

6

ETIOLOGIA Y CLINICA DE LA IRA BAJA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN 100 NIÑOS ESTUDIADOS A NIVEL HOSPITALARIO

- * Hugo Trujillo, Jaime Robledo, Francisco Javier Díaz, Jorge Mejía, David Espinal, Felipe Restrepo, Carlos Robledo, José Iván Ramírez, Carlos Restrepo, Gloria Isabel Mejía, Licenciada en Bacteriología, Marta Claudia Tamayo, Bacterióloga.

RESUMEN

En 48 de 100 niños con IRA baja, adquirida en la comunidad, se identificaron 56 microorganismos. Ochenta y cuatro por ciento de los pacientes eran menores de 2 años. El germen más frecuentemente identificado fue el virus respiratorio sincitial (VRS) en el 43.95%. Le siguieron en su orden *Streptococcus pneumoniae* 13.33%, *Hemophilus influenzae* 12.90% (en un grupo seleccionado de pacientes), *Mycoplasma pneumoniae* 3.22%, *Bordetella pertussis* 3.19%, virus Influenza A 1.04% y *Staphylococcus aureus* 1%. Ocho pacientes (16.40%) tuvieron una infección mixta. Se describe el cuadro clínico y radiológico de los pacientes estudiados y el correspondiente a cada grupo de organismos y se hacen recomendaciones sobre su antibioterapia.

Palabras clave: infección respiratoria aguda baja, etiología, niños, nivel hospitalario.

-
- * Corporación para Investigaciones Biológicas (C.I.B.) Hospital Pablo Tobón Uribe, Hospital General de Medellín, Hospital La María y Laboratorio del Servicio Seccional de Salud de Antioquia.

SUMMARY

The etiology of community acquired lower acute respiratory infection was studied in one hundred hospitalized children, 84% of the group were 2 years old or younger. In forty eight of the cases 56 associated microorganisms were identified, respiratory syncytial virus was identified in 43.95% of the cases, followed by *S. pneumoniae* 13.3%, *H. influenzae* 12.9% (in a selected group of cases), *M. pneumoniae* 3.22%, *B. pertussis* 3.19%, virus Influenza A 1.04% y *S. aureus* 1%. Mixed infections were documented in 16.4% of the patients. Clinical and radiological characteristics were related with each one of the pathogens, therapeutic recommendations are made including antibiotic usage.

Key words: Acute lower respiratory infection, etiology, children, hospital setting.

Abreviaturas: IRA: infección respiratoria aguda; VRS: virus respiratorio sincitial; PCR: proteína C reactiva; AF: aglutininas al frío; ENF: exudado nasofaríngeo; LP: líquido pleural; APL: aglutinación de partículas de latex; RFA: reactantes de fase aguda; IF: inmunofluorescencia; ERS: eritrosedimentación.

INTRODUCCION

Existe mucho interés por parte de la OMS de investigar en los países en desarrollo la etiología de la IRA baja en niños, con el fin de complementar esquemas racionales de antibioterapia en el manejo de estos pacientes en el tercer mundo (1).

Por otra parte para los clínicos, es de mucha utilidad tener conocimiento de este tema a fin de seleccionar los antibióticos según el agente causal (2).

En la literatura norteamericana y europea se observa que predomina la etiología viral en el lactante y en el preescolar y por *M. pneumoniae* en el escolar (3,4), mientras que en los países subdesarrollados predomina la etiología bacteriana (5).

Estas razones nos motivaron a investigar con nuevos métodos diagnósticos, no utilizados en estudios anteriores (6), la etiología microbiológica de la IRA baja a nivel hospitalario en nuestro medio. La aplicabilidad a la práctica clínica de estos métodos de laboratorio son objeto de otra publicación (7).

MATERIAL Y METODOS

Pacientes

Entre el 8 de agosto de 1989 y el 23 de mayo de 1990, se estudiaron 100 niños menores de 15 años con diagnóstico de IRA baja, que por su gravedad requirieron hospitalización. Los requisitos para entrar al estudio fueron: 1) No haber recibido más de una dosis previa de antibióticos 2) Evolución de la enfermedad no mayor de una sema-

na. Los datos pertinentes fueron tomados de la historia clínica del paciente.

