

Agentes etiológicos, clasificación y estructura

Existen alrededor de doscientos tipos de virus diferentes que pueden infectar el tracto respiratorio humano. Representantes de 7 familias virales distintas están asociados con patologías respiratorias, los cuales se reseñan en el siguiente cuadro (Tabla 6.1).

Tabla 6.1. Virus asociados con enfermedad respiratoria en el humano.

Familia	Género	Especie	Serotipos	Enfermedad
Orthomyxoviridae	Influenza	A, B, C	numerosos	Gripe
Paramyxoviridae	Paramixovirus	Parainfluenza	1, 2, 3, 4	IRA alta y baja
	Pneumovirus	Virus Respiratorio Sincicial	1 subgrupos A y B, y no A no B	IRA alta y baja (bronquiolitis del lactante)
	Metapneumovirus	Metapneumovirus	Grupo A1 y A2; Grupo B1 y B2	Bronquiolitis y Neumonía.
Adenoviridae	Mastadenovirus	Adenovirus	Varios	IRA alta y baja (neumonía grave)
Picornaviridae	Rinovirus	Rinovirus humanos	130	IRA alta
	Enterovirus	Echo Coxsackie	varios varios	
	Coronaviridae	Coronavirus	Coronavirus humanos	
Herpetoviridae	Herpesvirus	Herpes simplex Varicela-zoster Citomegalovirus		Neumonitis
Parvoviridae	Bocavirus	Bocavirus Humano		IRA alta y baja

Las características estructurales de los virus respiratorios patógenos del hombre se resumen en la tabla a continuación (Tabla 6.2).

Tabla 6.2. Características estructurales de virus respiratorios humanos.

Virus	Tamaño	Genoma	Envoltura	Proteínas
Influenza	80-120 nm	ARN, cadena simple, segmentado (-)	Si	NP: Nucleoproteína M: matriz H: hemaglutinina N: neuraminidasa
Parainfluenza	120-300nm	ARN, cadena simple, lineal (-)	Si	NP: Nucleoproteína L: polimerasa P: fosfoproteína M: matriz H: hemaglutinina

Virus	Tamaño	Genoma	Envoltura	Proteínas
				N: neuraminidasa F: fusión
Respiratorio sincicial	150-300nm	Idem anterior	Si	Idem anterior
Metapneumovirus Humano	200nm	Idem ant. Excepto carece 2 genes extremo 3' y diferente orden génico	Si	Idem ant. Excepto carece 2 proteínas NS
Adenovirus	70-90 nm	ADN, doble cadena, lineal	No	Hexón, Pentón, Fibra pentón
Rinovirus Enterovirus	20-30nm	ARN, simple cadena (+)	No	VP1, VP2, VP3, VP4
Coronavirus	80-100 nm	Idem anterior	Si	L: polimerasa N: nucleoproteína E1: envoltura E2: envoltura
Bocavirus Humano	20-25 nm	ADN simple cadena	No	NP1: no estructural NS1: no estructural VP1/VP2: cápside

Tabla 6.2 (continuación). Características estructurales de virus respiratorios humanos.

Historia natural de la infección

Tabla 6.3. Síndromes clínicos comúnmente asociados a los virus respiratorios humanos.

Virus	Síndrome Clínico más común
Influenza	Traqueobronquitis febril, gripe.
Parainfluenza	Crup
RSV y MPVh	Bronquiolitis, neumonía.
Adenovirus	Faringitis, bronquiolitis, neumonía.
Rinovirus – Coronavirus	Resfrío común
Bocavirus Humano	Bronquiolitis y Neumonía

La vía de entrada al organismo es aérea, por contacto persona-persona, a través de secreciones respiratorias. Se multiplican en las células del tracto respiratorio superior y en algunos casos pueden propagarse al tracto respiratorio inferior.

