



ARTÍCULO DE REVISIÓN

INFECCION RESPIRATORIA EN NIÑOS POR EL VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO

Salas Chaves, Pilar

Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, San Pedro, San José, Costa Rica.

Resumen: Las infecciones respiratorias son las enfermedades más comunes en la infancia. Entre estas infecciones la bronquiolitis aguda se considera como el cuadro respiratorio más importante en niños menores de seis meses siendo el virus sincicial respiratorio (VSR) el agente causal en el 80% de los casos. Es un virus ARN con dos subtipos A y B los cuales están presentes en la mayoría de los brotes.

El VSR presenta un patrón predictivo de enfermedad dentro de la comunidad. En Costa Rica es el responsable de la mayoría de internamientos en niños con enfermedad respiratoria y su incremento ocurre en los meses de setiembre a noviembre el cual coincide con la época lluviosa del año.

Existen factores de riesgo que predisponen para una enfermedad más severa como son la edad, género, malformaciones congénitas del corazón, fumado en la familia, hacinamiento entre otros.

Los niños con infección por VRS presentan tos, congestión nasal y sibilancias, el diagnóstico de laboratorio se realiza mediante cultivo, detección de antígeno de VSR por medio de inmunofluorescencia o técnicas moleculares. El tratamiento para la infección es de soporte, dándole importancia a la hidratación y a la oxigenación. Se ha utilizado ribavirina para aquellos niños que presenten enfermedades subyacentes. El lavarse las manos frecuentemente ayuda a prevenir la diseminación de la infección tanto en la comunidad como a nivel hospitalario. El anticuerpo monoclonal Palivizumab ha mostrado ser efectivo en prevenir cuadros severos de infección causada por VSR. La mortalidad es menos del 1% y ocurre predominantemente en pacientes de alto riesgo. Los primeros estudios en Costa Rica fueron realizados por la autora en los años 1982 y 1983 en el Instituto de Investigaciones en Salud de la Universidad de Costa Rica y desde ese momento se demostró que el VSR es responsable de la mayoría de los casos de bronquiolitis en niños menores de cinco años.

Palabras clave: virus sincicial respiratorio, bronquiolitis, niños

Recibido: 28 Noviembre 2012. Aceptado: 5 Junio 2013. Publicado: 8 Octubre 2013.



RESPIRATORY INFECTION IN CHILDREN WITH SYNCYTIAL RESPIRATORY VIRUS

Abstract: Respiratory infections are the most common diseases in childhood. These acute bronchiolitis is considered the most important respiratory symptoms in children less than six months being respiratory syncytial virus (RSV), the causative agent in 80% of cases. It is an RNA virus with two subtypes A and B which are present in most outbreaks. RSV has a predictive pattern of disease within the community. In Costa Rica is responsible for the majority of hospitalizations in children with respiratory disease and its increase occur in the months of September to November, which coincides with the rainy season of the year. There are risk factors that predispose to more severe disease such as age, gender, birth defects of the heart, in the family smoked, overcrowding among others. Children with RSV infection have cough, nasal congestion and wheezing. Laboratory diagnosis is made by culture, antigen detection by immunofluorescence or molecular techniques. The treatment for the infection is supportive, giving importance to hydration and oxygenation. Ribavirin has been used for those children presenting underlying diseases. Frequent hand washing helps prevent the spread of infection in both the community and hospitals. The monoclonal antibody Palivizumab has been shown to be effective in preventing severe cases of infection caused by RSV. Mortality is less than 1% and occurs predominantly in high-risk patients.

Key words: syncytial respiratory virus, bronchiolitis, children

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas son las enfermedades más comunes en la niñez comprendiendo aproximadamente el 50% de todas las enfermedades en niños menores de 5 años [1]. Entre esas infecciones la bronquiolitis aguda se considera el cuadro respiratorio más importante en niños menores de seis meses de edad, con un pico de incidencia a los dos o cuatro meses [2]. Ciertas poblaciones como niños prematuros, niños con enfermedad crónica del pulmón e inmunocomprometidos están a riesgo de una enfermedad severa y de tener una tasa alta de mortalidad [3].

Es muy bien conocido que el virus sincicial respiratorio (VSR) es la causa principal de las infecciones respiratorias más serias que ocurren en la infancia [4,5]. Este virus es responsable de aproximadamente 80% de los casos de bronquiolitis, 12% de los casos de

laringotraqueobronquitis, 20% de los casos de neumonía y 15% de los casos de bronquitis en el primer año de vida [1].

CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS

El VSR fue descubierto en 1956 por J.A. Morris en Estados Unidos [6]. Las partículas virales son pleomórficas, miden entre 90 y 130 nm y tienen la característica de formar sincicios en tejidos celulares [7]. El VSR es un virus ARN de polaridad negativa, no segmentado, envuelto y miembro de familia Paramyxoviridae. Tiene dos subtipos A y B los cuales están presentes en la mayoría de los brotes. Las cepas virales tienen variaciones antigénicas cada año y son responsables de las reinfecciones [6].

El genoma viral codifica ocho proteínas estructurales y dos proteínas no estructurales. Entre las proteínas estructurales importantes está la proteína de fusión o F y la de unión o proteína G,

la cual es esencial para la penetración viral y la unión a las células hospederas. Ambas proteínas son importantes en el desarrollo de la respuesta inmune [7, 8,9].