Toma de muestras

A los pacientes del estudio se les tomó las siguientes muestras:

1. Al menos 1 ml. de sangre para hemocultivos.
2. Sangre con anticoagulantes (EDTA) para hemograma y eritrosedimentación.
3. Sangre en tubo seco para proteína C reactiva (PCR) y titulación de aglutininas al frío (AF).
4. Una gota de sangre del pulpejo del dedo para la prueba rápida de AF obtenida con lanceta estéril.
5. Orina de micción espontánea recogida en bolsa estéril (5-50 ml) para detectar antigenuria.
6. El exudado nasofaríngeo (ENF) se obtuvo introduciendo un tubo de alimentación delgado, desechable, por una ventana nasal y aspirando con una jeringa de 10 ml. El material extraído se repartió en 2 tubos, uno seco para bacterias y otro con medio de transporte viral (solución tampón balanceada con albúmina o gelatina) el cual se transportó refrigerado al laboratorio.

Cultivos para bacterias

1. Hemocultivos. Se inoculó 1 ml de sangre en 10 ml de caldo de Infusión cerebro corazón (BBL, Cockesville, Maryland 2103) o en medio bifásico (8). Se incubaron 7 días, con repiques en agar sangre a las 24 horas y 5 días.

2. Para aislar bacterias aerobias del ENF o el líquido pleural (LP), se sembró en agar chocolate con Isovtalex, en agar sangre de camero al 5% y en eosina azul de metileno o McConkey (BBL, Cockesville, Maryland 2103). Los cultivos se incubaron hasta por 48 horas a 37C. El agar chocolate y el agar sangre en atmósfera de CO₂.

3. Para aislar *B. pertussis* se inoculó ENF en el medio de Regan Lowe y se observó crecimiento durante 7 días (9).

4. Para aislar *M. pneumoniae* se sembró ENF en agar PPLO (Difco 0412 - 01 Detroit, Michigan USA) y se observó periódicamente durante 30 días. La identificación se hizo por la morfología característica de la colonia (10).

Imunodiagnóstico para bacterias

En los pacientes con condensación neumónica y ó 2 reactantes de fase aguda (RFA) positivos, se empleó la prueba de la aglutinación de partículas de latex (APL), (Directigen, Becton Dickinson, Cockesville, Maryland 2103 USA) para detectar antígenos de *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, en orina concentrada por centrifugación utilizando microconcentradores (Amicon 17 Cherry Mill Drive Danvers, Mass. 01923 U.S.A), hasta obtener una concentración 20 veces superior a la muestra original.

Imunodiagnóstico para virus respiratorios

Se empleó inmunofluorescencia (IF) indirecta para detectar en ENF antígenos de VRS, Influenza A y B, parainfluenza 1 y 3 y adenovirus (Antiseros Borroughs-Wellcome Research Trian-

gle NC, USA). Se siguió el procedimiento descrito por McIntosh y Col (11).

Otros exámenes

A todos los pacientes se les practicó los siguientes RFA: 1) Recuento de leucocitos. 2) Recuento de neutrófilos. 3) Eritrosedimentación (ERS) por el método de Westergreen. 4) Proteína C reactiva (PCR), (Phlogo Tec-CRP Latexes, Organon Teknika). Se consideró que los RFA eran positivos, es decir orientaban a pensar en infección bacteriana, cuando los leucocitos eran ≥ 20.000 por mmc, los neutrófilos de ≥ 10.000 por mmc, la ERS ≥ 30 mm (12) y la PCR de ≥ 64 mg L.

También se le practicó a cada paciente la prueba rápida de AF (10), la cual se tituló en caso de ser positiva (13). Un título $\geq 1/64$ se consideró significativo de neumonía atípica primaria (13,14).

