

Etiología de las infecciones respiratorias bajas agudas en lactantes hospitalizados

Eliana Ceruti D.¹; Armando Díaz C.¹; Manuela Vicente S.²; Ana María Escobar C.¹; Fernando Martínez R.¹; Ricardo Pinto M.¹; Agustín León C.¹; Pedro Fariás T.¹; Graciela Torres I.²

Studies on the etiology of lower respiratory infections

As a contribution to knowledge about the etiology of lower respiratory tract infections (LRI) in infants, 235 patients aged one year or less admitted to a children's hospital at northern metropolitan area of Santiago, Chile along years 1987 throughout 1989 with radiologically confirmed diagnosis were studied. Infants were eligible only if their symptoms lasted for not more than five days and their hospital stay was less than two days. Controls consisted on 74 healthy infants. A search for presumptive etiology was done by means of usual bacteriological procedures (pharyngeal swabs and blood cultures), plus latex test for type b *Haemophilus influenzae* (Hib) and *Streptococcus pneumoniae* (SP) in concentrated urine specimens; indirect immunofluorescence (IF) for specific *Chlamydia trachomatis* (CT) IgM; serological tests, isolation and IF in pharyngeal aspirates for syncytial respiratory virus (SRV), influenza, parainfluenzae and adenoviruses were also used. Evidence of viral infection was detected from 135/235 (57.5%) of cases and 21/74 (28.3%) controls, SRV being the most common. From 18/119 and 2/119 studied patients Hib and SP antigens were respectively detected, but urinary antigens were also present in 6/24 controls, raising questions about this test's specificity. IF titers of 1:32 or higher for CT were found in 5/80 patients, all younger than 5 months. It was possible to perform the whole set of available methods in 80 patients, in 70% of which some evidence of a known etiologic agent was found. Serology alone gave etiological clues in only 30% of these cases and usual microbiological cultures of throat swabs and blood from none of them. No combinations of age, fever, respiratory rate, apnea, bronchial obstructive syndrome, white blood cell counts over 15,000 or of band forms over 500 per cu mm, erythrocyte sedimentation rates, reactive C protein and x-ray findings allowed differential diagnosis between presumptive bacterial or viral etiology, except in one case of an infant presenting with pleural effusion and positive antigenuria for Hib.

(Key words: respiratory tract infections, lower respiratory infections, etiology.)

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) constituyen una de las principales causas de consulta en los servicios de salud y, ciertamente, las infecciones respiratorias agudas del tracto respiratorio bajo (IRAB), bronquiolitis y bronconeumonía, son una causa importante de muerte en niños menores de un año, especialmente en los países en desarrollo¹⁻³.

Los estudios efectuados en países en desarrollo han demostrado que las bacterias son los agentes etiológicos más frecuentes de las IRAB del lactante^{4, 5}, a diferencia de los países desarrollados, donde los virus predominan y son los agentes etiológicos mayoritarios en la primera fase de las IRA altas y bajas⁴.

El reducido número de estudios etiológicos completos de IRAB en lactantes, incluso en países desarrollados, se debe a la dificultad en la obtención de muestras de expectoración representativas.

Es conocido el hecho de que los datos clínicos, de laboratorio y radiológicos, son elementos imprecisos para definir la etiología bacteriana o viral de las IRAB. Los estudios bacteriológicos clásicos tienen muy poca utilidad; los cultivos nasofaríngeos son muy controvertidos, ya que no se puede asumir que las bacterias recuperadas sean realmente las causantes de la neumopatía aguda. Sólo los hemocultivos y los cultivos obtenidos por punción transtraqueal o punción pulmonar pueden conducir a un diagnóstico bacteriológico confiable. La sensibilidad de los hemocultivos es muy baja⁶ y la aspiración transtraqueal es un método invasivo, el cual raramente

1. Departamento de Pediatría. Hospital Roberto del Río.

2. Instituto de Salud Pública. Sección de Virología.

se ha efectuado en niños menores. Hasta hace pocos años la punción pulmonar, aunque no es procedimiento rutinario, permitió investigar la etiología bacteriana de las IRAB en algunos países en desarrollo⁷⁻¹¹. Los resultados muestran que la proporción de cultivos positivos varió entre 21 y 74% en niños no tratados previamente con antibióticos. El *Streptococcus pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae* tipo b fueron las bacterias aisladas con mayor frecuencia.

En Chile, además de dos estudios de punción pulmonar ampliamente conocidos, efectuados a fines de la década del 60, existen pocos datos referentes a la etiología de las IRAB. Recientemente, en nuestro departamento^{12, 13} y en otros hospitales de Santiago¹⁴⁻¹⁷ se ha demostrado que los virus tienen un rol relevante en las IRAB del lactante, lo que nos asemeja a lo comunicado en países desarrollados¹⁸⁻²³. Sin embargo, sigue persistiendo un número no despreciable de IRAB de origen bacteriano, difíciles de pesquisar por las dificultades inherentes a la obtención de muestras.

En los últimos años se han desarrollado técnicas de diagnóstico rápido para investigación virológica²⁴⁻²⁹ y bacteriológica, entre estas últimas, la aglutinación por látex³⁰⁻³⁴, la contra-inmuno-electroforesis³⁰⁻³², la coaglutinación^{32, 33} y la microinmuno fluorescencia indirecta para *Chlamydia trachomatis*^{35, 36} que permitirían un diagnóstico más amplio y oportuno. Con respecto a las técnicas inmunológicas rápidas para investigación bacteriológica, con excepción de la determinación de IgM específica para *Chlamydia*, su utilidad aún no ha sido debidamente validada, si bien trabajos preliminares han demostrado que la aglutinación por látex sería el método más sensible para la detección de antígenos capsulares de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* tipo b^{30, 32}. Estudios recientes han demostrado mayor positividad en la detección de estos antígenos en orina concentrada que en suero^{33, 34}, lo que permitiría un diagnóstico etiológico más preciso.

En un intento de avanzar en el conocimiento de las IRAB del lactante, se propuso la presente investigación clínica, bacteriológica y virológica, con el objeto de contribuir a establecer la frecuencia relativa de los virus y bacterias, incluyendo la *Chlamydia trachomatis*; promover el desarrollo y estandarización de pruebas rápidas, no invasoras de diagnóstico; caracterizar, si fuera posible, los síntomas asociados con gérmenes

patógenos específicos; delinear para el futuro tratamientos más racionales y menos empíricos de las bronconeumonías del lactante y conocer y evaluar a largo plazo las secuelas de las IRAB.

Material y Método

Este trabajo se realizó prospectivamente a lo largo de los años 1986, 1987 y 1988 e incluyó a 235 pacientes menores de un año con bronquiolitis y, o, bronconeumonía, comprobadas clínica y radiológicamente, y 74 controles sanos de igual edad.