El VSR presenta un patrón predictivo de enfermedad dentro de la comunidad [10,11]. Se han registrado epidemias en muchos países, incluyendo Australia [12], Reino Unido [13,14] donde el pico de la epidemia corresponde a los meses fríos del año. En los Estados Unidos y Taiwán existe una variación estacional mayor en la cual el pico varía desde el otoño, invierno y principios de la primavera, el cual dura entre cuatro o cinco meses [4,15, 16].

En Costa Rica el VSR es el responsable de la mayoría de los internamientos en niños con enfermedad respiratoria y su incremento ocurre en los meses de setiembre a noviembre [18]. En Costa Rica el virus estuvo presente durante 1997 y 1998 con un pico en octubre. En 1999 el pico fue en noviembre, lo que evidencia que el virus circula mayormente en la época lluviosa [17].

Existen factores de riesgo que predisponen a una enfermedad más severa. El patrón de enfermedad varía considerablemente con la edad y con la constitución genética de la persona infectada [18].

Aun cuando el sexo del paciente no afecta la frecuencia de aislamiento de VSR, más niños que niñas son admitidos en el hospital con infección por VSR en una proporción 1.3 ó 1.4 a 1.0 [19]. Durante el primer año de vida, los lactantes con peso al nacer de 1500g tienen una tasa de hospitalización debida a VSR cinco veces más grande que lactantes con peso al nacer de más de 2500g [1].

El riesgo de infección por este virus en niños con malformaciones congénitas, especialmente con enfermedades de corazón y que adquieren la infección durante la hospitalización, tienen un riesgo incrementado de enfermedad severa, principalmente debido a hipertensión pulmonar. Los lactantes con esta patología son menos capaces de compensar una distribución de ventilación alterada como la que ocurre en una infección por VSR [20].

Se ha observado que la alimentación con leche materna disminuye a la mitad el riesgo de

hospitalización en niños con infección por VSR [21].

Otros factores sociales como el cuidado materno, padres fumadores, la presencia de otro niño en el mismo cuarto en la noche tienden a ser factores que combinados, incrementan el riesgo de infección [1, 21].

En hogares de bajo nivel socioeconómico, la calidad del cuidado materno parece ser el factor ambiental más importante a tomar en cuenta para la admisión de un niño al hospital con infección por VSR [22]. En estos casos el tamaño de la familia hace que los niños sean más propensos a la exposición de dosis mayores de infección [23, 24].

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico de bronquitis causado por VSR es bien conocido. El período de incubación, desde la exposición hasta la aparición de los primeros síntomas, es de alrededor de cuatro días. El virus se excreta por períodos variables, probablemente dependiendo de la severidad de la enfermedad y del estado inmunológico del niño [25]. La infección viral es diseminada de la nariz a los ojos por un contacto directo con las secreciones las cuales permanecen infecciosas hasta por 12 horas [3].

La mayoría de los lactantes con infecciones del tracto respiratorio inferior eliminan virus de 5 a 12 días después de salir del hospital. Los primeros signos de infección del lactante con VSR son secreción nasal de uno a varios días, seguido de traquipnea y signos de dificultad respiratoria, acompañado por dificultad para ingerir alimentos [2, 6, 25,26]. El pecho empieza a expandirse y se presenta una tos seca y repetitiva [2]. Esta hiperexpansión de los pulmones desplaza el hígado y el bazo hacia abajo los cuales se pueden palpar fácilmente [27]. Estos signos en niños con bronquitis no necesariamente indican falla cardíaca [28]. La tos aparece a menudo después de un intervalo de 1 a 3 días y el niño empieza a sibilar audiblemente. La auscultación revela ronco difuso y sibilancias [6,25]. La temperatura es alrededor de 38°C.

Algunos niños con bronquitis debido a VSR muestran signos de deshidratación por una ingesta

inadecuada de fluidos y un aumento en la pérdida de agua del tracto respiratorio [2].

Las estimaciones de gases en sangre arterial muestran una pO_2 baja y una pCO_2 elevada o normal. El grado de elevación se relaciona con la severidad de la enfermedad [29].

Los hallazgos radiológicos son en su mayoría normales. Si la enfermedad progresa hay un aumento de la tos, sibilancias y evidencia de hiperexpansión del pecho (retracción intercostal y subcostal) [30].

Los campos pulmonares aparecen anormalmente translúcidos y con pequeñas áreas de colapso [28]. En un 50% a 80% de los casos aparece engrosamiento peribronquial o neumonía intersticial [25].

CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS

Las lesiones iniciales ocurren en las pequeñas vías aéreas que van desde 73-300 μ m en diámetro. Histológicamente, la lesión más importante es la obstrucción de los bronquiolos causada por un engrosamiento de las paredes bronquiales con edema, infiltrado de linfocitos y obstrucción de lumen con tapones de moco y restos celulares. [2,28]. En los casos severos se presenta descamación de epitelio. Estos cambios se distribuyen en los pulmones y los bronquiolos [2]. El virus se disemina al epitelio bronquial tapizando los pequeños pasajes aéreos dentro de los pulmones ocasionando edema, producción aumentada de moco y puede darse una eventual necrosis y regeneración de las células epiteliales. Esto desencadena en una obstrucción y atrapamiento aéreo [3,6]. La inmunidad no es duradera ya que ocurren reinfecciones a través de la vida [3].

CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS

La respuesta inmune a la infección primaria es relativamente pequeña, pero cuando ocurre una reinfección, se presenta una reactividad inmunológica importante en suero y en la mucosa respiratoria. Ambos CD (4) y CD (8), así como Th (1) y Th (2) se han observado durante la infección

[26]. La respuesta inmune humoral y celular son críticas para terminar la infección aguda, pero las sibilancias y la reactividad de las vías aéreas puede persistir por 5 a 10 años después de la infección aguda [27].

DIAGNÓSTICO

El método para detectar el VSR es a través de las secreciones respiratorias de la nasofaringe las cuales se obtienen por medio de aspiración usando una trampa de moco [31]. Debido a la gran labilidad que presenta el VSR, las muestras deben ser transferidas a un medio de transporte al pie de la cama del paciente y transportadas a 4C° al laboratorio para el cultivo y el aislamiento del virus [32]. Para esto, se utilizan células continuas de Epitelioma humano como HEp-2 que son las más recomendadas para producir citopatología sincicial en cultivo de tejidos [33].

Así, el éxito en cultivar el virus depende de revisar frecuentemente las líneas celulares en cuanto a su sensibilidad [25].

El medio mínimo esencial de Eagle (MEM) preferiblemente completado con aminoácidos no-esenciales y glutamina es satisfactorio para mantener células infectadas con VSR [33, 34]. El antígeno del VSR puede ser detectado en células del tracto respiratorio y en células empleadas para el aislamiento viral usando un anticuerpo fluorescente.

Un requisito esencial para un buen diagnóstico, para la prueba de inmunofluorescencia es que las preparaciones contengan un número grande de células nasofaríngeas intactas [35].

El cultivo en "shell vial" es muy efectivo ya que la centrifugación acelera la adherencia y la penetración del virus a la célula receptora lo que permite al cabo de 48 horas de incubación identificar proteínas del virus mediante anticuerpos monoclonales específicos [33]. La capacidad de brindar un diagnóstico rápido de infección por VSR es un compromiso clínico importante por la necesidad de controlar la diseminación potencial de esta infección en un hospital [34]. Se ha identificado dos subtipos antigénicos A y B del VSR con base en la reacción

frente a un panel de anticuerpo monoclonales. Se ha demostrado que ante una epidemia ambos subtipos pueden circular, pero el subtipo A ha sido identificado más frecuentemente que el subtipo B [8].

TRATAMIENTO

El manejo del niño con bronquiolitis causada por el VSR depende de una terapia de oxígeno y un buen cuidado de enfermería [36]. Consiste en ingesta de líquidos y medicamentos para controlar la fiebre, corticosteroides, descongestionantes, broncodilatadores, entre otros [26]. La principal estrategia de manejo es el mantenimiento de la oxigenación y la hidratación. La hipoxemia presente en la mayoría de los niños es causada principalmente por anomalías en la ventilación y perfusión y es generalmente corregida con O₂ inspirado de 30 a 40% [29]. Es común una deshidratación moderada y en algunos niños se deben dar fluidos por un día o dos por medio de una sonda nasogástrica o por ruta intravenosa [28, 37]. Por ser una enfermedad viral los antibióticos no tienen ningún efecto sobre el progreso de la enfermedad. Al primer signo de infección bacteriana secundaria se debe dar un antibiótico de amplio espectro [28]. La ribavirina (Virazole) es una droga antiviral que fue aprobada por la FDA (Food and Drug Administration, USA) y el Committee on Safety Medicines (UK) en la forma de aerosol para el tratamiento de la infección con VSR en aquellos pacientes que no requieren de ventilación asistida. Es un nucleósido análogo sintético (1-Dribofuranosyl-1, 2,4-triazole-3-carboxamide) semejante a la guanosina e ionosina, el cual parece interferir con la expresión del ARN mensajero e inhibe la síntesis de proteína viral. Se han realizado ensayos clínicos en niños hospitalizados por infección con VSR con ribavirina desde 1981 con y sin enfermedades subyacentes [38]. Se ha administrado oralmente, intravenosamente y por medio de aerosol en adultos, pero solo en forma de aerosol a niños. Se han utilizado partículas muy pequeñas del medicamento que alcancen el tracto respiratorio inferior (5µm) las cuales son inhaladas por un

promedio de 3 a 4 días durante 18 horas al día. La ribavirina no se recomienda para uso de rutina en el tratamiento de la bronquiolitis viral producida por el VSR, únicamente en niños con inmunodeficiencia, enfermedad congénita del corazón y displasia broncopulmonar [39]. Actualmente, no ha sido posible anticipar la severidad de la bronquiolitis durante el curso de la enfermedad por medio de parámetros observados al momento de la admisión al hospital. Esto causa dificultad para decidir cuáles casos deber ser tratados con esta preparación.

PRONÓSTICO

La mortalidad en niños hospitalizados con infección por VSR en el tracto respiratorio inferior es menor del 1% [2].

