

Infección respiratoria aguda en niños menores de 24 meses. El diagnóstico virológico integrado a la práctica clínica

Dres. Gabriela Bellinzona¹, Ivonne Rubio², Alfredo Ascione³,
Raquel Finkelstein³, Gabriela Glaussius³, Mónica Klein³,
Emilia Roldán³, Gabriela Pose³, Héctor Chiparell⁴,
Daniela Sandin⁵, Silvia Cucchi⁶, Elena Cánepa⁷

Resumen

Con el objetivo de integrar el diagnóstico virológico a la práctica clínica y de valorar los aspectos clínicos radiológicos y evolutivos se llevó a cabo en el Servicio de Pediatría C del Hospital Pereira Rossell durante los meses de mayo a setiembre del año 1997 un estudio unicéntrico y prospectivo, durante el cual ingresaron 56 pacientes menores de 24 meses procedentes de Montevideo y del interior del país.

En todos se realizó aspirado nasofaríngeo para diagnóstico virológico por inmunofluorescencia indirecta, así como valoración de los diferentes aspectos clínicos y radiológicos.

De los resultados obtenidos se destacan: predominio de edad menor de 1 año y del grupo menor de 3 meses, procedencia mayoritaria de Montevideo, de medio deficitario. Predominaron los niños bien nutridos sin antecedentes patológicos. Los síntomas predominantes fueron la polipnea, tos y tirajes, el aspecto radiológico, la hiperinsuflación aislada o asociada a procesos inhomogéneos difusos uni o bilaterales. Se obtuvo un elevado número de positivos para detección virológica (64,4%) con predominancia de virus sincicial respiratorio. En general hubo una evolución satisfactoria y se destaca un importante número de niños tratados con antibióticos.

Se jerarquiza el trabajo en equipo como experiencia enriquecedora del grupo y la importancia de contar con el diagnóstico virológico como herramienta de trabajo en la clínica.

Palabras clave: Enfermedades virales - diagnóstico
Infección del tracto respiratorio - virología
Infección del tracto respiratorio - epidemiología
Niño
Técnica de anticuerpo fluorescente indirecta
Uruguay.

1. Ex Asistente de la Clínica Pediátrica C.
2. Prof. Agregada de la Clínica Pediátrica C.
3. Ex residentes de la Clínica Pediátrica C.
4. Prof. Adjunto del Departamento de Bacteriología y Virología.
5. Ayudante de Cátedra del Departamento de Bacteriología y Virología.
6. Posgrado de Microbiología.
7. Asistente del Departamento de Bacteriología y Virología (laboratorio de Virología).

Instituciones: Clínica Pediátrica C Prof. Dr. L. Peluffo. Facultad de Medicina. Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR). Ministerio de Salud Pública (MSP). Departamento de Bacteriología y Virología

Dr. F. Schelotto. Instituto de Higiene. Montevideo, Uruguay. Facultad de Medicina y Ministerio de Salud Pública.

Correspondencia: Dra. Gabriela Bellinzona.

Orinoco 4932 Ap. 401. Montevideo-Uruguay.

Recibido: 17/9/99

Aceptado: 22/10/99

Manuscrito revisado: 15/5/00

Abreviaturas: ADV: adenovirus; DNS: depresión neuropsíquica; FR: frecuencia respiratoria; IFI: inmunofluorescencia indirecta; IRA: infecciones respiratoria agudas; IRAb: infección respiratoria aguda baja; VRS: virus respiratorio sincicial

Introducción

La infección respiratoria aguda constituye en el país la primera causa de mortalidad infantil posneonatal por debajo del año de vida.

Es además la primera causa de hospitalizaciones y de consultas externas en el período invernal. Por su frecuencia, gravedad y costo en salud es un tema de interés prioritario. De las múltiples causas en juego, los virus son sin lugar a dudas los primeros en frecuencia. Estudios epidemiológicos han mostrado que durante los meses fríos se detecta virus respiratorio sincicial (VRS) en 50% de las infecciones respiratorias agudas (IRA) que se hospitalizan y adenovirus (ADV) en 10%-25%⁽¹⁾.

