

Prevención de Infecciones Respiratorias Agudas Bajas: descripción de la primera experiencia en una población de lactantes prematuros de la Ciudad de Buenos Aires

Dra. Constanza Paola Soto Conti^a

Dr Ricardo M. Nieto ^a

Dra Alicia Matilde Benítez ^a

Resumen

Introducción: El virus sincicial respiratorio (VSR) es la principal causa de infección respiratoria aguda baja (IRAB) en niños pequeños y un problema central en prematuros de muy bajo peso al nacer.

Objetivos: Describir la implementación y resultados del Primer Programa de Prevención de IRAB durante un período invernal en Hospitales Públicos del GCBA y los factores asociados al reingreso hospitalario.

Población y métodos: Estudio descriptivo; incluyó a todos lactantes prematuros con peso al nacer ≤ 1000 g y entre 1001 y 1500g con displasia broncopulmonar (DBP), egresados de los Hospitales Públicos del GCBA, menores a un año de edad al 31 de marzo de 2008. Entre el 1ro.de marzo y el 30 de septiembre del 2008 se aplicó una estrategia educativa y de inmunización. La variable principal de estudio fue reingreso hospitalario. Se realizaron análisis univariado y multivariado.

a: Hospital Materno Infantil Ramón Sardá
Esteban de Luca 1296

Resultados: Se incluyeron 145 pacientes; se reinternaron 30 (20,6%), 27 (90%) con bronquiolitis y 3 con neumonía. En 27 de los 30 pacientes se obtuvo examen virológico; 7 positivos para VSR. Cuatro pacientes requirieron ventilación mecánica, 1 por bronquiolitis por VSR. Fallecieron 3 pacientes. DBP moderada-grave (ORa 3.0 IC95%1.09-8.6 p=0.032), convivientes fumadores en el hogar (ORa 4.3 IC95% 1.5-11.1 p=0.004) y más de 3 hermanos en edad escolar (ORa 8.0 IC95% 1.89-33 p=0.005) se asociaron a mayor internación por IRAB.

Conclusiones: En el Primer Programa de prevención de IRAB en pacientes de riesgo del Sector Público del GCBA se observaron tasas de reinternación por IRAB similares a las locales publicadas. Las variables predictoras de internación por IRAB fueron DBP moderada-severa, presencia de fumadores y número de hermanos en edad escolar en el hogar.

Palabras clave: Enfermedad respiratoria, inmunizaciones, palivizumab, virus sincicial respiratorio

Abstract

Introduction: Respiratory syncytial virus (RSV) is the leading cause of low respiratory tract infections (LRTI) in young children and a significant problem in very low birth weight preterms.

Objectives: To describe a LRTI Prevention Program, its results and to assess factors associated with hospital readmission.

Population and methods: Retrospective, descriptive study. Preterm infants with birth weight \leq 1000 g between 1001 and 1500 g with bronchopulmonary dysplasia (BPD), discharged from Neonatal Units at Public Hospitals of the City of Buenos Aires, aged less than one year at March 31 2008 were included. Between 1st. March and 30th September 2008, an educational and immunization strategy was applied. Primary endpoint was hospital readmission. Univariate and multivariate analyzes were performed.

Results: One hundred and forty five patients were included; 30 of them were readmitted (20.6%) , 27 (90 %) diagnosed as bronchiolitis and 3 diagnosed as pneumonia . In 27/30 specimes for virologic diagnosis were obtained; 7 were positive for RSV. Four patients required mechanical ventilation, one of them was a bronchiolitis by RSV; 3 patients died. Moderate to severe BPD (aOR 3.0 95% CI 1.09-8.6 p = 0.032) diagnosis, smokers at home (AOR 4.3 95% CI 1.5-11.1 p = 0.004) and more than 3 school-age siblings (aOR 8.0 95% CI 1.89-33 p = 0.005) were associated with increased hospitalization for LRTI.

Conclusions: In the first Prevention Program in patients at risk of LRTI that associated education and complete immunization resulted in similar rates of rehospitalization than other local published populations. Moderate to severe BDP, smokers at home and the number of siblings were associated with increased hospitalization for LRTI.

Keywords: respiratory disease, immunizations, palivizumab, respiratory syncytial virus.