Los criterios de ingreso al estudio fueron: lactante menor de un año con IRAB, definida como una enfermedad aguda clínicamente compatible con inflamación del parénquima pulmonar (estertores, crepitaciones), con o sin signos de obstrucción (sibilancias, hiperinsuflación) y evidencias de infiltrados o consolidación pulmonar en el examen radiológico de tórax. Pacientes con enfermedades crónicas como asma, cardiopatías congénitas, fibrosis quística, displasia broncopulmonar, fueron excluidos del estudio. Se exigió que la evolución de la enfermedad no fuese mayor de 5 días y que la hospitalización fuese menor de 48 horas. En un protocolo se registraron los datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio (radiografía de tórax, hemograma, eritrosedimentación, proteína C reactiva, gases arteriales) obtenidos durante la hospitalización y en un control 15 días después. En todos los lactantes se tomaron muestras de aspirado nasofaríngeo mediante técnica universal, con un catéter conectado a un equipo de succión traqueal. Con el material obtenido se efectuó de inmediato frotis para inmunofluorescencia (IF), en busca de virus respiratorio sincicial (VRS), adenovirus (ADV) y parainfluenza tipo 3 (P3)^{13, 36}. Con un equipo similar se tomaron muestras para aislamiento viral, las que fueron inoculadas en cultivos celulares sensibles a virus respiratorios: células Hep 2 y células diploides de pulmón humano fetal³⁶. Simultáneamente se tomaron muestras en período agudo y posteriormente en etapas de convalecencia para serología viral¹⁴. Al mismo tiempo se tomaron 2 hemocultivos y muestras de aspirado nasofaríngeo para cultivo bacteriano. Por razones de limitación de los fondos de investigación, solamente en 119 de los 235 lactantes con IRAB y en 24 de los 74 controles incluidos en el estudio total, se determinó antigenuria para *S. pneumoniae* y *H. influenzae* tipo b³⁷. La investigación de antigenuria incluyó 4 grupos de niños: Grupo I, controles positivos, constituido por 7 pacientes con infección sistémica comprobada por hemocultivos positivos para *S. pneumoniae* o *H. influenzae* tipo b. Grupo II, lactantes menores de un año hospitalizados por IRAB, constituido por 119 pacientes. Grupo III, controles sanos, constituido por 24 lactantes sanos menores de un año, concurrentes al servicio de cirugía de nuestro hospital por afecciones quirúrgicas mínimas. Grupo IV, niños sanos que fuesen al mismo tiempo contactos de enfermos con infección grave por *Haemophilus influenzae* tipo b y portadores

comprobados, mediante cultivos especiales en agar chocolate y caldo cerebro-corazón con 5% de sangre humana, de dicho germen en la faringe. Este grupo lo constituyeron 13 niños, a los que simultáneamente, con la toma de la muestra faríngea, se les recolectó orina para determinación de antigenuria. Para la determinación de antigenuria en los niños de los 4 grupos, se recolectó orina en un dispositivo desechable que fue retirado inmediatamente después de la micción, conservándose en hielo hasta que la orina fue centrifugada a 600 rpm durante 3 minutos; posteriormente, la muestra de orina se conservó a -70°C hasta su procesamiento. Al descongelarla, se centrifugó a 1,500 rpm durante 10 minutos y se colocó en un sistema de ultrafiltrado (Minicom® B15, Amicom Co.). El sistema de ultrafiltrado consiste en un dispositivo desechable que cuenta con una membrana semipermeable que separa la orina del absorbente. La membrana sólo permite el paso del agua y moléculas de peso molecular inferior a 15,000 daltons, permitiendo así la concentración de la orina y de las moléculas de peso molecular mayor que el citado, entre las cuales están los antígenos por investigar. Para los fines de este trabajo, la orina se concentró 50 veces en todas las muestras y 100 veces en las últimas determinaciones. En cada muestra de orina concentrada se efectuó aglutinación por látex para *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b, utilizando el juego Bactigen®, Laboratorio Wampole, según las instrucciones de fábrica. Se colocaron alícuotas de 50 µl en una placa con el látex específico y el látex control. Se consideró como muestra positiva sólo aquella que reaccionó ante el látex específico. Para el diagnóstico etiológico de *Chlamydia trachomatis* se utilizó la técnica de IF indirecta^{35, 36, 38} mediante un juego Chlamydia Spot IF Bio. Mérieux®, cuyo fundamento ya está descrito³⁸. Se consideraron diagnósticas las reacciones positivas en diluciones de

1:32 o más^{35, 36}. Por limitaciones de financiamiento se investigó *Chlamydia trachomatis* en sólo 80 de los 235 lactantes con IRAB y en 23 de los 74 controles sanos.

En 80 pacientes se compararon las características clínicas, radiológicas y de laboratorio de la enfermedad entre los diferentes agentes causales empleando como parámetros clínicos la edad (meses) y la presencia de fiebre (sobre 38°C), frecuencia respiratoria (> 50 x min), apnea, síndrome bronquial obstructivo y conjuntivitis. Entre las características radiológicas se buscó la evidencia de hiperinsuflación pulmonar, imágenes de "relleno alveolar" y derrame pleural; entre los criterios de laboratorio se consideró recuentos de leucocitos (> 15,000 · mm³), baciliformes (> 500 · mm³), velocidad eritrocitaria de sedimentación (VHS) y proteína C reactiva.

Resultados

Estudio virológico. Se consideraron como positivos los hallazgos virológicos obtenidos por IF, aislamiento y serología.

En la tabla 1 se muestran los resultados obtenidos en los 235 pacientes estudiados y 74 controles en los años 1986, 1987 y 1988. En 1986, año en que el estudio se efectuó entre los meses de abril a octubre, se observó que el hallazgo de virus respiratorio fue mayor en los pacientes con IRAB que en el grupo control ($p < 0,05$). Sin embargo, se debe hacer notar que si bien en 50% de los controles se encontró virus respiratorios, este hallazgo fue a expensas, fun-

Tabla 1

Detección de virus respiratorios en 235 lactantes hospitalizados por IRAB y 74 controles sanos

	1986				1987				1988			
	Pacientes		Controles		Pacientes		Controles		Pacientes		Controles	
	73	16	112	41	50	17						
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Virus resp. (+)	51	70 ¹	8	50 ¹	71	63,4 ¹	9	22 ²	13	26 ³	4	23,5 ³
VRS	46	63 ⁴	3	18,7 ⁴	67	60 ⁵	7	17 ⁵	4	8 ⁶	4	23,5 ⁶
ADV	9	12	5	31	8	7	1	2,4	4	8	2	12,7
P ₃	—	—	—	—	1	0,9	1	2,4	—	—	—	—
infl. A	—	—	—	—	1	0,9	—	—	7	14	—	—
Virus resp. (-)	22	30	8	50	41	36,6	32	78	37	74	13	76,5

1: $p < 0,05$. 2: $p < 0,001$. 3: $p > 0,05$; 4: $p < 0,005$; 5: $p < 0,0001$. 6: $p > 0,05$.

damentalmente, del ADV (5 de 8 controles). Se demuestra, además, la clara relevancia del VRS, 63% de los casos vs. 18,7% de los controles ($p < 0,005$). En 1987 el estudio también se efectuó de abril a octubre pero abarcó mayor número de enfermos (112). El hallazgo de virus respiratorios fue también significativamente más frecuente en pacientes que en controles ($p < 0,001$), destacándose, nuevamente, la significativa importancia del VRS ($p < 0,0001$). En 1988, el estudio sólo abarcó los meses de marzo a junio y la evidencia de virus respiratorios disminuyó significativamente con respecto a los años anteriores, no observándose diferencias con el grupo control (26% versus 23,5%). En dicho año llamó, además, la atención el hallazgo de virus influenza A en 14% de los pacientes y en ningún control, en contraste con bajas incidencias de otros virus respiratorios.

