

Caracterización molecular de virus respiratorios en población pediátrica del Hospital Albina Patiño en Cochabamba, Bolivia

Molecular characterisation of respiratory viruses among hospitalised children at Albina Patiño Hospital in Cochabamba, Bolivia

Rudy Parrado^{1,2}, Nattaly Grecia Torrico Villarroel²

Resumen

Las infecciones respiratorias agudas son enfermedades frecuentes en todo el mundo, la mayoría producidas por virus. La población más afectada son niños menores de cinco años, quienes tienen mayor riesgo de padecer enfermedades respiratorias graves asociadas a mortalidad. En Cochabamba no existía información publicada sobre circulación de virus respiratorios antes de la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19. **Objetivos:** detectar y caracterizar virus respiratorios en pacientes pediátricos internados con infecciones respiratorias en el Hospital Pediátrico "Albina Patiño". **Métodos:** el período de estudio fue entre septiembre de 2017 y agosto de 2018, habiéndose incluido una población de 202 pacientes menores de cinco años. Se utilizó la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR) multiplex para detectar y caracterizar los virus respiratorios relacionados con infección respiratoria. **Resultados:** El 61,4% de las muestras analizadas dieron positivo a virus respiratorios. Los resultados incluyeron: Adenovirus 1,5 %, Metapneumovirus 3,5 %, Influenza virus 8 %, Parainfluenza virus 9,9 % y VSR 35,7 %. El virus más común responsable de las infecciones respiratorias fue el VSR. El grupo de niños infectados más afectado son los menores de dos años. Las infecciones virales alcanzaron el rango epidémico completo entre mayo y julio de 2018. **Conclusiones:** Se logró detectar y caracterizar virus respiratorios en pacientes pediátricos, se evidencia un patrón de circulación de estos virus respiratorios específico para cada población, incluso antes de la circulación de SARS-CoV-2. Es necesario tener en cuenta que los países vecinos con condiciones similares de climatología pueden tener un patrón de circulación diferente.

Keywords: infecciones por adenovirus, metapneumovirus, pediatría, virus de la influenza, virus sincitial respiratorio

Abstract

Acute respiratory infections are common diseases worldwide, mostly caused by viruses. The most affected population is children under five years of age, who have a higher risk of severe respiratory diseases associated with mortality. In Cochabamba, there was no published information about on respiratory virus circulation prior to the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic. **Objectives:** to detect and characterize respiratory viruses in pediatric patients hospitalized with respiratory infections at the "Albina Patiño" Pediatric Hospital. **Methods:** the study period was between September 2017 and August 2018, having included a population of 202 patients under five years of age. Multiplex real-time polymerase chain reaction (qPCR) was used to detect and characterize respiratory viruses associated with respiratory infection. **Results:** 61,4% of the analyzed samples showed a positive result of respiratory virus. The results included: Adenovirus 1,5 %, Metapneumovirus 3,5 %, Influenza virus 8 %, Parainfluenza virus 9,9 % and RSV 35,7 %. The most common virus responsible for producing respiratory infections was RSV. The most affected group of infected children is those under two years old. The viral infections reached the full epidemic range between May and July 2018. **Conclusions:** it was possible to detect and characterize respiratory viruses in pediatric patients, showing a specific circulation pattern of these respiratory viruses for each population, even before the circulation of SARS-CoV-2. It is necessary to take into account that neighboring countries with similar climatological conditions may have a different circulation pattern.

Keywords: adenovirus infections, metapneumovirus, pediatrics, influenza virus, respiratory syncytial virus

Recibido el

31 de enero de 2024

Aceptado

20 de noviembre de 2024

¹Instituto de Investigaciones Biomédicas e Investigación Social (IIBISMED), Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón. Cochabamba, Bolivia.

<https://orcid.org/0000-0002-2736-802X>

²Facultad de Cs. Farmacéuticas y Bioquímicas, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia.

<https://orcid.org/0000-0001-5398-8639>

nattalytorrico@gmail.com

*Correspondencia:

Rudy Parrado

Correo electrónico:

rupava@gmail.com

DOI:

<https://doi.org/10.47993/gmb.v47i2.820>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó que 5,6 millones de niños murieron antes de cumplir los 5 años en 2016 en el mundo, estableciendo la neumonía como una de las principales causas de muerte (15%)^{1,2}. Los virus son responsables del 80% de las enfermedades respiratorias y se considera la principal causa de muerte en niños menores de cinco años en todo el mundo, especialmente en países en vías de desarrollo^{2,3}. Antes de la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19, los agentes etiológicos responsables de estas infecciones respiratorias incluían el virus sincitial respiratorio (VSR), el virus de la gripe (FLU), el virus de la parainfluenza (PIV), Adenovirus (ADV), Metapneumovirus (MPV), Enterovirus (EV),

Coronavirus humano (CoV), Rinovirus (RV) y Bocavirus humano (HBoV)^{1,2}.

Las manifestaciones clínicas de las infecciones respiratorias de origen viral son inespecíficas, aun cuando cada agente viral presente diferente afinidad por el tracto respiratorio superior o inferior es necesario realizar pruebas moleculares a partir de muestras nasofaríngeas para establecer la etiología⁴, representando un problema a la hora de diagnosticar y elegir un tratamiento, considerando que las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes como rinorrea, tos, disnea, taquipnea, fiebre, malestar, cefalea, anorexia y mialgias pueden ser similares en las infecciones respiratorias de origen viral y bacteriano⁵. Existen situaciones como en la neumonía bacteriana donde se puede encontrar la presencia de fiebre alta >39 °C sostenida por varios días, compromiso del estado general, quejido respiratorio, aleteo nasal, dolor torácico que podrían diferenciarse de los hechos semiológicos sugerentes de sobreinfección bacteriana en una infección viral, donde podría aparecer fiebre en un paciente que cursaba afebril en las primeras 72 horas, existiendo mayor decaimiento, incremento de tos, disnea y aparición de signos de consolidación pulmonar en auscultación⁶. Sin embargo la experiencia clínica en algunos casos podría no ser suficiente para establecer de forma acertada con el agente etiológico de la infección debido a que más de un agente viral y/o bacteriano podría estar implicado. Este factor deriva en el uso ineficiente de antibióticos ante la probabilidad de una sobreinfección bacteriana⁷, aumentando el costo del tratamiento y la duración del tiempo de hospitalización. Asimismo, repercute en la tasa de morbilidad, y no en las complicaciones asociadas a la infección.

El VRS ha sido identificado como la principal causa epidémica de infección respiratoria de vías bajas en Pediatría^{8,9}. Así, a nivel mundial es la primera causa de bronquiolitis y neumonía; se estima que alcanzará más de 30 millones de nuevos casos de infección del tracto inferior en niños menores de 5 años. Esto representa entre 3 y 4 millones de hospitalizaciones, de las que 199 000 niños podrían encontrar la muerte. Estos datos corresponden principalmente a países en vías de desarrollo^{8,10}. Otro grupo afectado fue el de los lactantes menores de seis meses; las estadísticas indican 1,4 millones de hospitalizaciones y 27 300 muertes debidas a infecciones respiratorias de las vías bajas causadas por el VRS¹¹.

Los PIV son una de las principales causas etiológicas de las infecciones respiratorias agudas en la infancia^{10,12}. Además, los PIV pueden ser responsables del 2% al 7% de los ingresos hospitalarios debidos a infecciones respiratorias en niños menores de 5 años¹⁰. La infección por FLU puede evolucionar a una neumonía, seguida de un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que acaba provocando la muerte¹³. Cada año, los brotes de Gripe estacional afectan de un 5% a un 15% en todo el mundo, alcanzando aproximadamente 500 000 muertes anuales^{13,14}. Las infecciones derivadas de ADV representan alrededor del 5% al 10% de las infecciones del tracto inferior, como bronquiolitis y neumonía. Son la segunda causa de infecciones respiratorias en niños hospitalizados en Asia^{15,16}. El MPV es un nuevo patógeno humano descubierto en 2001¹⁷ y se ha convertido en una importante causa de infecciones respiratorias virales del tracto inferior y superior en niños^{18,19}, incluyendo laringitis, bronquiolitis, síndrome bronquial obstructivo y neumonía¹⁸. No obstante, se ha detectado MPV en el 4% al 16% de todos los pacientes con infecciones respiratorias agudas²⁰. En los cuadros clínicos de bronquiolitis, el enterovirus afecta sobre todo a los niños menores de 5 años²¹.

