

Virus respiratorios detectados a través de biología molecular en niños hospitalizados por Infección respiratoria aguda en tiempos de SARS-CoV-2/COVID-19

Isabel Ruiz-Ponce de León^{1,3,*}, Santiago Cruz², Juan Pablo Rojas^{1,2,3,4}

Resumen

Introducción: las infecciones respiratorias agudas virales se consideran una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en pediatría, El Síndrome Respiratorio Agudo Severo o Grave 2 (SARS-CoV-2), se ha convertido en un importante problema para la salud pública mundial por su alta transmisibilidad, el objetivo del estudio es describir el comportamiento de los virus respiratorios detectados por RT-PCR en niños hospitalizados por infección respiratoria aguda (IRA) en tiempos de SARS-CoV-2/COVID-19 en un centro de atención pediátrica de Cali-Colombia.

Metodología: Estudio observacional de corte transversal retrospectivo, donde se evaluaron 113 pacientes mayores de 28 días y menores de 18 años entre marzo y noviembre del 2020, hospitalizados con diagnóstico confirmado IRA y con Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo Real (RT-PCR) positiva para virus respiratorios.

Resultados: Predominio del género masculino (64.6%). en 74.3% se diagnosticó con IRA baja, los principales síntomas fueron tos en 92% y fiebre 74.3% Se identificó SARS-CoV-2 en 53%, Human Rhinovirus/Enterovirus en 27.41% y Virus Respiratorio Sincitial en 15%. El 34.5% de los pacientes requirieron unidad de cuidados intensivos y 15.9% ventilación mecánica

Conclusiones: La infección por SARS-CoV-2 fue más común en los pacientes hospitalizados tanto en salas generales como en la unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Palabras clave: Rhinovirus, Síndrome Respiratorio Agudo Grave, pediatría, Virus Sincitiales Respiratorios, niño, infecciones por Coronavirus

Respiratory viruses detected through molecular biology in children hospitalized for acute respiratory infection in times of SARS-CoV-2 / COVID-19

Abstract

Introduction: viral acute respiratory infections have been considered of the main causes of mortality and morbidity in pediatrics, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which has become an important problem for global public health for its high transmissibility. The objective of the study is to describe the behavior of respiratory viruses detected by RT-PCR in children hospitalized for acute respiratory infection (ARI) in times of SARS-CoV-2 / COVID19 in pediatric care center in Cali Colombia

Methodology: observational with a retrospective cross-sectional study. 113 patients older than 28 days and under 18 years in March to November 2020, hospitalized with a confirmed diagnosis of ARI and Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) positive for respiratory viruses.

Results: Predominance of gender male 64.6%. 74.3% with a diagnosis of low ARI, main symptoms presented were cough 92% and fever 74.3%, SARS-CoV-2 identified 53%, Human Rhinovirus / Enterovirus 27.41% and Respiratory Syncytial Virus 15%. 34.5% of the patients required an intensive care unit with mechanical ventilation requirement 15.9%

Conclusions: infection by SARS-CoV-2 was more common in hospitalized patients in both general wards as in the pediatric intensive care unit.

Key words: Rhinovirus, Severe Acute Respiratory Syndrome, pediatrics, Respiratory Syncytial Viruses, child, Coronavirus infections

1 Universidad Libre Seccional Cali- Colombia. Especialización en Pediatría
2 Fundación clínica Infantil Club Noel, Cali-Colombia, Grupo de infectología pediátrica
3 Grupo de investigación en pediatría (GRINPED) COL 0142019201305271426. Cali, Colombia
4 Universidad del Valle, Cali-Colombia. Doctorado en salud. Cali, Colombia
* Autor para correspondencia:
Correo electrónico: isaruizp201192@gmail.com
Carrera 59#1-185, Cali- Colombia 3003251606,