El progreso va depender si los niños presentan enfermedades subyacentes de los sistemas neuromuscular, pulmonar, cardiovascular o del sistema inmunológico [40, 41, 27].

Varios investigadores han asociado la infección por VSR con el síndrome de muerte súbita (SIDS), porque se ha descrito que una buena proporción de niños con infección del tracto respiratorio inferior murieron repentinamente e inesperadamente. A la fecha no hay estudios que demuestren evidencia de una infección viral sistémica demostrada por viremia o por la producción de niveles de interferon alfa (IFN) en niños con (SIDS) [42]. Esto es consistente con los hallazgos en la mayoría de los estudios relacionados con aislamiento viral en SIDS donde dicho aislamiento se ha limitado al tracto respiratorio y gastrointestinal [43].

Un estudio informó asociación entre infección con VSR y episodios apneicos prolongados. En una pequeña proporción los niños afectados progresaron al punto donde ocurrieron arritmias cardíacas seguidas de la muerte con su desenlace fatal [44].

Los niños que sufren bronquiolitis aguda en la infancia tienen una alta incidencia de problemas respiratorios en los años sucesivos, independientemente de que su enfermedad inicial fue lo suficientemente severa para requerir admisión al hospital [45]. Más del 50% de los niños



continúa con sibilancias recurrentes hasta por cinco o siete años [45].

PREVENCIÓN

La prevención de la enfermedad requiere de un riguroso control de la infección a través de un frecuente lavado de manos y aislamiento de los contactos para evitar la diseminación de la infecciones causadas por VSR. La administración de anticuerpos monoclonales como palivizumab, es clínicamente efectiva para reducir el riesgo de infección en niños de alto riesgo [46].

Tres grupos de niños califican para la inmunización: 1. niños nacidos antes de la semana 35 de gestación, 2. niños con enfermedad crónica

del pulmón y 3. niños con enfermedad congénita del corazón.

Palivizumab se aplica en cinco inyecciones por vía intramuscular (15mg per Kg).

El beneficio es reducir la tasa de hospitalizaciones por infección por VSR [46, 47, 48].

EXPERIENCIA EN COSTA RICA

Los primeros estudios en Costa Rica fueron realizados por la autora en los años 1982 y 1983 en el Instituto de Investigaciones en Salud de la Universidad de Costa Rica y desde ese momento se demostró que el VSR es responsable de la mayoría de los casos de bronquiolitis en niños menores de cinco años.

Cuadro I

CUADROS CLINICOS DE INFECCION RESPIRATORIA AGUDA 178 LACTANTES, HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS, 1982-1983

Diagnóstico	Total de casos	
	Número	Porcentaje %
Neumonía-bronconeumonía	109	61.2
Bronquiolitis	48	26.9
Infección respiratoria con bronco espasmo	13	7.3
Laringitis	5	2.8
Infección respiratoria superior	2	1.1
Laringotraqueobronquitis	1	0.6

Además, se demostró que el VSR tiene un comportamiento estacional en donde la mayoría de los casos se presentan en los meses lluviosos del año [49, 50]. En estos estudios, se observó la infección por VSR en mayor proporción en varones

sobre las mujeres. La mayoría eran menores de seis meses. Más de la mitad egresaron con diagnóstico de neumonía-bronconeumonía y una cuarta parte con diagnóstico de bronquiolitis (Cuadro 1). Los niños con bronquiolitis presentaron otitis media con mayor frecuencia, pero las complicaciones en general presentaron



una frecuencia similar en las distintas patologías respiratorias. La severidad expresada como promedio de días de estancia hospitalaria fue mayor en los pacientes con neumonía. La oxigenoterapia fue muy utilizada como tratamiento de apoyo. La mayoría de los niños con neumonía-bronconeumonía fueron tratados con

antibióticos y recibieron lactancia materna por períodos relativamente cortos [50]. Un alto porcentaje de los niños, sin importar diagnóstico, mostró atrapamiento aéreo en la radiografía de tórax. El porcentaje de aislamiento viral más alto fue en los niños con neumonía-bronconeumonía en un 45% (Cuadro 2).

Cuadro II

AGENTES VIRALES AISLADOS EN 178 NIÑOS CON INFECCION RESPIRATORIA AGUDA, HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS, COSTA RICA, 1982-1983

Cuadro Clínico	Tipos de virus								Total	
	Núm.	EV	AV	CMV	HS	PARAI	SR	RH	Núm.	%
Neumonía-bronconeumonía	109	11	11	3	2	7	15	0	49	45
Bronquiolitis	48	5	3	0	1	1	6	1	17	35
IRB	13	0	1	0	0	0	2	0	3	23
Laringitis, I.R.S.,	8	0	1	0	0	0	0	0	1	12
LTB										
Total	178	16	16	3	3	8	23	1	70	

EV: enterovirus; AV: adenovirus; CMV: citomegalovirus; HS: herpes simplex; PARAI: parainfluenza; SR: sincial respiratorio; RH: rinovirus; IRB: insuficiencia respiratoria con broncoconstricción; IRS: infección respiratoria superior; LTB: laringotraqueobronquitis.