En nuestro país hasta el momento se contaba con la virología con un criterio epidemiológico^(2,3), pero no se contaba con el diagnóstico virológico como una herramienta para el trabajo clínico. De esta manera surge el presente trabajo prospectivo y unicéntrico dirigido fundamentalmente a integrar al uso clínico cotidiano una técnica como es la inmunofluorescencia indirecta (IFI) para detección de virus y a profundizar nuestro conocimiento sobre los agentes productores de infecciones respiratorias.

Las infecciones respiratorias bajas por virus frecuentemente reciben tratamiento con broncodilatadores, corticoides o antibióticos, los cuales muchas veces no están específicamente indicados.

El contar con la técnica que aplicada a la clínica permita individualizar al agente causal, probablemente determine un uso más racional de los fármacos, disminuyendo el uso de antibióticos y corticoides.

De esta forma se lograría un ahorro en recursos sanitarios evitando el uso innecesario de medicamentos.

La inefectividad de los diversos tratamientos enfatiza la importancia de implementar medidas preventivas como son el lavado de manos y de los fómites, así como lograr el aislamiento de los niños internados según el agente causal⁽⁴⁾.

Otras medidas a los efectos de prevenir la infección cruzada serían la separación de niños con afecciones crónicas, las cuales implican un riesgo mayor de enfermedad grave, y la limitación en las visitas al hospital. Sin embargo, la educación de los familiares y del personal de salud a fin de lograr el estricto lavado de manos ha sido la medida de mayor eficacia⁽⁵⁾.

El objetivo del presente trabajo es integrar el diagnóstico virológico por inmunofluorescencia indirecta (IFI) a la práctica clínica diaria en los niños menores de 2 años con infección respiratoria aguda baja (IRAb).

Como objetivos específicos se plantean:

1. Valorar los aspectos clínicos, evolutivos y radiológicos de los pacientes.
2. Analizar el tratamiento al que fueron sometidos.
3. Realizar un trabajo interdisciplinario en el cual el virólogo y el radiólogo se integren al equipo asistencial mejorando de esta manera los conocimientos del grupo sobre las IRAb.

Material y método

Se realizó un estudio prospectivo y descriptivo, unicéntrico, durante el período junio a setiembre de 1997 en la Cátedra de Pediatría C del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) de la ciudad de Montevideo, Uruguay.

Se integraron al estudio 56 niños procedentes de Montevideo y del interior del país menores de 24 meses que fueron ingresados con diagnóstico de IRAb.

La mayoría de los pacientes eran de Montevideo y los del interior provenían de Canelones y San José, que constituyen las áreas de mayor afluencia de niños al hospital pediátrico.

Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio aquellos niños que ingresaban al servicio de internación con diagnóstico de IRAb. El diagnóstico de IRAb se realizó sobre la base de los criterios habituales que maneja la norma de atención de niños con IRA (infección respiratoria aguda) de OPS/OMS⁽⁶⁾. Los síntomas y signos fueron polipnea (entendiendo por tal frecuencia respiratoria de 60 o más en los niños menores de 2 meses, 50 o más en los menores de 1 año y 40 o más en los menores de 2 años); tiraje o tos, o ambos.

Criterio de exclusión

Los pacientes debían tener una evolución menor a seis días desde el inicio de los síntomas, dado que luego de este tiempo la probabilidad de determinación virológica por IFI disminuye, ya que declina la replicación viral en el aspirado nasofaríngeo⁽⁷⁾.