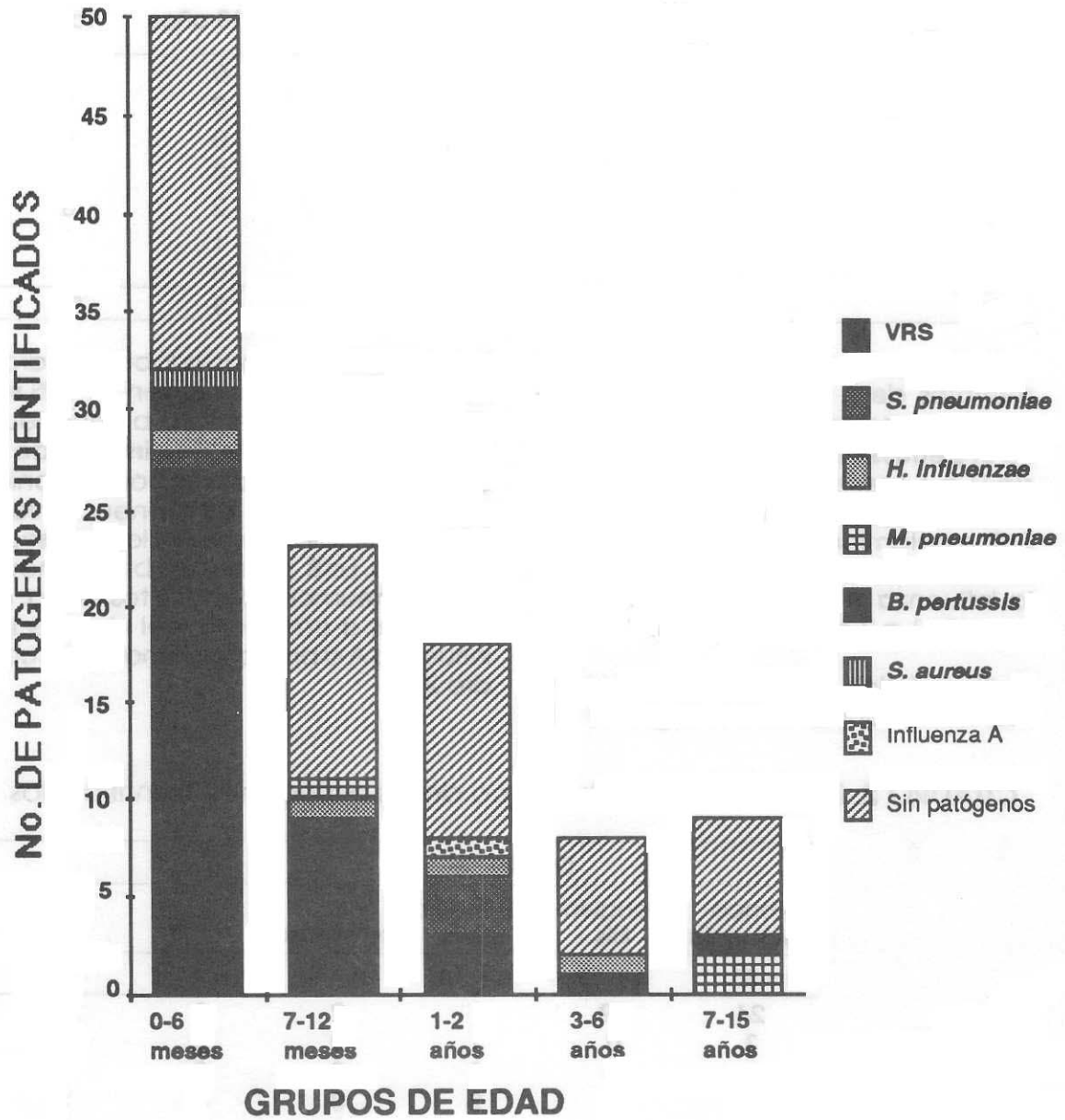
A todos los pacientes se les tomó radiografía de tórax PA y lateral.

RESULTADOS

El 84% de los niños de este estudio eran menores de 2 años de edad. El grupo más afectado fue el menor de 6 meses (47%), (Fig. 1). Predominó el sexo masculino (58 pacientes), pero no en forma significativa.