Introducción:

El VSR es la principal causa de infección del tracto respiratorio en niños pequeños. (1) Es un virus de alta transmisibilidad, cuyo único reservorio es el hombre. Su diseminación a través de las secreciones nasales se ve favorecida por el hacinamiento (4), la falta de lactancia materna (5), la educación materna, la presencia de convivientes menores de 10 años (6), la exposición al humo de tabaco (2, 7, 8, 9), y la admisión hospitalaria en los meses de otoño-invierno (3). Los niños prematuros de muy bajo peso al nacer y/o que padecen DBP, cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, inmunodeficiencias y los menores de 6 meses de edad constituyen una población con riesgo elevado de padecer formas clínicas graves. En estas poblaciones se han descrito mayores tasas de hospitalización y muerte por infección

respiratoria por VSR y otros virus (1). En lactantes prematuros las tasas de internación son elevadas (3-24%) y superan las de la población general (1-3%) (10). En nuestro medio, en una población de prematuros de alto riesgo Bauer y col describen una prevalencia de internación asociada a VSR de 25% y la presencia de hermanos en edad escolar y el nivel bajo de instrucción materna como factores de riesgo socioambiental (6).

Klein y col encuentran en una población de prematuros al Virus Parainfluenza tipo 3 en segundo lugar en frecuencia luego del VSR, al Virus Influenza como causa de síntomas leves y una baja frecuencia de infecciones por Metaneumovirus. En su trabajo destacan el impacto que generan los virus respiratorios en pacientes de alto riesgo. (11)

Al diseñar el Primer Programa de Prevención de infecciones Respiratorias

de la Ciudad de Buenos Aires se buscó integrar todas las medidas de prevención que iniciadas en las unidades de neonatología podrían beneficiar a poblaciones de riesgo. Estas son promoción de la lactancia materna, educación del grupo familiar y administración de vacunas antigripal, antineumocócica y de anticuerpo monoclonal Palivizumab (PVZMB), aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1998 y desde entonces se utilizado en prematuros y otros lactantes de riesgo. (12)

Objetivos:

- Describir la implementación y resultados del Primer Programa de Prevención de IRAB durante un período invernal en Hospitales Públicos del GCBA.
- Evaluar los factores asociados a reinternación por IRAB.

Población y método

Diseño

Retrospectivo, descriptivo.

Población

La cantidad de pacientes incluidos en el Programa se estableció de acuerdo a la disponibilidad de anticuerpo monoclonal

provisto por el Ministerio de Salud del GCBA para esa temporada invernal. De este modo, entre los pacientes descriptos como de mayor riesgo (13), se priorizaron y fueron incluidos todos los lactantes prematuros con peso al nacer (PN) menor o igual a 1000 g, y entre 1001 y 1500 g con diagnóstico de DBP (requerimiento de O₂ más allá de los 28 días de vida), egresados de las Unidades de Neonatología de los Hospitales del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires (GCBA) y menores a un año de edad cronológica al 31 de marzo de 2008.

Intervención

Entre 1ro.de marzo y el 30 de septiembre del 2008 se aplicaron una estrategia educativa y la administración de vacunas antineumocócica, antigripal y una dosis mensual de PVZMB.

Estrategia Educativa

Antes del alta de la Unidad de Neonatología y luego en Consultorios de Seguimiento, durante los meses de intervención enfermeras de cada centro interviniente realizaron talleres semanales para las familias de los pacientes incorporados al Programa, con entrega y discusión de materiales educativos diseñados para motivar a los

padres y destacar los aspectos más importantes de la prevención. (14) Para desarrollar los talleres las enfermeras fueron capacitadas previamente siguiendo los lineamientos del Programa Piloto de Prevención de IRAB en lactantes de alto riesgo de la Dirección Nacional de Maternidad e Infancia del Ministerio de Salud del año 2007. (15)

Programa de inmunización

Los 15 Servicios de Neonatología del GCBA seleccionaron los pacientes de sus respectivos Programas de Seguimiento. Con el fin de facilitar el acceso de las familias el Programa fue desarrollado en dos Centros de Vacunación: Hospital Fernández o Maternidad Sardá asignados de acuerdo a la cercanía del hospital de origen a cada centro. Para favorecer la adherencia fueron facilitados viáticos donados por el Servicio de Voluntarias de las Damas Rosadas.

