

Detección de virus respiratorios mediante técnica de inmunofluorescencia directa en niños con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril

Marlis Täger F.¹, Paola Zolezzi R.^{1,2}, Maritza Navarrete C.³,
Juana Rojas P.⁴, Isabel Folatre B.^{2,5}

Resumen

Introducción: Las infecciones por virus respiratorios constituyen una de las causas más comunes de fiebre en niños sanos; su importancia en niños febriles con cáncer no ha sido bien estudiado en Chile. **Objetivo:** Conocer la importancia de los virus respiratorios en los episodios de neutropenia febril de niños con Leucemia Linfoblástica Aguda. **Sujetos y Método:** Estudio retrospectivo, en que se revisaron los resultados de los exámenes de Inmunofluorescencia Directa para virus respiratorios efectuados a niños con Leucemia Linfoblástica Aguda y neutropenia febril, entre mayo del 2000 y octubre del 2002, en el Hospital Clínico Regional de Valdivia. **Resultados:** Se obtuvo un 30,4% (7/23) de positividad en 23 muestras analizadas, las que fueron obtenidas de 17 pacientes: 13,1% virus influenza-A, 8,7% virus sincicial respiratorio, 4,3% virus parainfluenza-3 y 4,3% adenovirus. El 57,1% de estas infecciones fueron de adquisición nosocomial (4/7) y el 85,7% se presentó con sintomatología respiratoria. **Conclusiones:** Las infecciones por virus respiratorios son frecuentes en niños con cáncer; se manifiestan por fiebre, con o sin síntomas respiratorios. Creemos que los test de diagnóstico viral deberían incluirse en el estudio de los episodios de neutropenia febril, especialmente en periodos epidémicos.

(Palabras clave: Virus respiratorios, Neutropenia Febril, Leucemia Linfoblástica Aguda).

Rev Chil Pediatr 75 (2); 139-145, 2004

Detection of respiratory viral infection using direct immunofluorescence in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and febrile neutropenia

Introduction. Respiratory viruses are one of the most important cause of febrile infection in healthy children; however their role as an aetiological agent in febrile neutropenia in cancer patients has not been established in Chile. **Objective.** To determine the importance of viral respiratory infections in febrile neutropenic children with ALL. **Patients and Methods:** A retrospective study using a viral direct immunofluorescent test in febrile neutropenic patients between May

1. Médico, Instituto de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile.

2. Médico, Instituto de Hematología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile.

3. Médico, Sección de Virología, Laboratorio Central, Hospital Clínico Regional Valdivia.

4. Tecnólogo Médico, Laboratorio Central, Hospital Clínico Regional Valdivia.

5. Médico, Unidad de Hemato-Oncología, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Regional Valdivia.

Financiamiento: Fondo Andrómaco para la Investigación Médica APERTUS 2002.

Trabajo recibido el 8 de agosto de 2003, devuelto para corregir el 25 de septiembre de 2003, segunda versión 10 de octubre de 2003, aprobado para publicación 4 de noviembre de 2003.

2000 and October 2002 attending the Regional Hospital Clinic in Valdivia. Results: 23 samples from 17 patients were analysed, 30.4% were positive for respiratory viruses, being 13.1% influenza A, 8.7% RSV, 4.3% parainfluenza type 3 and 4.3% adenovirus. 57.1% were nosocomial and 85.7% of the episodes were symptomatic. Conclusions: Respiratory viral infections are frequent in neutropenic patients, causing fever in most of the cases, with or without respiratory symptoms. Virology tests should be included in the febrile screen, especially during periods of epidemia.

(Key words: *respiratory virus, febrile neutropenia, ALL).*

Rev Chil Pediatr 75 (2); 139-145, 2004

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) constituye la principal neoplasia hematológica en niños y representa alrededor del 30 a 50% de los cánceres infantiles^{1,2}. A consecuencia de la enfermedad de base o producto de la quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT), los pacientes con cáncer frecuentemente presentan neutropenia que los hace susceptibles a desarrollar infecciones por patógenos habituales y oportunistas, estimándose que entre 48 y 60% de aquellos que presentan fiebre, tienen alguna infección establecida u oculta. La fiebre en este grupo de pacientes es considerada como un signo de infección bacteriana potencialmente letal y es indicación perentoria de hospitalización y tratamiento antibiótico empírico³⁻⁶.