Se identificaron 56 microorganismos en 48 de los 100 pacientes. El más frecuente fue el VRS en 40 de 91 pacientes (43.95%). Le siguieron en su orden: *S. pneumoniae* en 4 de 30 (13.33%), *H. influenzae* en 4 de 31 (12.90%), *M. pneumoniae* en 3 de 93 (3.22%), *B. pertussis* en 3 de 93 (3.19%),

FIGURA 1: Patógenos identificados en infección respiratoria aguda baja infantil de acuerdo con diferentes grupos de edad.



virus de la influenza A en 1 de 91 (1.04%) y *S. aureus* en 1 (1%). (Cuadro # 1).

El VRS predominó en los grupos de 0 a 6 meses y de 7 a 12 meses. Su impor-

tancia relativa fue disminuyendo con la edad, no encontrándose en mayores de 7 años. El *S. pneumoniae* se observó en menores de 2 años y el *H. influenzae* en menores de 6 años. El *M. pneumoniae* fue el microorganismo

CUADRO 1: Distribución por edades de 56 gérmenes identificados en 48 niños

Germen	12 meses	13 a 23 meses	2 a 6 años	7 a 15 años	Total
VRS	37	2	1	0	40
Influenza A1	0	1	0	0	1
<i>S. pneumoniae</i>	3	1	0	0	4
<i>H. influenzae</i>	3	0	1	0	4
<i>M. pneumoniae</i>	1	0	0	2	3
<i>B. pertussis</i>	2	0	0	1	3
<i>S. aureus</i>	1	0	0	0	1
Total	47	4	2	3	56

más frecuentemente identificado en mayores de 7 años, aunque se presentó 1 caso en un menor de 2 años. La *B. pertussis* predominó en el grupo de 0 a 6 meses, aunque también se aisló en un paciente de 7 a 15 años. El único aislamiento de *S. aureus* fue en un menor de 6 meses. El único virus de la influenza A fue detectado en un niño de 1 a 2 años (Figura 1).

El diagnóstico clínico más frecuente fue bronconeumonía seguida de

bronquiolitis, neumonía lobar y síndrome tosferinoso en su orden. El VRS se asoció principalmente a bronconeumonía y bronquiolitis. El *H. influenzae* y el *S. pneumoniae* a bronconeumonía y neumonía lobar. El *M. pneumoniae* a bronquiolitis, neumonía lobar y segmentaria. La *B. pertussis* a bronconeumonía, neumonía lobar y tos ferina. El *S. aureus* a empiema y el virus de la influenza A a bronconeumonía. (Cuadro 2).

CUADRO 2: Distribución por Dx clínico de los patógenos identificados

	Dx Clínico					Total
	Bronco- neumonía n = 55 *	Bronquilo- litis n = 18	Neumonía Lobar n = 14	<i>S.</i> tosferinoso n = 9	Otros n = 4 **	
VRS	24	12	1	2	1	40
<i>H. influenzae</i>	3	0	1	0	0	4
<i>S. pneumoniae</i>	3	0	1	0	0	4
<i>M. pneumoniae</i>	0	1	2	0	0	3
<i>B. pertussis</i>	1	0	1	1	0	3
<i>S. aureus</i>	0	0	0	0	1	1
Influenza A	1	0	0	0	0	1
Sin patógenos identificados	23	5	8	6	2	44

* Incluye 4 casos de neumonitis intersticial.

** Incluye 1 de neumonía, 1 derrame, 1 empiema, 2 de asma.

En el cuadro 3 se puede observar que radiológicamente, en comparación con el diagnóstico clínico, se diagnosticaron menos casos de bronconeumonía, más de neumonía lobar y se hizo evidente el diagnóstico de neumonía intersticial y atelectasia. En relación con los microorganismos, el VRS se encontró asociado a todo tipo de patrón radiológico. El *H. influenzae* y el *S. pneumoniae* se asociaron más al cuadro radiológico de bronconeumonía, neumonía lobar y neumonitis intersticial, pero no a bronquiolitis, atelectasia y otros hallazgos radiológicos. El *M. pneumoniae* a neumonía lobar o segmentaria. *B. Pertussis* a neumonía lobar, neumonitis intersticial y radiografía normal en un caso.