En Bolivia se observó una persistente tendencia al aumento de los casos de infecciones respiratorias agudas (IRA), principalmente en grupos vulnerables como los menores de cinco años. Antes de la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19, no existía información sobre la circulación de virus respiratorios en Cochabamba, debido principalmente a limitaciones en los métodos y técnicas disponibles para confirmar el diagnóstico en ese momento. Por otro lado, la falta de estudios epidemiológicos limitaba el conocimiento del patrón de circulación y comportamiento de los virus respiratorios dentro de la población pediátrica de niños hospitalizados. En consecuencia, el objetivo de este estudio fue detectar y caracterizar la circulación de virus respiratorios en pacientes hospitalizados en el Hospital Albina Patiño, estudio que fue realizado en el periodo comprendido en los años 2017 y 2018, antes de la circulación del SARS-CoV-2.

Métodos y materiales

Población del estudio

Se ha utilizado un estudio descriptivo transversal. La población incluye 202 pacientes menores de cinco años, hospitalizados en el Hospital Pediátrico Albina Patiño entre septiembre de 2017 y agosto de 2018. Siguiendo un protocolo de evaluación estandarizado, los niños observados presentaron manifestaciones clínicas compatibles con una infección respiratoria.

Excluimos a los pacientes mayores de cinco años, a los que habían recibido un tratamiento antiviral durante el último mes y a los que habían llegado a Bolivia procedentes de otros países en los últimos diez días o menos, previo a la toma de la muestra.

El Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Simón, aprobó la investigación y se obtuvo la aprobación del consentimiento informado de padres o tutores.

Definición del caso

Se utilizó el protocolo de hospitalización del servicio médico de pediatría del Hospital Albina Patiño:

Bronquiolitis: Edad inferior a dos años, primer episodio de sibilancias, con alguno de los siguientes criterios de ingreso: Frecuencia respiratoria >60 rpm, distrés moderado y episodios de apnea antes de las 48 horas de evolución, signos de hipoxia, rechazo de la bebida, visitas frecuentes al servicio de urgencias; niños de alto riesgo: prematuros, cardiopatías y antecedentes de apnea. También se consideraron entornos sociales desfavorables (zonas rurales, escasas posibilidades higiénicas y familias problemáticas); niños menores de tres meses: malformaciones congénitas cardíacas, enfermedades inmunológicas.

Neumonía: Cuadro de taquipnea y tos, con algunos de los siguientes criterios de admisión: sospecha clínica de sepsis o deshidratación, dificultades respiratorias e insuficiencia respiratoria, signos de gravedad (inestabilidad hemodinámica, inconsciencia, convulsiones), enfermedades subyacentes, desnutrición, enfermedad pulmonar crónica, fibrosis quística, alteraciones inmunológicas, síndrome de Down. Los criterios menores fueron: edad inferior a un año, intolerancia al tratamiento oral, falta de respuesta al tratamiento en las primeras 48 horas y problemas sociales (incumplimiento del tratamiento).

Laringitis: Inflamación de la laringe causada por infección de las cuerdas vocales, la mayoría producida por infecciones víricas; clínicamente se caracteriza por tos, disfonía, estridor y disfagia leve y necesidad de ingreso hospitalario.

Muestras biológicas

Como parte del equipo de investigación, el personal médico se encargó de la toma de muestras mediante aspiración nasofaríngea según los protocolos establecidos y estandarizados. Previamente al proceso de toma de muestras, el personal médico explicó a los padres y/o tutores el propósito del estudio para obtener el consentimiento informado. A continuación, las muestras se depositaron en un medio de transporte viral (BD Universal Viral Transport, Ref 220221). Éstas se codificaron y conservaron entre 2 y 8°C en el laboratorio. En las siguientes 24 horas, se llevó al laboratorio de Biología Molecular del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBISMED) de la Universidad Mayor de San Simón de Cochabamba. Las muestras fueron registradas, homogeneizadas y divididas en alícuotas de 3 partes; una de ellas se utilizó para extraer y amplificar los ácidos nucleicos. Las otras dos se conservaron a una temperatura de -70°C.

Posteriormente, se recogieron los datos clínicos del paciente. Las variables analizadas fueron las infecciones víricas, el virus respiratorio identificado, sexo, edad, la semana epidemiológica, las manifestaciones clínicas, el tratamiento antibiótico, la vacuna contra el virus de la gripe, las necesidades de oxígeno suplementario y el tiempo de hospitalización.

Extracción de ácidos nucleicos

Siguiendo las instrucciones del fabricante, realizamos la extracción de ácidos nucleicos utilizando para este procedimiento el kit comercial GeneAll RibospinVRD (Ref. 302-150). Se utilizaron 290 µl de la muestra. A continuación, se añadieron 10 µl de control interno de extracción proporcionado por la firma Seegene (Allplex respiratory panel Ref. RP9801Y y RP9802Y). A continuación, se realizó la elución de los ácidos nucleicos con 50 µl de tampón de elución.

Amplificación de ácidos nucleicos mediante PCR en tiempo real

La detección de los virus respiratorios se realizó mediante qPCR multiplex en tiempo real, kit comercial de la firma

Tabla 1. Características de la población pediátrica e infección viral de septiembre de 2017 a agosto de 2018. (Fuente: Base de datos de la investigación)

	Total (n=202)	Infección vírica (n=124) (%)
Edad meses (Media ± DE)	17,6 ± 1,2	
Hombres, total (%)	112 (55,4)	72 (58)
Características de la infección		
• Infección única		118/124 (95,2%)
• Infección mixta		6/124 (4,8%)
Edad por grupos (%)		
• Menos de 6 meses	41 (20,3)	24/41 (58,5)
• 6m a 1 año	45 (22,3)	29/45 (64,4)
• De 1 a 2 años	43 (21,3)	31/43 (72,1)
• De 2 a 3 años	26 (12,9)	21/26 (79,2)
• De 3 a 4 años	17 (8,4)	10/17 (56,3)
• 4 a 5 años	24 (11,9)	9/24 (25,0)

DE, desviación estándar,
(Fuente: Base de datos de la investigación)

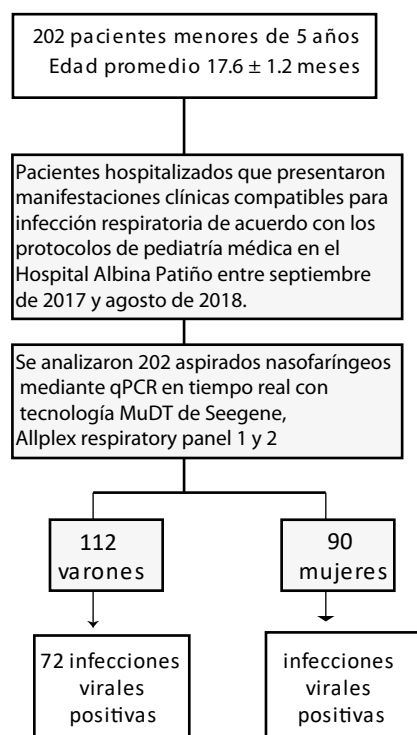


Figura 1. Población pediátrica incluida en el estudio.