En la tabla 2 se muestra la distribución de los diversos agentes virales en el total de los pacientes y controles. En los 3 años estudiados la incidencia de ADV varió entre 7 y 12%, y fue similar en pacientes y controles. El número de pacientes con IRAB y hallazgo positivo de virus respiratorios fue significativamente mayor que en el grupo control: 57,5% versus 28,3% ($p < 0,001$). También se observó claro predominio del VRS sobre otros virus respiratorios, siendo también muy significativa la diferencia observada con respecto al grupo control, a pesar de la inclusión del año 1988, en que la detección de VRS fue muy baja. Once pacientes tenían infecciones mixtas, consistentes en combinacio-

nes de VRS y ADV en 8; VRS y *V. influenzae* A en 2 y ADV con *V. influenzae* A en un caso. Es importante recalcar que 10 de estos 11 pacientes presentaron VRS, además de otros virus.

Estudio bacteriológico. En el Grupo I, de los 7 pacientes con infección grave y hemocultivos positivos (2 con *S. pneumoniae* y 5 con *H. influenzae* tipo b) todos presentaron aglutinación por látex positiva al mismo germen identificado en el hemocultivo. Entre los niños del Grupo II, lactantes con IRAB, se detectó antigenuria positiva en 20 de 119 pacientes, 17 para *H. influenzae* tipo b, uno para *S. pneumoniae* y 2 para ambos antígenos. Otros 99 pacientes no presentaron antígenos en orina. Entre los controles sanos (Grupo III), 6 de estos 24 lactantes tenían aglutinación por látex positiva para *H. influenzae* tipo b y ninguno para *S. pneumoniae*. Sólo en 2 de los 13 casos del Grupo IV, niños sanos portadores de *H. influenzae* tipo b, en la faringe se registró aglutinación por látex positiva para *H. influenzae* tipo b.

Estudio de *Chlamydia trachomatis*. De los 80 pacientes con IRAB, 5 (6,2%) tuvieron títulos elevados de IgM específica para *Chlamydia trachomatis* sobre 1:32; 4 eran menores de dos meses (2 a 8 semanas) y uno tenía 5 meses de edad. La proporción de niños afectados se elevó a 10,4% (5/48) si se consideran sólo los lactantes menores de 6 meses. Todos los pacientes eran de sexo masculino y eutróficos, cuatro nacidos

Tabla 2
Distribución de agentes virales en 235 lactantes hospitalizados con IRAB
y 74 controles 1986-1988

	Pacientes		Controles	
	n	%	n	%
Virus resp. (+)	135	57,5	21	28,3
VRS	117	49,7	14	19,0
ADV	21	8,9	8	10,6
P ₃	1	0,4	1	1,3
Infl. A	8	3,4	0	0
Virus resp. (-)	100	42,5	53	71,6
Total casos	235		74	

por vía vaginal y uno por cesárea, debido a estrechez pelviana, sin antecedente de rotura previa de membranas. La duración de la enfermedad antes de la hospitalización varió entre 3 y 6 días, presentando todos historia de tos, dos de tipo coqueluchoideo, en accesos y con cianosis. Todos tenían bronconeumonía, en 2 de ellos asociada a síndrome bronquial obstructivo y en uno a conjuntivitis. El estudio virológico en estos 5 enfermos mostró evidencia de VRS asociado en tres. La búsqueda de antígenos bacterianos fue negativa en todos.

Correlación clínica-etiológica. En 80 pacientes con IRAB y 23 controles fue posible efectuar simultáneamente los estudios virológicos, bacteriológicos y de IgM específica para *Chlamydia trachomatis*. Una presunta etiología se logró identificar en 56 (70%), quedando todavía 24 (30%) casos de IRAB cuya causa no fue precisada, aún con el empleo simultáneo de diversos métodos de investigación.

chomatis. Se detectaron 8 pacientes con infecciones mixtas: antigenuria positiva y virus en 6 y Chlamydia y virus en 2 enfermos. Todos los hemocultivos fueron negativos en estos casos y en ninguno el cultivo de secreción nasofaríngea fue concluyente.

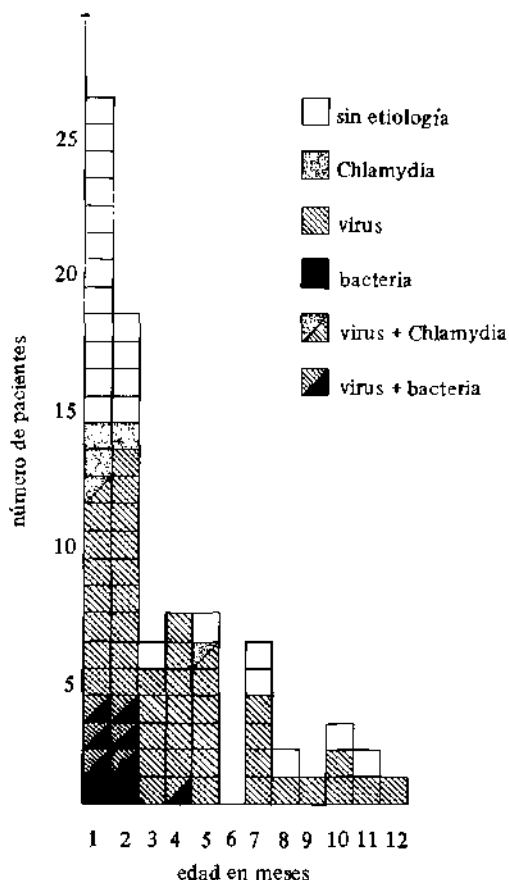
En la figura se muestra la distribución de los agentes patógenos según la edad de los pacientes. Cada cuadrado representa un paciente con la etiología especificada, según clave adjunta. Se observa que en todas las edades predominan los virus y que la mayoría de los pacientes sin etiología demostrada y aquellos con *Chlamydia*, excepto uno, tiene menos de 2 meses de edad. Se destaca, además, que los agentes bacterianos se agrupan en los menores de 6 meses.

Figura: Distribución de agentes patógenos según edad en 80 lactantes con IRAB.

