syncytial virus infections and the development of wheezing and asthma in children. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2006, 6:56–61
- Ginocchio C, McAdam A. Current Best Practices for Respiratory Virus Testing. *J. Clin. Microbiol.* 2011; vol 49(9 Supplement). p. S44–S48
- Hammit L, Kazungu S, Welch S, Bett A, Onyango C, Gunson R, et al. Added Value of an Oropharyngeal Swab in Detection of Viruses in Children Hospitalized with Lower Respiratory Tract Infection. *J. Clin. Microbiol.* 2011; vol 49. 2318–2320

Han, J., Takeda, K., & Gelfand, E. W. 2011. The Role of RSV Infection in Asthma Initiation and Progression: Findings in a Mouse Model. *Pulmonary medicine*, 2011, 748038. doi:10.1155/2011/748038

Heikkinen T, Marttila J, Salmi A, Ruuskanen O. Nasal Swab versus Nasopharyngeal Aspirate for Isolation of Respiratory Viruses. *J. Clin. Microbiol.* 2002; vol. 40 no. 11 4337-4339.

Holt, P. G., Strickland, D. H., & Sly, P. D. 2012. Virus infection and allergy in the development of asthma: what is the connection? *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 12(2), 151-7. doi:10.1097/ACI.0b013e3283520166

Homaira, N., Luby, S. P., Petri, W. a, Vainionpaa, R., Rahman, M., Hossain, K., Snider, C. B., et al. 2012. Incidence of respiratory virus-associated pneumonia in urban poor young children of dhaka, bangladesh, 2009-2011. *Plo Sone*, 7(2), e32056. doi:10.1371/journal.pone.0032056

Homaira, N., Luby, S. P., Petri, W. a, Vainionpaa, R., Rahman, M., Hossain, K., Snider, C. B., et al. 2012. Incidence of respiratory virus-associated pneumonia in urban poor young children of dhaka, bangladesh, 2009-2011. *Plo Sone*, 7(2), e32056. doi:10.1371/journal.pone.0032056

Infecciones Respiratorias Agudas. Capítulo 28. Sitio Web de la Universidad Católica de Chile.

Lambert S, Whiley D, O'Neill N, Andrews E, Canavan F, Bletchly C, et al. Comparing Nose-Throat Swabs and Nasopharyngeal Aspirates Collected From Children With Symptoms for Respiratory Virus Identification Using Real-Time Polymerase Chain Reaction. *Pediatrics*. 2008; Vol 122, No. 3, pp. E615- e620

Martín MA. Infección por el virus respiratorio sincitial y asma. *Allergologia et Immunopathologia*. 2001. 29; 3: 140-146

Martínez-Roig A, Salvadó M, Caballero-Rabasco M, et al. Viral Coinfection in Childhood Respiratory Tract Infections. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(1):5-9

Meerhoff T, Houben M, Coenjaerts F, Kimpfen J, Hofland R, Schellevis F, et al. Detection of multiple respiratory pathogens during primary respiratory infection:

nasal swab versus nasopharyngeal aspirate using real-time polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010; 29:365–371

Michelow I, Olsen K, Lozano J, Rollins N. Epidemiology and Clinical Characteristics of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Children. *PEDIATRICS.* 2004. Vol. 113 No. 4 April 1, pp. 701 -70

Moonnumakal, S. P., & Fan, L. L. (2008). Bronchiolitis obliterans in children. *Current opinion in pediatrics*, 20(3), 272-8. doi:10.1097/ MOP.0b013e3282ff62e9

Nair, H., Nokes, D. J., Gessner, B. D., Dherani, M., Madhi, S. a, Singleton, R. J., O'Brien, K. L., et al. (2010). Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 375(9725), 1545-55. Elsevier Ltd. doi:10.1016/S0140-6736(10)60206-1

OPS/OMS. 2003. Savón C, Goyenechea A, Oropesa S. Manual de procedimientos para el diagnóstico de laboratorio de las infecciones respiratorias agudas de etiología viral.

OPS/OMS. 2012. Atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia.