Table 2. Frecuencia de virus respiratorios detectados en la población pediátrica. (Fuente: Base de datos de la investigación)

Virus respiratorio	N	%
Infección única		
Virus respiratorio sincitial B	66	32,7
Virus de la parainfluenza tipo 1	12	5,9
Gripe A H1 Pdm09	9	4,5
Gripe B	7	3,5
Metapneumovirus	7	3,5
Virus de la parainfluenza tipo 3	6	3,0
VSR A	6	3,0
Adenovirus	3	1,5
Virus de la parainfluenza tipo 2	1	0,5
Virus de la parainfluenza tipo 4	1	0,5
Co-infecciones		
VSR B + Adenovirus	2	1,0
VSR B + Parainfluenza-3	1	0,5
RSV B + Gripe A H1 Pdm09	1	0,5
Gripe B + Adenovirus	1	0,5
Gripe B + Gripe A H1 Pdm09	1	0,5
Total	124	100

Fuente: base de datos de la investigación

Seegene; Allplex respiratory panel 1 y 2 (Ref. RP9801Y y RP9802Y); en un sistema de PCR en tiempo real Bio-Rad CFX96. Los virus analizados fueron: Influenza virus (FLU) tipo A y B; Influenza A- H1, Influenza A-H1 pdm09, Influenza A-H3; RSV (RSV), tipo A y B; Parainfluenza virus (PIV 1-4); Adenovirus (ADV); Metapneumovirus (MPV) y Enterovirus (EV). La reacción se realizó en una mezcla de volumen maestro de 25 μ l que contenía 8 μ l de la muestra, siguiendo el perfil térmico establecido por el fabricante: transcripción inversa a 50°C durante 20 minutos y una desnaturalización inicial a 95°C durante 15 minutos, seguida de 45 ciclos de desnaturalización (95°C durante 10 segundos), alineación (60°C durante 1 minuto) y elongación (72°C durante 10 segundos). Todos los procedimientos se realizaron siguiendo las instrucciones del fabricante.

Análisis estadístico

Los datos epidemiológicos se almacenaron en una base de datos creada en Microsoft (MS) Office Access 2003. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 24.0. Las proporciones y distribuciones se compararon mediante el test exacto de Fisher; los valores continuos se analizaron mediante la prueba de t de Student o ANOVA en caso necesario. La significación estadística se evaluó mediante test 2-tailed; los valores p inferiores a 0,05 se consideran significativos (valor p <0,05). Se realizaron análisis de regresión logística binaria univariante y multivariante, según procediera, para examinar la asociación entre los factores de riesgo y el resultado primario del estudio, la infección de las vías respiratorias como resultado binario, se calcularon las odds ratios (OR) ajustadas y los intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se consideraron las

Figura 2. Distribución mensual de infecciones respiratorias víricas en pacientes pediátricos hospitalizados.

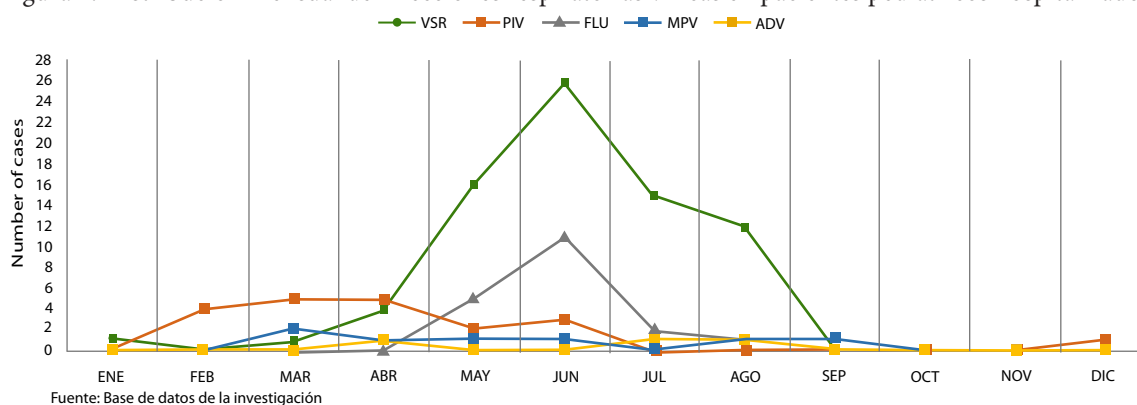


Tabla 3. Infección vírica por grupos de edad

Grupo de edad	Tipo de infección vírica	N	%	Valor P
Menores de 6 meses	Negativo	17	41,5	<0,001
	RSV	22	53,7	
	Adenovirus	1	2,4	
	Virus de la parainfluenza	1	2,4	
	Total	41	100,0	
De 6 a 12 meses	Negativo	16	35,6	<0,001
	RSV	17	37,8	
	Virus de la parainfluenza	6	13,3	
	Gripe B	1	2,2	
	Adenovirus	2	4,4	
	Gripe A H1 Pdm09	2	4,4	
	Metapneumovirus	1	2,2	
	Total	43	100,0	
De 13 a 24 meses	Negativo	12	27,9	<0,001
	RSV	17	39,5	
	Virus de la parainfluenza	7	16,3	
	Metapneumovirus	4	9,3	
	Gripe A H1 Pdm09	3	7,0	
	Total	43	100,0	
De 25 a 36 meses	Negativo	5	19,2	<0,001
	RSV	11	42,3	
	Virus de la parainfluenza	5	19,2	
	Gripe A H1 Pdm09	3	11,5	
	Gripe B	2	7,7	
	Total	26	100,0	
37 a 48 meses	Negativo	7	41,2	0,001
	RSV	5	29,4	
	Gripe B	2	11,8	
	Metapneumovirus	2	11,8	
	Gripe A H1 Pdm09	1	5,9	
	Total	17	100,0	
De 49 a 60 meses	Negativo	15	62,5	0,046
	Gripe B	4	16,7	
	RSV	3	12,5	
	Gripe A H1 Pdm09	1	4,2	
	Virus de la parainfluenza	1	4,2	
	Total	21	100,0	

Fuente: base de datos de la investigación

variables con un posible factor de confusión para su inclusión en modelos de regresión logística multivariable y la realización de un análisis de componentes principales.

Resultados

En este estudio se incluyeron 202 pacientes pediátricos (Figura 1). La edad promedio de los participantes fue de $17,6 \pm 1,2$ meses. El 55,4% eran varones. Según la edad: 0-6 meses (41/20,3%), 6-12 meses (45/22,3%), 13-24 meses (43/21,3%), 25-36 meses (26/12,9%), 37- 48 meses (17/8,4%) y 49 a 60 meses (24/11,9%).

De los 202 pacientes mencionados, 124 (61,4%) dieron positivo en la detección de al menos un patógeno de origen vírico. La infección única se encontró en 118 (58,4%) pacientes, lo que representa el 95,2% del total de infectados; además, 6

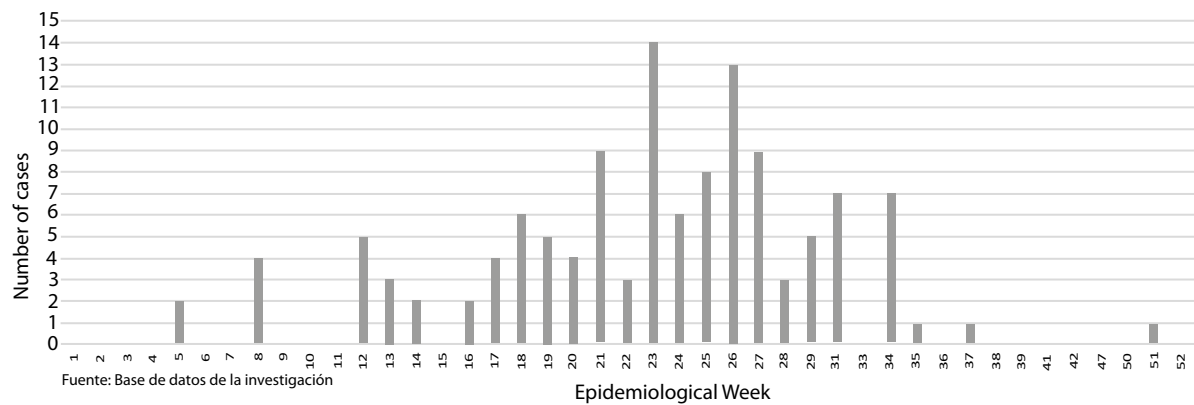


Figura 3. Distribución de los casos positivos de infección vírica en las semanas epidemiológicas

(4,8%) pacientes presentaron una infección mixta. En términos generales, los grupos en los que se detectaron las infecciones corresponden a los pacientes entre 2 y 3 años (79,2%) y a los pacientes entre 1 y 2 años (72,1%) (Tabla 1).