Tabla 3
Agentes etiológicos en 80 lactantes hospitalizados por IRAB

Agente	n pacientes	%
Virus		
VRS	45	57,5
ADV	5	6,2
Bacterias		
<i>H. influenzae</i> b	8	10,0
<i>S. pneumoniae</i>	1	1,2
<i>Chlamydia tr.</i>	5	6,2
Infecciones asociadas:		
<i>H. influenzae</i> b + VRS	4	
<i>H. influenzae</i> b + ADV	1	
<i>S. pneumoniae</i> + VRS	1	
<i>Chlamydia tr.</i> + VRS	2	

En la tabla 3 se observa la distribución de virus y bacterias en el total de los pacientes estudiados. Entre los virus predominó el VRS en 57,5% de los enfermos. En 10% se observa antigenuria positiva para *H. influenzae* tipo b y en 1,2% antigenuria positiva para *S. pneumoniae*. En 6,2% de los pacientes se encontraron títulos elevados de IgM específica por *Chlamydia tra-*



En la tabla 4 se expresan las características clínicas, radiológicas y de laboratorio de las IRAB en relación a las diferentes etiologías encontradas en los ochenta enfermos estudiados. No se encontraron diferencias clínicas entre los diversos agentes identificados, con excepción de un caso de derrame pleural en un paciente que tenía antigenuria positiva para *H. influenzae* tipo b, conjuntivitis en 2 enfermos con *Chlamydia trachomatis* y velocidad de sedimentación mayor ($\times 50$ mm 1^a h) en los enfermos con antigenuria positiva para *H. influenzae* tipo b. La mayoría de los lactantes, independientemente de la etiología asignada, presentaron síndrome bronquial obstructivo y frecuencia respiratoria alta. Es importante recalcar que las infecciones virales mostraron, además de la hiperinsuflación pulmonar y compromiso intersticial, imágenes de relleno alveolar en un número elevado de casos. En los hemogramas se encontró leucocitosis significativa tanto en los de IRAB con identificaciones virales como bacterianas. En 8% de los pacientes (18 niños) había desnutrición, que en 17 era leve y sólo en uno moderada.

Discusión

El primer contacto con el virus respiratorio sincicial generalmente es sintomático³⁹, variando

entre una infección respiratoria muy leve a una baja grave. La frecuencia de identificación positiva de agentes virales de este estudio concuerda con otras observaciones hechas en Chile y otros países de mayor desarrollo^{12-23, 39, 40}. Cuando el estudio se realizó entre los meses de abril a octubre (años 1986 y 1987), el hallazgo de virus respiratorios fue significativamente mayor en los pacientes con IRAB que en los controles. Dentro de los virus respiratorios el VRS tuvo clara preponderancia y siempre su frecuencia fue significativamente mayor en pacientes que en controles. En el año 1988, en que sólo se abarcaron los meses de marzo a junio y se registró un brote de influenza A, el VRS se detectó en pocos enfermos, sin diferencias con el grupo control, lo que interpretamos como desplazamiento estacional del VRS por el virus influenza A, pues en otro estudio consecutivo, en los meses siguientes y en el mismo hospital⁴¹, se demostró nuevamente alta incidencia del VRS a partir de junio. El porcentaje de VRS en niños controles en los 3 años estudiados fue constante, lo que traduce cierta proporción de infecciones virales subclínicas, sobre las cuales aparecen otras clínicamente evidentes, siendo las más graves las que se hospitalizan^{13, 20, 39, 42-44}. En este trabajo la detección de VRS por IF en controles sanos, muestra las dificultades para identificar la etiología de las IRAB del lactante. Las técnicas de aislamiento del VRS tienen

Tabla 4
Características clínicas, radiológicas y de laboratorio según etiología en 80 lactantes menores hospitalizados por IRAB

	VRS	ADV	Hib	Chl	Chl + VRS	Hib + VRS	Hib + ADV	S.pn + VRS	S/R
Edad x	5,1m	5,5m	2,3m	1,5m	2,3m	1,5m	1 m	2 m	2,9m
Fiebre (> 38°)	27/38	2/4	3/3	2/2	0/3	3/4	1/1	1/1	7/24
F.R. (> 50')	25/38	3/4	0/3	0/2	2/3	3/4	1/1	0/1	19/24
Apnea	3/38	0/4	0/3	0/2	0/2	2/4	0/1	0/1	7/24
SBO	36/38	4/4	3/3	2/2	2/3	4/4	1/1	1/1	18/24
Conjuntivitis	0/38	0/4	0/3	1/2	1/3	0/4	0/1	0/1	0/24
Rx: hiperinsufl.	29/38	1/4	2/3	1/2	1/3	4/4	1/1	1/1	15/24
Compr. interst.	36/38	3/4	3/3	2/2	1/3	3/4	0/1	0/1	22/24
Relleno	29/38	0/4	2/3	0/2	1/3	2/4	1/1	1/1	14/24
Derrame	0/38	0/4	1/3	0/2	0/3	0/4	0/1	0/1	0/24
Leucocitos > 15.000	12/38	1/4	2/3	1/2	0/3	0/4	0/1	0/1	4/24
Baciliformes > 500	25/38	2/4	2/3	1/2	2/3	1/4	1/1	1/1	14/24
VHS x	23	10	50	8	8	13	0	16	17
Prot. C (+)	23/38	2/4	2/3	2/2	2/3	1/4	0/1	0/1	11/24

VRS: Virus respiratorio sincicial. ADV: Adenovirus. Hib.: Hemophilus influenzae tipo b. Chl: Chlamydia trachomatis. S.pn: Streptococcus pneumoniae. S/R: Resultado negativo.

bajo rendimiento, ya que sólo pesquian un tercio de los casos positivos. La IF en aspirado faríngeo aumenta la positividad a 85%⁴⁰ y se la puede mejorar aún más tomando más de una muestra en un mismo paciente o usando, simultáneamente con IF, otros métodos rápidos como ELISA y microscopía electrónica⁴¹. El rinovirus es el segundo virus en frecuencia en las IRAB del lactante y sus manifestaciones clínicas son indistinguibles de las inducidas por otros virus respiratorios⁴³. Si en este trabajo se hubiese podido investigarlo, el porcentaje de identificaciones virales podría haber sido mayor. Los ADV ocuparon el segundo lugar en frecuencia en esta experiencia, con porcentajes relativamente bajos en los 3 años, en comparación con otros hospitales de Santiago^{15, 16, 45}. Esto se explicaría por los estrictos criterios de selección de los pacientes en esta serie (menores de 1 año de edad, toma de muestra al inicio de la enfermedad, máximo 2 días de hospitalización) que disminuyen la probabilidad de infecciones intrahospitalarias. Es difícil interpretar el hallazgo de ADV en proporción semejante en enfermos y controles, pues en Chile aún no es posible tipificar estos virus, lo que no permite descartar la hipótesis de que en los enfermos predominasen algunos de los tipos patógenos, no así en los controles⁴⁶. La tipificación de los ADV permitiría conocer con más exactitud su incidencia, los tipos genómicos involucrados en las infecciones graves y el riesgo de dejar secuelas⁴⁵⁻⁵¹, afinar el diagnóstico diferencial con bacterias patógenas y disminuir el riesgo de infecciones nosocomiales. El citomegalovirus (CMV) se aisló en alrededor de 10% de los pacientes como virus único o asociado a un virus respiratorio. Además, se identificó con más frecuencia en el grupo control, lo que no permitió asignarle un rol patógeno. Esto coincide con estudios que han demostrado que más de 87% de las madres chilenas son portadoras de CMV⁵², el que transmiten al niño durante el parto y a través de la leche materna. Los estudios serológicos para virus respiratorios han sido de bajo rendimiento en este como en otros estudios^{15, 16, 18, 40, 43, 45, 49}. Siendo los virus respiratorios los agentes etiológicos más frecuentemente identificados en las IRAB de lactantes menores, el uso de métodos rápidos para detectarlos en los primeros días de evolución permite una orientación etiológica inmediata, evita terapias antibióticas no efectivas y contribuye a prevenir la diseminación de virus en los hospita-