Los enterovirus prevalecieron durante todo el estudio, parainfluenza se aisló con más frecuencia en abril y junio [50]. Otro estudio publicado por la autora en colaboración con el Hospital de Niños en el 2005, confirmó el comportamiento estacional del VSR durante los últimos meses del año [17] (Figura 1 y 2). Otros estudios realizados en el Hospital Nacional de Niños, han confirmado estos hallazgos y desde el año 1993 desarrollaron un programa de detección de VSR para niños que ingresan con infecciones respiratorias. Estos estudios demostraron la presencia del VSR en el

30% de los casos de bronquiolitis y su estacionalidad característica (Figura 3) [51, 52,8]. La vigilancia epidemiológica continua que se realiza en el país permite conocer la estacionalidad de los brotes y relacionar la morbilidad y mortalidad de las infecciones asociadas al VSR.



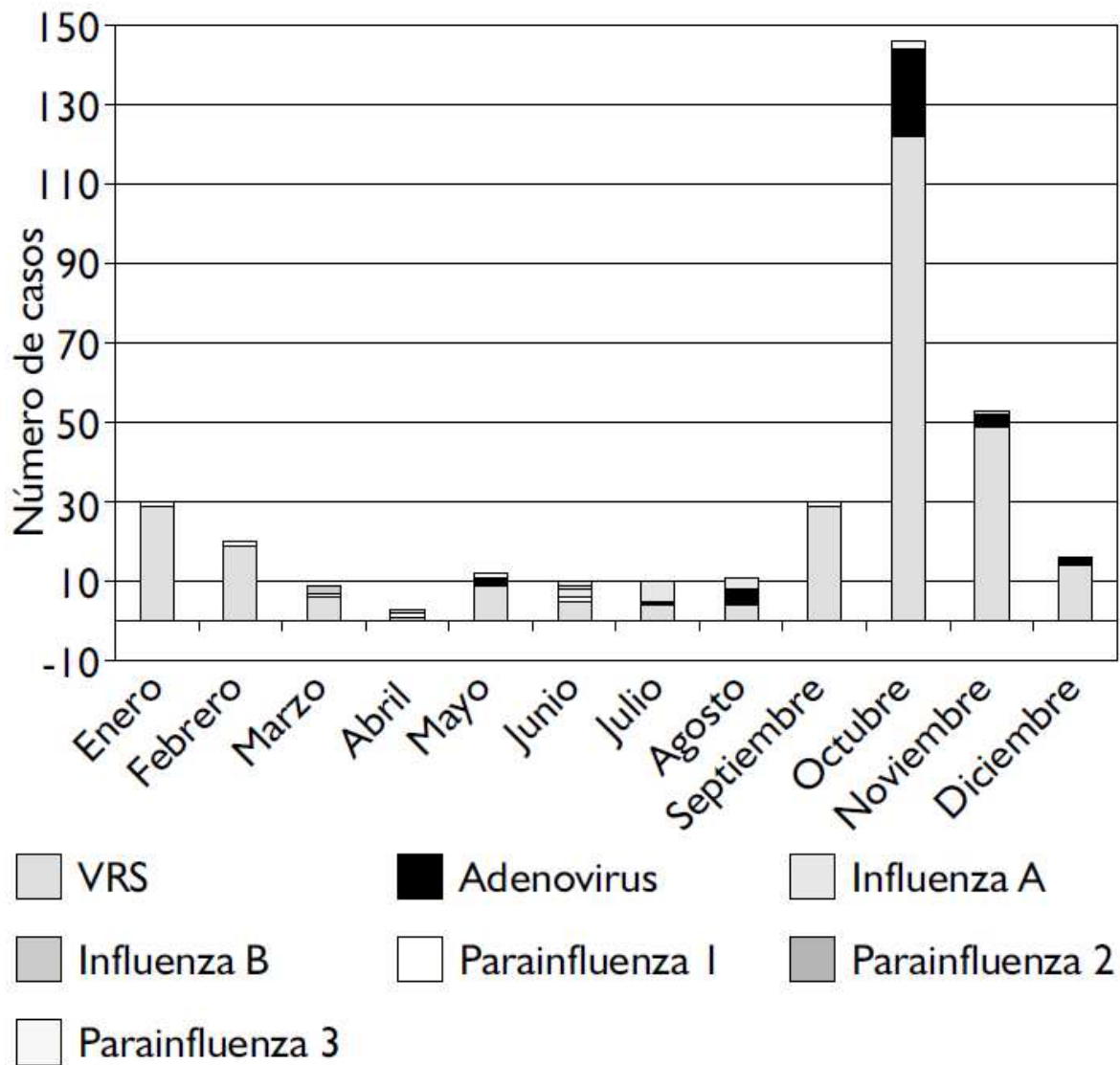


Figura 1. Virus respiratorios en 350 niños con IRA, HNN, 1997.