Recibido: 22/05/2021; Aceptado: 09/07/2021

Cómo citar este artículo: I. Ruiz-Ponce de León, et al. Virus respiratorios detectados a través de biología molecular en niños hospitalizados por Infección respiratoria aguda en tiempos de SARS-CoV-2/COVID-19. Infectio 2022; 26(1): 73-77

Introducción

Las infecciones respiratorias agudas virales son una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en pediatría, siendo los principales microorganismos: Influenza A-B, Virus Respiratorio Sincitial, Human Rhinovirus/Enterovirus, Coronavirus entre otros. En diciembre del 2019 se identifica por primera vez en Wuhan (China), la enfermedad por Coronavirus 2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19), es el nombre asignado a la patología causada por la infección por el Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo o Grave 2 (severe respiratory acute syndrome 2, SARS-CoV-2) con una alta tasa de propagación alrededor del mundo (1), siendo declarado pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020.

Se estima una mortalidad mundial anual de 1.5 millones asociadas a infecciones respiratorias bajas, principalmente neumonía, con la mayor mortalidad registrada en la región de África Subsahariana con 27.4%, seguido de Asia del sur con 24.8%; América Latina y el Caribe con el 6.8%. Dentro de las causas virales, Influenza estacional afecta alrededor de 10.5% de la población mundial y genera entre 250.000 a 500.000 muertes al año²⁻⁴. En Colombia históricamente se presentan dos incrementos de infecciones respiratorias en el año, el primero y más grande, entre los meses de mayo y junio; el segundo se presenta entre septiembre y diciembre. Para la semana 40 del 2020 se reportaron 7 muertes asociadas a IRA en menores de 5 años evidenciando una disminución al compararlo con años previos donde se reportaron 9 casos⁵⁻⁷.

En población pediátrica la etiología más común de IRA es la viral, siendo aún más frecuente en infecciones respiratorias bajas, que además se caracterizan por una velocidad alta de propagación. La presentación clínica en cuadros leves incluye: fiebre de inicio súbito, tos, odinofagia, rinorrea, cefalea, mialgias y astenia; sin embargo se pueden acompañar también de dificultad respiratoria y compromiso sistémico en casos graves, los cuales requieren de manejo intrahospitalario y pueden requerir soporte ventilatorio⁸. El principal causante de infección grave del tracto respiratorio bajo es Virus Respiratorio Sincitial en bronquiolitis y su comportamiento epidemiológico suele ser estacional. También en este grupo se encuentran: Human Rhinovirus/ Enterovirus y Parainfluenza, seguidos de Human Metapneumovirus y la familia de Coronavirus.

En los reportes obtenidos del comportamiento de los diferentes agentes virales como causantes de infecciones respiratorias durante las semanas epidemiológicas que representan el periodo de confinamiento causado por SARS-CoV-2/ COVID-19, se describe en países como Estados Unidos, Reino Unido y Australia un aumento en la detección de Human Rhinovirus/Enterovirus tanto en muestras con anticuerpos como en identificación a través de biología molecular con Reacción en cadena de la Polimerasa en Tiempo Real (RT-PCR) en tiempos que usualmente eran de Virus Respiratorio Sincitial e Influenza⁹⁻¹².

En Colombia, la afectación en población pediátrica por SARS-CoV-2 representa el 7.5% de la población general y de estos el 95% corresponden a síntomas leves, el 1.8% requieren hospitalización, el 0.1% Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y el 0.2% de estos casos fallecen. Bogotá, Valle del Cauca, Barranquilla, Atlántico y Amazonas son las zonas del país que más presentan casos de SARS-CoV-2 en la población pediátrica. Los menores de un año son quienes más han presentado casos, hospitalización y estancia en la unidad de cuidados intensivos¹³.

Los estudios moleculares de reacción en cadena de la polimerasa múltiple fueron creados para mejorar la oportunidad diagnóstica a través de detección de ácidos nucleicos de agentes comunes en las diferentes infecciones. En el caso de FilmArray® para Panel de Neumonía y el Panel Respiratorio del grupo BioFire® cuentan con amplificación de PCR para virus y bacterias comunes y la detección de genes de resistencia a antibióticos expresados por algunos microorganismos¹⁴.