Familia Orthomyxoviridae: virus Influenza

El período de incubación es desde pocas horas a dos días. El curso clínico de la influenza A o B, es el de una enfermedad respiratoria alta, generalmente autolimitada, caracterizada por un comienzo abrupto, fiebre mayor a 38°C, escalofríos, fatiga, cefalea, mialgia, tos no productiva, inyección conjuntival y lagrimeo. El proceso se autolimita en 7 días, pero en algunos casos puede producir neumonías por acción directa del virus o por asociación bacteriana, principalmente en pacientes con enfermedad respiratoria crónica y en personas mayores de 65 años. En lactantes da una infección severa con cuadros como bronquiolitis o neumonía. La influenza C está asociada a enfermedad benigna.

Familia Paramixoviridae:

a) Virus Parainfluenza

El período de incubación es de 2 a 6 días y el cuadro dura menos de 48 horas. La mayoría de las infecciones son asintomáticas. En general la primoinfección ocurre antes de los 5 años. Las reinfecciones son menos severas y pueden ocurrir durante toda la vida. Por lo tanto, pueden producir un amplio espectro de cuadros clínicos de gravedad variable, los cuales dependen de la edad del huésped y del tipo de virus. Entre ellas IRAS altas (rinitis, rinofaringitis); IRAS bajas (laringotraqueobronquitis, bronquitis, bronquiolitis, neumonías, otitis).

b) Virus respiratorio sincicial (RSV)

El período de incubación es de 4 a 5 días. El virus solamente replica en nasofaringe; no causa viremia ni diseminación sistémica. La enfermedad se presenta como IRA alta, pero puede extenderse al tracto respiratorio inferior a través del epitelio o por aspirado de secreciones. El período de contagio precede a los síntomas y se extiende por períodos prolongados. Las manifestaciones clínicas varían según la edad del paciente:

- en niños menores de 1 año, IRA baja (bronquiolitis y neumonía)
- en niños mayores y adultos, IRA alta (rinitis, faringitis).

Las reinfecciones son comunes; la inmunidad es de corta duración y existen varios subtipos del virus.

c) Metapneumovirus Humano (hMPV)

Fue descubierto en Europa en el año 2001 en un estudio prospectivo, realizado en niños de hasta 5 años de edad con infecciones respiratorias. Luego en estudios serológicos retrospectivo, usando sueros de más de 50 años atrás también se detectaron anticuerpos, lo que indica que su circulación era anterior al 2001. Más tarde se encontró en todas las edades y su distribución es ubicua. La primera detección en Argentina fue publicada en 2004 por Galiano et al.

Causa infecciones del tracto respiratorio que pueden ser desde asintomáticas hasta bronquiolitis y neumonías complicadas. Ocupa el 2º lugar en importancia como agente causal de cuadros respiratorios en niños pequeños, luego del RSV.

La infección afecta severamente a niños pequeños y en los más grandes es leve. A los 5 años, los niños ya se han expuesto al virus, aunque pueden tener reinfecciones. En adultos mayores e individuos inmunocomprometidos hay mayor riesgo de enfermedad severa y hospitalización. La coinfección de hMPV y RSV produce enfermedad más severa.

Familia Parvoviridae: Bocavirus Humano (HBoV)

Fue descubierto en el año 2005 a partir de aspirados nasofaríngeos de niños con infección en el tracto respiratorio bajo. De las 4 especies identificadas, Bocavirus Humano 1 es el virus originalmente descubierto y el que se asocia a infección respiratoria, mientras que las otras tres especies se relacionan con gastroenteritis.

Se observó en mayor porcentaje en niños menores de 5 años, aunque también se lo ha detectado en adultos y en individuos asintomáticos. Se lo ha observado en 2º o 3º en

prevalencia y en elevados porcentajes de coinfecciones con otros virus respiratorios con un potencial patogénico establecido, principalmente con RSV. Debido a ello y sumado a una posible persistencia viral aún se continua estudiando la asociación de virus a un rol etiológico.