Estudios epidemiológicos realizados en los últimos años han establecido la importancia de las infecciones virales respiratorias como causa de morbi-mortalidad en pacientes inmunosuprimidos de todas las edades, demostrándose en algunas series una participación que alcanza al 37%-48% en los episodios de neutropenia febril (NF)⁷⁻¹⁰. Los agentes más frecuentes son: virus influenza A y B, virus sincicial respiratorio (VRS), virus parainfluenza (PI) 1, 2, 3 y adenovirus. Los dos primeros se presentan en brotes epidémicos durante los meses de otoño e invierno; el virus PI causa brotes epidémicos en otoño (tipos 1 y 2) y primavera-verano (tipo 3) y finalmente adenovirus es endémico durante todo el año, y puede presentar brotes epidémicos en invierno y primavera. Los síndromes clínicos asociados a estos virus incluyen resfrío común, faringitis, laringitis, traqueobronquitis, bronquitis, síndrome gripal, síndrome bronquial obstructivo, neumonitis y neumonía; sin

embargo, no es posible identificar el agente causal de acuerdo a la clínica, pues las diferentes manifestaciones no siempre se asocian a un tipo específico de virus^{11,12}.

Las infecciones producidas por estos agentes virales en pacientes inmunosuprimidos tienen ciertas características que difieren de las que se presentan en inmunocompetentes: a) tanto la infección clínica como la excreción viral son más prolongadas, y el paciente permanece con capacidad infectante por largos periodos, debido a alteraciones de la inmunidad celular que los caracteriza y que es la encargada de controlar y erradicar los virus¹²; b) con gran frecuencia son de adquisición nosocomial, alcanzando rangos entre 55-83%, la transmisión desde un paciente a otro puede ser directa o indirecta, a través del personal de salud, de objetos inanimados o de visitas externas, principalmente niños¹²⁻¹⁵; c) las infecciones por estos agentes frecuentemente son subdiagnosticadas, porque los síntomas y signos de infección del tracto respiratorio superior (TRS) son mínimos y los del tracto respiratorio inferior (TRI) difíciles de distinguir de aquellos causados por otros patógenos oportunistas, más comúnmente asociados a estados de inmunosupresión; por otra parte las alteraciones radiológicas, cuando existen, muestran desde infiltrados focales (intersticiales o consolidación lobar), hasta infiltrados difusos (intersticiales o alveolares)¹¹⁻¹⁶; y c) la infección concomitante con otros patógenos oportunistas puede confundir aún más el diagnóstico y desestimar la posibilidad de efectuar test diagnósticos para VR^{9,11}.

Los VR constituyen una de las causas más comunes de infección febril en niños sanos, sin embargo, su rol en niños febriles con cáncer en tratamiento antineoplásico no ha sido bien estudiado en nuestro medio, y

a la fecha no existen datos nacionales publicados sobre el tema. El objetivo del presente trabajo, es conocer la importancia de los virus respiratorios en los episodios febriles de niños neutropénicos con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA).

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, que incluye el análisis de los Test de Inmunofluorescencia Directa (IFD) para virus respiratorios, realizados a niños menores de 15 años con diagnóstico de LLA, entre mayo 2000 y octubre 2002, en el Hospital Clínico Regional de Valdivia (HCRV).

La información se obtuvo de los registros del Laboratorio de Virología, desde donde se seleccionaron aquellas IFD provenientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA. A partir de estos datos se revisaron las fichas clínicas, y se incluyeron sólo aquellos pacientes que presentaron NF durante el periodo de estudio viral (IFD). Se definió como NF a un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor de 1 500/mm³ y NF severa a un RAN menor de 500 x mm³; se consideró fiebre un control de temperatura axilar sobre 38,5° C, o mayor a 38,0° C en dos controles sucesivos con un intervalo de al menos 4 horas. En todos se consignaron antecedentes generales, severidad y duración de la neutropenia, duración de la fiebre, sintomatología respiratoria, motivo de solicitud y resultado de IFD viral, hemocultivos, radiografía de tórax, tratamiento efectuado, evolución clínica y duración de la hospitalización.

Se denominó infección intrahospitalaria (IIH) a la aparición de fiebre y/o sintomatología respiratoria con IFD (+) después de 3 días de hospitalización, considerando un periodo de incubación para los virus respiratorios de 1-8 días^{14,15}.