El objetivo del estudio es describir el comportamiento de los virus respiratorios detectados por RT-PCR en niños hospitalizados por IRA en tiempos de SARS-CoV-2/COVID-19 en un centro de atención pediátrica de Cali-Colombia.

Materiales y métodos

Estudio observacional descriptivo de corte transversal retrospectivo en población mayor de 28 días y menor de 18 años en un periodo comprendido entre el 11 de marzo hasta el 30 de noviembre del 2020.

Criterios de inclusión

Pacientes con infección respiratoria aguda que cuenten con al menos una de las siguientes pruebas: reporte de RT-PCR de panel de neumonía BioFire® FilmArray® Pneumonia, Reporte RT-PCR de panel respiratorio BioFire® FilmArray® Respiratory 2.0, Reporte RT-PCR de panel respiratorio BioFire® FilmArray® Respiratory 2.1, Reporte RT-PCR específico para SARS-CoV-2.

Se tomo panel respiratorio o de neumonía a pacientes hospitalizados con IRA moderada o grave y RT-PCR para SARS-CoV-2 a todos los pacientes con síntomas respiratorios.

Criterios de exclusión

Pacientes con vía aérea artificial y/o enfermedades crónicas como: fibrosis quística, displasia broncopulmonar, discinesia ciliar e inmunodeficiencias primarias.

Se incluyo el universo de pacientes que cumpliera los criterios de inclusión durante el periodo del estudio y se tuvieron en cuenta variables para la descripción de la población a estudio como: edad, sexo, procedencia, estancia hospitalaria, estrato socioeconómico, destino del paciente, diagnóstico respiratorio, síntomas (tos, fiebre, dolor abdominal, odinofagia, emesis, cefalea, disgeusia, anosmia, diarrea, exantema); complicaciones como: sepsis, Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), injuria renal, falla hepática, alteraciones he-

matológicas, compromiso del sistema nervioso central y síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a COVID-19 (SIMS-TAC); manejo con: ventilación mecánica, glucocorticoides, inmunoglobulina G endovenosa, antibióticos, inotrópicos o vasoactivos; realización de procalcitonina y biología molecular con su respectivo virus identificado.

Se revisaron historias clínicas y se incluyeron en base de datos en Microsoft Excel 2019®. Las variables cualitativas o categóricas se reportaron con frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas se analizaron mediante estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión, según correspondía con el tipo de distribución. Se realizó comparación de medias o de proporciones para establecer la comparabilidad entre los grupos de pacientes. Se utilizó el programa IBM SPSS® versión 26.

Resultados

En total se presentaron 389 pacientes con panel respiratorio, panel de neumonía o RT-PCR para SARS-CoV-2 positiva de los cuales 81 no cumplieron criterios de inclusión y 195 fueron manejados ambulatoriamente, por lo que el total de la población incluida fue de 113 pacientes.

La mayoría de los casos se presentaron en pacientes del sexo masculino, procedencia de Cali, ubicados en los estratos 2 y 3. (Cuadro 1)

Los principales síntomas encontrados: tos (92%) y fiebre (74,3%), seguido por los síntomas gastrointestinales; a pesar de buscar síntomas como disgeusia y anosmia no se encontraron dentro de los pacientes que fueron hospitalizados. (Cuadro 2).

En cuanto a las complicaciones la más común fue choque séptico (20%) seguido por trombocitopenia en el 13,2%, SDRA 4,4%, solo se presentó SIMS-TAC (Síndrome Inflamatorio Multisistémico Asociado a COVID19) en 2,6%, a pesar de buscar complicaciones como falla hepática no se encontraron dentro de los pacientes incluidos en el estudio. (Cuadro 2).