Familia Coronaviridae

Varios coronavirus pueden infectar el tracto respiratorio y causar enfermedad. Entre ellos, tomó notoriedad el coronavirus causante del Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SARS), una neumonía atípica reportada por primera vez en Vietnam y China, en el invierno septentrional de 2002 – 2003. Los primeros casos dieron paso a un brote súbito con alto número de casos graves, alta transmisibilidad y contagio, con elevada tasa de mortalidad, que causó alerta mundial.

Familia Adenoviridae: Adenovirus

Los serotipos 1 a 7 son los más frecuentemente asociados con infecciones del tracto respiratorio. Los síndromes respiratorios asociados a adenovirus incluyen el resfrío común, faringitis, tonsilitis, fiebre faringoconjuntival y neumonía (Tabla 6.4). La IRA alta se presenta como faringitis que puede ir acompañada con amigdalitis exudativa (clínicamente indistinguible de la provocada por *Streptococcus* del grupo A), congestión nasal, mialgias, dolor de cabeza y fiebre. La conjuntivitis suele acompañar estos cuadros dando la fiebre faringoconjuntival. Los cuadros de IRA baja son laringotraqueobronquitis, bronquiolitis y neumonía, siendo esta última la más severa que puede ser fatal en niños pequeños.

Tabla 6.4. Síndromes Clínicos producidos por Adenovirus

Síndromes Clínicos	Presentación	Serotipos más frecuentes	Serotipos poco frecuentes
Infección tracto respiratorio superior	Faringitis, resfrío, fiebre,	1, 2, 3, 5, 7	4, 6, 11, 18, 21
Fiebre faringoconjuntival	Conjuntivitis, rash, dolor de cabeza, etc.	3, 4, 7, 14	1, 11, 16, 19, 37
Infección tracto respiratorio inferior	Bronquitis, neumonía, fiebre y tos	3, 4, 7, 21	14, 1, 2, 5, 35
Neumonía	Fiebre, distrés respiratorio, Tos, severo en niños.	7	1, 2, 3, 4, 14, 21, 7b
Enfermedad respiratoria aguda	Traqueobronquitis, neumonía, fiebre. Epidemia en reclutas.	4, 7	2, 3, 5, 8, 11, 14, 21
Cistitis hemorrágica	Sangre en orina. Fiebre, hematuria macroscópica.	1, 4, 7, 11, 21	34, 35
Gastroenteritis	Diarrea especialmente en niños menores de 4 años. Fiebre bajo grado	25, 28, 31, 40, 42	2, 3, 7, 9, 12, 13, 18

Epidemiología

Virus Influenza

Afecta a todos los grupos etarios. Los datos epidemiológicos pueden orientar a la etiología de la enfermedad. Los brotes de influenza ocurren en invierno en el hemisferio norte y sur y en cualquier época del año en las regiones tropicales.

Virus Parainfluenza

Parainfluenza 1 y 2 causan brotes de crup a final del otoño e invierno. El tipo 3 causa crup durante todo el año. La infección primaria por el tipo 3 en niños es común que sea con bronquitis. El tipo 4 provoca cuadros clínicos en vías respiratorias superiores.

RSV

Los brotes ocurren desde final del otoño hasta inicio de la primavera. Los cuadros clínicos se presentan en forma epidémica, en los meses de frío. En nuestro país se lo ha aislado entre los meses de abril y noviembre, con una mayor incidencia en junio, julio y agosto.

hMPV

La distribución es mundial y presenta estacionalidad como Influenza. Hubo casos en niños hospitalizados en Mendoza, Ushuaia, Buenos Aires y Santa Fe.

La prevalencia es del 5 al 10 % de los casos con infección única por MPVh y también cuando son coinfecciones con otros virus respiratorios puestos en la prueba.