Los datos epidemiológicos de la distribución de los virus respiratorios en la comunidad, para los periodos antes definidos, se obtuvieron del registro del "Sistema de Vigilancia de Virus Respiratorios" en la Sección de Virología del Laboratorio Central del HCRV.

No se excluyeron pacientes puesto que el tratamiento antibiótico empírico, ni la coinfección bacteriana, modifican el diagnóstico virológico.

Las muestras para detección viral en

células del TRS se obtuvieron por aspiración nasofaríngea, con sonda introducida a través de las narinas. Para la detección de antígenos virales se utilizaron anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína (kit para "screening e identificación de virus respiratorios": Bartels, Trinity Biotech Company, USA). Las muestras fueron analizadas en duplicado junto con los controles (+) y (-) proveídos por el kit. La lectura se realizó con microscopio de epi-iluminación Nikon con lámpara de halógeno. Se consideró como muestra positiva la presencia de fluorescencia verde manzana intensa con patrón de distribución característica según agente, en 2 o más células epiteliales¹⁷.

Para el análisis de datos se utilizó el programa computacional EPI Info 2000. Se aplicó test de significación estadística ($p < 0,05$) por medio de los métodos χ^2 y Fisher. Para la comparación de dos medias se utilizó test de Student.

RESULTADOS

Durante el periodo de 2 años y 5 meses, se estudiaron 23 muestras de IFD viral correspondientes a 23 episodios de NF (17 pacientes), hospitalizados con diagnóstico de LLA y NF.

De los pacientes, 8 eran de sexo masculino, la edad promedio fue 7,4 años (rango 2-15). Cada paciente presentó entre 1 y 3 episodios de NF. La hospitalización promedio fue 20,2 días (rango 3-68). 4,4% de los niños se encontraba en fase de diagnóstico, 47,8% en fase de QT intensiva y 47,8% en fase de QT de mantención. La temperatura osciló entre 38,0 y 40,5° C, con una duración promedio de 6 días (rango 1-22). La neutropenia tuvo una duración promedio de 12,2 días (rango 1-44). El 60,9% de los episodios de NF tuvieron neutropenia severa.

La sintomatología respiratoria observada fue: tos irritativa (14), tos húmeda (12), coriza (7), odinofagia (5), osteomalgias (1) y dificultad respiratoria (1). La tos fue el síntoma predominante y estuvo presente en 91,3% de los episodios, con una duración promedio de 10,9 días (rango 2-35). En 78,3% de los episodios los pacientes tuvieron examen pulmonar alterado: 3 con radiografía de tórax normal, 3 con peribronquitis, 8 con patrón intersticial difuso y 4 con patrón con-

densante. Los hemocultivos realizados en el 65,2% de los episodios, fueron negativos.

El motivo de solicitud de la IFD en 22 episodios de NF fue la existencia de sintomatología respiratoria (uno de ellos con antecedente de contacto epidemiológico con VR) y en 1 episodio fiebre sin foco con proteína C reactiva negativa. Los resultados positivos de la IFD se muestran en la tabla 1.

Respecto de la evolución en 94,1% de los episodios de NF los pacientes recibieron tratamiento antibiótico: 2/3 de estos con NF severa y 1/3 con NF leve-moderada. Ninguno recibió terapia antiviral específica. Die-

ciséis pacientes evolucionaron favorablemente (22 episodios de NF), con mejoría clínica y recuperación de la neutropenia; 1 paciente con recidiva de LLA y neutropenia severa, que cursó con neumonía e IFD (+) para VRS, evolucionó con rápida progresión clínica y radiológica desarrollando infiltrados pulmonares multifocales que lo condujeron a una falla ventilatoria aguda e irreversible, que pese al manejo intensivo con asistencia ventilatoria tuvo un desenlace fatal.

En relación a las manifestaciones clínicas respiratorias, no hubo diferencias significativas entre el grupo con NF-IFD(+) *versus* aquellos con NF-IFD(-), tablas 2 y 3.