El virus respiratorio mayormente identificado fue SARS-CoV-2 en 60 (53%) pacientes, seguido por Human Rhinovirus/Enterovirus en 31 pacientes (27,4%) y Virus Respiratorio Sincitial en 17 pacientes (15%) (Cuadro 3).

Se consideró paciente hospitalizado a los que permanecieron más de 24 horas en la institución. De los hospitalizados 39 (34,5%) requirieron manejo en unidad de cuidados intensivos y se clasificaron como IRA severa, requiriendo ventilación mecánica invasiva (15,9%) e inotrópicos (18,5%) (Cuadro 4).

En 21 pacientes se identificaron dos virus respiratorios simultáneamente como causales de IRA, siendo lo combinación más común SARS-CoV-2 con Virus Respiratorio Sincitial en 6/21, seguido por SARS-CoV-2 con Human Rhinovirus/Enterovirus en 5/21 y Virus Respiratorio Sincitial con Human Rhinovirus/Enterovirus en 3/21 pacientes.

Cuadro 1. Características demográficas de la población de estudio (n = 113)

Pacientes	Medida de resumen n (%)
Edad (Meses)	Mediana 12 RIC (6 – 67.5)
Sexo	
Mujer	40 (35.4)
Hombre	73 (64.6)
Procedencia	
Cali	95 (84)
Fuera de Cali	18 (16)
Estrato socioeconómico	
1	16 (14.2)
2	52 (46)
3	40(35.4)
4	2(1.8)
5	3(2.6)
Régimen de salud	
Contributivo	40(35.4)
Subsidiado	73(64.6)

RIC: rango intercuartílico.

Cuadro 2. Características clínicas de la población a estudio (n= 113)

Características	Medida de resumen n (%)
Signos y síntomas	
Tos	104 (92)
Fiebre	84(74.3)
Dolor abdominal	12(10.6)
Odinofagia	8(7)
Emesis	18 (15.9)
Cefalea	8 (7)
Diarrea	14 (12.3)
Exantema	9 (8)
Complicaciones	
SDRA	5 (4.4)
Injuria renal aguda	1 (1)
Trombocitopenia	15(13.2)
Trombocitosis	7 (6.2)
CID	1 (1)
Sepsis	23 (20.3)
Choque hipovolémico	3 (2.6)
Crisis convulsiva	2 (1.8)
SIMS-TAC	3 (2.6)

CID: coagulación intravascular diseminada, SIMS-TAC: Síndrome Inflamatorio Multisistémico Temporalmente Asociado a COVID-19, SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

Además, se identificaron otros coronavirus en conjunto con otros virus respiratorios siendo los más frecuentes: Coronavirus OC43 con Human Metapneumovirus 1/21 y Coronavirus NL63 con Virus Respiratorio Sincitial 1/21.

En un paciente se identificó tres virus simultáneamente: SARS-CoV-2, Virus Respiratorio Sincitial e Influenza B. En otro paciente se identificaron cuatro virus concomitantes: SARS-CoV-2, Virus Respiratorio Sincitial, Human Rhinovirus/Enterovirus y Parainfluenza 4.

Durante el tiempo de estudio se tomaron 74 Test de biología molecular (panel respiratorio o de neumonía) en pacientes hospitalizados en cuidados intensivos con diagnóstico de IRA grave con etiología bacteria o viral; encontrando: Human Rhinovirus/Enterovirus en el 19%, Virus Respiratorio Sincitial en 16.2%, Adenovirus en 5,4%, Coronavirus NL63 en 1,3% y Parainfluenza en un 4%. Se procesaron 73 RT-PCR específica para SARS-CoV-2, siendo positivo en un 20,5%.