Nuestros estudios de circulación de MPVh, durante el año 2011, realizados en niños, adolescentes y adultos con infecciones respiratorias altas y bajas hallaron una prevalencia preliminar de 3 al 4 % (datos comunicados en una Reunión científica), aproximándose a la prevalencia general informada. La mayoría de los casos como infecciones únicas.

Adenovirus

Se diseminan por vía fecal-oral. La mayoría de las infecciones son asintomáticas, lo que facilita mucho su diseminación en la comunidad. Los serotipos 1 a 7 son los más frecuentemente asociados con infecciones del tracto respiratorio. Casos graves de neumonía han ocurrido en lactantes, personal militar y pacientes inmunocomprometidos.

Coronavirus

La neumonía atípica por coronavirus apareció por primera vez en el año 2002 en Guandong, China. Desde allí se propagó a Hong Kong y Vietnam en 2003, con casos aislados en otros países de Asia y notificaciones en Canadá.

Se demostró la transmisión persona a persona y la alta difusibilidad y resistencia de hasta varios días en superficie secas, aunque el virus se puede inactivar a 56 °C. Las barreras comunes (máscara, guantes, lavado de manos, aislamiento) demostraron ser efectivas para frenar la transmisión.

El brote de SARS del 2003 fue altamente patógeno: causó aproximadamente 8000 infectados y 800 muertes, y continuó su expansión. Aunque su vía de transmisión es la misma que la de las otras infecciones respiratorias, se caracteriza por la ocurrencia de varios brotes explosivos, con una mortalidad global del 13%.

En Argentina no se reportaron casos de SARS.

Bocavirus Humano

El HBoV1 presenta una distribución mundial, con mayores prevalencias en los meses correspondientes al invierno, al igual que el resto que los patógenos virales respiratorios.

En Córdoba Argentina HBoV1 se lo detectó en un porcentaje del 21,5%, 52,7% en coinfección con otro virus respiratorio, principalmente con RSV y un mayor porcentaje de prevalencia en niños menores de 1 año.

Cinética de antígenos y anticuerpos de la infección.

Influenza

La infección producida por el virus Influenza estimula una respuesta inmune, donde los linfocitos T citotóxicos tienen un rol importante en la recuperación de la enfermedad y una respuesta de anticuerpos tipo IgA, IgM e IgG dirigidos contra antígenos de superficie e internos.

Los anticuerpos anti-HA son neutralizantes y protectores de una reinfección por la misma cepa; los anti-NA no son protectores pero disminuyen la transmisibilidad del virus, hecho importante en la limitación de una epidemia.

Adenovirus

Los anticuerpos aparecen aproximadamente 7 días después de la aparición de los síntomas, aumentando tanto las inmunoglobulinas séricas como las secretorias, dejando inmunidad de tipo específica, por lo que son raras las reinfecciones por un mismo serotipo.

Diagnóstico Viroológico

La selección de las técnicas de diagnóstico dependerán de la complejidad de los laboratorios y los objetivos del diagnóstico: casos clínicos individuales, estudio de brotes, caracterización de cepas, etc.

La etiología de una infección viral respiratoria puede ser establecida por:

- a) Aislamiento del virus en cultivo de células, con cultivos convencionales o cultivo rápido (shell-vial) y posterior identificación. Para virus Influenza también son usados huevos embrionados de gallina.
- b) Detección de antígenos virales directamente del material biológico.
- c) Detección de ácido nucleico en el material biológico.
- d) Detección de anticuerpos específicos.

Los materiales biológicos (muestras) adecuados y el momento en que deben tomarse dependerá del tipo de técnica a realizar.

Diagnóstico Directo

La detección directa del virus o sus antígenos confirma la infección viral. Cuando realizamos diagnóstico directo debemos tener en cuenta que la sensibilidad de la técnica que

empleamos depende en forma directa de una adecuada toma de muestras en el momento agudo de la infección viral y de una correcta conservación y envío de la misma.