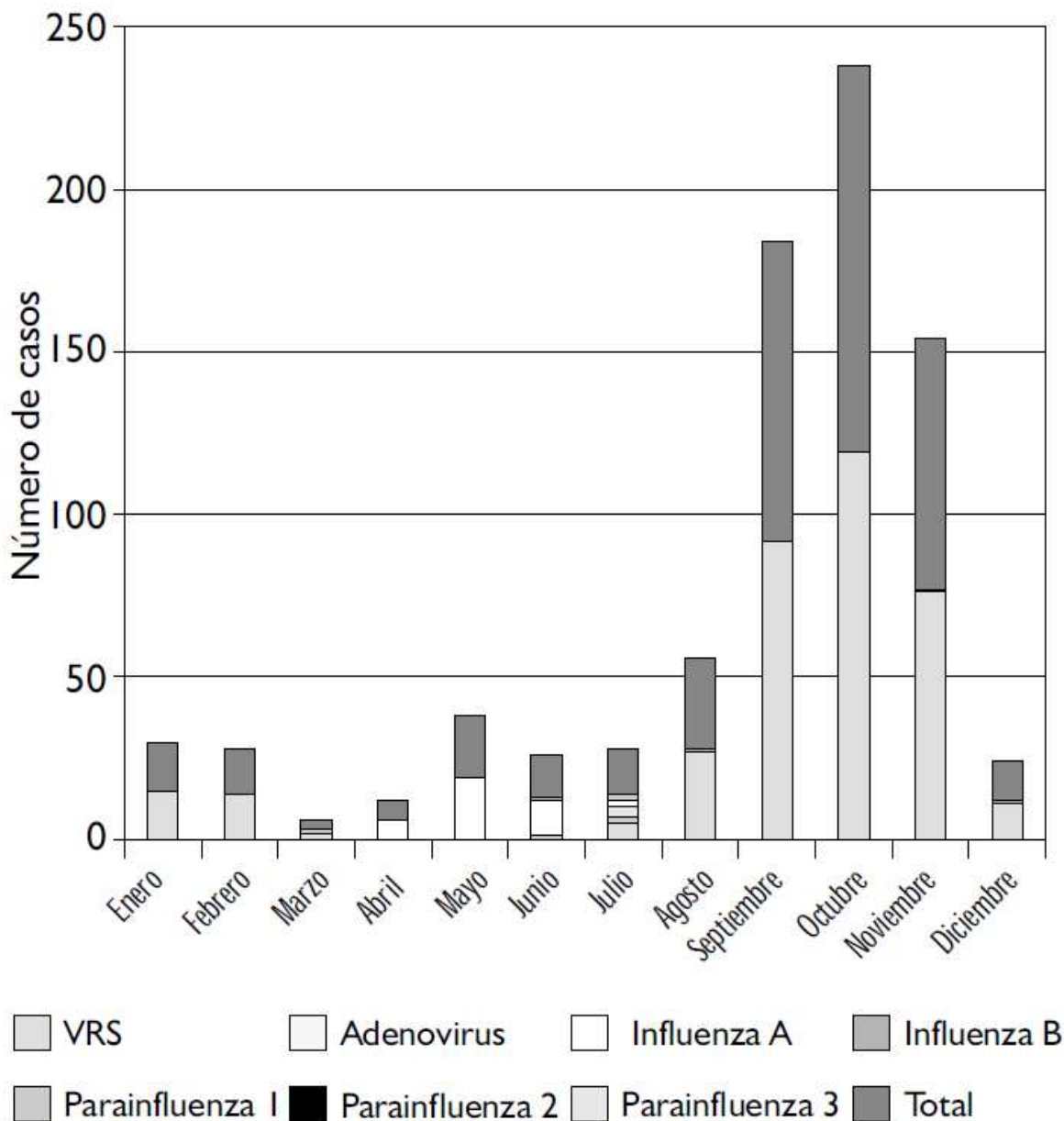


Figura 2. Virus respiratorios en 412 niños con IRA, HNN, 1998.

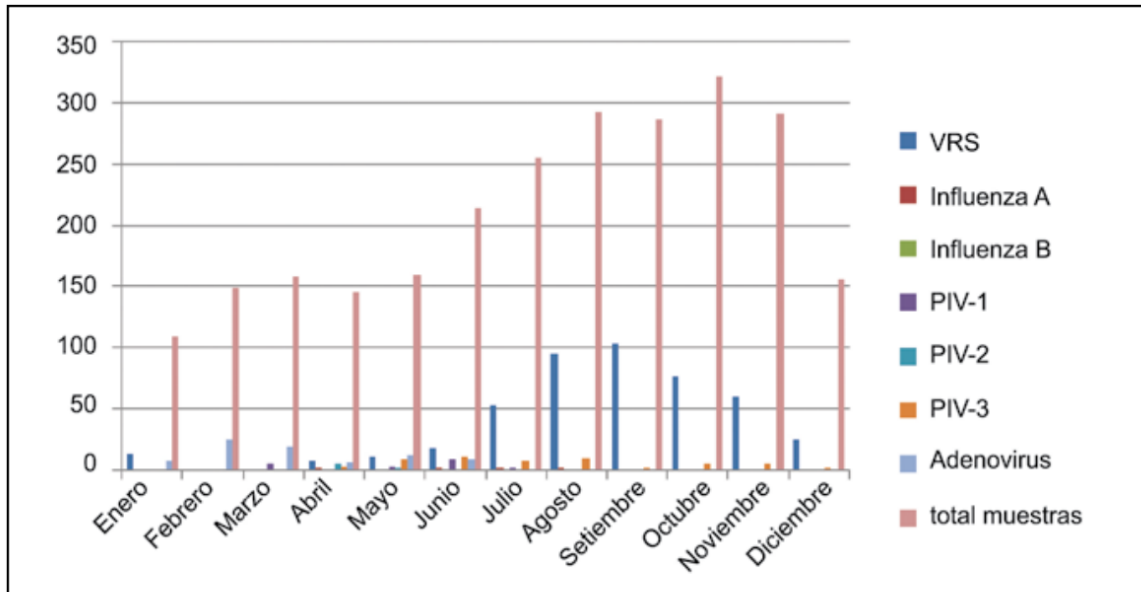


Figura 3. Distribución estacional de virus respiratorios en niños hospitalizados en el HNN en 2008