Ortiz V, Masiá M, Antequera P, Coral M, Gasquez G, Buñuel F, et al. Comparison of Combined Nose-Throat Swabs with Nasopharyngeal Aspirates for Detection of Pandemic Influenza A/H1N1 2009 Virus by Real-Time Reverse Transcriptase PCR. *J. Clin. Microbiol.* 2010 vol. 48 no. 10 3492-3495

Pavia A. Viral Infections of the Lower Respiratory Tract: Old Viruses, New Viruses, and the Role of Diagnosis. *Clin Infect Dis.* 2011; 52 (suppl 4):S284-S289.

Perfil morbilidad y mortalidad. Bucaramanga. Revista del Observatorio de Salud Pública de Santander. 2008

Prieto M, Russ G y Reitor L. Factores de riesgo de infecciones respiratorias agudas en menores de 5 años. *Rev Cubana Med Gen Integr* v.16 n. 2. 2000

Principi, N., Bosis, S., & Esposito, S. 2010. Effects of coronavirus infections in children. *Emerging infectious diseases*, 16(2), 183-8. doi:10.3201/ eid1602.090469

Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Comité nacional de infectología, medicina interna y epidemiología. Arch. argent. pediatr 2006; 104(2):159-176

Reyes M, Aristizábal G, Leal F. Neumología Pediátrica. Infección, Alergia y Enfermedad Respiratoria en el Niño. 5ª edición. 2006. Editorial Panamericana.

Rupa V, Isaac R, Manoharan A, et al. Risk factors for upper respiratory infection in the first year of life in a birthcohort. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 76. 2012. 1835–1839

Sanchén A, Acosta B, Piñón A, Cordero M. Aislamientos virales en niños y adultos con infecciones respiratorias agudas. MEDISAN 2014;18(8): 1094

Sly, P. D., Kusel, M., & Holt, P. G. 2010. Do early-life viral infections cause asthma? *The Journal of allergy and clinical immunology*, 125(6), 1202-5. Elsevier Ltd. doi:10.1016/j.jaci.2010.01.024

Szabo S, Gooch K, Korol E, et al. A Population-Based Study of Childhood Respiratory Morbidity after Severe Lower Respiratory Tract Infections in Early Childhood. J Pediatr 2014;165:123-28

Valero, N., Larreal, Y., Arocha, F., Gotera, J., Mavarez, A., Bermudez, J., Moran, M., et al. (2009). Etiología viral de las infecciones respiratorias agudas. *Invest Clin* 50(3), 359-368

Walton, R. P., & Johnston, S. L. 2008. Role of respiratory viral infections in the development of atopic conditions. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 8(2), 150-3. doi:10.1097/ACI.0b013e3282f889df

Wolf D, Greenberg D, Kalkstein D, Shemer A, Givon L, Saleh N, et al. Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalized young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25(4), 320-4.

Wolf, D. G., Greenberg, D., Kalkstein, D., Shemer-Avni, Y., Givon-Lavi, N., Saleh, N., Goldberg, M. D., et al. 2006. Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in

hospitalized young children. *The Pediatric infectious disease journal*, 25(4), 320-4.

doi:10.1097/ 01.inf.0000207395.80657.cf

Wu P, Hartert T. Evidence for causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011; 9(9): 731–745.

ANEXOS

Anexo A. Instrumento de recolección de datos del estudio base.



CONSTRUYAMOS FUTURO

GOBERNACION DE SANTANDER

PREVALENCIA DE VIRUS RESPIRATORIOS EN POBLACIÓN MENOR DE 5 AÑOS CON INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA EN SANTANDER