les, lo que es particularmente útil en pacientes de alto riesgo: prematuros, menores de 6 meses de edad, lactantes portadores de displasia broncopulmonar, inmunodeprimidos, cardiopatías y niños con daño neurológico^{53, 54}.

En pacientes con infecciones graves y hemocultivos positivos, la aglutinación por látex mostró buena sensibilidad para *S. pneumoniae* y *H. influenzae* b, sin falsos negativos. Aunque el fabricante y la literatura³⁴ señalan que la detección del *S. pneumoniae* requiere mayor concentración de antígeno en la orina que la de *H. influenzae* tipo b, con muestras concentradas 50 veces no observamos falsos negativos para el *S. pneumoniae*. La antigenuria positiva en 20 de los 119 pacientes con IRAB, todos con cultivos de secreción nasofaríngea no concluyentes y hemocultivos negativos, demostró que la detección de antígenos bacterianos en la orina podría ser un método complementario útil en la investigación etiológica de las IRAB, de rendimiento comparable al de otros que utilizaron contraelectroforesis (CIE) en orina y secreciones nasofaríngeas⁴³⁻⁵⁵ como también aglutinación por látex³³.

El estudio precoz de nuestros enfermos podría haber disminuido la frecuencia de detección de etiología bacteriana, ya que a menudo éstas se agregan a infecciones virales iniciales, pero muestras más tardías no habrían reflejado la etiología inicial, como era el objetivo. Los estudios bacteriológicos clásicos, cultivos de aspirado nasofaríngeo y hemocultivos, tienen un rol muy poco significativo en la pesquisa de agentes bacterianos de las IRAB^{2, 4}, a menos que se efectúe punción pulmonar⁸⁻¹². La baja frecuencia de identificación de *S. pneumoniae* en nuestros lactantes con IRAB, que el aumento de la concentración de la orina no modificó, podría explicarse por menor sensibilidad del método para detectar este antígeno aun en concentraciones mayores³⁶. No obstante, con el mismo procedimiento, en pacientes cuyos límites de edad eran más amplios, Ramsey demostró mayor frecuencia de *S. pneumoniae* que de *H. influenzae* b, lo que sugiere que nuestros resultados sobre *S. pneumoniae* en lactantes con IRAB pueden ser reales y no debidos a menor sensibilidad del método. El significativo número de lactantes con IRAB y aglutinación positiva para *H. influenzae* b sugeriría que éste tiene más importancia etiológica en el menor de 1 año^{4, 5, 56, 57}, lo que concuerda con la literatura reciente.

La antigenuria positiva para *H. influenzae* b, en controles, podría explicarse por infecciones respiratorias u otitis media leves en los días previos a la hospitalización en cirugía, que por ausencia o escasa repercusión clínica no se hubiesen pesquisado, persistiendo la eliminación de antígenos. Ramsey³⁵, que no encontró este hecho y demostró diferencias significativas entre enfermos y controles, tomó a sus controles fuera del hospital asegurándose que no hubiesen tenido infecciones respiratorias altas, bajas u otitis media en los 15 días previos a la muestra. Otra explicación podría ser que la alta sensibilidad del método detectara antígenos en portadores sanos, contactos de enfermos con *H. influenzae* tipo b, lo que es poco probable, ya que en 13 niños sanos, contactos de enfermos con infección grave por *H. influenzae* b y portadores del germen, según cultivos especiales⁵⁶, la antigenuria era positiva sólo en dos. La extrapolación de este resultado a los controles sólo explicaría la antigenuria en uno o dos de ellos, por lo que es posible que los restantes tuviesen o hubiese tenido infecciones subclínicas al ingresar en la investigación. Es necesario, por lo tanto, seguir investigando los métodos inmunológicos, en el suero y la orina, para precisar su especificidad y sensibilidad. La búsqueda de antígenos en orina por medio de la aglutinación por látex podría considerarse un método complementario, no invasivo, que ayuda en el estudio etiológico de las IRAB y aumenta la probabilidad de identificar etiologías bacterianas, permitiendo su diagnóstico precoz. El escaso hallazgo de *S. pneumoniae* y la mayor incidencia de *H. influenzae* hacen necesario futuros estudios para establecer el exacto rol patogénico de estos gérmenes en la IRAB del lactante.

La *Chlamydia trachomatis* se asocia con una neumonitis característica del lactante menor y ha sido descrita como causa de 20 a 60% de las IRAB en lactantes menores de 6 meses en Estados Unidos y Japón^{61-63, 66-69}. En Chile, una investigación de *C. trachomatis*, por inmunofluorescencia directa, en frotis conjuntival en lactantes menores de 4 meses con bronconeumonía y en controles de la misma edad, demostró colonización de 1,7/1,0 enfermos versus controles. El análisis estadístico dio resultados muy cercanos al nivel de significación, pero no permitió demostrar una tasa de colonización mayor en pacientes con neumopatía⁶⁵. La baja frecuencia que mostró en este estudio podría atribuirse a

mayor especificidad del método usado, pues series extranjeras consideran resultados obtenidos tanto por aislamiento como detección de antígenos, incluyendo así niños colonizados no necesariamente infectados. Además, la prevalencia de mujeres infectadas en nuestro medio parece menor que en otros países⁷⁰. El hallazgo de VRS asociado a *C. trachomatis* en 3 pacientes no sorprende, considerando que el estudio se efectuó en los meses fríos, con alta incidencia de IRAB y VRS. Trabajos recientes japoneses también reportan casos de IRAB en que se identifican ambos agentes^{71, 72}. Uno de nuestros pacientes con *Chlamydia trachomatis* nació por cesárea. Su infección podría ser intrauterina, ya que se han comunicado otros casos similares en Chile y en el extranjero^{65, 73, 74}. La demostración de alrededor de 10% de menores de 6 meses con IRAB con *C. trachomatis* enfatiza la importancia de su investigación sistemática.

