

NEUMONÍA VIRAL GRAVE EN EL LACTANTES

SEVERE VIRAL PNEUMONIA IN INFANTS

Dra. Paula L. Ortiz F.

Pediatra Cuidados Intensivos,
Hospital de Niños Roberto del Río
Santiago, Chile

ABSTRACT

Respiratory viral infections in the pediatric age are a frequent cause of morbidity. Advances in diagnostic techniques have allowed the identification of new agents, but Respiratory Syncytial Virus (RSV) continues to be the predominant agent in infants.

The low physiological reserve that infants have can lead to claudication and the need for ventilatory support. Some patients develop severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) that does not respond to oxygen therapy, noninvasive ventilation (NIV), invasive ventilation (IV) and high frequency ventilation (HFV) and require the support of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO).

Currently associated mortality is less than 1% and 5% for patients with associated comorbidities.

In the present work, the epidemiology, etiology, pathophysiology and management of infants who develop severe pneumonia of viral origin will be described.

Keywords: pneumonia viral, bronchiolitis, respiratory, infants.

RESUMEN

Las Infecciones virales respiratorias en la edad pediátrica son una causa frecuente de morbilidad. Los avances en las técnicas diagnósticas han permitido identificar nuevos agentes, pero Virus Respiratorio Sincicial (VRS) sigue siendo el agente preponderante en lactantes.

La baja reserva fisiológica que poseen los lactantes, puede llevar a claudicación y necesidad de soporte ventilatorio. Algunos pacientes desarrollan síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) grave que no responde a oxigenoterapia, ventilación no invasiva (VNI), invasiva (VI) y ventilación de alta frecuencia (VAF) y requieren del soporte de la Oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO).

La mortalidad asociada en la actualidad es menor al 1% y de 5% para los pacientes que presentan comorbilidades asociadas. En el presente trabajo se describirá la epidemiología, etiología, fisiopatología y manejo de los lactantes que desarrollan neumonía grave de origen viral.

Palabras clave: adenovirus, bronquiolitis obliterante, inflamación, fibrosis pulmonar.

INTRODUCCIÓN

La neumonía viral y la bronquiolitis son unos de los motivos más frecuentes de ingreso a unidades de cuidados intensivos (UCI), teniendo ésta patología una curva estacional, con aumento del número de casos durante invierno, llegando a ser el 80-90% del índice ocupacional durante éste periodo epidémico y un problema de salud pública para varios países de Latinoamérica. Esta patología, en su condición más severa se relaciona a morbimortalidad y estadía hospitalaria prolongada.

EPIDEMIOLOGÍA

Corresponde al 60% de las consultas ambulatorias en atención primarias y servicio de atención de urgencia y

Correspondencia:

Dra. Paula L. Ortiz F.
Hospital de Niños Roberto del Río
Prof. Zañartu 1085, Independencia, Santaigo
pauortiz@hotmail.com

afecta principalmente a niños menores de 2 años, con una edad media de 6 meses (1). Afecta más frecuente y severamente a prematuros portadores de Displasia broncopulmonar, pacientes con cardiopatías congénitas, daño neurológico, apoyo ventilatorio crónico y a pacientes institucionalizados en contexto de brotes.

El 1 al 3% requiere hospitalización (1). La necesidad de apoyo ventilatorio varía y la estadía en UCI es de 5 a 35 días, siendo más prolongada en los pacientes que tiene comorbilidades.

DEFINICIONES

Neumonía adquirida en la comunidad (NAC): Compromiso pulmonar alveolar de origen infeccioso agudo, adquirido en la comunidad, descartando antecedentes de hospitalización o residencia en alguna institución en los últimos 14 días desde el inicio del cuadro.

Síndrome de Distress Respiratorio Agudo: Forma grave de lesión pulmonar, caracterizada por edema pulmonar no cardiogénico, infiltrados pulmonares bilaterales en la Rx de tórax, Pa/Fi o SA/Fi < 200 (Oximetría de pulso / FiO2) (3,4)

ETIOLOGÍA

Debido a la mejora en las técnicas de detección viral desde la inmunofluorescencia hasta la reacción de polimerasa en cadena (PCR), hemos podido dar cuenta de otros agentes virales causantes de neumonía viral grave. Los niveles de detección etiológica son del 45-75% (4). El VRS corresponde al 50-70 de los casos afectados, en un 20% existe co-infección con otro agente viral o co-infección bacteriana entre un 30 a 44% (5).