Muestras para aislamiento de virus y/o detección de antígeno

En niños la muestra de elección es el aspirado nasofaríngeo (ANF). Se obtiene utilizando una sonda nasogástrica (K33-French 8). Esta se introduce a través de las fosas nasales hasta la pared posterior de la nasofaringe. La sonda se conecta a una de las vías de un recipiente con dos vías; la otra vía se conecta a una bomba de vacío; luego de recoger el mucus se retira la sonda lavando su contenido con 2 ml. de medio de transporte. También se pueden obtener muestras por hisopado nasal y faríngeo (HNF) y por lavado nasal (LN), que se utilizan principalmente en adultos. El HNF se realiza con hisopo estéril, aplicándolo contra la pared posterior de las fauces y sobre una y otra fosa nasal, luego se coloca en un tubo con medio de transporte, presionando contra la pared del mismo, este procedimiento se puede repetir una o dos veces más. El LN se efectúa con solución fisiológica estéril. Es importante que la toma de estos materiales se realice en los tres primeros días de iniciados los síntomas, ya que la eliminación de virus en secreciones respiratorias a menudo no es prolongada.

Conservación y envío de materiales

Se deben refrigerar las muestras desde que son obtenidas colocándolas a 4°C y enviarlas inmediatamente al laboratorio utilizando un contenedor de triple envase para proteger el medio ambiente de cualquier riesgo de contaminación con la muestra del paciente. Para aislar RSV no conviene congelar la muestra, pero la inoculación debe hacerse en forma inmediata. Cuando se realiza detección de antígenos mediante la prueba de inmunofluorescencia es necesario que las células epiteliales respiratorias estén intactas y no se debe congelar la muestra.

Procesamiento de muestras

La muestra debe llegar al laboratorio respetando las normas de bioseguridad para envío de sustancias infecciosas. Sólo personal entrenado debe abrir los envoltorios, con ropa de protección adecuada y dentro de gabinetes de bioseguridad.

Debemos homogenizar el moco a partir de la muestra de origen. Este proceso se realiza en el medio de transporte para virus, para lo cual se puede utilizar una pipeta Pasteur o un agitador vortex. La suspensión homogenizada se fracciona para reservar alícuotas, con el objetivo de detectar ácidos nucleicos y / o enviar a Laboratorios de Referencia. Una alícuota de la muestra procesada se centrifuga a 1500 rpm por 5 minutos; el sobrenadante es reservado para aislamiento viral, mientras que el sedimento contiene las células que se utilizarán para la detección de antígenos virales por inmunofluorescencia directa.

Aislamiento viral en cultivos celulares

Para el aislamiento de los virus respiratorios se usan líneas celulares seleccionadas en base a la susceptibilidad para cada virus. Se emplean medios de crecimiento y de mantenimiento comerciales enriquecidos con todos los nutrientes necesarios, tanto para los repiques de los cultivos, como para el aislamiento viral. El virus influenza se inocula en células MDCK (Madin Darby Canine Kidney), el virus parainfluenza en células LLC-MK2 (de riñón de mono), el MPVh en células LLC-MK2 y VERO (mono verde africano), el virus respiratorio sincicial en células HEP-2 (derivados de carcinoma de laringe) y el Adenovirus en células VERO. La replicación del virus en el cultivo se detecta observando las células que

sufren cambios que se denominan efecto citopático (ECP). En el caso del virus Influenza el efecto se caracteriza por vacuolización, degeneración y desprendimiento. El efecto que produce los virus respiratorio Sincicial y MPVh consiste en los típicos sincicios. El Adenovirus produce redondeo y formación de cuerpos de inclusión intranucleares. El virus parainfluenza produce escasa alteración citopática, excepto el tipo 2 que produce sincicios (Tabla 6.5).

Los aislamientos virales son identificados por técnicas de hemoadsorción, hemoaglutinación (HA), inhibición de la hemoaglutinación (IHA), inmunofluorescencia (IF), o enzimoimmunoensayo (ELISA).