Tabla 1. Características clínicas de la infección por virus respiratorios confirmada mediante Inmunofluorescencia Directa en 7 niños con Leucemia Linfoblástica Aguda y neutropenia febril

Virus/Fecha IFD (+)	Edad (años)	Días hospita- lización (diagnóstico/ total)	Máx.T° (duración días)	Coriza	Odino- fagia	Tos (duración días)	Exámen pulmonar	Radiografía de tórax
Influenza A* Agosto 2000	3	7/8	39,4 (2)	no	no	sí (3)	Estertores aislados	Infiltrado intersticial
Influenza A* Agosto 2000	4	26/68	38,8 (6)	no	no	sí (2)	Estertores aislados	Normal
Influenza A Septiembre 2002	9	1/10	38,3 (5)	sí	no	sí (13)	Estertores aislados	Infiltrado intersticial
VRS* Septiembre 2000	5	16/21	38,3 (2)	sí	no	sí (3)	Sibilancias aisladas	No realizada
VRS#, * Julio 2001	15	7/15	39,2 (4)	no	sí	sí (7)	Crépitos base izq ↓ Crépitos difusos	Infiltrado intersticial confluente base izq ↓ Múltiples imágenes condensación bilateral
Adenovirus Agosto 2002	2	2/1	38,7 (11)	no	no	no	Normal	Infiltrado intersticial
PI-3 Diciembre 2001	14	1/21	39,0 (7)	sí	sí	sí (13)	Estertores aislados	Normal

* Infección intrahospitalaria; # Desenlace fatal.

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda y neutropenia febril

Características	IFI VIRAL (+) 7 episodios de NF X (± DS)	IFI VIRAL (-) 16 episodios de NF X (± DS)	valor p&
Edad (años)	8,14 (3,40)	6,75 (2,14)	0,24
Duración fiebre# (días)	4,86 (3,29)	5,63 (5,38)	0,73
Duración neutropenia*(días)	13,57 (8,68)	11,56 (12,97)	0,71
Duración tos (días)	5,86 (5,30)	11,69 (10,28)	0,17
Duración hospitalización (días)	23,0 (20,56)	19,06 (14,11)	0,60

* Neutropenia: Recuento absoluto neutrófilos (RAN) $\leq 1\,500 \times \text{mm}^3$.

Fiebre: temperatura axilar $\geq 38^\circ \text{C}$.

& Test "t de Student", valores significativos de $p < 0,05$.

Tabla 3. Características clínicas de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda y neutropenia febril

Características	IFI VIRAL (+) 7 episodios de NF n (%)	IFI VIRAL (-) 16 episodios de NF n (%)	valor p&
Quimioterapia fase intensiva	5 (71,5)	5 (31)	0,17
Neutropenia severa *	5 (71,5)	10 (68,7)	1,00
Manifestaciones clínicas:			
Tos	6 (85,8)	15 (93,8)	0,53
Coriza	3 (42,9)	4 (25)	0,63
Odinofagia	2 (28,6)	3 (18,8)	0,62
Osteomalgias	0	1 (6,3)	NA**
Distres respiratorio	1 (14,3)	0	NA**
Examen pulmonar:			
Estertores/roncus	4 (57,2)	9 (75)	1,00
Sibilancias	1 (14,3)	2 (16,7)	1,00
Crépitos	1 (14,3)	1 (8,3)	0,53
Radiografía de tórax:	6/7 (85,8)	8/16 (50)	
Normal	2 (28,6)	1 (12,5)	0,67
Peribronquial/Intersticial	3 (42,9)	4 (50)	0,63
Condensación	1 (14,3)	3 (37,5)	1,00
Antibióticos	5 (71,5)	16 (100)	0,08

* Neutropenia severa: RAN $\leq 500 \times \text{mm}^3$.

& Test Fisher o test χ^2 : valores significativos de $p < 0,05$.

** NA: no aplicable.

DISCUSIÓN

Al analizar esta serie clínica de niños de 2 a 15 años con LLA, destaca la presencia de virus respiratorios en 30,4% de los episodios de NF a los cuales se les solicitó IFD. De estos 42,8% corresponde a virus influenza A y 28,5% a VRS, los cuales se presentaron en el periodo de ocurrencia del brote epidémico anual en la comunidad, según lo observado en el registro del sistema de vigilancia de VR que incluyó a niños ambulatorios y hospitalizados de la comuna de Valdivia, durante el periodo 2000-2002, coincidiendo con lo observado por otros autores^{10,13,18,19}.

La alta frecuencia de transmisión y adquisición nosocomial de los virus influenza y VRS, ya descrita en pacientes inmunosuprimidos^{10,15}, se refleja también en nuestro grupo con el 57,2% (4 de 7 casos) de las infecciones adquiridas durante estadías hospitalarias prolongadas.