Correlación clínica-etiológica. Por primera vez en nuestro país un estudio de las IRAB del lactante muestra evidencia de agentes patógenos potenciales, aislados o asociados, en más de 50% de los pacientes. Esta cifra, alta para cualquier investigación de esta naturaleza, sólo se explica por el uso precoz y sistemático de diversos métodos virológicos y nuevos procedimientos bacteriológicos, ya que se demostró que los cultivos nasofaríngeos no fueron concluyentes y los hemocultivos dieron resultados negativos. Al agregar la serología y el aislamiento viral, la positividad aumentó a 30%, y al sumar la IF, la aglutinación por látex y la determinación de IgM específica para *Chlamydia trachomatis*, ésta llegó a 70%, cifra que debe ser interpretada con cautela, dado que este trabajo no permite establecer en definitiva la validez de la determinación de antígenos bacterianos en orina. Considerando publicaciones que demuestran el rol creciente del *Mycoplasma pneumoniae* en las IRAB del niño pequeño^{75, 76}, es probable que, de haberlo investigado, el porcentaje de presuntas etiologías habría aumentado. En este trabajo no fue posible identificar características clínicas, radiológicas y de laboratorio que permitieran diferenciar con confiabilidad las infecciones de etiología viral de las bacterianas, salvo en un niño con neumonía y derrame pleural en que se demostró antigenuria positiva para *H. influenzae* tipo b. En otras palabras, este trabajo demuestra, como tantos estudios extranjeros, que los virus pueden tener clínica, radiología y exámenes

de laboratorio indistinguibles de las infecciones bacterianas, incluyendo la *Chlamydia trachomatis*. Tal vez cuando se estudien grandes series de lactantes con IRAB, con todos los métodos modernos de investigación, sea posible establecer características clínicas y de laboratorio más definidas. Para lograr conocer mejor la etiología y hacer tratamientos más racionales de las IRAB del lactante, es indispensable instalar los nuevos métodos de investigación virológicos y bacteriológicos en los centros asistenciales.

Resumen

Con el propósito de contribuir al conocimiento de la etiología de las infecciones respiratorias bajas de los niños menores de dos años, se estudiaron 235 lactantes menores de 1 año ingresados al Hospital Roberto del Río durante los años 1987, 88 y 89 por infección respiratoria aguda baja (IRAB) comprobada por radiología, con no más de 5 días de evolución de la enfermedad y no más de 2 días de hospitalización y en 74 niños sanos, como grupo control. En todos se hicieron cultivos de secreción faríngea, hemocultivos, ensayos de antígenos para *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* b en orina concentrada, mediante aglutinación de látex; IgM específica para *Chlamydia trachomatis* por inmunofluorescencia (IF) indirecta; virus respiratorio sincicial (VRS), adenovirus, virus parainfluenza y virus influenza mediante serología, aislamiento e IF en aspirados faríngeos. Se detectaron virus respiratorios en 57,5% de los niños con IRAB y 28,3% de los controles, predominando el VRS. En 18 de 119 pacientes con IRAB se encontró antígeno para *H. influenzae* y en 2 para *S. pneumoniae* en la orina. También se encontró antigenuria en 6 de 24 controles, lo que plantea dudas sobre la especificidad del método, que son discutidas. En 80 pacientes se investigó *C. trachomatis*, con resultado positivo en 5 (títulos 1:32), todos menores de 5 meses de edad. En 80 pacientes se emplearon todos los métodos disponibles, detectándose presunto agente causal en 70%: 57,5% algún virus respiratorio, 10% *H. influenzae*, 1,2% de *S. pneumoniae* y en 6,2% de *C. trachomatis*. Con sólo los métodos habituales de estudio bacteriológico (cultivo nasofaríngeo, hemocultivo) no se obtuvieron identificaciones; pero al agregarles

serología y aislamiento viral la positividad aumentó a 30% y sumándole IF para virus respiratorio, antigenuria y determinación de IgM específica para *C. trachomatis* se llegó a 70%. No se encontró una relación satisfactoria clínica, radiológica y etiológica, tomando en cuenta edad, fiebre, frecuencia respiratoria, apnea, síndrome bronquial obstructivo, leucocitosis sobre 15.000, baciliformes sobre 5.000, VHS, proteína C reactiva y aspecto radiológico, que permitiera diferenciar infecciones presuntamente virales y bacterianas, a excepción de un niño con derrame pleural en el que se detectó antigenuria positiva para *H. influenzae*.

(Palabras clave: infecciones respiratorias bajas, etiología.)

Agradecimientos

Nuestros agradecimientos al Dr. José Manuel Borgño, Jefe de Oficina de Asuntos Internacionales, Ministerio de Salud, por su valioso aporte en equipos, que facilitó la realización de este trabajo.

Referencias

1. Toro, J.: Mortalidad por infecciones respiratorias agudas en Chile. *Pediatría* (Stgo.) 1986; 29: 65-67.
2. PAHO/WHO: Acute Respiratory Infections in Children. Washington, D.C., 1983 (RD 21/3).
3. Aranda, C.; Astorga, L.; Zapata J.; Montezun, K. y Olivos, A.: Riesgo relativo de mortalidad pediátrica por bronconeumonía según incidencia y edad en la Región Metropolitana (1985-86). XVIII Congreso Nacional de Pediatría, Concepción, noviembre 1990. Libro resúmenes, p. 27.
4. Pío, A.; Leowski, J. y Ten Dam, H.: La magnitud del problema de las IRA. OPS/OMS/HPM/TRI. Programa de Control de las IRA en Niños. Washington, D.C., 1986.
5. Shann, F.A.: Pneumonia in Children in Papua New Guinea: Aetiology and managements (Thesis, 1985). OPS/OMS/HPM/TRI.
6. Herrera, P.; Goldenberg, E.; García, I. et al.: Hemocultivos en neumopatías agudas del niño menor. *Pediatría* (Santiago) 1978; 21: 122-125.
7. Mímica, I.; Donoso, E.; Howard, J. et al.: Lung puncture in the etiological diagnosis of pneumonia. *Am J Dis Children* 1971; 122: 278-282.
8. Schuster, A.; Pino, M.; Neira, M. et al.: La punción biopsia pulmonar como método diagnóstico de las neumopatías de la infancia. *Pediatría* (Santiago) 1966; 9: 9-12.
9. Escobar, J.A.; Dover, A.S.; Dueñas, A. et al.: Etiology of respiratory tract infections in children in Cali Colombia. *Pediatrics* 1976; 57: 123-130.