IDENTIFICACIÓN

1. Fecha de entrevista: 2. Municipio: 3. Código:

4. Edad: años meses 5. Sexo: Fem Masc 6. Dirección:

7. Teléfonos:

8. Regimen de afiliación en salud Contributivo Subsidiado No afiliado Aseguradora:

9. Nombre: 10. Fecha nacimiento:

11. Estrato socioeconómico (1-5): 12. Fecha inicio de síntomas (máx 5 días):

13. Diagnóstico: Rinofaringitis Faringoamigdalitis Neumonía Bronquiolitis Bronquitis aguda Otro:

SINTOMAS Y ANTECEDENTES

| Sintomas del paciente | SI | NO | Antecedentes | SI | NO |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|--|--------------------------|--------------------------|
| 14. Fiebre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 21. Edad gestacional (sem) | <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15. Rinorrea | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 22. Peso al nacer (gr) | <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16. Tos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 23. Meses lactancia exclusiva | <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17. Disnea | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 24. Edad de la madre (años) | <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18. Hipoactividad | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 25. Educación materna (algún grado): | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19. Vómito | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Ninguna <input type="checkbox"/> Primaria <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20. Apnea | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Secundar <input type="checkbox"/> Universid <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | 26. Número de hermanos convivientes: | <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | 27. Familiares asmáticos: Madre <input type="checkbox"/> Padre <input type="checkbox"/> Hermanos <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | Familiares de segundo grado <input type="checkbox"/> Ninguno <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | 35. Contaminación en su domicilio? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | Cuál?: <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | 36. Tiene malformación de la vía aérea? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | Cuál?: <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | 37. Tiene cardiopatía congénita? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | Cuál?: CIV <input type="checkbox"/> Canal AV <input type="checkbox"/> Ductus <input type="checkbox"/> Otra: <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | 38. Hay 3 o más personas en la habitación en la que duerme el niño? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | 39. En la última semana hubo contacto del niño con un conviviente en su domicilio que presente gripe? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

SIGNOS DEL PACIENTE

| Signos | SI | NO | Definición de Taquipnea |
|----------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| 40. Fiebre (T>38C) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Menor de 2 meses: >60 rpm |
| 41. Taquipnea | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 2 meses-12 meses: >50 rpm |
| 42. Taquicardia | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 1 año -5años: >40 rpm |
| 43. Cianosis | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Definición de Taquicardia |
| 44. Tiraje subcostal | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | RN: >180 lpm |
| 45. Retracción subxifoidea | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 1-6 meses: >175 lpm |
| | | | 6-12 meses: >155 lpm |
| | | | 12-24 meses: >150 lpm |
| | | | 2años-5años: >140 lpm |

51. Peso Kg

52. Talla cm

53. Diligenciado por:

54. Informante o acudiente (nombre y parentesco):

55. Muestra tomada por:

Información para llenar en el laboratorio de la UIS:

56. Virus aislado(s): Adenovirus Rhinovirus humano A/B/C VSR A B

Coronavirus OC43 Coronavirus 229E/NL63 Influenza A Influenza B

Metapneumovirus Bocavirus humano 1/2/3/4 Parainfluenza 1 2 3 4

Ninguno

Anexo B. Instrumento de recolección de datos del actual estudio.

| |
|---|
| <p>INSTRUMENTO DE SEGUIMIENTO</p> <p>Nombre:</p> <p>Fecha:</p> <p>¿Tiene familiares con atopia (rinitis, asma, dermatitis y/o conjuntivitis alérgica)? a. Si b. No Quién? _____ Qué? _____</p> <p>¿Es atópico? a. Si b. No Diagnóstico: _____</p> <p>Durante los últimos 2 meses el paciente:</p> <p>¿Ha presentado sibilancias que requieran nebulizaciones en el servicio de urgencias? a. Si b. No Cuántas veces? _____</p> <p>¿Le han diagnosticado alguna enfermedad respiratoria que haya requerido hospitalización? a. Si b. No Cuál? _____ Por cuánto tiempo? _____</p> <p>¿Le han diagnosticado neumonía con manejo ambulatorio? a. Si b. No Cuántas veces? _____</p> <p>¿Le han diagnosticado asma, rinitis, dermatitis? a. Si b. No Qué? _____</p> <p>¿Le han diagnosticado otitis, sinusitis y/o conjuntivitis? a. Si b. No</p> <p>Falleció? a. Si b. No Causa de la muerte: _____</p> |
|---|

Anexo C. Consentimiento Informado.