En relación a las manifestaciones clínicas, en 85,7% de los episodios hubo sintomatología respiratoria, predominando la tos como manifestación inicial, la que en la mayoría de los casos hizo plantear al clínico la posibilidad de un cuadro de etiología viral. Sin embargo, en ausencia de síntomas respiratorios es necesario mantener un alto índice de sospecha clínica pues las infecciones virales pueden ser causa de fiebre sin foco, como observamos en un paciente que presentó fiebre de 11 días de duración (con proteína C reactiva negativa), como única manifestación de infección por adenovirus.

No observamos diferencias clínicas significativas al comparar los episodios de NF-IFD(+) con los NF-IFD(-); es probable que si se reúne una casuística mayor se encuentren diferencias estadísticamente significativas. Nuestro estudio, de carácter retrospectivo, no permite evaluar con certeza la razón por la cual pacientes con síntomas y signos del TRS altamente sugerentes de etiología viral, resultaron con IFD negativa. Las posibilidades incluyen toma de muestra tardía en el curso de la infección, baja carga viral, participación de otros agentes virales (ej: rinovirus) o bacterianos atípicos (ej: *Mycoplasma*, *Chlamydia*), y falla en la toma y/o procesamiento de las muestras.

Todos los pacientes con NF severa y alto riesgo de infección bacteriana invasiva

recibieron tratamiento antibiótico, dado que la detección de un agente etiológico (en este caso virus), no excluye la infección simultánea con otro patógeno (bacteria u hongo)⁷.

La adquisición intrahospitalaria de una infección por VRS contribuyó indudablemente al desenlace fatal observado en el paciente con NF severa y LLA en recaída, ya que la importancia de la infección por VRS como causa de neumonía viral primaria se ha documentado ampliamente mediante estudio histopatológico e inmunohistoquímico de tejido pulmonar⁹. Estudios epidemiológicos en adultos con cáncer han demostrado mayor severidad de la infección por VRS en relación a otros virus respiratorios, especialmente cuando se asocia a NF severa^{8,10}.

Nuestras observaciones preliminares en esta pequeña muestra, cuya información está afectada por el sesgo propio de un estudio de revisión, especialmente en lo que se refiere a la selección de pacientes para el estudio viral que incluyó fundamentalmente a sintomáticos respiratorios, comprueban que las infecciones por VR son frecuentes en niños con NF en tratamiento antineoplásico. Los tests de diagnóstico viral deberían ser considerados en estos pacientes, especialmente en periodos epidémicos, ya que el diagnóstico rápido de infección viral es importante por razones epidemiológicas y terapéuticas, pues permite implementar estrategias de control, identificar situaciones de brote, evitar solicitud de exámenes innecesarios, facilitar la suspensión de terapias antimicrobianas empíricas en pacientes de bajo riesgo, y si corresponde, administrar terapia antiviral específica.

En relación a profilaxis y tratamiento antiviral, es reconocido el uso de vacuna inactivada para prevenir infección por virus influenza¹⁹, situación que debe ser evaluada en este grupo y sus contactos, pues hasta ahora ha sido una práctica inusual en centros de cáncer debido a la respuesta inmune protectora variable frente a la inmunización activa en estos pacientes²⁰⁻²². El uso profiláctico o terapéutico de antivirales específicos para virus influenza ha sido claramente establecido²³, sin embargo, no es una indicación difundida en los pacientes pediátricos con cáncer debido probablemente a la escasa información disponible acerca de la incidencia y severidad de esta patología en pacientes inmunosuprimidos. Considerando lo anterior, nos parece necesario

utilizar estas herramientas terapéuticas en infecciones por virus influenza y prevenirlas promoviendo la inmunización específica en estos pacientes, sus contactos, y el personal hospitalario.

La experiencia clínica de terapias utilizadas en niños inmunosuprimidos con infecciones severas por VRS y adenovirus, se limita a pequeñas series y reportes de casos en la literatura, demostrando la necesidad de contar con nuevos antivirales, más eficaces y seguros que los disponibles en la actualidad²⁴, que permitan reducir el impacto de estas infecciones en grupos de alto riesgo.