10. Kabra, S.K.; Sasidharan, T.; Vatwani, V. et al.: Lung puncture: a diagnosis aid in childhood pneumonia. *Indian Ped* 1981; 18: 727-730.
11. Diakparomre, M.A.; Obi, J.O.: Aetiological diagnosis of pneumonia in childhood by lung puncture. *Nigerian J Pediatr* 1981; 8: 61-64.
12. Méndez, B.; Goldenberg, E.; Vicente, M. et al.: Diagnóstico rápido de virus respiratorio sincicial por técnica de inmunofluorescencia en infecciones respiratorias agudas bajas. *Pediatría (Santiago)* 1987; 30: 235-240.
13. Escobar, A.M.; Martínez, F.; Ceruti, E. et al.: Etiología de las infecciones respiratorias agudas del tracto respiratorio bajo (IRAB) en lactantes hospitalizados. *Rev Chil Pediatr* 1988; 59(6): 349-353.
14. Vicente, M.; Carrasco, L.; Burdach, R. et al.: Diagnóstico serológico de virus respiratorios. "First International Conference on the Impact of Viral Diseases". Río de Janeiro, Brasil, 1982; 11: 581-589.
15. Burdach, R.; Vicente, M.; Carrasco, L. et al.: Etiología viral en infecciones respiratorias agudas bajas en niños. Estudio serológico. *Rev Chil Infectol* 1987; 4: 104-109.
16. Vicente, M.; Wu, E.; Carrasco, L. et al.: Detección viral en infecciones respiratorias agudas bajas en niños. Estudio serológico. *Enf Resp y Cir Tórax* 1988; 4: 10-14.
17. García, J.; Kogan, R.; Vicente, M. et al.: Estudio etiológico de infección respiratoria aguda baja en niños menores de 5 años de edad. Chile. *Rev Ch Infectología* 1988; 5: 31-40.
18. Eriksson, M.; Forsgren, M.; Sjöberg, S. et al.: Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *Acta Paediat Scand* 1983; 72: 47-51.
19. Monto, A.S.; Koopman, J.S. and Bryan, E.R.: The Tecumseh study of illness. XIV Occurrence of respiratory viruses. 1976-1981. *Am J. Epidemiol* 1986; 124: 359-567.
20. Kim, H.; Arrabio, J.; Brant, C. et al.: Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C. Importance of the virus in different respiratory tract disease syndromes and temporal distribution of infection. *Am J. Epidemiol* 1973; 98: 216-225.
21. Downham, M.; Cardner, P.; McQuillin, J. et al.: Role of respiratory viruses in childhood mortality. *Br Med J* 1975; 1: 235-239.
22. Boyer, K. and Cherry, J.: Non Bacterial Pneumonia. In Feigin, K. and Cherry, J. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia. W.B. Saunders Co. 1981: 186-196.
23. Long, S.: Treatment of Acute Pneumonia in Infants and Children. *Pediatr Clin North Am* 1983; 30: 297-321.
24. WHO/Sci.: Working Group. Rapid Laboratory Techniques for the diagnosis of viral infections. WHO, Tech. Repts. Ser. 661. 1981. Washington, D.C.
25. Gardner, P.S.; McQuillin, J.: Application of immunofluorescent antibody technique in the rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infection. *Br Med J* 1968; 3: 340-343.
26. Craddock-Watson, J.E.; McQuillin, J.; Gardner, P.S.: Rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infection in children by the immunofluorescent technique. *J Clin Path* 1970; 24: 308-312.
27. Friedman, A.; Shella, N.; Arens, M. et al.: Value of rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infection on management of small infants. *Clin Pediatr* 1986; 25: 404-406.
28. Kaul, A.; Scott, R.; Gallagher, M. et al.: Respiratory syncytial virus infection. Rapid diagnosis in children by use of indirect immunofluorescence. *Am J Dis Child* 1978; 132: 1088-1090.
29. Mintz, L.; Ballard, R.; Sniderman, S. et al.: Nosocomial respiratory syncytial virus infections in an intensive care nursery: rapid diagnosis by direct immunofluorescence. *Pediatrics* 1979; 64: 149-153.
30. Ward, J.I.; Siber, G.R. et al.: Rapid diagnosis *Haemophilus Influenzae* type B infection by latex particle agglutination and counter immunoelectrophoresis. *J Pediatr* 1978; 93: 37-42.
31. Daum, R.S.; Siber, G.R. et al.: Evaluation of commercial latex particle agglutination test for rapid diagnosis of *Haemophilus Influenzae* type B infection. *Pediatrics* 1982; 69: 466-471.
32. Thirumoorthi, M.C.; Dafani, A.S.: Comparison of Staphylococcal coagglutination, latex agglutination and counter-immunoelectrophoresis of bacterial antigen detection. *J Clin Microbiol* 1979; 9: 28-32.
33. Ramsey, B.W.; Marcuse, E.K. et al.: Use of bacterial antigen detection in the diagnosis of pediatric lower respiratory tract infection. *Pediatrics* 1986; 78: 1-9.
34. Rubin, L.G. and Carmody, L.: Pneumococcal and *Haemophilus Influenzae* type B antigen detection in children at risk for occult bacteremia. *Pediatrics* 1987; 80: 92-96.
35. Schacter, J.; Grossman, M. et al.: Serology of *Chlamydia Trachomatis* in infants. *J Infect Dis* 1982; 146: 530-535.
36. Wang, S.P.; Grayston, J.T.; Alexander, E.R. et al.: Simplified microimmunofluorescence test with trachoma lymphangiomata venereum (*Chlamydia Trachomatis*) antigens for use as screening test for antibody. *J Clin Microbiol* 1975; 1: 250-255.
37. Martínez, F.; Escobar, A.M.; Ceruti, E.; Díaz, A.; Fariás, P.: Etiología de las infecciones agudas del tracto respiratorio bajo en lactantes hospitalizados: Antígenos Bacterianos. *Rev Chil Pediatr* 1989; 60: 76-79.
38. León, A.; Ceruti, E.; Díaz, A.; Pinto, R. y Fariás, P.: Etiología de las infecciones respiratorias agudas bajas en lactantes hospitalizados. 3ª parte: Investigación de *Chlamydia Trachomatis*. *Rev. Chil Pediatr* 1990; 61: 242-247.
39. Hall, C.: Respiratory syncytial virus. In Feigin, K. and Cherry, J. *Textbook of Pediatrics Infectious Diseases*. Philadelphia. W.S. Saunder Co. 1981; 1247-1267.
40. Vicente, M.; Wu, E.; Carrasco, L. et al.: Participa-