- VRS: es un Paramixovirus y tiene 2 subtipos A y B, siendo el tipo A el que se relaciona con mayor frecuencia a cuadros graves. Dentro de sus factores de virulencia esta el factor S, responsable de la formación de sincitio. La excreción viral en promedio dura 7 días, pero puede prolongarse hasta 21 días (5). La infección previa genera anticuerpos séricos, pero sólo brinda protección parcial. Los niveles elevados de anticuerpos maternos se asocia a menores tasas de infección en los lactantes (6).
- Influenza: de la familia Orthomyxoviridae, los serotipos A y B son los estacionales, H1N109 asociados a pandemias, H5 N1 (Influenza aviar) casos asociados a contacto con aves y H3N2. Provocan casos de neumonía grave en < de 2 años o con factores de riesgo. Se puede asociar a miositis, convulsión febril y encefalopatía aguda, Síndrome de Reye.
- Metapneumovirus (hMPV): Paramixovirus. Circula preferentemente durante los meses de invierno, algunos estudios demuestran una incidencia similar a VRS.
- Adenovirus: es un virus de ADN no envuelto, con más de 50 serotipos descrito. Se relaciona a distintos cuadros clínicos, dado el tropismo hacia varios tejidos: conjuntivitis, queratoconjuntivitis, faringitis, neumonía, meningitis aséptica, hepatitis, gastroenteritis, exantema que puede estar presente en contexto de los cuadros clínico previamente descritos y derivar en daño pulmonar crónico en algunos casos. Los casos severos se han relacionado a serotipos: 5, 7, 14, 21. Su diversidad genética hace que sea bajo el nivel de detección comparado con otros virus, lo que provoca un subdiagnóstico. Es un problema hospitalario ya que puede causar brotes, dado que a temperatura ambiente sobrevive durante 2 semanas, por lo que se recomienda aislar los casos.
- Rinovirus: son virus ARN y miembros de la familia Picornavirus, existen más de 100 serotipos, generalmente se asocia a resfriado común, pero es la segunda causa más común de bronquiolitis y causa neumonía grave en pacientes susceptibles con displasia broncopulmonar y asmáticos. Sin embargo se determina que existe un 15% de portadores asintomáticos. (7)
- Parainfluenza: de la familia Paramyxoviridae, se describe serotipo 1, 2, 3, 4. Afectan principalmente a las vías aéreas superiores, causando laringitis o crup (tipo 1), otitis aguda. Pueden afectar la vía aérea baja, causando síndrome bronquial obstructivo (SBO) en el lactante, o exacerbaciones en asmáticos. Causan cuadros menos severos, requiriendo menos hospitalizaciones.
- Coronavirus: Se asocia a cuadro de SDRA (MERS-CoV) en adolescentes y adultos, se describe un brote epidémico en China en el 2003. Se caracteriza por fiebre > 38°C, tos seca,

disnea, hipoxemia, neumonía de rápida progresión, falla renal, leucopenia o linfopenia y aumento de las enzimas hepáticas.

- Bocavirus: de la familia Parvoviridae, se ha detectado en secreciones respiratorias de niños con infecciones del tracto respiratorio. Puede provocar neumonía, en un 83% se asocia a otros patógenos (4)

FISIOPATOLOGÍA

Las infecciones virales producen una lesión directa sobre el epitelio del árbol respiratorio, colonizando inicialmente la vía aérea superior; provoca una reacción inflamatoria local, edema de la submucosa, deterioro del clearance mucociliar, con la consiguiente acumulación de secreciones. Esto genera un aumento exponencial de la resistencia de la vía aérea, con un clásico patrón de atrapamiento aéreo, autoPeep, hiperinsuflación, que se traduce en ensanchamiento torácico (tórax en tonel) con horizontalización de las costillas, aumento del diámetro anteroposterior y descenso del diafragma, aumento del espacio muerto, disminución de la compliance pulmonar. Esto lleva a una disminución del gap entre inspiración y espiración, generando un aumento del trabajo respiratorio para lograr mantener el volumen minuto (hasta 25 veces). Es por ello que la aparición de la hipercapnia es un signo tardío y en fase de agotamiento o fatiga muscular.