Protocolo de recolección de datos

Se elaboró una ficha de recolección de datos que incluía los siguientes campos:

- a) Clínicos: nombre, edad, sexo, procedencia, medio socioeconómico, antecedentes personales, antecedente de IRA alta en los días precedentes, síntomas y signos: polipnea, tos, fiebre, tirajes, rechazo del alimento, depresión neuropsíquica (DNS), excitación, cianosis, apneas.
- b) Características radiológicas: hiperinsuflación, infiltrado hiliofugal bilateral y difuso o unilateral; proceso

- con tendencia condensante uni o bilateral, neumonía lobar, compromiso pleural, atelectasia.
- c) Aspectos evolutivos: control a las 24 y 72 horas valorando frecuencia respiratoria (FR), coloración de piel, tiraje, tolerancia al sueño y a la alimentación. Agravación y pase a centro de tratamiento intensivo.
 - d) Tratamiento realizado: oxigenoterapia, broncodilatadores beta 2 adrenérgicos, corticoides, antibióticos.

Se realizó diagnóstico de virus respiratorios por técnica de IFI.

La muestra de elección fue el aspirado nasofaríngeo obtenido de cavum. El material necesario para toma de la muestra fue el siguiente: sonda para aspiración número 3, tubo de recolección con tapón de doble tubuladura y tapón accesorio, frasco con medio de transporte y bomba de aspiración^(7,8).

Toma de la muestra

El personal capacitado por el virólogo para la obtención de la muestra estuvo constituido por el grupo de médicos residentes de segunda rotación de la Clínica Pediátrica C. Estos recibieron instrucción teórica y práctica durante dos días. Es de destacar que rápidamente se lograron muestras de buena calidad, es decir con celularidad suficiente para permitir la realización del diagnóstico.

La toma de la muestra se realiza de la siguiente forma: se toma una sonda de alimentación que se conecta a una de las tubuladuras del tubo de recolección, conectando la otra tubuladura a la bomba de aspiración. Se introduce durante unos segundos la sonda de alimentación por cada narina tomando como referencia la mitad de la distancia entre las narinas y el trago, luego se aspira el medio de transporte para lavar la sonda y mantener las secreciones en condiciones adecuadas. La muestra así obtenida se mantiene en condiciones refrigeradas hasta su envío y procesamiento en el laboratorio de virología del Instituto de Higiene.

Procesamiento de la muestra

Una vez recibida en el laboratorio la muestra es centrifugada para obtener las células del cavum y eliminar el mucus de la secreción. Con las células recuperadas se confecciona una lámina con 5 frotamiento para la detección de antígenos intracelulares de virus influenza A, influenza B, adenovirus, virus respiratorio sincicial y grupo parainfluenza⁽⁷⁾.

Los frotas se dejan secar al aire para luego proceder a fijar las células con acetona a 4°C. Para dicha detección se utilizaron anticuerpos monoclonales específicos (chemicon) contra cada uno de los agentes virales mencionados anteriormente. Estos anticuerpos se depositaron en lámi-

na y se incubaron durante 30 minutos a 37° en cámara húmeda. Posteriormente se lava la lámina con buffer salino para eliminar el exceso de anticuerpos no unidos.

Una vez que la lámina se seca se deposita el conjugado, anticuerpo antiratón marcado con fluoresceína y se incuba por otros 30 minutos en cámara húmeda.

Luego de esta incubación se proceden a realizar los lavados como se citó anteriormente y se sumerge la lámina en azul de Evans (colorante de contratinción) por cinco minutos. Se lava con agua destilada, se deja secar y se le agrega una gota de glicerol y el cubreobjeto. La lectura se realiza en microscopio de inmunofluorescencia a 40X de cada uno de los frotis observando la tinción intracelular característica para cada uno de los antígenos virales estudiados, por ejemplo para los virus influenza intranuclear, para virus sincicial respiratorio intra citoplasmático. Se utilizaron láminas de control positivas comerciales que permiten identificar el patrón de fluorescencia de cada antígeno viral, así como controlar el estado del resto de los reactivos comerciales adquiridos.

Cabe destacar que el procedimiento fue realizado por personal técnico capacitado y fundamentalmente la observación al microscopio de fluorescencia se hizo y debe hacerse con recursos humanos con experiencia en el tema^(3,7).