Observando en conjunto los cuadros 2 y 3 encontramos que los diagnósticos asociados a bacterias fueron principalmente de tipo bronconeumonía, neumonía lobar o segmentaria y neumonitis intersticial, pero muy rara vez bronquiolitis.

En 8 (16.4%) de 48 pacientes con diagnóstico microbiológico se encontró una infección mixta. El VRS participó en todas las asociaciones, principalmente con bacterias. La combinación VRS y *H. influenzae* o *S. pneumoniae* se correlacionó clínicamente con bronconeumonía y radiológicamente con un cuadro variado. VRS y *M. pneumoniae* se asociaron a un cuadro clínico y radiológico de bronquiolitis. VRS y *S. aureus* a emplema y por último VRS y virus Influenza A clínicamente a bronconeumonía y radiológicamente a neumonía lobar (Cuadro 4).

Dos (2%) de los 100 niños fallecieron. El primero, de 5 meses, tenía como patología de fondo una displasia pulmonar y como episodio final una bronconeumonía. El segundo, de 14 meses, presentó neumonía con derrame y 4 RFA positivos. En ninguno se pudo determinar la etiología.

CUADRO 3: Distribución por Dx radiológico de los patógenos identificados

	Dx Radiológico					Total
	Bronco-neumonía	Bronquiolitis	Neumonía Lobar	Neumonitis Intersticial	Otros	
	n = 29	n = 16	n = 18	n = 26	n = 11 *	100
VRS	10	11	4	11	4	40
<i>H. influenzae</i>	2	0	1	1	0	4
<i>S. pneumoniae</i>	0	0	2	2	0	4
<i>M. pneumoniae</i>	0	2	1	0	0	3
<i>B. pertussis</i>	0	0	1	1	1	3
<i>S. aureus</i>	0	0	0	0	1	1
Influenza A	0	0	1	0	0	1
Sin patógenos identificados	17	4	7	11	5	44*

* Incluye 3 atelectasias, 2 Rx normales, 2 Rx perdidas, 1 neumonía segmentaria, 1 neumonía con derrame, 1 emplema, 1 caso de asma.

CUADRO 4: Dx Clínico y radiológico de los pacientes con infección mixta

	Asociación Identificada con VRS (No. de pacientes)					Total
	H. Influenzae (3)	S. pneumoniae (2)	M. pneumoniae (1)	S. aureus (1)	Virus Influenza A (1)	
Dx Clínico						
Bronconeumonía	2	2	0	0	1	5
Bronquiolitis	0	0	1	0	0	1
Neumonía Lobar	1	0	0	0	0	1
Emplema	0	0	0	1	0	1
Dx Radiológico						
Bronconeumonía	1	0	0	0	0	1
Bronquiolitis	0	0	1	0	0	1
Neumonía Lobar	1	1	0	0	1	3
Neumonía intersticial	1	1	0	0	0	2
Emplema	0	0	0	1	0	1

DISCUSIÓN

El predominio de los niños menores de 2 años en la población infantil encontrado en este estudio corresponde a lo informado tanto en los países en desarrollo como en los industrializados (15).

En cuanto a la etiología, nuestro hallazgo de predominio de VRS sobre *S. pneumoniae* y *H. influenzae* es similar a los reportados por el grupo Bostid en Latinoamérica, África y Asia (16) y por Paisley en Estados Unidos (3), utilizando una metodología similar a la de esta investigación. Sin embargo Shann, empleando punción pulmonar, cultivo para bacterias y virus y serología para virus, encontró en Go-

roka, Papua, Nueva Guinea, predominio de *H. influenzae* y *S. pneumoniae* (52%) sobre los virus respiratorios (29%) (17). Por otra parte, Forgie en Gambia, utilizando punción pulmonar, hemocultivos, detección de anticuerpos y antígenos, halló en niños menores de 1 año predominio de VRS (49%) sobre *S. pneumoniae* (20%) y *H. influenzae* (11%); en cambio en mayores de 1 año estas bacterias (77%) superaron al VRS (12%) (18). Es probable que la frecuencia relativa de determinado germen dependa de los métodos de investigación, de la edad de la población estudiada y del área geográfica, con sus implicaciones culturales y socioeconómicas.