Otra manifestación es la atelectasia por obstrucción de la vía aérea por secreciones y detritos celulares, con la consecuente alteración ventilación- perfusión (V/Q) e hipoxemia.

Debemos recordar que los lactantes poseen menor número de unidades alveolares y éstas poseen menos cantidad de poros de Khon y canales de Lambert lo que impide airear zonas contiguas. Por lo que en muchos de los pacientes encontraremos patrones obstructivos y restrictivos.

Dependiendo del tipo de virus y su virulencia, pueden provocar condensación alveolar, compromiso intersticial o mixto y en los casos más severos síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

SÍNTOMAS Y SIGNOS

El cuadro clínico habitualmente se caracteriza por tos, coriza, la fiebre no siempre esta presente, quejido, rechazo alimentario y signos de dificultad respiratoria. Los recién nacidos puede debutar solo con síndrome apneico.

Al examen es habitual encontrar signología obstructiva: sibilancias, espiración prolongada, crepitaciones, estertores y signos de aumento del trabajo respiratorio como: aleteo nasal, polipnea, taquipnea, retracción subcostal, intercostal, supraclavicular. En casos severos respiración paradójica, taquicardia, piel fría y sudoración, compromiso de conciencia y cianosis.

Para evaluar y valorizar el estado del paciente existen escalas de medición que permiten conocer y comparar la situación clínica al ingreso y el impacto de intervenciones terapéuticas. La más utilizada actualmente es Score de TAL y TAL modificada (1).

DIAGNÓSTICO

Los virus pueden detectarse por en cualquier parte del árbol bronquial, las muestras se toman habitualmente de la nasofaringe y se detectan por técnicas de inmunofluorescencia directa de anticuerpos, inmuno-absorción enzimática, PCR o cultivo celular. En caso de algunos virus (Ej. ADV) se puede hacer detección y conteo de copias virales en sangre o aspirado de vía aérea.

En un 14-23 % de las neumonías virales de la comunidad no se identifica agente. Lo que sugiere que aún se debe mejorar las técnicas diagnósticas ante la posibilidad de patógenos no reconocidos (4).

Los lactantes menores de 3 meses con fiebre $> 38,3^{\circ}$ y cuadro clínico de bronquiolitis, pueden tener una infección urinaria en el 3,3% de los casos y una tasa de bacteriemia del 0,2-1,4% (6).

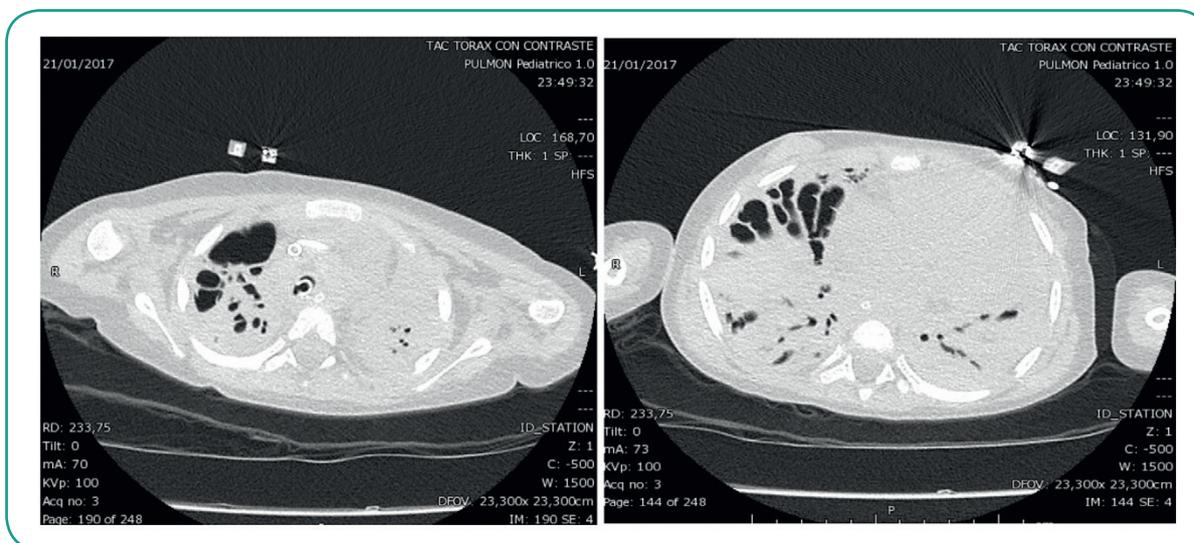
EXÁMENES COMPLEMENTARIOS PARA EVALUAR GRAVEDAD O SOSPECHA DE CO-INFECCIÓN BACTERIANA