REFERENCIAS

- 1.- *Diller L, Li F*: Epidemiology of Cancer in Childhood. En: Nathan DG., Oski FA., Orkin SH. Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia, Ed. Saunders 1998; 27: 1070-91.
- 2.- *Lanzkowsky P*: Leukemias. En: Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. California, Ed. Academic Press 2000; 14: 359.
- 3.- *Folatre I, Zolezzi P, Schmidt K, Marín F, Täger M*: Infecciones por Virus Varicela-Zoster en menores de 15 años con cáncer. Rev Méd Chile 2003; 131: 759-64.
- 4.- *Pizzo P*: Fever in Immunocompromised Patients. N Engl J Med 1999; 341: 893-900.
- 5.- *Hughes W, Armstrong D, Bodey G, et al*: 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. CID 2002; 34: 730-514.
- 6.- *Pauw B, Meunier F*: Infections in Patients with Acute Leukemia and Lymphoma. En Principles and Practice of Infectious Diseases, Ed. Mandell, Douglas and Bennett. 5th Ed., New York, 2000; 3090-102.
- 7.- *Pizzo P*: Empirical Therapy and Prevention of Infection in the Immunocompromised Host. En Principles and Practice of Infectious Diseases, Ed. Mandell, Douglas and Bennett, 5th New York, 2000; 3090-102.
- 8.- *Arola M*: Respiratory virus infections during anticancer treatment in children. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 690-4.
- 9.- *Whimbey E, Englund J, Couch R*: Community Respiratory Virus Infections in Immunocompromised Patients with Cancer. Am J Med 1997; 102: 10-7.
- 10.- *Couch R, Englund J, Whimbey E*: Respiratory Viral Infections in Immunocompetent and Immunocompromised Persons. Am J Med 1997; 102: 2-8.
- 11.- *Martino R, Rámila E, Rabella N*: Respiratory Virus Infections in Adults with Hematologic Malignancies: A Prospective Study. CID 2003; 36: 1-8.
- 12.- *Breesse C*: Respiratory Syncytial Virus and Parainfluenza Virus. N Engl J Med 2001; 344: 1917-28.
- 13.- *Englund J*: Diagnosis and Epidemiology of Community-Acquired Respiratory Virus Infections in the Immunocompromised Host. Biol Blood Marrow Transplant 2001; 7: 2-4.
- 14.- *Raad I, Abbas J, Whimbey E*: Infection Control of Nosocomial Respiratory Viral Disease in the Immunocompromised Host. Am J Med 1997; 102: 48-52.
- 15.- *Aitken C, Jeffries D*: Nosocomial Spread of Viral Disease. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 528-46.
- 16.- *Breesse C*: Nosocomial Respiratory Syncytial Virus Infections: The "Cold War" Has Not Ended. CID 2000; 31: 590-6.
- 17.- *Mathey S, Nicholson D, Ruhs S*: Rapid Detection of Respiratory Viruses by Shell Vial Culture and Direct Staining by Using Pooled and Individual Monoclonal Antibodies. J Clin Microbiol 1992; 30: 540-4.
- 18.- *Rabella N, Rodríguez P, Labeaga R*: Conventional Respiratory Viruses Recovered from Immunocompromised Patient: Clinical Considerations. CID 1997; 28: 1043.
- 19.- *Delpiano L, Guillen B, Casado C*: Comportamiento clínico-epidemiológico de la influenza en niños hospitalizados. Rev Chil Infect 2003; 20: 159-65.
- 20.- *Yousuf H, Englund J, Couch R*: Influenza Among Hospitalized Adult with Leukemia. CID 1997; 24: 1095-9.
- 21.- *Chisholm JC, Devine J, Charlett A, Pinkerton CR, Zambon M*: Response to Influenza Immunization during Treatment for Cancer. Arch Dis Child 2001; 84: 496-500.
- 22.- *Brydak LB, Rokicka-Milewska R, Machala M, Jackowska T, Sikorska Fic B*: Immunogenicity of subunit trivalent influenza vaccine in children with acute Lymphoblastic Leukemia. J Ped Infect Dis 1998; 17: 125-9.
- 23.- *Couch R*: Prevention and Treatment of Influenza. N Engl J Med 2000; 1778-87.
- 24.- *Gavin JP, Katz ZB*: Intravenous Ribavirin Treatment for Severe Adenovirus Disease in Immunocompromised Children. Pediatrics 2002; 110: 9.