Detección viral y coinfección / proporción de patógenos virales respiratorios

El agente vírico más frecuente fue el VRS, con una incidencia del 35,7%; 32,7% para la infección por VRS B y 3% para el VRS A. El segundo virus más frecuente fue el PIV con un 9,9%; PIV-1 con un 5,9%, PIV-3 con un 3%, PIV-4 con un 0,5% y PIV-2 con un 0,5%, FLU con un 8%; FLU-A, tipo H1 Pdm09 con un 4,5% y FLU-B con un 3,5%, MPV con un 3,5% y ADV con un 1,5%; asimismo, no se encontraron casos positivos para Enterovirus (Tabla 2).

El VSR estuvo presente en una edad promedio de $14,6 \pm 1,6$ meses, la PIV de $18,5 \pm 3,6$ meses, la FLU de $28 \pm 3,9$ meses, la VPM de $21 \pm 4,3$ meses y la ADV de $22 \pm 10,3$ meses. El VSR fue más frecuente en todos los grupos de edad investigados, alcanzando una incidencia más significativa en los menores de seis meses (53,7%); una excepción se manifiesta en el grupo de 4 a 5 años (49 a 60 meses), en el que alcanza una frecuencia de (12,5%). El virus Influenza (16,7%) fue el más frecuente

Tabla 4. Relación entre variables clínicas e infección vírica.

Variables clínicas		Infección viral (Sí/No, %)	OR	IC 95%
Sexo	Mujer	52/90 (57,8)	1,00	
	Hombre	72/112 (64,3)	1,31	(0,70-2,32)
Edad	Menos de 6 meses	24/41 (58,5%)	1,00	
	de 6 meses a 1 año	29/45 (64,4%)	1,33	(0,56-3,30)
	de 1 a 2 años	31/43 (72,1%)	2,04	(0,79-5,21)
	de 2 a 3 años	19/24 (79,2%)	2,89	(0,81-10,33)
	de 3 a 4 años	9/16 (56,3%)	0,86	(0,27-2,72)
	de 4 a 5 años	5/20 (25,0%)	0,77	(0,16-3,54)
Resultados clínicos	Fiebre	96/147 (65,3)	1,82	(0,94-3,76)
	Sibilancias	37/69 (53,6)	0,58	(0,32-1,06)
	Cianosis	7/14 (50,0)	1,00	(0,19-1,76)
	Oxígeno suplementario	66/107 (61,7)	0,98	(0,54-1,77)
	Anemia (Hb<9 mg/dl)	96/146 (65,8)	2,01	(1,01-4,01)
Presentación clínica	Bronquiolitis	64/92 (69,6)	1,89	(1,04-3,45)
	Bronquitis	2/3 (66,7)	1,23	(0,11-13,87)
	Neumonía	15/31 (48,4)	0,52	(0,24-1,12)
	Bronconeumonía	52/75 (69,3)	1,70	(0,92-3,15)
	Síndrome bronquial obstructivo	21/41 (51,2)	0,757	(0,28-1,14)
	Laringitis aguda	30/35 (85,7)	4,62	(1,70-12,55)

OR, odds ratio; IC95%, intervalo de confianza del 95%,

Fuente: base de datos de la investigación

Tabla 5. Análisis multivariante y características de los síntomas asociados a la infección vírica

Características clínicas		OR ajustado	IC 95%
Sexo (1=femenino)		0,44	0,18-1,09
Edad	Menos de seis meses	1,00	
	de 6 meses a 1 año	0,51	0,05-4,52
	de 1 a 2 años	0,40	0,045-3,70
	de 2 a 3 años	0,94	0,11-8,09
	de 3 a 4 años	4,06	0,47-34,76
	de 4 a 5 años	0,69	0,090-5,30
Sibilancias (1=no)		2,893	1,129-7,413
Cianosis (1=no)		4,417	0,908-21,474
Diarrea (1=no)		0,346	0,075-1,605
Dolor abdominal (1=no)		1,075	0,138-8,355
Malestar general (1=no)		2,213	0,568-8,617
Bronquitis (1=no)		1,009	0,045-22,511
Bronquiolitis (1=no)		0,591	0,191-1,835
Bronconeumonía (1=no)		0,865	0,351-2,130
Neumonía (1=no)		2,870	0,886-9,299
Broncoespasmo (1=no)		0,658	0,247-1,755
Aleteo nasal (1=no)		0,729	0,293-1,816
Laringitis (1=no)		0,21	0,06-0,82
Anemia (1=no)		0,26	0,09-0,79
Estado nutricional	Eutrófica	1,00	
	Malnutrición I	1,22	0,08-18,96
	Malnutrición II	0,72	0,04-14,09
	Malnutrición III	3,51	0,08-163,9
	Sobrepeso	0,15	0,003-7,2

Fuente: base de datos de la investigación

(Tabla 3).

Distribución temporal de los virus de las vías respiratorias/estacionalidad

La mayoría de los ingresos se produjeron en mayo (18,8%), junio (27,2%) y julio (13,4%) (figura 2), habiéndose detectado hasta un 59,4% (n=85) de los casos. En la figura 3, se observan las semanas epidemiológicas en las que se encontraron más casos positivos (n=41) desde la semana 23 a la 26. De marzo a agosto de 2018, circuló una mayor diversidad de virus respiratorios. Este periodo corresponde desde el inicio del otoño hasta el invierno.

Se identificaron más infecciones respiratorias relacionadas con el VRS entre abril y agosto (otoño e invierno) con una presencia predominante del VRS tipo B principalmente entre las semanas SE 25 a 27. En lo que respecta a la PIV, la detección se identificó entre febrero y junio (verano y otoño), predominando las infecciones asociadas a PIV-1 y PIV-3. Sin embargo, también hubo casos esporádicos de PIV-2 en la semana epidemiológica (SE) 51 y de PIV-4 en la SE 23. Los casos positivos de Influenza (FLU), se produjeron durante mayo y junio (otoño y comienzo del invierno), con un número creciente de casos positivos para la Influenza A H1Pdm09 entre las SE 21 y 26 y para la Influenza B en la SE 23. Adenovirus, infecciones simples, se encontraron durante mayo, junio y también en abril (SE 16), julio (SE 28) y agosto (SE 34). Las coinfecciones se encontraron en las SE 22 y 23 (otoño). Los casos de MPV se detectaron de marzo a septiembre, habiendo casos positivos todo el año, excepto durante las semanas epidemiológicas de primavera.

Características clínicas

De las 124 muestras positivas para el análisis de virus respiratorios, las infecciones más frecuentes fueron de pacientes varones, resultado no significativo (64,3% vs 57,8%) (OR=1,31, IC 95% 0,7-2,32). Asimismo, el análisis se realizó por grupos de edades, mostrando que el rango de edades más afectado es el de 2 a 3 años (79,2%), (OR=2,89, IC 95% 0,81-10,33). En el

caso contrario, el de 4 a 5 años mostró una asociación de menor riesgo en la serie (OR=0,77, IC 95% 0,16-3,54) (Tabla 4).