En esta oportunidad no se utilizaron otras técnicas de identificación viral como el aislamiento por cultivo en líneas celulares que aumenta la especificidad en el caso de los adenovirus⁽⁹⁾.

Resultados

Ingresaron 56 pacientes menores de 2 años, 31 de sexo masculino (55%), 25 de sexo femenino (45%).

De la distribución por edades se destaca que 49 pacientes (87%) eran menores de 1 año. El grupo mayoritario era el de 1 a 3 meses con 23 pacientes (41%). Los grupos de 3 a 6 meses y de 6 a 12 meses contaron con 13 pacientes (23%) cada grupo (figura 1).

Según la procedencia, 75% de los pacientes eran de Montevideo, con 16% del área suburbana capitalina.

25% eran del interior del país (procedentes de Canelones y San José, los cuales son área de influencia del hospital pediátrico) con sólo 4% de zona rural.

El medio socioeconómico era deficitario en 75% de los casos; muy deficitario en 5% y aceptable en 20%.

El estado nutricional detectó que 43 (77%) de los 56 niños eran eutróficos, 4 tenían una desnutrición aguda, 5 eran desnutridos crónicos y un paciente era obeso.

Como antecedentes patológicos, 63% no tenían ningún antecedente de relevancia, 37% sí lo presentaban, siendo las crisis broncoobstructivas las de más frecuencia con 12,9%.

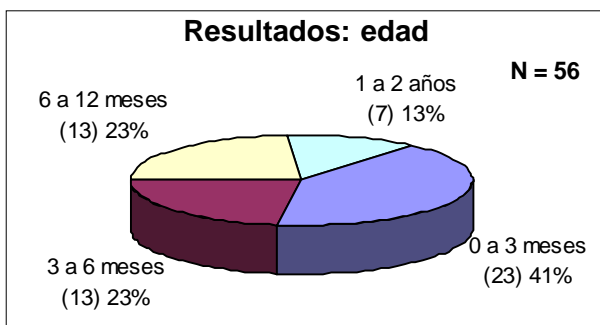


Figura 1. Distribución por edades.

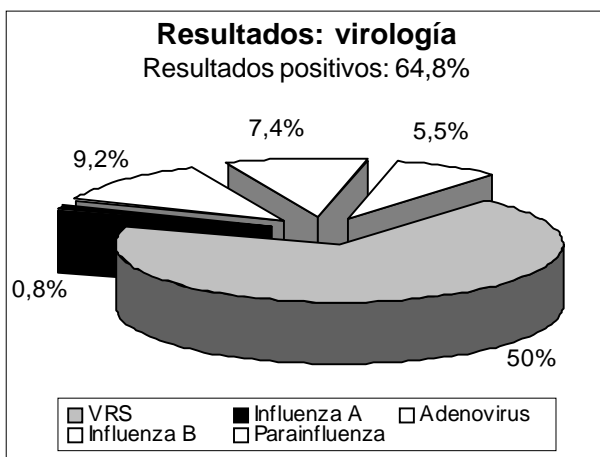


Figura 2. Distribución según virus encontrados.

Otros antecedentes de relevancia como prematurez, displasia broncopulmonar o cardiopatías congénitas fue en 1,2%.

Un número elevado de los casos (87%), se vio precedido de IRA alta con coriza, estornudos conjuntivitis en los días previos.

De los síntomas que se presentaron, en 52 de los casos (96%) se constató polipnea y en 48 tirajes (89%), lo cual coincide con el hecho de que dichos signos fueron considerados como criterios de inclusión. Tiraje intercostal se presentó en 39 casos (72, 2%), dificultad para conciliar el sueño o para la alimentación en 13 casos (24%); cianosis en 3 y apneas en 2 niños (tabla 1).

La radiología de los pacientes evidenció en 23 (42,5%) la presencia de hiperinsuflación, en 24 (44,4%) infiltrado hiliofugal bilateral y difuso, en 21 (38,8%) proceso con tendencia condensante; en 9 (16,6%) proceso de condensación inhomogéneo (tabla 2).