Cuadro 3. Características de las ayudas diagnósticas de la población de estudio (n = 113)

Laboratorios	Medida de resumen n (%)
Procalcitonina n = 34 Positiva	20 (58.8)
RT-PCR para SARS-CoV2 n = 112 Positivo	60 (53.5)
Panel respiratorio n = 44 Positivo	39 (88.6)
Panel neumonía n = 18 Positivo	16 (88.8)
Virus identificado	
Human Rhinovirus/ Enterovirus	31 (27.4)
Human Metapneumovirus	3 (2.6)
Influenza B	1 (1)
Parainfluenza virus 3	2 (1.8)
Parainfluenza virus 4	1 (1)
Virus Respiratorio Sincitial	17 (15)
Adenovirus	5 (4.4)
Coronavirus OC43	1 (1)
Coronavirus NL63	1 (1)

RT-PCR: Reacción en cadena de la Polimerasa en Tiempo Real, SARS-CoV-2: coronavirus tipo 2 causante de síndrome respiratorio agudo severo por sus siglas en inglés.

Cuadro 4. Características diagnósticas y terapéuticas (n= 113)

Diagnóstico	Medida de resumen n (%)
Destino	
Hospitalización	74 (65.5)
UCI	39 (34.5)
Estancia hospitalaria Me (IQR)	Mediana 6.5 RIC (3 - 15)
Estancia hospitalaria de acuerdo con microorganismos identificados	Media
SARS-CoV-2	3.3 días
Human Rhinovirus/ Enterovirus	5 días
Parainfluenza virus	2.1 días
Virus Respiratorio Sincitial	2.1 días
Adenovirus	2.1 días
SARS-CoV-2 + Human Rhinovirus	4.9 días
SARS-CoV-2 + Virus Respiratorio Sincitial	2.4 días
Diagnóstico	
IRA alta	28 (24.7)
IRA baja	84 (74.3)
Laringotraqueitis aguda	1 (1)
Manejo	
VMI	18 (15.9)
Glucocorticoides	70 (61.9)
IGIV	13 (11.5)
Antibiótico	42 (37.1)
Inotrópico	21 (18.5)

UCI: unidad de cuidados intensivos, RIC: rango intercuartílico, VMI: ventilación mecánica invasiva, IGIV. Inmunoglobulina G endovenosa.

Discusión

Se revisaron 113 historias clínicas correspondientes a pacientes con diagnóstico de infección respiratoria aguda hospitalizados en la Fundación Clínica Infantil Club Noel de Cali, Colombia, con identificación viral a través de biología molecular (panel respiratorio o de neumonía o con RT-PCR para SARS-CoV-2).

Se encontró similitud con el estudio de *Calderano et al* y otros autores^{15,16,18} en cuanto a que la mayor cantidad de casos presentados fueron en el sexo masculino.

En cuanto al destino del paciente el 34.5% requirió hospitalización en la unidad de cuidados intensivos lo cual no corresponde a lo encontrado por *Meena et al*¹⁷ donde 2,1% de los pacientes lo requirieron.

En los casos reportados se presentaron en su mayoría infecciones respiratorias bajas (74,3%) dadas por neumonía, bronquiolitis o crisis asmáticas desencadenadas por la infección respiratoria en curso. lo cual no coincide con lo encontrado por *Wu et al*¹⁶ en donde el 40% fueron catalogadas como infecciones respiratorias bajas.

Las manifestaciones clínicas más comunes en el estudio fueron la fiebre y la tos lo cual es similar a otros estudios realizados por *Wong et al* y otros autores^{15,17,18}; los síntomas gastrointestinales como emesis y diarrea fueron los segundos más predominantes acorde con *Meena et al*¹⁷.

En cuanto a la necesidad de ventilación mecánica invasiva en el presente estudio 15.9% de los pacientes lo requirieron contrario a los reportado por *Wu et al*¹⁶ en donde ninguno de los pacientes requirió ventilación invasiva y a lo reportado por *Meena et al*¹⁷ en donde el 0,7% pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva.

En el estudio se utilizó glucocorticoides en el 61,9% e inmunoglobulina en el 11,5% de los pacientes, mientras que en el estudio realizado por *Wu et al*¹⁶ solo fueron requeridos en el 1,3% de los pacientes respectivamente.