- Rx de tórax: la imagen más frecuente es la hiperinsuflación y el compromiso perihiliar e intersticial bilateral y en algunos casos también se puede ver infiltrados alveolares. En los pacientes graves e intubados no es necesario control diario, a no ser que el paciente presente cambio de su evolución, se sospeche una complicación (neumonía condensante, atelectasia, etc.) o se desee comprobar posición de TET.
- Hemograma, PCR: es más frecuente que pacientes con

infecciones virales presenten linfocitosis y PCR menor a 50 mg/l, aunque no hay deficiencias en el hemograma y PCR que por sí solas puedan distinguir una infección viral de bacteriana. Se recomienda control en caso fiebre y sospecha de infecciones bacterianas asociadas o durante su estadía como parte de la evaluación de Infecciones asociadas a atención de salud: traqueítis, Neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM), sepsis, infección urinaria.

- Cultivo cuantitativo de secreción traqueal: la probabilidad de co-infección bacteriana, se reporta hasta en un 45% de las NAC, por esto recomendamos tomar muestra una vez intubado el paciente (7). Esto además nos permite diferenciar las NAC de las NAVM. Dentro de las etiologías más frecuentes esta: *S. pneumoniae*, *M. catharralis*, *H. Influenzae*, bacterias que habitualmente colonizan el tracto respiratorio.
- Procalcitonina: lo normal es $< 0,1 \mu\text{g/L}$. ($> 1 \mu\text{g/L}$ es altamente específica de Infección bacteriana).
- Tomografía computada (TAC) de Pulmón: sólo se reserva para casos graves de SDRA, en los que se justifique constatar segmentos pulmonares con potencial de recuperación, ésto por el alto grado de radiación a la que se exponen los pacientes, o en caso de pacientes que se sospeche daño secuelar post viral (Ej. ADV) (Figura 1).
- Ecografía: la ecografía al lado del paciente, es un método diagnóstico fácilmente entrenable, permite evaluar rápidamente complicaciones como neumotórax, derrame pleural, sobrecarga hídrica o condensaciones y evita la exposición excesiva a radiación.

Figura 1. Tomografía computada de lactante de 1 año 7 meses, daño secundario a Neumonía grave por ADV, en ECMO.



CRITERIOS DE INGRESO A UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

- Insuficiencia respiratoria grave con SA/FI o Pa/FI < 200
- Score de Tal > 9
- Requerimientos de oxígeno de 50% o más
- Retención de Co2 en pacientes agudos
- Inestabilidad hemodinámica, sepsis, shock séptico o sospecha de miocarditis
- Apneas
- Escape aéreo
- Deterioro del patrón respiratorio o signos de fatiga músculos respiratorios
- Compromiso de conciencia
- Antecedente de paro cardio-respiratorio en relación al cuadro actual

MANEJO GENERAL

Prevención: la mejor manera de evitar el contagio intrahospitalario es evitar la transmisión por gotitas, es decir lavado de manos, el uso de mascarilla y guantes para el contacto con pacientes sintomáticos.

Hidratación: evitar la sobrecarga hídrica por vía parenteral. Se recomienda volumen de ingreso total no mayor a 80 cc/kg. En caso de recién nacidos asegurar una carga de glucosa entre 3 a 5 mg/kg/min. Vigilar estrictamente balances diarios y status de fluidos. Existe evidencia al respecto que atribuye un peor pronóstico a los pacientes que tienen una sobrecarga hídrica, mayor mortalidad, mas días de VM y mayor números de días de hospitalización (8). Existe tendencia actual a evitar dejar sueros de hidratación hipotónico con respecto al plasma.