El estudio virológico fue positivo en 64,8% de los pacientes.

De los resultados por virus, se destaca 50% de virus sincicial respiratorio; 9,2% de adenovirus; 7,4% influenza B; 5,5% de parainfluenza y 0,8% de virus influenza A (figura 2).

Tabla 1. Frecuencia de síntomas y signos clínicos

Resultados: síntomas		
	Cantidad	%
Polipnea	52	96,3
Tirajes	48	89
Dificultad para alimentarse y el sueño	39	72,2
Cianosis	13	24
DNS o excitación	3	
Apneas	2	

DNS: depresión neuropsíquica

Tabla 2. Frecuencia de hallazgos radiológicos

Resultado: radiología		
	Cantidad	%
Hiperinsuflación	23	42,5
Infiltrado hiliofugal unilateral y bilateral	24	44,4
Tendencia condensación unilateral y bilateral	21	38,8
Aspecto de neumonía lobar	9	16,6
Compromiso pleural	2	
Atelectasia	5	

También se obtuvo un elevado porcentaje de infecciones mixtas: 27,1%. (No constan en gráfico)

El tratamiento realizado fue antibioticoterapia en 31 pacientes; oxigenoterapia en 24; broncodilatadores en 25 pacientes, y corticoesteroides en 9.

El tiempo de internación fue menor de 3 días en 34 pacientes, de 4 a 6 días en 10 pacientes y mayor de 7 días en 12 pacientes.

La evolución clínica mostró mejoría en 24 horas en 60%. Mejoría en 72 horas en 90%; y mala evolución y requerimiento de cuidados intensivos en 5,5% de los niños.

Discusión

El primer hecho a destacar es que el presente estudio es el primero en integrar el diagnóstico virológico en la práctica clínica pediátrica como herramienta cotidiana en el diag-

nóstico de IRAb en nuestro país⁽²⁾.

A través del mismo hemos confirmado que los virus respiratorios son una causa frecuente de IRAb en los pacientes menores de 24 meses.

De los resultados se concluye que existe predominancia de menores de 6 meses, de medio socioeconómico deficitario, con buen estado nutricional⁽¹⁰⁾.

Mayoritariamente no presentan antecedentes patológicos y de ellos se destaca las crisis broncoobstructivas como el antecedente de más frecuencia.

La IRA alta se presenta en la gran mayoría de los casos precediendo el cuadro.

La radiología evidencia la hiperinsuflación y el infiltrado hiliofugal como elemento predominante.

La virología muestra un alto porcentaje de positivos, siendo el VRS el más frecuente, lo que coincide con los hallazgos que refiere la bibliografía^(1,11-15).

El virólogo a cargo de la investigación así como los pediatras y residentes de pediatría involucrados mantuvieron una discusión sobre los aspectos operativos, de los hallazgos, así como de las características de cada caso en particular, lo cual constituyó una experiencia enriquecedora para todo el equipo.

Se destaca la buena calidad de las tomas realizadas por los residentes quienes fueron entrenados por el virólogo para la técnica, la cual rápidamente mejoró en la primera semana de iniciado el estudio.

Es de gran importancia que la toma sea hecha por personal entrenado, que se lleve en el medio de transporte adecuado con pH neutro a temperatura de 4 grados y que sea procesada rápidamente⁽¹⁴⁾.

En cuanto a la terapéutica, 31 de los 56 pacientes recibieron antibióticos. Si bien el hecho de contar con la etiología viral hubiera avalado el retiro de antibióticos en los casos en que no estarían indicados, esto no se pudo hacer dado que no todos los médicos tratantes integraban el equipo de investigación.

Por último, destacamos que la evolución fue buena con alta precoz en la mayoría de los niños y bajo porcentaje de casos graves que requirieron cuidados intensivos⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Conclusiones

En esta serie se analizaron 56 pacientes, la mayoría procedente de Montevideo, de donde proviene la mayor parte de la población del hospital pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell; con un perfil socioeconómico que caracteriza a la población hospitalaria.