También fue posible evaluar la relación entre las infecciones víricas y una serie de parámetros clínicos estandarizados a partir del consenso con el equipo pediátrico encargado de asistir a los pacientes infectados. Como resultado de esta evaluación, se observó que no hay pruebas de una vinculación estadística significativa entre la infección vírica de los pacientes pediátricos con fiebre, sibilancias, cianosis, bronquitis, bronquiolitis, neumonía, anemia, y la necesidad de suplemento de oxígeno. La única manifestación de infección significativa fue la laringitis; este signo clínico podría asociarse principalmente a una infección vírica (OR=3,39; IC 95%: 1,22-9,43) (Tabla 4).

Al analizar las complicaciones resultantes del proceso infeccioso, ninguno de los pacientes con infección vírica 124 (61,39%) desarrolló complicaciones como fallo multiorgánico, colapso circulatorio o muerte.

Análisis multivariante

El análisis multivariante del estudio se realizó mediante la aplicación de una regresión logística binaria utilizada para evaluar los factores clínicos y su relación con la infección respiratoria vírica. Los resultados muestran una asociación estadística relevante respecto a la existencia de anemia (OR=0,26, IC 95% 0,09-0,79). También resultó significativa la laringitis aguda derivada de la infección vírica (OR=0,21; IC 95%: 0,06-0,82) (Tabla 5). Por último, la ausencia de sibilancias mostró una asociación significativa con la infección vírica (OR=2,89; IC 95%: 1,13-7,41).

Estado de vacunación

Al revisar la información general de cada paciente participante del estudio, se encontró que sólo 4.5% (n=9) de los hospitalizados tenían la vacuna contra la Influenza. De estos nueve pacientes, seis fueron hospitalizados por infección respiratoria ya que presentaron un resultado positivo de la presencia de un agente viral diferente a la Influenza. Además, cuatro de estos pacientes tenían una infección respiratoria por virus sincitial, uno de ellos por virus de la Parainfluenza tipo 2, y sólo uno presentaba una infección debida a la presencia de Metapneumovirus.

Alrededor del 65,32% de los pacientes con infección vírica confirmada (n=81) utilizaron antibióticos durante el tiempo que duró la infección respiratoria registrada en su historia clínica. Durante el periodo de hospitalización, de los 124 pacientes con infección vírica confirmada, 62 (30,7%) necesitaron oxígeno suplementario como parte de su tratamiento.

Discusión

Según la OMS, en el año 2016, 5.6 millones de niños murieron antes de cumplir los cinco años, lo que supone 15 000 muertes diarias. Entre las principales causas están la neumonía y otras infecciones respiratorias agudas. El informe epidemiológico publicado por el Ministerio de Salud en Bolivia reportó 2 896 875 casos confirmados de infecciones respiratorias en 2015, 2 952 498 casos confirmados en 2016 y 3 555 165 en 2017, existe una clara tendencia creciente en los casos positivos de infecciones respiratorias²². En este estudio, se consideraron niños hospitalizados por infección respiratoria, se evidenció la presencia de al menos un agente infeccioso respiratorio como parte del 61,4% (n=124) de las muestras analizadas. Una proporción más significativa que la reportada en La Paz, Bolivia, en pacientes pediátricos hospitalizados por bronquiolitis, qué fue de sólo 16%²³ y de 10,84% relacionada con neumonía en menores de diez años²⁴. En Cochabamba, del 2009 al 2014, el 21% de los casos positivos se debieron al virus Influenza A H1N1²⁵.

Este estudio es el primero realizado en Cochabamba utilizando técnicas de biología molecular para detectar y caracterizar los virus respiratorios asociados a una infección respiratoria en una población pediátrica hospitalizada.

Respecto a los virus respiratorios identificados, el VSR es el más frecuentemente, con un 35,7%, seguido del PIV, FLU, MPV y ADV. Así mismo, en México, en un estudio multicéntrico realizado en niños menores de cinco años con neumonía, los resultados mostraron al VSR con un 23,7% como el principal virus detectado, seguido del Rinovirus, MPV, PIV y FLU[26]. En Argentina, un estudio similar en niños con alta y baja IRA reportó al Rinovirus con un 38%, VSR con 28%, MPV, PIV, FLU, ADV, detectándose el VSR como más frecuente en pacientes hospitalizados²⁷. En Colombia, en niños menores de cinco años que asistieron a salas de urgencias de 2012 a 2013, el VSR fue 29,6%, seguido por el PIV en 23,1% y el Rinovirus en 13%²⁸.

Respecto a la coinfección viral, en este estudio, se detectó una coinfección viral doble en una proporción del 3%, menor a la reportada en otros estudios. En México 22,1%²⁶, en Argentina 22% de coinfecciones dobles más 3% de coinfecciones triples²⁹ y en Chile 37%¹². Las coinfecciones se presentan más en niños hospitalizados³⁰. Existe un riesgo significativamente mayor de muerte en los niños menores de 5 años que contraen una doble infección³¹. Las coinfecciones detectadas en este estudio fueron el VSR con el ADV, el PIV-3 y la FLU A H1 Pm09. También se observó que la coinfección del VSR con otros virus respiratorios podría aumentar considerablemente la enfermedad en los niños¹⁰. Las coinfecciones entre VSR y MPV son frecuentes, y empeoran el pronóstico y la morbilidad por bronquiolitis infantil^{32,33}. Sin embargo, en este estudio no se observó ninguna coinfección de este tipo.

En Chile, en lactantes menores de dos años hospitalizados por infección aguda de vías respiratorias bajas, se encontró una mayor incidencia de VSR A³⁴. que contrasta con los resultados obtenidos en Cochabamba, donde hay una presencia

notoria del VSR B con un 32,7% frente a un 3% de VSR A. Los resultados son similares a los de Colombia, donde también hubo una presencia notoria de VSR B y, en algunos casos, infecciones simultáneas por ambos VSR³. De ambos VSR, el tipo VSR A es el que representa mayor probabilidad de muerte y gravedad de la enfermedad^{35,36}.

El segundo virus respiratorio más frecuente en este estudio fue el PIV, una causa importante de morbilidad en pacientes pediátricos³⁷. En este grupo, el PIV-1 fue el principal tipo detectado con un 5,9%, seguido del PIV-3 con un 3%, el PIV-4 con un 0,5% y el PIV-2 con un 0,5%, principalmente relacionados con laringitis aguda, neumonía y bronquiolitis. No obstante, en Brasil, la PIV-3 se registró como el tipo más común, seguida de la PIV-2 y la PIV-1³⁷. Por otra parte, en China, el tipo más común es el PIV-3, seguido del PIV-4, el PIV-1 y el PIV-2 en niños hospitalizados por infecciones respiratorias agudas bajas³⁸.

El virus de la Influenza FLU puede generar situaciones epidémicas severas y expansiones globales ampliamente distribuidas; las pandemias que ocurren a intervalos irregulares impredecibles tienen un aumento significativo de la mortalidad directamente relacionada con el patógeno, que puede expandirse dramáticamente. En Chile, entre los pacientes pediátricos hospitalizados, se encontró que había más casos de Influenza A [95%] que de Influenza B (5%)³⁹ lo que contrasta con nuestros resultados donde no se encontró una diferencia marcada en los casos de Influenza A (4,5%) e Influenza B (3,5%). Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) reportaron como subtipos de Influenza A aquellos que se presentan en la población humana y son conocidos como A (H1N1) y A (H3N2). Asimismo, se conoció que el A(H1N1), causante de las pandemias de 2009, sustituyó al H1N1 que existía previamente en el ser humano. Entre la población hospitalizada estudiada, el único subtipo de Gripe A era el H1Pdm09. Sin embargo, el virus de la gripe muta continuamente y aparece con nuevos tipos. En 2013, la gripe A (H7N9)⁴⁰ fue la principal infección en China. En Brasil, hubo casos de gripe A (H1N2)⁴¹. Por estas razones, es crucial que pueda haber una vigilancia epidemiológica permanente de este virus para prevenir futuras pandemias.