El VRS es la causa más importante de IRA baja en menores de 1 año, especialmente de 2 a 6 meses, según este

estudio y otros de países tanto industrializados como subdesarrollados (3,16).

En los países con estaciones se presentan epidemias anuales de VRS durante el invierno. En los países tropicales hay casos esporádicos durante todo el año con epidemias en los meses lluviosos (19), tal como lo observamos en los meses de Abril y Noviembre.

La bronquiolitis es el cuadro clínico más conocido producido por VRS. Sin embargo encontramos que el diagnóstico clínico más frecuente en nuestros pacientes fue bronconeumonía, seguido en menor proporción por bronquiolitis y en último término síndrome tosferinoso. Stull comenta que la infección por VRS se inicia como un cuadro gripal que luego evoluciona a bronquiolitis o a neumonía con o sin bronquiolitis (20). Radiológicamente observamos por igual, los diagnósticos de bronquiolitis, neumonitis intersticial y bronconeumonía. McIntosh refiere que la radiografía en niños hospitalizados con esta patología muestra engrosamiento peribronquial o neumonía intersticial (50-80%) atrapamiento de aire (50%), consolidación segmentaria (10-25%) o Rx normal en 1% (21). De acuerdo con lo anterior y debido a que el VRS produce un cuadro clínico y radiológico tan variado, debería investigarse con métodos de laboratorio en todos los niños con IRA baja grave menores de 1 año.

Respecto a las bacterias que tradicionalmente se consideran patógenos respiratorios, se informa en la literatura que el hallazgo más frecuente en los casos debidos a *S. pneumoniae* es la neumonía lobar (72%), luego bronconeumonía (23%), empiema (10%) y excepcionalmente neumonitis intersti-

cial. Lo encontrado en los pacientes con *H. influenzae* es similar pero con mayor compromiso pleural y escasa frecuencia de neumonitis intersticial (1%). En la neumonía por *S. aureus* son típicos el empiema, neumotórax y bulas de aparición rápida (20,22). En este estudio, en los casos por *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, el diagnóstico de neumonitis intersticial fue tan frecuente como el de neumonía lobar, lo cual podría corresponder a aumento de las neumonitis como forma de presentación de esta patología. Sin embargo para definir esta posibilidad tendríamos que estudiar un mayor número de casos. En esta investigación sólo en 3 de 21 neumonías lobares o segmentarias (14.3%) se pudo identificar *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Este bajo porcentaje pudo deberse al sistema de identificación utilizado (antigenuria). Otros investigadores empleando aislamiento bacteriano en material de punción pulmonar encontraron porcentajes más altos (17,18).

La infección por *M. pneumoniae* es de distribución mundial y es la causa más frecuente de IRA bajas en el escolar de 5 a 15 años (33 a 70%) y en adultos jóvenes de la comunidad (23). El 22.2% (2/9) de los escolares que estudiamos tuvieron IRA baja por *M. pneumoniae*. Uno de ellos presentó el cuadro típico con fiebre, cefalea, faringitis, tos prolongada, neumonía segmentaria y leucograma normal, aunque las AF fueron negativas. El otro paciente tuvo una neumonía lobar con RFA positivos por lo cual es probable que haya tenido otra bacteria asociada. Uno de los 68 niños menores de un año tuvo infección por *M. pneumoniae*. Era un paciente de 9 meses con cuadro clínico de bronquiolitis y VRS positivo.

A pesar de la vacunación masiva que ha controlado las epidemias y disminuido dramáticamente la morbimortalidad por *B. pertussis*, se siguen encontrando casos de IRA baja por esta bacteria, principalmente en menores de 1 año (24). Tres por ciento de nuestros pacientes tuvieron infección por *B. pertussis*. Dos eran lactantes de 2 y 4 meses de edad. El primero con neumonitis intersticial y el segundo con el cuadro clínico de tos ferina, ambos con leucocitosis y linfocitosis significativa. El tercer paciente era un escolar de 9 años hospitalizado con tos paroxística que inicialmente se pensó fuera de origen viral y una consolidación neumónica con RFA positivos, probablemente bacteriana.