La edad preponderante correspondió a lactantes menores de 6 meses, eutróficos y la mayoría sin antecedentes patológicos. La clínica fue la esperada en casos de IRAb; los hallazgos virológicos mostraron un alto porcentaje de positivos y dentro de ellos VSR fue el más

frecuente, lo que coincide con la bibliografía consultada.

No hubo mala evolución en la serie investigada.

Se destaca la motivación que el presente trabajo dio lugar, ya que en el momento actual se está realizando la investigación virológica por IFI en todos los servicios de internación pediátrica del CHPR y en la UCIN (Unidad de Cuidados Intensivos de Niños).

Se plantea como perspectiva de futuro dos puntos: la necesidad de racionalizar el uso de antibióticos y evitar la infección cruzada en niños internados, fomentando las medidas de prevención como son fundamentalmente el lavado de manos, la restricción de las visitas y la internación por cohortes según el virus causal^(4,5).

De esta manera se intentará abatir costos y sobre todo disminuir la morbimortalidad de los niños internados por IRAb.

Summary

An unicenter and prospective study was conducted from May to September 1997 at the Pediatrics Service C of the *Hospital Pereira Rossell* with the aims to integrate viral diagnoses to clinical practice and to assess the radiographic and on course clinical aspects of patients under 24 months of age coming from Montevideo and the countryside of Uruguay.

All of the underwent a nose-pharyngeal sucking by indirect immunofluorescence as well as an assessment of diverse clinical and radiographic aspects to determine a viral diagnosis.

We underlined the follow findings: predominance of under 1-year infants and under three-month infant group, mainly original inhabitants of Montevideo with deficient environment. Well nourished infants without pathological history predominated. Predominant symptoms were as follow: polypnea, cough, radiographic aspects: isolated hyperinflation, or associated with unilateral or bilateral diffuse unhomogeneous imaging. A considerable figure of positives for viral test was found (64,4%) with predominance of respiratory sincial virus. As a general rule, there was a satisfactory course, the fact that many infants were treated with antibiotics is emphasized.

We stress our team work positive experience in addition to emphasize viral diagnosis as a clinical tool.

Résumé

Afin d'intégrer le diagnostic virologique à la pratique clinique et de valoriser les aspects cliniques radiologiques et évolutifs, on a réalisé une étude unicentrale et prospective au Service de Pédiatrie C de l'Hôpital Pereira Rossell, depuis mai jusqu'à septembre 1997; pendant cette période, 56 patients de Montevideo et de province âgés de moins

de 24 mois ont été hospitalisés.

Chez tous, on a fait aspiration nasopharyngienne pour le diagnostic virologique par immunofluorescence indirecte, ainsi qu'une évaluation des différents aspects cliniques et radiologiques.

Des résultats obtenus, on remarque: l'âge prédominant était de moins d'un an, surtout des moins de 3 mois, provenant la plupart de Montevideo, de foyers défavorisés. La plupart des enfants étaient bien nourris, n'ayant pas d'antécédants pathologiques. Les symptômes les plus répétés ont été la polypnée, la toux et les tirages; l'aspect radiologique, l'hyperinsufflation isolée ou associée à des processus inhomogènes difus uni ou bilatéraux. On a eu un nombre important de positifs pour la détection virologique (64,4%), à prédominance de virus syncytial respiratoire. L'évolution a été satisfaisante en général et on signale un nombre important d'enfants traités avec des antibiotiques.

On valorise le travail en équipe comme expérience enrichissante du groupe et l'importance de compter sur le diagnostic virologique en tant qu'outil de travail à la clinique.