GOBERNACIÓN DE
SANTANDER

PREVALENCIA DE VIRUS RESPIRATORIOS EN POBLACIÓN MENOR DE 5 AÑOS CON INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA EN EL ÁREA METROPOLITANA DE BUCARAMANGA, EN LA PROVINCIA COMUNERA Y EN LA PROVINCIA DE GARCÍA ROVIRA EN EL DEPARTAMENTO DE SANTANDER

CONSENTIMIENTO INFORMADO INDIVIDUAL

De acuerdo a lo establecido en la Resolución 008430 del 4 de Octubre de 1993 por la cual se dan las normas para la investigación en salud en Colombia, específicamente en el Artículo 15, en lo relacionado con el Consentimiento Informado, usted deberá conocer acerca de esta investigación y aceptar participar en ella si lo considera conveniente. Por favor lea con cuidado y haga las preguntas que quiera hasta su total comprensión.

Su médico le ha diagnosticado a su niño(a) una infección respiratoria que es frecuentemente causada por distintos virus.

La Universidad Industrial de Santander (UIS) y la Gobernación de Santander, realizarán una investigación para poder conocer cuáles son los virus que causan estas infecciones respiratorias en niños menores de 5 años donde usted vive en Santander. Esta información nos ayudará a saber más sobre estas infecciones tan frecuentes y así poder enfrentarlas mejor. Para este estudio se espera que participen 300 niños menores de 5 años con infección respiratoria aguda. Su participación es absolutamente voluntaria y no afectará de ninguna forma su atención médica.

Su hijo(a) fue considerado(a) para participar en este estudio porque cumple los siguientes requisitos para ingresar al estudio: es menor de 5 años, tiene infección respiratoria aguda, con máximo 5 días de inicio de síntomas, su residencia habitual es Santander y no ha viajado fuera de Santander los 14 días anteriores al inicio de síntomas. No podría ingresar al estudio si está recibiendo los siguientes medicamentos antivirales para influenza: oseltamivir (tamiflu, tazimir), o zanamivir (relenza).

Si Usted como su representante legal acepta la participación del niño(a) tendría que estar dispuesto a:

1. Responder una encuesta que incluye preguntas sobre los síntomas, antecedentes y condiciones socio demográficas del niño(a).
2. Permitir que se registren el peso y talla, los signos vitales y la condición respiratoria del niño(a).
3. Permitir que al niño(a) se le realice una toma de secreción de la nariz.
4. Permitir que se le hagan llamadas telefónicas o por celular por parte de un miembro del equipo investigador para hacer aclaraciones o apoyar el proceso del registro de datos.

Se tomará al niño(a) una muestra de secreción de la nariz por medio de un lavado nasal, esta toma es adicional al estudio que pueda requerir su enfermedad. Ocasionalmente al realizar el lavado nasal puede observarse sangrado leve de la nariz que no representa riesgo para la salud del niño(a). En caso de ocurrir sangrado nasal, éste se resolverá con las indicaciones de su médico en término de 15 a 20 minutos. De esta muestra se extraerá el ADN (material genético del virus) para poder identificar mediante una técnica llamada PCR si está presente alguno de los 15 virus buscados.

Usted puede hacer todas las preguntas que considere necesarias con relación al estudio y la participación del niño(a).



GOBERNACIÓN DE
SANTANDER

Usted no recibirá pago alguno por su participación en este estudio, así que su participación será una contribución generosa de su parte para la Ciencia y la Comunidad Santandereana. El costo del análisis de laboratorio que se practicará (llamado PCR), será cubierto totalmente por la Universidad Industrial de Santander y la Gobernación de Santander. Como beneficio, usted podrá conocer el resultado del examen, que llegará al laboratorio de la institución donde fue atendido y saber si los síntomas del niño son causados por uno de los 15 virus buscados. Esto también será conocido por su médico tratante dándole mayor información sobre la causa de la enfermedad del niño(a).

La información obtenida será usada únicamente con fines investigativos relacionados con el objetivo del estudio, no se mencionará el nombre del niño(a) y la confidencialidad de los datos del niño(a) será respetada en todo momento. Los resultados del estudio podrán ser publicados en diferentes revistas científicas sin revelar en ningún momento la identificación del niño(a).

Teniendo en cuenta la edad del niño(a) y su incapacidad para tomar decisiones, usted como su representante legal tomara la decisión de aceptar o no la participación del niño(a) en este estudio. Así mismo usted puede negarse a contestar alguna pregunta o retirar al niño(a) durante el desarrollo del estudio si lo llega a considerar necesario, sin que ello afecte la atención del niño(a) por parte del médico o del hospital.