Posicionamiento: fowler 35° o semisentado para mejorar la ventilación de las zonas dependientes del pulmón, evitar riesgo de neumonía asociada a ventilación mecánica. En casos de SDRA o insuficiencia respiratoria severa se puede intentar posición prono, se debe constatar mejoría en saturometría, gases arteriales, PaO2 y/o CO2, compliance, Pa/Fi o índice de oxigenación (IOX), como para considerar mantenerla. Al cambiar a ésta posición se recomienda comprobar posición del tubo endotraqueal, ya que habitualmente sube entre 0,5 a 1 cm por la extensión del cuello y lateralización de la cabeza. Se debe evitar el exceso de presión sobre ojos, nariz, orejas y otras estructuras prominentes por el riesgo de úlceras por presión; se recomienda cambiar la lateralización de la cabeza c/4-6 hrs. Puede a la vez acumular edema en zonas de declive: párpados, genitales, pies. Se debe evitar la compresión abdominal ya que eleva el diafragma, por esto es necesario colocar almohadillas en hombros y pelvis.

Nutrición: se debe iniciar precozmente la alimentación enteral, que en los casos graves se recomienda vía enteral continua por sonda nasogástrica, partiendo con al menos 20 cc/ kg e ir aumentando según tolerancia, hasta la meta de aporte: 55 cal/kg – 1,5 gr/kg de proteínas.

Monitorización: se recomienda monitorización continua

de ECG de 3 derivadas, en los casos graves se debe asegurar acceso vascular central en caso de vías venosas periféricas dificultosas, lo ideal es preferir instalar en vena yugular izquierda ecoguiado, ante la eventual necesidad de canulación yugular derecha por soporte extracorpóreo (Reemplazo renal, ECMO, etc). Línea arterial permite un control de presión arterial más exacto y continuo, junto a la toma de gases arteriales seriados para ajuste del soporte ventilatorio en los casos graves que requieren de ventilación mecánica invasiva. En los pacientes en ventilación no invasiva no es necesaria la toma de gases y se debe guiar la monitorización por la saturometría (SA/FI). Hemogluco test en caso de menores de 3 meses, dado el riesgo de hipoglicemia.

Broncodilatadores: No se recomienda su utilización dado que la base fisiopatológica de neumonía viral no es la broncoconstricción y hasta ahora los estudios no han demostrado su efectividad. Su uso podría estar indicado en pacientes con SBOR o antecedentes de alergia, padres con Asma o atopia, en los cuales se puede hacer una prueba terapéutica (9,11,12).

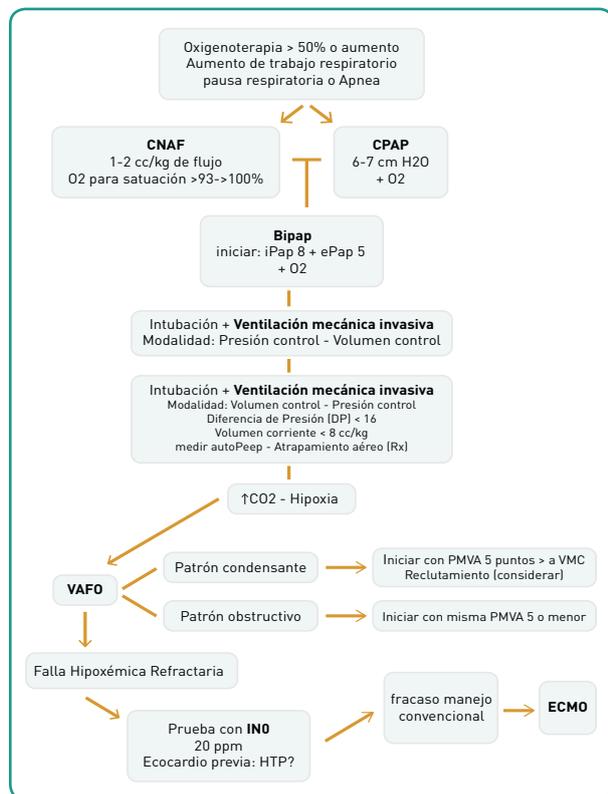
Antivirales: se ha intentado probar efectividad de tratamiento con Rivabirina en pacientes inmunocomprometidos con VRS, con buenos resultados, que no son extensibles a otros pacientes. Existe también reporte de casos de uso de Cidofovir en pacientes con ADV, se describe negativización de la carga viral y mejoría clínica, pero no existe evidencia suficiente para su uso y conocido es el riesgo de injuria renal aguda asociada a su uso. Con respecto a los inhibidores de la Neuroaminidasa para el tratamiento de la Influenza (Oseltamivir, Zanamivir, Peramivir), son útiles en las primeras 24-72 hrs, reduciendo la morbi-mortalidad en adultos, efecto que no es tan claro en pacientes pediátricos (7).