Los pacientes fueron ingresados a un registro prospectivo. Recibieron un carnet de citaciones para las inmunizaciones organizadas y con los números telefónicos de los médicos responsables.

Un Coordinador Enfermero fue el encargado de la aplicación de las

vacunas antigripal y antineumocócica y de la distribución, preparación y administración de PVZMB a los pacientes durante una semana de cada mes. Se programó para cada paciente una dosis mensual de PVZMB durante los meses de mayor incidencia de VSR, según las estadísticas oficiales del año anterior. (16) Los pacientes fueron citados dos días preestablecidos y ante la no concurrencia el responsable principal de cada centro establecía contacto telefónico con cada familia para coordinar una nueva cita. La internación por una interurrencia fue informada telefónicamente por cada familia a los médicos a cargo del Programa, quienes establecían contacto con la institución, promovían el rescate de virus y recababan su resultado y enviaban la dosis correspondiente de PVZMB al lugar donde se encontraba el paciente si la situación coincidía con la citación programada.

Fuentes de información

Al ingreso al programa se registraron las siguientes variables de la historia clínica de cada paciente: PN, edad gestacional (EG) en semanas (sem), sexo, peso a las 40 sem de EG, score Z del peso a las 40 sem, peso y percentil del mismo al ingreso al programa, edad corregida

(EGco) en sem al ingreso al programa, días totales de internación, lactancia durante la internación (lactancia materna exclusiva o lactancia más fórmula para prematuros) y su duración luego del alta hospitalaria, requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM), duración de la misma, diagnóstico de DBP y su gravedad (17). Se registró la deserción al programa (no concurrencia a por lo menos una de las citas para las dosis programadas). Para el cálculo de la EG se utilizó fecha de última menstruación confiable o en su defecto la obtenida de una ecografía antes de las 20 sem. Como variables socio-ambientales se registraron nivel educativo materno (primario incompleto, primario completo/secundario incompleto, secundario completo), Necesidades Básicas Insatisfechas (18), fumadores en el hogar y número de hermanos convivientes en edad escolar. En relación a la administración de PVZMB se registraron fecha de administración y número de dosis. Fueron registradas en cada una de las reinternaciones: motivo, duración en días, rescate de virus, días de oxigenoterapia y de ARM, muerte y su causa.

El seguimiento de los pacientes se llevó a cabo en el consultorio de cada Centro de Vacunación durante el desarrollo del Programa.

La variable principal de estudio fue el requerimiento de reingreso hospitalario por IRAB.

Análisis estadístico:

Para analizar los datos con distribución normal se utilizó media y desvío estándar, si la distribución se apartaba de la normalidad, mediana y rango.

Para la comparación de las variables continuas se utilizó Test T de Student cuando la distribución fue normal y Mann-Whitney cuando se apartó de la normal. Se empleó la prueba de χ^2 para contrastar datos ordinales.

Se realizó un modelo predictivo de regresión logística. Las variables con una significancia estadística menor a 0.1 fueron incluidas en el modelo multivariado.

Se evaluó la capacidad predictiva del modelo mediante el área bajo la curva ROC (curva ROC: Receiver Operating Characteristic). La capacidad predictiva aumenta a medida que el área bajo la curva se acerca a 1.

Para el análisis de los datos estadísticos se utilizó STATA 9.1 para Windows (Stata Corp, Texas, 1996).

Resultados:

Fueron incluidos 145 pacientes. Al menos un taller para la prevención de IRAB fue realizado por el 100% de las familias previo al alta hospitalaria. Se inició o completó el esquema de vacunación recomendado en todos los pacientes. En relación a la administración de PVZMB de los 145 pacientes, 129 (88,9 %) cumplieron sus dosis programadas.

Las características clínicas neonatales de la población se describen en la Tabla I y las principales características clínicas de la población al ingreso al Programa en la Tabla II.