Tabla 6.5. ECP inducido por virus respiratorios humanos.

Virus	Efecto Citopático
Influenza	Vacuolización, degeneración, desprendimiento.
RSV y MPVh	Sincicios.
Adenovirus	Redondeo y agrupamiento de las células en racimos y formación de cuerpos de inclusión intracelular.
Parainfluenza	ECP poco conspicuo, excepto en el tipo 2 que produce sincicios.

Reacción de inhibición de la hemoaglutinación

Esta prueba se utiliza para identificar aislamientos del virus Influenza. Se realiza con sueros polivalentes contra cepas contemporáneas específicas, preparados en pollos o hurones. Estos sueros deben ser tratados con diferentes procedimientos que eliminen los inhibidores inespecíficos de la Hemoaglutinación. Los virus son caracterizados como pertenecientes al Subtipo A (H1, H2, H3 o H5).

Detección de antígenos

Las pruebas utilizadas son **IF** y **ELISA**. La IF puede realizarse usando anticuerpos policlonales o monoclonales, a partir del sedimento de células de ANF, LN o HNF. La reacción de IF puede ser utilizando anticuerpos monoclonales (AcMc) marcados con isotiocianato de fluoresceína o AcMc no marcados y un conjugado anti ratón marcado.

De acuerdo a la ubicación de las proteínas virales en la célula infectada podemos observar fluorescencia nuclear o citoplasmática dependiendo del tipo de virus que provocó la infección (Tabla 6.6).

Tabla 6.6. Patrón de fluorescencia específica en células infectadas por virus respiratorios.

Virus	Fluorescencia en la célula infectada
Influenza	Puede estar presente solo en núcleo, en núcleo y citoplasma, o sólo en citoplasma.
Parainfluenza	Citoplasmática. Se puede observar gránulos y punteado en el citoplasma.
RSV y MPVh	Citoplasmática con cuerpos de inclusión o particulado.
Adenovirus	Nuclear y citoplasmática

Enzimoimmunoensayo

Se aplican a la detección de virus respiratorios a partir de secreciones nasales utilizando como captador AcMc y revelado por otro AcMc marcado. Se realiza en 2 ó 3 horas.

Detección de ácidos nucleicos

Se aplica la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). A fin de detectar virus con genoma de RNA se puede realizar una RT-PCR convencional o en tiempo real. Para ello, el ARN extraído es utilizado como templado en la transcripción inversa, para obtención del DNA complementario. Influenza se puede utilizar directamente la muestra obtenida del paciente o de las células del cultivo que hayan producido efecto citopático, se extrae el ARN y se hace una RT-PCR utilizando primers que detectan la matriz de influenza tipo A, influenza tipo B, y primers dirigidos contra el gen de las hemaglutininas, como son H1, H3; H5 o la nueva variante H1N1 pandémica que circuló desde el año 2009.

Existen multiplex RT-PCR para otros virus respiratorios como Parainfluenza, Respiratorio Sincicial. También se emplea la técnica de real time RT-PCR.

Para detectar HBoV1 el único método utilizado es la PCR ya que no se encuentran disponibles Kit comerciales de serología.

Diagnóstico indirecto

Son necesarias dos muestras de sueros: la primera extraída en el período agudo de la enfermedad, hasta el 6° día de iniciados los síntomas, y la segunda muestra tomada los 20 días después, en el período convaleciente, para detectar conversión serológica o seroconversión. Las pruebas serológicas tienen un rol secundario en el diagnóstico etiológico de casos clínicos de infecciones respiratorias agudas, debido a que la respuesta inmune es tardía con respecto a la aparición de los síntomas. La serología es útil para estudios epidemiológicos.

Para dosar anticuerpos se utilizan las pruebas de ELISA, IHA, IF, que pueden detectar IgM e IgG específicas.

Prevención, control, eliminación y tratamiento (Tabla 6.7).