En cuanto a la circulación de virus respiratorios durante el año, se encontró que hubo infecciones respiratorias principalmente por el VSR en otoño e invierno. Esto coincide con el patrón de circulación reportado en México, cuyas características climáticas son similares a las de Bolivia²⁶. PIV se detectó en verano y otoño; asimismo, otros estudios encontraron casos positivos durante todo el año^{26,42}. En cuanto a la circulación del virus de la Influenza FLU, se encuentra en invierno y primavera²⁶. Sin embargo, nosotros encontramos Influenza en otoño y principios de invierno. ADV se ha reportado durante todo el año^{26,42}, pero nosotros encontramos casos en otoño e invierno. La identificación del MPV en niños hospitalizados por infecciones respiratorias agudas en Chile y Argentina se presentó principalmente en primavera⁴³. Eso contrasta con los resultados de este estudio, en el que encontramos la circulación de ese virus todo el año, excepto en las semanas epidemiológicas de primavera.

El VSR está presente principalmente en niños menores de un año, lo que coincide con reportes anteriores en niños noruegos⁴⁴. PIV en niños menores de dos años, este dato también coincide con otros estudios anteriores en los que, además, se informaba de que el PIV-3 era el más frecuente en niños de entre 6 y 11 meses, y el PIV-1 en niños de entre 1 y 2 años³⁷. Así como el virus de la gripe FLU en niños menores de 5 años⁴⁵.

En esta investigación, se identificaron casos positivos de gripe en los diferentes grupos de pacientes; sin embargo, otros estudios informaron que las principales poblaciones afectadas eran los niños menores de 12 meses³⁹ y los niños mayores de 48 meses⁴⁶. Por otro lado, en un estudio realizado en China, los ADV fueron responsables de infecciones respiratorias agudas en niños hospitalizados entre 3 y 4 años de edad, siendo el grupo más afectado⁴⁷. Sin embargo, nosotros los encontramos en todos los grupos de edad de pacientes pediátricos. El MPV es un virus emergente en todo el mundo. Actualmente, representa una causa de una proporción significativa de infecciones respiratorias agudas bajas en niños hospitalizados a escala mundial. Se asocia a ser crítico en niños menores de dos años⁴⁴.

En cuanto a las manifestaciones clínicas presentadas, las que fueron factores comunes en el grupo investigado fueron: dificultad para respirar (93,7%), tos (91,3%), fiebre (78,1%) y taquipnea (68,3%). Información similar se encontró en pacientes de Argentina²⁷. Sin embargo, en otros estudios similares se informó que no había diferencias significativas en las características clínicas debidas a las infecciones respiratorias por diferentes agentes virales, ni en las infecciones únicas ni en las coinfecciones³⁷.

Sólo el 4,5% de la población pediátrica hospitalizada estaba vacunada contra el virus de la gripe. Los CDC recomiendan que toda persona mayor de seis meses reciba la vacuna contra la gripe cada año. En Bolivia existen campañas de inmunización contra la Influenza estacional para sectores vulnerables de la población. Sin embargo, los resultados muestran una baja cobertura de la vacuna en la población pediátrica hospitalizada dentro del grupo estudiado. El Ministerio de Salud de Bolivia confirma que la vacuna ayuda a combatir la Influenza AH3N2, AH1N1 y la Influenza B⁴⁸. La vacuna contra la Influenza

estuvo disponible para Bolivia en 2010. Se aplica a la población vulnerable, incluyendo niños entre 6 y 23 meses de edad, adultos mayores (>60 años), mujeres embarazadas y personas con enfermedades crónicas⁴⁹.

La bronquiolitis es la causa más frecuente de hospitalización bajo cuidados moderados e intensivos en niños menores de dos años en los meses correspondientes al invierno[50]. Aunque se trate de una enfermedad etiológica, principalmente debida al VSR, la prescripción de antibióticos para el tratamiento es una práctica común en las personas⁷. Es posible que, para hacer frente a la gravedad de la enfermedad, se sospeche que se trata de una infección bacteriana, por lo que se prescriben antibióticos⁵¹. Desafortunadamente, la resistencia a los antibióticos es actualmente una de las amenazas más peligrosas para la salud pública en todo el mundo⁵². Al mismo tiempo, es fundamental mencionar que los antibióticos suponen un gasto innecesario durante el periodo de hospitalización cuando no existe evidencia suficiente para su uso. Es importante recordar que este estudio analizó la situación entre 2017 y 2018 en Cochabamba, años antes de la circulación del SARS-CoV-2/ COVID-19, que también es un virus respiratorio que infecta a niños y población en general a nivel mundial, así también en Bolivia, como se ha reportado, especialmente antes de la disponibilidad de vacunas⁵³⁻⁵⁵. Entonces, esto también debe ser considerado en el diagnóstico diferencial.

Las principales limitaciones a las que se enfrentó el estudio fueron la representatividad de la muestra. Involucramos una población con capacidad económica media o alta, lo que excluye de nuestro análisis a niños de estratos socioeconómicos bajos, mencionando también que tenemos poca representación de infecciones respiratorias severas con SDRA, obstrucción bronquial severa o mortalidad relacionada a infecciones; A pesar de esto, nuestro estudio es el que mejor describe la distribución de infecciones respiratorias virales en niños hospitalizados en Bolivia.

Concluimos que, entre la población pediátrica hospitalizada en Cochabamba, Bolivia, encontramos: 2 tipos de VSR, cuatro serotipos de PIV, el subtipo Influenza A H1 de la pandemia del 2009, Influenza B, ADV y MPV. Además, el principal agente viral fue el VRS que afectó a niños menores de dos años, de forma epidémica principalmente entre mayo y junio. Por lo tanto, la vigilancia epidemiológica de la circulación de virus respiratorios en la población pediátrica es relevante para apoyar el uso racional de antibióticos por infecciones respiratorias en el país, por lo que recomendamos pueda formar parte del diagnóstico de rutina en infecciones respiratorias graves, la realización de paneles moleculares de agentes respiratorios para brindar certeza en la toma de decisiones terapéuticas, principalmente en aquellos pacientes con cuadros clínicos severos.

Después de la experiencia de la pandemia de COVID-19, hay que reconocer que las infecciones respiratorias virales seguirán siendo objeto de estudios. Esta investigación previa al inicio de la pandemia de COVID-19 es la evidencia de la circulación de otros virus respiratorios diferentes al SARS-CoV-2 en Cochabamba, Bolivia.

Agradecimiento

Nosotros expresamos nuestros agradecimientos a todos los pacientes que participaron en este estudio y al personal de salud del Hospital Albina Patiño que contribuyeron al éxito de su realización, principalmente a la Dra. Mariela Veizaga, Dr. Henry Pardo y Lic. Moraima. Asimismo, al personal de salud e investigadores que colaboraron en este proyecto: Dr. Jorge Aviles, Dr. Raul Copana, Dr. Daniel Illanes, Dra. Nair Montaña y Dra. Lineth Garcia. Además, este trabajo contó con el apoyo financiero de la cooperación ASDI (Agencia Sueca de Cooperación Internacional para el Desarrollo), en coordinación con la DICyT (Dirección de Investigación Científica y Tecnológica) de la Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba Bolivia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Mezarina Esquivel HA, Rojas Medina AR, Bada Mancilla CA, Castañeda Campozano RE, Carhuancho Aguilar JR. Características clínicas y epidemiológicas de la infección respiratoria aguda grave por virus respiratorio sincitial en menores de 5 años. *Horiz Med (Barcelona)* [Internet]. 2016;16(3):6-11. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2016000300002&lang=pt
2. Ávila Adarme LV, Castellanos JE. Diagnóstico virológico de la infección por virus respiratorio sincitial. *Rev Salud Bosque* [Internet]. 2015 [citado 2021 Jul 13];3(1):23. Disponible en: http://www.uelbosque.edu.co/sites/default/files/publicaciones/revistas/revista_salud_bosque/volumen3_numero1/articulo-3-vol3_num1.pdf <https://doi.org/10.18270/rsb.v3i1.48>
3. Sánchez M, Bedoya C, Márquez P, Espinosa M, Caicedo I, Ortiz A. Detección y tipificación del virus sincitial respiratorio en menores de dos años con infección respiratoria aguda. *Cent Biotecnol* [Internet]. 2018;6(1). Disponible en: <http://revistas.unl.edu.ec/index.php/biotecnologia/article/view/332/300>
4. Clark CM, Guerrero Plata A. Respiratory Syncytial Virus Vaccine Approaches: a Current Overview. *Informes de Curr Clin Microbiol* [Internet]. 2017; 4:202-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30009126%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6040676> <https://doi.org/10.1007/s40588-017-0074-6>