En cuanto el uso de procalcitonina fue tomado en 30 de los pacientes incluidos en el estudio y positiva en 20 de los mismos (17,6%), lo cual no concuerda con lo encontrado por *Wu et al* (16) en donde se tomaron muestra en 14 pacientes y 5 fueron positivos (6,7%).

Los virus que se aislaron más frecuentemente en el estudio fueron SARS-CoV-2, Human Rhinovirus/Enterovirus, Virus Respiratorio Sincitial, Adenovirus y Parainfluenza, lo cual no es acorde con lo encontrado por *Calderano et al* (15) donde se encontró una mayor prevalencia de Virus Respiratorio Sincitial, Human Rhinovirus/Enterovirus, otros Coronavirus, Adenovirus e Influenza A y B, mientras que solo presentaron 7 casos de SARS-CoV-2.

Sobre el aislamiento de dos patógenos respiratorios en el presente estudio se encontró que los aislamientos más comunes fueron SARS-CoV-2 y Virus Respiratorio Sincitial, SARS-CoV-2 y Human Rhinovirus/Enterovirus y Virus Respiratorio Sincitial y Human Rhinovirus/Enterovirus; diferente a los reportado por *Calderano et al*¹⁵ en donde fue más prevalente el aislamiento conjunto de Virus Respiratorio Sincitial y Human Rhinovirus/Enterovirus, Virus Respiratorio Sincitial y

otros Coronavirus, mientras que solo se presentó un caso de SARS-CoV-2 y otro coronavirus y similar a los reportado por Wu et al¹⁶ donde el aislamiento más común fue SARS-CoV-2 y Virus Respiratorio Sincitial.

Por lo que se puede observar que en el momento el microorganismo que predominantemente está ocasionando IRA en la población pediátrica en estudio es SARS-CoV-2 aislado o en conjunto con otro microorganismo, con una importante prevalencia de IRA grave que requiere hospitalización en la UCI pediátrica con utilización de ventilación mecánica y uso de medicamentos como inmunoglobulinas y esteroide lo cual no es acorde con otros estudios realizados en otros países durante la pandemia.

Como limitaciones del estudio tenemos que la muestra se limitó a una sola institución y a pacientes con pruebas moleculares positivas por lo que no se tiene en cuenta el total de la población con infección respiratoria aguda y se requieren otro tipo de estudios en una población de mayor tamaño para poder extrapolar los datos a la población general.

En conclusión, se puede decir que en este estudio:

1. Los microorganismos virales que predominaron como causales de IRA grave fueron SARS-CoV-2, Human Rhinovirus/Enterovirus y Virus Respiratorio Sincitial
2. 34,5% de los pacientes presentaron IRA grave requiriendo hospitalización en unidad de cuidados intensivos y 15,9% de los pacientes requirió ventilación mecánica
3. A pesar de que SARS-CoV-2 sea el virus predominante como causal de IRA no se pueden dejar a un lado los demás virus circulantes como causales de IRA moderada-grave
4. Se requieren más estudios similares en Colombia durante el tiempo de pandemia por SARS-CoV-2 para comparar entre las diferentes regiones el comportamiento de los virus respiratorios en la población pediátrica.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes

Financiación. el estudio no fue financiado

Aprobación comité de ética. Los autores declaran que el trabajo fue aprobado por el comité de ética de la institución

Conflicto de interés. los autores declaran que no tienen conflicto de interés

Agradecimientos. Agradecemos a la Fundación Clínica Infantil Club Noel, al personal de laboratorio de la institución, a la universidad Libre Seccional Cali y al Doctor José Fernando Gómez Urrego Coordinador de la Especialización de Pediatra y la Dra. Mónica Alexandra Gil Artunduaga por su asesoría.