Podrá ser contactado para estudios futuros sobre el seguimiento de los niños, y los datos obtenidos en este estudio, podrán ser utilizados en otros estudios, previa aprobación del Comité de Ética para la Investigación Científica.

Cualquier pregunta posterior con respecto a este estudio la puede dirigir al Dr. Jorge Raúl García Corzo, quien es el director del proyecto y que pertenece al Departamento de Pediatría de la Universidad Industrial de Santander (Celular 3002222923). Si tiene alguna pregunta con respecto a sus derechos como paciente de investigación, puede ponerse en contacto con el Comité de Ética e Investigación del Instituto del Corazón de Bucaramanga al teléfono 6329291 ext 113.

Al firmar este formato, usted:

| | |
|--|--|
| ❖ Ha leído y entiende la información que se le ha proporcionado. | <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No |
| ❖ Está de acuerdo en que su hijo (a) participe como un sujeto de investigación en este estudio. | <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No |
| ❖ Ha tenido la oportunidad de resolver sus inquietudes en relación con el desarrollo de este estudio y sus implicaciones. | <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No |
| ❖ Entiende que su participación es voluntaria y que es libre de retirarse en cualquier momento del estudio. | <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No |
| ❖ Reconoce que se le ha garantizado la confidencialidad, justicia, equidad y autonomía en la participación y el manejo de toda la información que aquí se recolecte. | <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No |
| ❖ Acepta responder la encuesta y permitir que al niño (a) se le tome una muestra de secreción nasal. | <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No |
| ❖ Acepta que las muestras obtenidas en este estudio, puedan ser guardadas y sus derivados incluyendo el ADN (material genético del virus, pero también puede estar el del niño) puedan ser utilizadas en otros proyectos de investigación sobre material genético de los virus o niños, previa aprobación del Comité de Ética para la Investigación Científica, garantizando la confidencialidad de la identidad del niño(a) y que estas muestras nunca se emplearán con el objeto de realizar clonación humana. | <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No |
| En el caso de que haya contestado que SI sobre el almacenamiento de la muestra, diga lo que quiere en relación con la renovación de este consentimiento para un uso futuro de la muestra guardada: | |
| ❖ Desea que le pidan la renovación escrita del consentimiento cuando vayan a usar las | <input type="checkbox"/> |



GOBERNACIÓN DE
SANTANDER

| | |
|--|--------------------------|
| muestras en cualquier proyecto. | |
| ❖ Solo quiere que le informen de los proyectos en los que usen las muestras, pero no necesita que le pidan autorización previa para hacerlo. | <input type="checkbox"/> |
| ❖ No quiere que le informen de los proyectos a realizar en los que se usen las muestras que autorizó guardar. | <input type="checkbox"/> |

La Resolución 008430/93 del Ministerio de Salud Nacional exige escribir el nombre del paciente o su representante legal, su firma o huella digital, su identificación personal. Requiere también la firma de dos testigos con su nombre dirección y fecha de la firma, y que indique su parentesco con el niño(a).

Una vez leído este consentimiento informado, comprendido lo anterior y una vez que se le aclararon todas las preguntas que surgieron con respecto a la participación del niño(a) en la investigación, usted acepta voluntariamente que el niño(a) que representa participe en la investigación titulada: **Prevalencia de virus respiratorios en población menor de 5 años con Infección Respiratoria Aguda en el área metropolitana de Bucaramanga, en la provincia comunera y en la provincia de García Rovira en el Departamento de Santander**

Nombre del paciente: _____

Representante legal del niño o niña:

Nombre del Representante legal: _____

Firma: _____

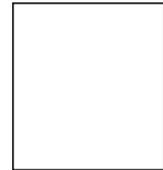
Cedula No: _____ de: _____

Municipio donde reside: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

Huella índice derecho



Testigo 1:

Nombre: _____

Firma: _____

Cedula No: _____ de: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

Testigo 2:

Nombre: _____

Firma: _____

Cedula No: _____ de: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

Investigador que brinda el consentimiento

Nombre: _____

Firma: _____

Teléfono: _____

Fecha ____ / ____ / ____
d d m m a a