REFERENCIAS

- Phelan, PD, Landau, LI, Olinsky A. The Epidemiology of acute respiratory infections. Inrespiratory illness in children. Blackwell Scientific Publications. Oxford. 2nd edition 1982, Ch3, pp 29-50.
- Simpson H, Russell G, Forfar, J O. Respiratory disorders. In textbook of Paediatrics, edForfar, J.O. &Arneil, G.G. London: Churchill Livingstone. 2nd edition 1978, vol.1, Ch 12, pp 503-505.
- Black CP. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respire Care* 2003; 48(3): 209-231.
- Chi H, Chang IS, Tsai FY, Huang L, Shao PL, Chiu NC, Chand LY, Huang FY. Epidemiological study of hospitalization associated with respiratory syncytial virus infection in Taiwanese children between 2004 and 2007. *J Formos Med Assoc* 2011; 110(6):338-96.
- Chen CJ, Jeng MJ, Yuan HC, Wu KG, Soong WJ, Hwang B. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children with lower respiratory tract infection. *Acta Paediatr Taiwan* 2005; 46(2): 72-6.
- Dawson-Caswell M, Muncie HL. Respiratory Syncytial virus infection in children. *Am Fam Physician* 2011; 83(2), 141-146.
- Straliootto, S M, Nestor Siqueira, MM. Respiratory Syncytial Virus Groups A y B in Porto Alegre, Brazil, from 1990 to 1995 and 1998. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 2011; 96(2): 155-158.
- Mora D, Alfaro W, Taylor L, Hun L. Determinación de subtipos del virus respiratorio sincicial en muestras positivas por el virus aisladas en el Hospital Nacional de Niños 2011; 53(1).
- Handforth, J, Friedland J S, Sharland M. Basic Epidemiology and immunopathology of RSV in children. *Pediatr Respir Rev.* 2000; 1(3): 210-214.
- Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet* 2006; 22:312-322.
- Tercier JA. Bronchiolitis: A clinical review. *The Journal of Emergency Med* 1983; 1, 119-123.
- Lewis, F.A, Rae M.L., Lehmann N.I. & Ferris, A.A. A syncytial virus associates with epidemic disease of the lower respiratory tract in infants and young children. *Medical Journal of Australia* 1961; 2. 932-933.
- Peacock, D B, Clarke, S K R. Respiratory syncytial virus. Preliminary Communication. *The Lancet*, 1961; 2, 466.