Referencias

1. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87:281-286
2. World Health Organization. A Manual for Estimating Disease Burden Associated with Seasonal Influenza. WHO [fecha de consulta: 15.02.2021]. 2015;1-124. Disponible en: http://www.who.int/influenza/resources/publications/manual_burden_of_disease/en/
3. Troeger C, Blacker B, Khalil IA, Rao PC, Cao J, Zimsen SRM, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:1191–210.
4. Wardlaw T, White E, Hodge. M. Pneumonia: the forgotten killer of children. *World health organization*; New York, EEUU, 1^{na} edición; UNICEF, 2006: 1-44
5. Instituto Nacional de salud. Boletín epidemiológico semanal, Semana epidemiológica 40 del 27 de Septiembre al 3 de Octubre del 2020. Instituto nacional de salud [fecha de consulta 15.02.2021].2020- 1-30 disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2020_Boletin_epidemiologico_semana_40.pdf
6. Instituto Nacional de salud. Boletín epidemiológico semanal. Semana epidemiológica 40 del 29 septiembre al 5 de octubre del 2019. Instituto nacional de salud [fecha de consulta 15.02.2021]. 2019. 1-31 p disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2019_Boletin_epidemiologico_semana_40.pdf
7. Boletín epidemiológico semanal. Semana epidemiológica 40 del 30 de septiembre al 5 de octubre del 2018. Instituto nacional de salud [fecha de consulta 15.02.2021]. 2018. 1-3- disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2018%20Bolet%20C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico%20semana%2040.pdf>
8. Klig JE, Shah NB. Office pediatrics: Current issues in lower respiratory infections in children. *Curr Opin Pediatr.* 2005;17:111–118.
9. Ian M Mackay P. Rhinovirus rampant or testing triumphant? [fecha de consulta 15.02.2021]. *Virology down under.* 2020. Available from: <https://virologydownunder.com/rhinovirus-rampant-or-testing-triumphant/>
10. England P health. Summary of UK surveillance of influenza and other seasonal respiratory illnesses [fecha de consulta 15.02.2021]. 2020: 1–9 disponible en: <https://www.gov.uk/guidance/sources-of-uk-flu-data-influenza-surveillance-in-the-uk>
11. CDC. The National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System- RSV National Trends [fecha de consulta 15.02.2021]. 2020 disponible en: <https://www.cdc.gov/surveillance/nrevss/rsv/natl-trend.html>
12. BioFire®. Respiratory Pathogen Trends Respiratory Pathogen Trends. 2020 [fecha de consulta 15.02.2021]. disponible en: https://syndromictrends.com/metric/panel/rp/percent_positivity/organism/main
13. Instituto nacional de salud . Coronavirus (COVID - 2019) en Colombia [fecha de consulta 15.02.2021]. 2021 disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/paginas/coronavirus.aspx>
14. Webber DM, Wallace MA, Burnham C-AD, Anderson NW. Evaluation of the BioFire® FilmArray® Pneumonia Panel for Detection of Viral and Bacterial Pathogens in Lower Respiratory Tract Specimens in the Setting of a Tertiary Care Academic Medical Center. *J Clin Microbiol.* 2020;58:1-15. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00343-20>
15. Calderano A, De conto F, Buttrini M, Piccolo G, Montecchini S, Maccari C. Human respiratory viruses, including SARS- CoV-2 circulating Winter season 2019-2020 in Parma, Northern Italy. *Int J infect.* 2021;102:79-84 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.1473>
16. Wu Q, Xing Y, Shi L, Li W, Gao Y, Pan S, Wang Y et al. Co-infection and other clinical characteristics of COVID- 19 in children. *Pediatrics.* 2020;146: 1-11 DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0961>
17. Meena J, Yadav J, Saini L, Yadav A, Kumar J. Clinical features and outcome of SARS-CoV-2 infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Indian Pediatrics.* 2020: 57: 820-826
18. Wong RM, Garcia ML, Noyola DE, Perez LF, Gaitan J. et al. Respiratory viruses detected in Mexican children younger than 5 years old with community-acquired pneumonia: a national multicenter study. *Int J infect;* 2017; 62: 32-38