- ción viral en las IRAB del lactante. Rev Chil Pediatr 1988; 59: 530-535.
41. *Avendaño, F.; Díaz, A.; Palominos, E. et al.*: Infección por VRS en lactantes. Seguimiento intrahospitalario. XXIV Congreso Chileno de Enfermedades Respiratorias, Santiago, noviembre 1989.
 42. *Nichol, K. and Cherry, J.*: Bacterial viral interrelation in respiratory infections of children. New Engl J Med 1967; 277: 667-672.
 43. *Paisley, J.; Lauer, B.; McIntosh, K. et al.*: Pathogens associated with acute lower respiratory tract infections in young children. Ped Infect Dis 1984; 3: 14-19.
 44. *Chanock, R.M.*: RSV I: Virus recovery and other observations during 1960 outbreak of Bronchiolitis, Pneumonia and minor respiratory diseases in children. JAMA 1961; 176: 647-653.
 45. *Larrañaga, C.; Vicente, M.; Wu, E. et al.*: Adenovirus en niños con infecciones respiratorias agudas bajas. Rev Chil Pediatr 1988; 59(5): 312-317.
 46. *Wadell, G.*: Adenovirus. In: Principles and Practice of Clinical Virology. Edit.: Zuckerman, A.J.; Benatvala, J.E.; Pattison, J.R. John Wiley & Sons Ltd., London 1987.
 47. *Straube, R.C.; Thompson, M.A.; Van Dyke, R.B. et al.*: Adenovirus type 7 b in a childrens' Hospital. J Infect Dis 1983; 147(5): 814-819.
 48. *Spiegelblatt, L.; Rosenfeld, R.*: Hiperlucent Lung: Long-term complication of adenovirus type 7 Pneumonia. Can Med Assoc J 1983; 128: 47-49.
 49. *Russkanen, O.; Meurman, O.; Sarkkinen, H.*: Adenoviral diseases in children. A study of 105 hospital cases. Pediatrics 1985; 76: 79-82.
 50. *Levy, Y.; Nitzan, H.; Beharab, A. et al.*: Adenovirus type 3 infection with systemic manifestation in apparently normal children. Isr J Med Sci 1986; 22(11): 774-778.
 51. *Wu, E.; Martínez, V.; Alvarez, A.M. et al.*: Casos fatales de infección por adenovirus. Rev Chil Pediatr 1990; 61: 177-184.
 52. *Vial, P.; Torres, J.; Stagno, S. et al.*: Serologic screening for cytomegalovirus, rubella virus, herpes simplex virus, hepatitis B virus and toxoplasma gondii in two urban populations of pregnant women in Chile. PAHO Bulletin 1986; 20(1): 53-61.
 53. *Hall, C.; Douglas, R.*: Modes of transmission of RSV. J Pediatr 1981; 99: 100-103.
 54. *McDonald, N.; Hall, C.; Suff, C. et al.*: RSV infection in infants with congenital heart diseases. New Engl J Med 1982; 307: 397-400.
 55. *Turner, R.; Lande, A.; Chase, P. et al.*: Pneumonia in pediatric outpatients. Cause and clinical manifestation. J Pediatr 1987; 111: 194-200.
 56. *Herrera, P.; Vildósola, C.; Samith, S.*: Neumopatía aguda por *Haemophilus Influenzae*: aspectos clínicos-radiológicos en 201 casos. Pediatría (Santiago) 1985; 28: 7-9.
 57. *Herrera, P.; Vildósola, C.; Samith, S. et al.*: Infecciones graves por *Haemophilus Influenzae* en el niño. 11: La neumopatía aguda. Pediatría (Santiago) 1985; 28: 1-6.
 58. *Avendaño, A.; Horwitz, J.; Dattas, J. et al.*: Estudio epidemiológico en niños con enfermedades invasivas por *Haemophilus Influenzae* tipo b (Hib). Comunicación preliminar. Pediatría (Santiago) 1988; 31: 235-237.
 59. *Been, M. and Saxon, E.*: Respiratory tract colonization and a distinctive pneumonia syndrome in infants infected with *Chlamydia Trachomatis*. New Engl J Med 1977; 296: 306-310.
 60. *Arrh, Ch.; Schmidt, B.; Grossman, M. et al.*: Chlamydial Pneumonitis. J Pediatr 1978; 93: 447-449.
 61. *Harrison, A.R.; English, M.; Lee, C. et al.*: *Chlamydia Trachomatis* infant Pneumonitis. Comparison with matched controls and other infant pneumonitis. New Engl J Med 1978; 298: 702-708.
 62. *Beem, M.; Saxon, E.; Tipple, M.*: Treatment of Chlamydial Pneumonia of infancy. Pediatrics 1979; 63: 198-203.
 63. *Stagno, S.; Brasfield, D.; Brown, M. et al.*: Infant pneumonitis associated with cytomegalovirus, Chlamydia, Pneumocystis and Ureaplasma. A prospective study. Pediatrics 1981; 67: 322-329.
 64. *Reitig, P.*: Infections due to *Chlamydia Trachomatis* from infancy to adolescence. Pediatr Infect Dis 1986; 5: 449-457.
 65. *Lagos, R.; Goldenberg, E.; Maldonado, A. et al.*: Investigación de *Chlamydia Trachomatis* mediante inmunofluorescencia directa en lactantes menores de 4 meses con neumopatías agudas: traducción clínica, radiológica y hematológica. Pediatría (Santiago) 1987; 30: 241-248.
 66. *Hammerschlag, M.; Chandler, J.; Alexander, E.T. et al.*: Longitudinal studies of Chlamydial infections in the first year of life. Pediatric Infect Dis 1984; 73: 569-572.
 67. *Schachter, J.; Lum, L.; Gooding, C.A. et al.*: Pneumonitis following inclusion blennorrhoea. J Pediatr 1975; 87: 779-780.
 68. *Numazaki, K.; Chiba, S.; Yamanaka, T. et al.*: Isolation of *Chlamydia Tr.* from Japanese infants with pneumonia. Acta Paediatr Jpn 1983; 25: 249-253.
 69. *Munasaki, K.; Chiba, S.; Yamanaka, T. et al.*: Pneumonia due to *Chlamydia Tr.* in Japanese. Tohoku J Exp Med 1984; 143: 413-420.
 70. *Burgos, G.*: Estudio de 100 mujeres controladas en un Policlínico de Enfermedades Venéreas. Primer Congreso Sociedad Chilena de Infectología. Santiago. 1984.
 71. *Meguro, H.; Arimasu, O.; Shiraiishi, H. et al.*: Bacterial superinfection in RSV lower respiratory tract illnesses and the epidemiology of *Chlamydia Trachomatis* pneumonitis of infants in Tokyo. Acta Paediatr Jpn 1988; 30: 247-252.
 72. *Chiba, S.; Chiba, Y.; Numasaki, K. et al.*: Pulmonary infections with RSV and *Chlamydia Tr.* in early infancy. Acta Paediatr Jpn 1988; 30: 225-230.
 73. *Givner, P.A.; Rennels, M.B.; Woodward, C.L. et al.*: *Chlamydia Tr.* infection in infants delivered by cesarean section. Pediatrics 1981; 68: 420-421.

74. Mardh, P.A.; Johansson, P.J.; Svenningsen, N.: Intrauterine lung infection with *Chlamydia Tr.* in a premature infant. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 569-572.
75. Litman, M.; Spigland, I.: Severe Mycoplasma Pneumoniae Infections in Infancy (abstract). *Pediatr Res* 1979; 13: 463.
76. Mok, J.; Inglis, J.M.; Simpson, H.: Mycoplasma Pneumoniae Infection: A retrospective review of 103 hospitalized children. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 833-839.

PROPERISTAL^{MR}

suspension

Presentación

Properistal Suspensión
contiene 1 mg/ml de Propi-
peridina.
Incluye dosificador.