Del total de la población, 30 pacientes (20,6%) fueron re-internados: 27 (90%) con diagnóstico bronquiolitis (BQL) y 3 con neumonía. Seis niños requirieron más de una internación. En 27 pacientes de los 30 que fueron internados se obtuvo examen virológico; de estas muestras, 16 fueron negativas, 7 fueron positivas para VSR y 4 fueron positivas para otros virus. Cuatro pacientes que requirieron ARM uno por BQL por VSR.

Las características socio-ambientales de la población se describen en la Tabla III. Tres pacientes fallecieron durante su permanencia en el Programa. Las causas fueron complicación metabólica post-quirúrgica de vólvulo de intestino, BQL por Influenza A y síndrome de muerte súbita del lactante respectivamente.

Para determinar la relación entre las variables sociales y clínicas con reinternación por IRAB se realizó un análisis univariado (Tabla IV).

DBP moderada y grave, presencia de fumadores en el hogar y número de hermanos en edad escolar fueron ingresadas como variables dicotómicas. Se estableció como punto de corte más de tres hermanos en base al aumento significativo de la posibilidad de internación por BQL cuando el número de hermanos era mayor que tres. El peso al ingreso al programa fue incorporado como variable categórica por cuartiles de peso ya que las chances de internación eran mayores en los dos cuartiles de peso menores (37% en los dos cuartiles inferiores; 11 y 15 % en los dos superiores). DBP moderada-grave (ORa 3.0 IC95%1.09-8.6 $p=0.032$), presencia de fumadores en el hogar (ORa 4.3 IC95% 1.5-11.1

p=0.004) y más de tres hermanos en edad escolar (ORa 8.0 IC95% 1.89-33 p=0.005) se asociaron en el análisis multivariado a mayor internación por IRAB. Pertenecer a un mayor cuartil de peso al ingreso al programa fue un factor protector (ORa 0.54 IC95% 0.34-0.85 p=0.009). Estas variables tuvieron un buen ajuste Hosmer-Lemeshow: p=0.1, 79% de casos correctamente clasificados. (Figura 1)

Discusión

El Primer Programa de Prevención de IRAB en el Sector Público del GCABA incluyó a los pacientes considerados de mayor riesgo aunque la población fue limitada por la cantidad disponible de Ac monoclonales, lo que podría generar un sesgo en la evaluación de sus resultados al no contemplar a la totalidad de la población de prematuros. Tuvo como fortaleza el seguimiento detallado de cada paciente, con buena calidad de recolección de datos; una de las debilidades fue que el seguimiento se acotó a los meses en que se desarrolló el Programa. Los educadores recibieron entrenamiento para la realización de los

talleres pero el impacto de los mismos no fue medido, como tampoco fue evaluada la homogeneidad en la calidad de estos.

En el presente estudio la prevalencia de reinternación por IRAB fue de 20,6% (30 pacientes) en coincidencia con las tasas publicadas en la bibliografía (2, 18). La prevalencia de BQL por VSR fue 23,3% (7 pacientes que constituían el 4,82% del total de la población incorporada al programa). Las variables predictoras de reinternación fueron el diagnóstico de DBP moderada-grave, la presencia de fumadores en el hogar y la convivencia con más de tres hermanos en edad escolar.

La relación entre el riesgo de rehospitalización y DBP fue descrita por primera vez por Groothuis en 1988. (20) Simon y col encuentran mayor adquisición intrahospitalaria de infección por VSR entre los niños con DBP. (21) En nuestros resultados DBP resultó un factor de riesgo significativo para reinternación como ha sido descrito en otros trabajos. (19, 22)

Una mayor exposición al virus incrementa el riesgo de infección. En esta población la presencia de hermanos convivientes constituyó un predictor de riesgo de rehospitalización

en coincidencia con otras publicaciones incluido un estudio local de riesgo social. (4, 6, 23, 24)

La presencia de fumadores en el hogar en la población estudiada resultó significativa. Algunos trabajos así lo demuestran si bien aún la evidencia en la bibliografía es inconsistente y la asociación entre el humo de tabaco e IRAB por VSR necesita mayor evaluación. (7, 23, 24)

Varias publicaciones encuentran una asociación significativa entre el nivel educativo de la madre y el riesgo de rehospitalización. (7) Bauer y col describen que el bajo nivel educativo de la madre aumenta el riesgo de IRAB por VSR grave. (6) Este resultado no fue corroborado en el presente estudio probablemente debido a la estrategia educativa desarrollada durante el programa, aunque este resultado no fue evaluado ya que no constituía uno de los objetivos.