5. Hibino A, Saito R, Taniguchi K, Zaraket H, Shobugawa Y, Matsui T, et al. Molecular epidemiology of human respiratory syncytial virus among children in Japan during three seasons and hospitalisation risk of genotype ON1. *PLoS One* [Internet]. 2018 Jan 1 [citado 2021 Jul 13];13(1):e0192085. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0192085>
6. Van der Gucht W, Leemans A, Schryver M De, Heykers A, Caljon G, Maes L, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) entry is inhibited by serine protease inhibitor AEBF when present during an early stage of infection. *Virol J* [Internet]. 2017 Aug 17 [citado 2021 Jul 13];14(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0824-3>
7. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modeling study. *Lancet* [Internet]. 2017 Sep 2 [citado 2021 Jul 13];390(10098):946-58. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30938-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30938-8)
8. Thomazelli LM, Oliveira DBL d., Durigon GS, Whitaker B, Kamili S, Berezin EN, et al. Human parainfluenza virus surveillance in pediatric patients with lower respiratory tract infections: Una visión especial de la parainfluenza tipo 4. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2018;94(5):554-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.07.017>
9. Vega Sánchez J, Bravo Madriral J. Influenza estacional y la baja efectividad de las vacunas contra estos virus. *Revista Médico-Científica la Secr Salud Jalisco* [Internet]. 2017 [citado 2021 Jul 14];4(1):57-69. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/sal_jalisco/sj-2017/sj_171_h.pdf
10. Ayora Talaver G. Patrón estacional de la influenza en México: Regiones tropicales vs. templadas. [Internet]. Vol. 29, *Rev. Biomédica*. 2018 [citado 2021 jul 14]. p. 31-2. Disponible en: <http://revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/628>
11. Wang YF, Shen FC, Wang SL, Kuo PH, Tsai HP, Liu CC, et al. Molecular epidemiology and clinical manifestations of adenovirus respiratory infections in taiwanese children. *Med (Estados Unidos)*. 2016;95(18):e3577. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003577>
12. Rosselló GAM, Bouza JME, Bouza JME. Infección viral respiratoria nosocomial. *An Sist Sanit Navar*. 2014;37(2):265-80. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272014000200010>
13. Berry M, Gamielien J, Fielding BC. Identificación de nuevos virus respiratorios en el nuevo milenio. *Viruses*. 2015;7(3):996-1019. <https://doi.org/10.3390/v7030996>
14. Romero FR, Romero RR, Mora MI, et al. Diagnóstico de Metapneumovirus humano. Revisión sistemática de la literatura. *Rev Enfer Infec Pediatr*. 2013;26.27(103):256-269.
15. Espinal DA, Hurtado IC, Arango AE, García J, Laguna Torres VA, Jaramillo S. Metaneumovirus humano en niños: Primeros casos en Colombia. *Biomedica* [Internet]. 2012 [citado 2021 Jul 14];32(2):174-8. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572012000300003 <https://doi.org/10.7705/biomedica.v32i2.644>
16. Inostroza E, Pinto R. Nuevos Virus Respiratorios En Pediatría. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2017;28(1):83-9. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864017300172> <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2017.01.005>
17. Reina J, Cabrerizo M, Aliaga F. Infecciones respiratorias agudas comunitarias por enterovirus en la población pediátrica. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2017;35(2):133-5.
18. Ministerio de Salud de Bolivia. Parte epidemiológico. Bolivia: Dirección General de servicios de salud - Unidad Epidemiológica; 2016. Año 11 N°52. [Internet]. 2016 [citado 2021 jul 14]. Disponible en: <https://www.minsalud.gob.bo/component/jdownloads/category/5-boletin-20016?Itemid=0>
19. Salas Mallea A, Yucra Sea M. Características clínico-epidemiológicas de pacientes hospitalizados por bronquiolitis Clinical and epidemiological features of bronchiolitis among hospitalized patients. *Rev bol ped*. 2005;44(3):148-52.
20. Negrón Arroyo CC, Nieto Corone I MT, Navia Ortuño L. Consideraciones clínicas y epidemiológicas de casos de neumonía en niños menores de 10 años. *Scientífica* [Internet]. 2008 [citado 2021 Jul 14];6(1):16-21. Disponible en: <http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/rsscsm/v6n1/v6n1a02.pdf>
21. Mamani Ortiz Y, Rojas Salazar EG, Melgarejo B, Vallejo E, Rocha Choque MV, Illanes Velarde D, et al. Perfil epidemiológico de la Influenza Humana A H1N1 en Cochabamba Perfil epidemiológico de la influenza AH1N1 en Bolivia Cochabamba. *Gac Médica Bolivia*. 2015;38(2):18-23.
22. Wong-Chew RM, García-León ML, Noyola DE, Perez Gonzalez LF, Gaitan Meza J, Villaseñor-Sierra A, et al. Respiratory viruses detected in Mexican children younger than 5 years old with community-acquired pneumonia: a national multicenter study. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2017;62(November 2015):32-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.06.020>
23. Vidaurreta SM, Marcone DN, Ellis A, Ekstrom Jorge, Cukier S, Videla C, et al. Infección respiratoria aguda viral en menores de 5 años: Estudio epidemiológico en dos centros de Buenos Aires, Argentina. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2011 Ago [citado 2021 Jul 17];109(4):296-304. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21829870/>
24. García-Corzo JR, Niederbacher-Velásquez J, González-Rugeles C, Rodríguez-Villamizar L, Machuca-Pérez M, Torres-Prieto A, et al. Etiología y estacionalidad de las infecciones respiratorias virales en menores de cinco años en Bucaramanga, Colombia. *Iatreia* [Internet]. 2017;30(2):107-16. Disponible en: <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/bwvqu NS> <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.v30n2a01.107>
25. Collard Borsotti MV, Moreno LB, Bujedo E, Marqués I, Mosca L, Soaje PF, et al. Prescripción de antibióticos en lactantes hospitalizados con neumonía por virus respiratorio sincicial. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2008 [citado 2021 Jul 17];106(6):515-7. Disponible en: <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/bwvqu NS> <https://doi.org/10.1590/S0325-00752008000600008>
26. Martínez P, Cordero J, Valverde C, Unanue N, Dalmazzo R, Piemonte P, et al. Co-infección viral respiratoria en niños hospitalizados por infección respiratoria aguda y su impacto en la gravedad clínica. *Rev Chil infectología* [Internet]. 2012;29(2):169-74. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182012000200008&lng=en&nrm=iso&tlng=en
27. Asner SA, Science ME, Tran D, Smieja M, Merglen A, Mertz D. Clinical disease severity of respiratory viral co-infection versus single viral infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099392>
28. Kahn JS. Epidemiología del Metapneumovirus humano. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(3):546-57. <https://doi.org/10.1128/CMR.00014-06>
29. Reina J, Ferrés F, Mena A, Figuerola J, Alcoceba E. Características clínicas y epidemiológicas de las infecciones respiratorias causadas por el metapneumovirus humano en pacientes pediátricos. *Enferm Infec Microbiol Clin* [Internet]. 2008;26(2):72-6. <https://doi.org/10.1157/13115540>
30. Palomino M. MA, Larenas A. J, Moraga A. G, Avendaño C. LF. Severidad clínica de la infección respiratoria aguda baja primaria por virus respiratorio sincicial grupos A y B. *Rev Chil pediatría* [Internet]. 2004 Oct [citado 2018 Dic 1];75:18-24. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062004000700004&lng=en&nrm=iso&tlng=en
31. Papadopoulos NG, Gourgiotis D, Javadyan A, Bossios A, Kallergi K, Psarras S, et al. ¿Influye el subtipo de virus respiratorio sincicial en la gravedad de la bronquiolitis aguda en lactantes hospitalizados? *Respir Med* [Internet]. 2004 Sep [citado 2021 Jul 17];98(9):879-82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15338801/> <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.01.009>
32. Gilca R, De Serres G, Tremblay M, Vachon ML, Leblanc E, Bergeron MG, et al. Distribution and clinical impact of human respiratory syncytial virus genotypes in hospitalised children