Aunque el VRS predominó en los niños menores de 1 año, fue también en esta edad donde se encontraron las infecciones bacterianas por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *B. pertussis*, solas o asociadas a VRS. Esto indica que es en este grupo en el que hay que utilizar métodos de laboratorio y radiológicos para tomar decisiones en cuanto a la administración de antibióticos. En el grupo mayor de 1 año el número de casos con diagnóstico etiológico fue muy reducido como para poder formular recomendaciones generales sobre el uso de antibióticos, con la excepción del grupo de escolares mayores de 6 años, para el cual se puede sugerir el uso empírico de eritromicina ya que por los microorganismos identificados (*M. pneumoniae* y *B. pertussis*) es el antibiótico de elección. Sin embargo en los casos sospechosos de neumonía neumocócica grave es preferible iniciar con penicilina (25).

La elección de antibióticos en los niños menores de 6 años con IRA baja se debe basar en las recomendacio-

nes de otros investigadores. En niños hasta los 2 ó 3 meses de edad, la antibioterapia empírica inicial debe cubrir las bacterias que se encuentran en el canal del parto y en los contactos familiares. Se recomienda ampicilina + aminoglucósido o ampicilina + cefotaxime. En niños de 3 meses a 5 años, la mayoría de neumonías bacterianas son por *S. pneumoniae* o *H. influenzae*, por lo cual se recomienda ampicilina o ampicilina + cloranfenicol o una cefalosporina de 3ra. generación, según la sensibilidad de estas bacterias en la localidad (22,25,26). La OPS recomienda penicilina como la droga de elección para los casos de IRA baja con retracción intercostal y cloranfenicol para aquellos que además presenten clonosis o insuficiencia cardíaca o estén demasiado enfermos para alimentarse (27).

En los pacientes con neumonía rápidamente progresiva, en la cual se sospeche *S. aureus*, agregar a la terapia empírica inicial una penicilina antiestafilocócica (oxacilina) (22).

En los casos de neumonía que no responde o empeore con los betalactámicos, pensar en la posibilidad de que la etiología sea por *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*, etc., en cuyo caso debe agregarse eritromicina (25).

Una vez se aisle la bacteria de los hemocultivos y/o del líquido pleural, si esto fue posible, y se conozca su sensibilidad a los antibióticos, se procede a elegir el antibiótico más adecuado.

AGRADECIMIENTOS

A los médicos y enfermeras que colaboraron en este estudio.