Tabla 6.7. Tratamiento y prevención en las infecciones por virus respiratorios.

Virus	Tratamiento	Prevención
Influenza	Amantadina-Rimantadina (Influenza A) Inhibidores de Neuraminidasa	Vacuna a virus inactivado (*)
Parainfluenza	No se dispone de antivirales específicos.	No hay vacunas efectivas
RSV	Rivavirina. Muchos efectos adversos.	Idem
Adenovirus	No se dispone de antivirales específicos.	No hay vacunas efectivas

(*) Está disponible la vacuna a virus inactivado. Las cepas que integran la fórmula vacunal son elegidas anualmente por la OMS en base a los estudios de virus circulantes realizados por la red de laboratorios.

La vacunación se efectúa anualmente debido a las variaciones del virus Influenza y a que la inmunidad generada por ella es de corta duración (3 a 6 meses). No modifican el curso de una epidemia ni erradican la enfermedad, pero son efectivas a nivel individual por ello es importante administrarla en grupos de riesgo.

Bibliografía

Cámara J, Contigiani M. Virosis Respiratorias. Capítulo VIII, p. 64-69. En Manual de Diagnóstico Viroológico Instituto de Virología "Dr. J. M. Vanella". Aguilar J, Grutadauria S, Isa MB, Contigiani M (eds.). Editorial ACSIDAS, Facultad de Ciencias Médicas, UNC. Córdoba, 2001.

Cane P, Pringle C. Molecular epidemiology of human respiratory syncytial virus. *Sem Virol* 6, 371-378. 1995.

Collinis PI, McIntosh K and Chanock R M. Respiratory Syncytial Virus. Chapter 44, p. 1313-1343. En: Fields Virology. Fields BN, Knipe DM, Howley PM et al (eds) 3rd Edition. Lippincott Raven Publishers. Philadelphia. 1996.

Falsey A, Formica M, and Walsh E.. Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus Infection: Comparison of Reverse Transcription-PCR to Viral Culture and Serology in Adults with Respiratory Illness. *J Clin Microbiol* 40, 817-820. 2002.

Ghietto L, Cámara A, Abanto C, Pedranti M, Ferreyra S, Bevaqua ME, Cámara J, Adamo MP. High prevalence of Human Bocavirus 1 in infants with lower respiratory tract disease in Argentina 2007-2009. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. *En prensa*.

Ghietto L, Cámara A, Cámara J, Adamo MP. High frequency of Human Bocavirus 1 in infants and adults with lower acute respiratory infection. *Journal of Medical Microbiology*. Código: JMM/2011/035600.

Jarti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Österback R, Van den Hoogen B, Osterhaus A, Ruuskanen O. Respiratory Picornaviruses and Respiratory Syncytial Virus as Causative Agents of Acute Expiratory Wheezing in Children. *Emerg Infect Dis*. 10, 6 p. 1095-1101. 2004.

Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA, Brooks GF, Brutel JS, Ornton L N. Paramixovirus y Rubeola. Capítulo 40, p. 520-522. En *Microbiología Médica*. 16ta Edición. El manual Moderno, SA de CV. México. 1999.

Knez V. Familia Orthomyxoviridae. Capítulo 8, p. 157-180. En *Virología Médica*. Carballal G, Oubiña J (eds). 3ra Edición. El Ateneo. Buenos Aires. 1998.

Oubiña J. Introducción a las Técnicas de Biología Molecular. Módulo del Curso. Facultad de Medicina UBA. CONICET. 2000.

Walsh E, Falsey A., Hennessey P, Respiratory Syncytial and Other Virus Infections in Persons with Chronic Cardiopulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 160, 791-795. 1999.

Zielinska E, Liu D, Wu HY, Quiroz J, Rappaport R, Yang DP. Development of an improved microneutralization assay for Respiratory syncytial virus by automated plaque counting using imaging analysis. *Virology J* 2:84. 2005.