Kinesiterapia: en caso de atelectasias, manejo de secreciones de vía aérea alta o tos ineficiente.

Soporte Respiratorio: Se inicia habitualmente el soporte mediante oxigenoterapia, ajustando la FiO2 según saturometría (> 93%), evitando la hiperoxia o saturometría continua mantenida en 100%. Existen distintos dispositivos de administración desde la naricera o bigotera hasta la mascarilla de recirculación que entrega una FiO2 cercana al 100%. Si el paciente tiene trabajo respiratorio aumentado, el soporte mecánico se iniciará con dispositivos no invasivos: CPAP nasal o Naricera de alto flujo (CNAF). Existen estudios que demuestran que CNAF puede disminuir la necesidad de intubación y tiempo de estancia hospitalaria en niños con bronquiolitis (6,10). Si esto fracasa se puede intentar Bipap que utiliza 2 presiones una inspiratoria (iPap) y otra espiratoria (ePap) a través de interface nasal, naso-bucal o full face; al utilizar estos dispositivos se debe monitorear y evitar que provoquen mayor hiperinsuflación con riesgo de escape aéreo, mayor interacción cardiopulmonar o disconfort en el paciente, que genere aún mayor trabajo respiratorio. Para considerar una adecuada respuesta se debe objetivar una disminución del trabajo respiratorio, saturometría (medición de score) y tolerancia. Dicha evaluación no debe ser > de 2 hrs a 4 hrs, si fracasa considerar la intubación y conexión a ventilación mecánica invasiva (VMI). En los casos de hipercapnia o hipoxemia refractaria, ventilación en prono y luego progresar

a Ventilación de alta frecuencia (VAFO). Como estrategia de rescate: membrana de circulación extracorpórea ECMO, ya sea para la falla hipoxémica o hipercapnica o para el escape aéreo grave, no manejable por métodos convencionales. La sobrevida para pacientes pediátricos respiratorios en ECMO es de 58% (ELSO, Feb 2019) y la neumonía viral es la principal causa de conexión en éste grupo etario. Se adjunta algoritmo de manejo. (fig. 2)

Figura 2. Esquema manejo soporte respiratorio en neumonía viral grave.



Óxido Nítrico: gas inhalado que se utiliza como vasodilatador directo de la vasculatura pulmonar, mejorando la relación V/P en los pacientes con SDRA. Se utiliza en los casos de hipertensión pulmonar documentada por ecografía o en la falla respiratoria hipoxémica. Es una terapia de rescate de alto costo y no disponible en todos los centros, por lo cual se recomienda utilizar en casos refractarios a otras medidas. Se indica a 20 ppm, demostrando una respuesta positiva a los pocos minutos en saturometría y en gases arteriales. Se puede intentar 40 ppm, aunque no se ha demostrado que sea más efectivo.

INMUNOPROFILAXIS

Con respecto a VRS, los esfuerzos para obtener una vacuna efectiva hasta ahora han sido infructuosos, pero existe la inmunización pasiva contra éste virus que contiene

anticuerpos monoclonales inmunizados IgG1 (Palivizumab ®), para administración intramuscular mensual, en grupos de riesgo durante los meses de invierno (5 dosis). Su efectividad se mide al demostrar una reducción de las tasas de hospitalización de 39-82% (6). Recomendado en el 1er año de vida en prematuros con DBP < 32 semanas y < 29 sin DBP menores de 9 meses (9,15) y pacientes cardiopatas.

Virus Influenza, El brote de Influenza estacional causa cada año entre 250.000 y 500.000 muertes en el mundo (WHO, 2008); hasta la actualidad se reconocen 4 pandemias entre el siglo 20 y el 21, siendo la última la del año 2009. Es por ello se recomienda la vacunación universal, principalmente enfocada a grupos de riesgo. Esta vacuna es inactivada, constituida por partículas virales, hemaglutininas que forman parte de la superficie viral. La vacuna "trivalente" brinda protección contra virus Influenza A (H1N1), (H3N2) y virus Influenza B, las vacunas "tetraivalentes" mezclan 2 antígenos de virus A y B. Las vacunas actuales proveen una protección sub-óptima con un rango entre 10-60%. Los niños son vectores primarios y desempeñan un papel pivotal en el contagio. En comparación con los adultos, los niños tienen más probabilidades de adquirir influenza, son el primer grupo en contraerla durante brotes estacionales, diseminan mayor cantidad de virus y durante un tiempo más prolongado, tienen mayor riesgo de hospitalización, aún sin tener otros factores de riesgo asociados (14).