14. Mufson, MA, Levine HD, Wasil R.E, Mocega-Gonzalez, H E, Krause, HE. Epidemiology of respiratory syncytial virus infections among infants and children in Chicago. *American Journal of Epidemiology* 1973; 98, 88-95.
15. Martin, AJ, Gardner, P S, McQuillin, J. Epidemiology of respiratory viral infection among pediatric patients over a six year period in North East England. *The Lancet* 1978; Ch2, pp1035-1038.
16. De Silva, LM, Hanlon, MG. Respiratory syncytial virus: a report of a 5-year study at a children's Hospital *Journal of Medical Virology* 1986; Ch19, pp299-305.
17. Salas, P, Alfaro, W. Variación estacional de infecciones respiratorias virales en niños hospitalizados. *Revista Mexicana de Pediatría* 2005; 72(1):5-8.
18. Stott, EJ, Taylor, G. Respiratory Syncytial virus, brief review. *Archives of Virology* 1985; Ch84, pp1-53.
19. McDonald, N E, Hall CB, Suffin SC, Alexon C, Harris, PJ, Manning, J A. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *The New England Journal of Medicine*, 1982; Ch307, pp397-400.
20. Pullan, CR, Toms G, Martin AJ, Gardner PS, Webb JKG, Appleton DR. Breast-feeding and respiratory syncytial virus infection. *British Medical Journal* 1980; Ch 281, pp1034-1036.
21. Jeng, M J, Lemen RJ. Respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am Fam Physician* 1997; 55(4): 1139-1150.
22. Glezen, WP .Pathogenesis of bronchiolitis. Epidemiologic considerations. *Pediatric Research* 1997; Ch11, pp239-243.
23. Glezen, W P, Paredes A, Allison JE, Taber, LH, Frank, AL. Risk of respiratory syncytial virus infection in infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group and maternal antibody level. *The Journal of pediatrics* 1981; Ch98, pp708-715.
24. McIntosh K .Infectious Diseases. Respiratory syncytial virus. In *Nelson Textbook of pediatrics*, ed Vaughan, v.c., McKay, RJ & Behrman, RE. United States: W.B Saunders Company. 12th edition 1983; Ch10, pp900-903.
25. Leung AKC, Kellner, JD, Davies HD. Respiratory Syncytial virus bronchiolitis. *J. Natl. Assoc.* 2005; 97(2):1708-1713.
26. McIntosh K, Fishaut JM. Immunopathologic mechanisms in lower respiratory tract disease of infants due to respiratory syncytial virus. *Progress in Medical Virology* 1980; Ch26, pp94-118.
27. Reynolds, EOR. Bronchiolitis. In *Pulmonary Disorders*. Ed. Kendig EL. Jr. 2nd ed., vol., 1 Ch11, pp223-232. London: W.B Saunders Company.
28. Wohl, MEB, Chernick, V. Interferon in human serum during clinical viral infections. *The Lancet* 1978; Ch2, 1972, pp383-385.
29. Ogra, PL. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. *Paediatr Respiratory Review* 2004, 5 Suppl A: S119-26.
30. Fenner, FJ, White, DO. Paramyxoviridae. In *Medical virology*. New York: Academic press, Inc. 2nd edition 1976, Ch21, pp400-405.
31. Treuhaft, MW, Soukup, JM, Sullivan, BJ. Practical recommendations for the detection of Pediatric respiratory syncytial virus infections. *Journal of Clinical Microbiology* 1985; Ch22, pp270-273.
32. Pringle, CR. Pneumoviruses. In *Virology a practical approach*, ed. Mahy, B.W.J. England: I.R.L. Press Limited. 1st edition 1985, Ch5, pp95-116.
33. Marquez, A, Hsiung, ED. Influence of glutamine on multiplication and cytopathic effect of respiratory syncytial virus. *Proceedings of the society for Experimental Biology and Medicine* 1967; Ch124, pp95-99.
34. McQuillin J, Gardner PS. Rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infection by immunofluorescent antibody techniques. *British Medical Journal* 1968; Ch1, pp602-605.
35. Cheeseman, S H, Pierik, L T, Leombruno D, Spinos, K E, McIntosh, K. Evaluation of a commercial available direct immunofluorescent staining reagent for respiratory secretions. *Journal of Clinical Microbiology*, 1986, 24, 155-156.
36. Schwartz R. Respiratory syncytial virus infants and children. *Nurse Pract* 1995; 20(9):24-9.
37. Isaacs D. Ribavirin. *Pediatrics* 1987; Ch79, pp 289-291.



38. Barry W, Cockburn F, Cornall R, Price JF, Sutherland G, Vardag A. Ribavirin aerosol for acute bronchiolitis. *Archives of Disease in Childhood* 1986; Ch61, pp593-597.
39. Gardner PS, Turk DC, Aherme WA, Birt, T, Holdaway MD, Court SDM. Deaths associated with respiratory tract infection in childhood. *British Medical Journal* 1967; Ch4, pp316-320.
40. Downham MAPS, Gardner PS, McQuillin J, Ferris JAJ. Role of respiratory viruses in childhood mortality. *British Medical Journal* 1975; Ch1, pp235-239.
41. Kelly DH, Shannon, DC. Sudden Infant Death Syndrome and near sudden infant death syndrome: a review of the literature, 1964 to 1982. *Pediatrics Clinics of North America* 1982; Ch29, pp1241-1261.
42. Seto DS Y, Carver DH. Circulating interferon in sudden infant death syndrome. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1978; Ch157, pp378-380.
43. Bruhn FW, McKrohisky ST, McIntosh K. Apnoea associated with respiratory syncytial virus. *Pediatrics* 1977; Ch90, pp382-386.
44. Webb M.S.C, Henry RL, Milner, AD, Starker GM, Swarbrick AS. Continuing respiratory problems three and half years after acute viral bronchiolitis. *Archives of Disease in Childhood* 1985; Ch60, pp1064-1067.
45. Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008; 12(36), 1-86.
46. Greenough A. Respiratory syncytial virus infection: clinical features, management, and prophylaxis 2002; 8(3): 214-7.
47. Steiner RW. Treating acute bronchiolitis associated with RSV. *Am Fam Physician* 2004; 15; 69(2): 325-30.
48. Van Woensel JB, Kimpen JL, Brand PL. Respiratory tract infections caused by respiratory syncytial virus in children. Diagnosis and treatment. *Minerva Pediatr* 2001; 53(2): 99-106.
49. Chavarría JF, Salas P, Jiménez R, Mata L. infección respiratoria aguda en menores de un año en San José, Costa Rica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1994; 51(3). 167-173.
50. Salas P, Achí R, Mata L, Chavarría JF. Agentes virales y bacterianos en niños hospitalizados con infección respiratoria aguda: brote epidémico. *Rev. Med. Hosp. Niños Costa Rica* 1985; 20(1):25-34.
51. Arguedas, A, Alfaro, W. Infecciones del tracto respiratorio por virus respiratorio sincicial en pacientes pediátricos. *Acta Pediátrica Costarricense*; 1995,9(1):14-15.
52. Somogyi, T, Alfaro, W, Herrera, M L, Herrera, JF. Infecciones del tracto respiratorio: etiología bacteriana y viral en una población pediátrica. *Revista Médica del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"* 1998;33(1-2):5-18.

INFORMACION DE AUTOR:

Salas Chaves, Pilar

Email: maria.salas@ucr.ac.cr