- over 2 winter seasons. *J Infect Dis* [Internet]. 2006 Jan 1 [citado 2021 Jul 17];193(1):54-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16323132/> <https://doi.org/10.1086/498526>
33. Tran DN, Trinh QD, Pham NTK, Vu MP, Ha MT, Nguyen TQN, et al. Clinical and epidemiological characteristics of acute respiratory virus infections in Vietnamese children. *Epidemiol Infect*. 2016;144(3):527-36. <https://doi.org/10.1017/S095026881500134X>
34. Xiao N, Guang, Duan Z, Jun, Xie Z, Ping, Zhong L, Li, Zeng S, Zhen, Huang H, et al. Human parainfluenza virus types 1-4 in hospitalised children with acute lower respiratory infections in China. *J Med Virol* [Internet]. 2016 Dic 1 [citado 2021 Jul 17];88(12):2085-91. Disponible en: <https://pmc/articles/PMC7166804/> <https://doi.org/10.1002/jmv.24580>
35. Del Piano M L, Guillen B B, Casado F MC. Comportamiento clínico-epidemiológico de la gripe en niños hospitalizados. *Rev Chil Infectología* [Internet]. 2003;20(3):159-65. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182003000300002&lng=en&nrm=iso&tlng=en <https://doi.org/10.4067/S0716-10182003000300002>
36. Huo X, Chen L, Qi X, Huang H, Dai Q, Yu H, et al. Número significativamente elevado de infecciones humanas por el virus H7N9 en Jiangsu, en el este de China, de octubre de 2016 a enero de 2017. *Eurosurveillance*. 2017;22(13):1-10. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.13.30496>
37. Organización mundial de la salud. Variante del virus de la gripe A(H1N2) - Brasil [Internet]. 2021 [citado 2021 Jul 17]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/disease-outbreak-news/item/2021-DON306>
38. Li H, Wei Q, Tan A, Wang L. Epidemiological analysis of respiratory viral etiology for influenza-like illness during 2010 in Zhuhai, China. *Virol J*. 2013;10:1-9. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-10-143>
39. Luchsinger F V, Escobar C C, Avendaño C LF. Detección de metapneumovirus humano en niños hospitalizados por infección respiratoria aguda baja en Santiago, Chile. *Rev Med Chile* [Internet]. 2005 Sep [citado 2021 Jul 17];133(9):1059-64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16311698/> <https://doi.org/10.4067/s0034-98872005000900009>
40. Moe N, Stensen IH, Krogstad S, Christensen A, Skanke LH, Risnes KR, et al. The Burden of Human Metapneumovirus and Respiratory Syncytial Virus Infections in Hospitalised Norwegian Children. *J Infect Dis*. 2017;216(1):110-6. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix262>
41. Zhang Y, Muscatello DJ, Wang Q, Zhao X, Tang Y, Li C. Hospitalizaciones por infección respiratoria aguda grave asociada a la gripe, Pekín, China, 2014-2016. 2018;24(11):2014-6. <https://doi.org/10.3201/eid2411.171410>
42. Carman KB, Çalik M, Karal Y, Işıkay S, Kocak O, Özcelik A, et al. Viral etiological causes of febrile seizures for respiratory pathogens (EFES Study). *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2018;0(0):1-7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2018.1526588> <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1526588>
43. Xie L, Zhang B, Xiao N, Zhang F, Zhao X, Liu Q, et al. Epidemiology of human adenovirus infection in children hospitalized with lower respiratory tract infections in Hunan, China. *J Med Virol* [Internet]. 2018;0-2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30286268> <http://doi.wiley.com/10.1002/jmv.25333> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30286268> <http://doi.wiley.com/10.1002/jmv.25333> <https://doi.org/10.1002/jmv.25333>
44. Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia. La Ministra de Salud convoca a la población en riesgo a vacunarse contra la influenza [Internet]. 2019 [citado 2021 jul 17]. Disponible en: <https://www.minsalud.gob.bo/3796-ministra-de-salud-convoca-a-la-poblacion-en-riesgo-a-vacunarse-contrala-influenza>
45. Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia. La vacunación contra la influenza llega al 43,5% de cobertura [Internet]. [citado 2021 Jul 17]. Disponible en: <https://www.minsalud.gob.bo/3832-vacunacion-contrala-influenza-llega-a-43-5-de-cobertura>
46. Morosini F, Dalgalarondo A, Gerolami A, Huguet A, Mele S, Prego J, et al. Estrategia de hospitalización abreviada en el síndrome bronquial obstructivo del lactante. *Arch Pediatr Urug*. 2012;83(2):103-10.
47. Spurling GK, Doust J, Del Mar CB, Eriksson L. Antibiotics for bronchiolitis in children. In: Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas [Internet]. Cochrane Database Syst Rev; 2011 [citado 2021 Jul 17]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21678346/> <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005189.pub3>
48. Victoria CM, Natalia G, Clara O, Luciana PM, Florencia R. Prescripción de antibióticos en niños con diagnóstico de bronquiolitis grave hospitalizados en dos prestadores de salud de Montevideo. *An Fac Med (Univ Repúb Urug)* [Internet]. 2017 [citado 2021 Jul 17];4(Supl 1):88-96. Disponible en: <http://www.anfamed.edu.uy/index.php/rev/article/view/296>
49. Anglés E. Uso racional de antimicrobianos y resistencia bacteriana ¿hacia dónde vamos? *Rev Medica Hered* [Internet]. 2018 [citado 2021 Jul 17];29(1):3. Disponible en: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global> <https://doi.org/10.20453/rmh.v29i1.3253>
50. Yattoo M, Hamid Z, Parry OR, Wani AH, Ul Haq A, Saxena A, Patel SK, Pathak M, Tiwari R, Malik YS, Sah R, Rabaan AA, Rodríguez Morales AJ, Dhama K. COVID-19 - Recent advancements in identifying novel vaccine candidates and current status of upcoming SARS-CoV-2 vaccines *Hum Vaccin Immunother*. 2020 Dec 1;16(12):2891-2904. doi: 10.1080/21645515.2020.1788310. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32703064; PMCID: PMC8641591.
51. Escalera-Antezana JP, Lizon-Ferrufino NF, Maldonado-Alanoca A, Alarcón-De-la-Vega G, Alvarado-Arnez LE, Balderrama-Saavedra MA, Bonilla-Aldana DK, Rodríguez-Morales AJ; LANCOVID. Características clínicas de los primeros casos y un cluster de la Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) en Bolivia importados de Italia y España. *Travel Med Infect Dis*. 2020 May-Jun; 35:101653. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101653. Epub 2020 abr 2. PMID: 32247926; PMCID: PMC7129170.
52. Escalera-Antezana JP, Lizon-Ferrufino NF, Maldonado-Alanoca A, Alarcón-De-la-Vega G, Alvarado-Arnez LE, Balderrama-Saavedra MA, Bonilla-Aldana DK, Rodríguez-Morales AJ. Factores de riesgo de mortalidad en pacientes con Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) en Bolivia: Un análisis de los primeros 107 casos confirmados. *Infez Med*. 2020 jun 1;28(2):238-242. PMID: 32487789.