PRONÓSTICO

Se asocia una tasa de mortalidad de < 1% en los pacientes que requieren VMI, en pacientes sanos y 5% o más en pacientes con morbilidades asociadas.

CONCLUSIONES

La neumonía viral y bronquiolitis son la principal causa de morbilidad específica en la edad pediátrica. La mejoría en las técnicas de detección nos ha permitido identificar nuevos virus que se relacionan como agente causal, con algunas diferencias en su presentación clínica y evolución. Cabe destacar dentro de éste grupo a ADV, virus que se relaciona a cuadros graves de SDRA, que pueden dejar lesiones secuelas irreversibles en el pulmón. Los pilares en el manejo siguen siendo hidratación-nutrición adecuada y oxigenación –soporte ventilatorio en los casos mas severos.

El autor declara no tener conflictos de Interés con respecto a los contenidos de ésta publicación.

REFERENCIAS.

1. Guía Clínica Infección Respiratoria Aguda Baja de Manejo Ambulatorio en Menores de 5 años. Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), 2ª Edición y Actualización 2013.
2. Bilan N, Dastranji A, Ghalehgholab A. Comparison of the Spo2/FiO2 Ratio and the PaO2/FiO2 Ratio in Patients With Acute Lung Injury or Acute Respiratory Distress Syndrome.

- J. Cardiovasc Thorac Res, 2015, 7(1), 28-31.
3. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Ped Crit Care Med* 2015; 16: 428-39.
 4. Pavia A. What is the Role of Respiratory Viruses in Community Acquired Pneumonia; What is the Best Therapy for Influenza and Other Viral Causes of CAP?. *Infect Dis Clin North Am.* 2013 March; 27 (1): 157-175.
 5. Fernández Analía. Ventilación Mecánica en Bronquiolitis. *Ventilación Mecánica en Pediatría.* 1ª edición. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires-Argentina, 2015, pag 211-222.
 6. Brunow de Carvalho W, Machado M, Johnston C, Nichols D. Neumonía y Bronquiolitis. Rogers, Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos. 5ª Edición. Wolters Kluwer, Barcelona-España, 2017, pag 151-155.
 7. Galvan JM, Rajas O, Aspa J, Review of Non-bacterial infections in Respiratory Medicine: Viral Pneumonia. *Arch Bronconeumol.* 2015, 1-6.
 8. Garcia R. Fluid Overload in Children with Bronquiolitis. *Pediatric Critical Care Medicine.* March 2019, Vol 20, number 3, pag 301-302.
 9. Smith D, Seales S, Budzik C. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children. *Am Fam Physician.* 2017;95(2):94-99.
 10. Melési C, Essouri S, Pouyau R, Liet JM, Afanetti M, Portefaix A. et Al. High flow nasal cannula (HFNC) versus nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) for the initial respiratory management of acute viral bronchiolitis in Young infants: a multicenter randomized controlled trial (TRAMONTANE study). *Intensive Care Med* (2017) 43: 209-216
 11. Florin T, CPLint A, Zorc J. Viral Bronchiolitis. *Lancet* 2017; 389;211-24
 12. Hampton E, Abrasom E. Less is More: Evidence-Based Management of Bronchiolitis. *Pediatr Ann.* 2017;46(7):e252-2256.
 13. Jarthi T, Jarthi L, Peltola V, Waris M, Ruuskanen O. Identification of respiratory viruses in asymptomatic subjects: asymptomatic respiratory viral infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:1103-7.
 14. Falleiros L H, Ferro L. Toward improved influenza control through vaccination. *Rev Chilena Infectol.* 2015 Apr;32(2):198-210.
 15. Profilaxis de la Infección del Virus Respiratorio Sincicial con Palivizumab para con y sin diagnóstico de Displasia Broncopulmonar. Protocolo 2018. Ley 20.850 Ministerio de Salud de Chile.