Bibliografía

- 1) **Larrañaga C, Avendaño L.** Infección respiratoria aguda baja e infección viral en lactantes: evolución clínica intrahospitalaria. *Rev Chil Infect* 1995; 12(1): 12-8.
- 2) **Hortal M, Russi J, Arbiza JR.** Infecciones respiratorias agudas en niños menores de 5 años hospitalizados. Estudio etiológico prospectivo. *Rev Med Uruguay* 1986; 3: 213-6.
- 3) **Hortal M, Russi J, Campione J, Peluffo G, Somma RE, Tosi H.** Estudio clínico virológico de las infecciones respiratorias agudas en niños hospitalizados en el Instituto de Clínica Pediátrica y Puericultura Dr. Luis Morquio en 1968. *Arch Pediatr Uruguay* 1970; 41: 272-4.
- 4) **Wang E, Law J.** Respiratory Syncytial Virus Infection in Pediatric Patients. *Pediatr Infect Dis* 1998; 9(2): 146-53.
- 5) **Henrickson K.** Viral Pneumonia in Children. *Pediatr Infect Dis* 1998; 9(3): 217-33.
- 6) **Organización Mundial de la Salud.** Normas de Infecciones Respiratorias Agudas. IRA. En el niño menor de cinco años para el Primer Nivel de Atención. 4ª ed. Montevideo: Ministerio de Salud Pública, 1997.
- 7) **Chiparelli H, Russi JC, Martorell JR, Arbiza E, Hortal M.** Comparación entre la inmunofluorescencia y el ensayo inmunoenzimático para el diagnóstico del virus sincicial respiratorio en secreciones nasofaríngeas. *Rev Arg Microb* 1988; 20(4): 201-4.
- 8) **Larrañaga C, Avendaño L, Gaggero A.** Diagnóstico de infección por adenovirus y VSR en lactantes. Comparación entre aislamiento e inmunofluorescencia indirecta. *Rev Chil Infect* 1990; 7: 167-71.
- 9) **Avila M, Horacio S, Carballal G, Ebekian B, Woyskovsky N, Cerqueiro MC.** Isolation and identification of viral agents in Argentinian children with acute lower respiratory tract infection. *Rev Inf Dis* 1990; 12(8). S 974-81.
- 10) **Rodríguez S, Caimaipu M, Larrañaga C, Avendaño F.** Vigilancia epidemiológica de virus sincicial respiratorio (VSR) y adenovirus en un centro de atención cerrado para desnutridos severos. *Rev Chil Infect* 1994; 11(1): 35-7.
- 11) **Suwanjutha S, Chantarojarasini T, Watthase-kastr S.** A study of non bacterial agents of acute lower respiratory tract infection in Thai children. Department of Pediatrics, Ramethisadi Hospital, Bangkok, Thailand. *Rev Infect Dis* 1990; 8: 923-8.
- 12) **Esteban RE, Jimenez AM, Orozco AL.** Etiology of acute respiratory infections in 87 hospitalized children. Servicio de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid. *Rev Clin Esp* 1996; 196(2): 82-6.
- 13) **Hortal M, Mogdasy C, Russi JC, Deleón C, Suárez A.** Microbial Agents Associated with Pneumonia in Children from Uruguay. *Rev Infect Dis* 1990; 12(8): 915-22.
- 14) **Swenson PD, Kaplan MH.** Rapide detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal aspirates by a commercial enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1986; 23: 485-8.
- 15) **Breese C, Hall W, Speers D.** Clinical and physiological manifestations of bronchiolitis and pneumonia. Outcome of Respiratory Syncytial Virus. *A J Dis Child* 1979; 133(8): 798-802.
- 16) **Murtagh P, Kajon A.** Chronic Pulmonary Sequelae of Adenovirus Infection. *Ped Pulm Sup* 1998; 16: 150-1.
- 17) **Wu E, Martínez V, Álvarez AM.** Casos fatales de infección por adenovirus. *Rev Chil Pediatr* 1990; 61(4): 177-84.
- 18) **Larrañaga C, Vicente S, Wu E, Carrasco L, Peña A, Oñate C.** Adenovirus en niños con infecciones respiratorias agudas bajas. *Rev Chil Pediatr* 1988; 59(5): 312-7.