REFERENCIAS

1. Pio A. Acute Respiratory infections in children in developing countries: an international point of view. *Ped Inf Dis J.* 1986; 5: 179-183.
2. Wald R.E. Management of Pneumonia in outpatients. *Ped Inf Dis J.* 1984; 3: S21-23.
3. Paisley J.W. Lauer B.A., McIntosh K. et al. Pathogens associated with acute respiratory tract infections in children. *Ped Inf Dis J.* 1984; 3:14-19.
4. Isaac D. Problems in determining the etiology of community acquired pneumonia. *Ped Inf Dis J.* 1989; 8: 143-148.
5. Shann F. Etiology of severe pneumonia in children in developing countries. *Ped Inf Dis J.* 1986; 5: 247-252.
6. García de O.D. Trujillo, H.; Uribe, A.; Agudelo N. Lung Puncture aspiration as a bacteriologic diagnostic procedure in acute pneumonias of infants and children. *Clin Ped* 1971; 10: 346-350.
7. Trujillo H. Robledo J., Díaz F.J., Mejía J., Espinal, D., Garcés G. Restrepo, C. Ramírez, J.I., Díaz F.J., Mejía de R.G.I., Tamayo, M.C. Pruebas de laboratorio rápidas para orientar el diagnóstico y tratamiento de la infección respiratoria aguda (IRA) baja en 100 niños a nivel hospitalario. *Medicina U.P.B.* 1994; 13: 65-75.
8. Hausler W.J., Moyer, N.P., Holcomb, L.A. Brucella. En: *Manual of clinical microbiology.* Fourth edition. Ed. E.D. Lennette, A. Balows, W.J. Hausler, H.J. Shadomy. American Society of Microbiology. Washington 1985.
9. Phillips E., Nash. Culture Media. En: *Manual of clinical Microbiology.* Fourth edition. Ed. Lennette E., A., Ballows, J.N. Hausler, J.H. Shadomy J.H. American Society for Microbiology, Washington 1985.
10. McGee A.Z., Taylor, Robinson D. Mycoplasmas. En: *Infectious Diseases and Medical Microbiology.* Ed. Beard. 2nd edition. W.B. Saunders Co. Philadelphia. 1986. pag. 455-460.
11. McIntosh, K. Brandt, D.C.P. *Manual of laboratory procedures for diagnosis of respiratory virus infections.* Bostid Ed. Washington D.C. 1985.
12. Oski, A.T. *Comentarios. The Year Book of Pediatrics.* Franck A. Oski and James A. Stockman, editors. The Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago, London. 1972. pag. 76.
13. Sussman J.S., Magoffin L.R., Lennette H.E., Scsiable, J. Cold agglutinins, Eaton agent and respiratory infections in children. *Pediatrics.* 1986; 38: 571-577.
14. Florman L.A. Cushing A., Unland, T.E. Rapid noninvasive techniques for determining etiology of bronchitis and pneumonia in infants and children. *Clinics in Chest Medicina.* 1987; 8: 669.
15. Selwyn B.J., The epidemiology of acute respiratory tract infection in young children: Comparison of findings from several developing countries. *Reviews of infections diseases.* 1990; 12 (suppl. 8) S 870.
16. Bale R.J. Creation of research program to determine the etiology and epidemiology of acute respiratory tract infections among children in developing countries. *Reviews of infections diseases.* 1990; 12: (suppl. 8) S 861.
17. Shann F., Germer, S., Hazlptt, D. Gratte, M. Linnmman, V., Payne, R. Etiology of pneumonia in children in Goroka hospital, Papua, New Guinea. *The Lancet.* 1984; 537: 41.
18. Forguie M.I., O'Neill, P.K., Lloyd-Evans, N. et al. Etiology of acute lower respiratory tract infections in gambian children. *Ped Inf Dis J.* 1991; 10:33- 41 and 42-47.

19. Hall C.B. Respiratory syncytial virus. En: **Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Second edition.** R.D., Feiging, Cherry, J.D. 1987. W.B. Saunders G. Philadelphia.
20. Stull T.L. Mendelman, P.M. Wilson, C.B. Smith, A.L. Lower. Respiratory tract infections. En: **Pediatric respiratory disorders. A Clinical approach.** Ed. Nussbaum E, Galant, S.P. Orlando. GRS. 1984. Pag. 137.
21. McIntosh K. The Infections Due to Respiratory Syncytial Viruses. En: **Nelson Textbook of Pediatrics. 14 Edition.** Ed. Behrman 1992 W.B. Saunders and Co. Philadelphia.
22. Stern R.C. Bacterial pneumonia. En: **Nelson Textbook of Pediatrics. 14 Edition.** Ed. Behrman. W.B. Saunders and W. Philadelphia 1992. pag. 1077.
23. Broughton R.A., MD. Infections due to *Mycoplasma pneumoniae* in children. **Pediatric Infectious Diseases.** 1986. 5: 71-81.
24. Mortimer E.A., Pertusis (Whooping cough). En: **Infectious Diseases of Children. 9 edition.** Ed. Krugman, S. Katz S.L., Gershon A.A. Wilf ert., C.M. St. Louis, Mosby Year Book 1992. pag. 299.
25. Schutze G.E., Jakobs, R.F. Management of community acquired bacterial pneumonia in hospitalized children. **Pediatrics Infectious Diseases Journal.** 1992; 11: 160-4.
26. Gotoff S.P. Infections of the newborn. En: **Nelson Textbook of pediatrics. 14 ed.** Behrman. Philadelphia W.B. Saunders and Co. 1992. pag. 507.
27. Infecciones respiratorias agudas de los niños. **Publicación científica No. 493.** Organización Panamericana de la Salud. Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. Washington, D.C. 1985. pag. 72-86.