La presencia de NBI no se asoció a mayor reinternación, posiblemente debido a que el indicador NBI podría ser insuficiente para caracterizar el riesgo ambiental y porque el poder del estudio fue insuficiente para el análisis de estas variables.

En cuanto a lactancia materna, Klein y col se observaron el efecto protector de la lactancia asociado al sexo. (25) Una debilidad de este trabajo fue que sólo se registró la presencia o no de lactancia materna al egreso de la unidad de neonatología y al ingreso al programa. De los pacientes que tuvieron BQL el 48% recibían lactancia materna al ingreso al programa en comparación con el 39% de los que no presentaron BQL, asociación que no fue significativa. Este resultado podría estar relacionado con un bajo volumen total de ingesta de leche humana en los prematuros, lo que no fue cuantificado en el estudio y sería interesante investigar.

Son necesarios estudios prospectivos para analizar en profundidad la relación entre desnutrición postnatal en prematuros egresados de las unidades neonatales e IRAB grave. En la población estudiada pertenecer al tercer y cuarto cuartilo de peso al ingreso al programa resultó un factor protector para contraer BQL. El 30% de los pacientes se encontraban por debajo del percentilo 3 de peso al ingreso al programa y este grupo tuvo una tendencia mayor a internarse (40,7 % vs 28%) sin llegar a una diferencia estadísticamente significativa

probablemente por la potencia de este estudio.

Es necesario un mayor número de estudios para definir el impacto de la estrategia educativa frente al riesgo social de las poblaciones y para establecer la costo-efectividad del empleo de PVMZB dentro de un programa organizado para su aplicación, que garantice accesibilidad de los pacientes, educación a los cuidadores, horas asistenciales exclusivas a este fin e incluso que considere nuevas estrategias como la aplicación de anticuerpo monoclonal en el domicilio de los pacientes de riesgo seleccionados,

para disminuir las posibilidades de contagio invernacional. (19)

Conclusiones

El primer programa de prevención de IRAB del GCBA incluyó 145 de los hospitales públicos de la misma. Se desarrolló una estrategia educativa y de inmunizaciones y se observaron tasas de reinternación por IRAB similares a las publicadas en otros estudios.

Las variables predictoras de internación por IRAB resultaron ser el peso al ingreso al programa, la DBP moderada-severa, la presencia de fumadores y el número de hermanos en edad escolar en el hogar.

1- Características clínicas neonatales de la población incorporada al Programa de Prevención de IRABs de la CABA durante el año 2008

Nº total de pacientes (n)	145
PN g \pm DS	1046 \pm 237
EG sem \pm DS	28,8 \pm 2,42
BPEG (n/%)	38 (26,2%)
Sexo Masculino (n/%)	89 (61,4%)
Pacientes en ARM (n/%)	116 (77,8%)
PN \leq 1000 g	61 (41,4%)
DBP (n/%)	87 (60%)
Ambas condiciones (peso <1000 g y DBP)	41 (29,9%)
Días de internación neonatal (\pm DS)	86,6 \pm 31.5
Peso 40 sem g (\pm DS)	2644 \pm 497
Z score peso 40 sem (\pm DS)	-2.13 \pm 1.30

PN: peso al nacer; EG: edad gestacional; BPEG: bajo peso para la edad gestacional; ARM: asistencia mecánica respiratoria; DBP: displasia broncopulmonar

2- Características clínicas al ingreso al programa de la población incorporada al Programa de Prevención de IRABs de la CABA durante el año 2008

Nº total de pacientes (n)	145
EGco sem \pm DS	49,5 \pm 14,3
Peso g \pm DS	4166 \pm 2195
Pacientes por debajo del percentilo 3 (n/%)	43 (30%)
Lactancia materna al egreso hospitalario (n/%)	120 (80%)
Lactancia materna al ingreso al programa (n/%)	59 (40%)

EGco: edad gestacional corregida

3- Características socio ambientales de la población incorporada al Programa de Prevención de IRAB de CABA durante el año 2008.

Perfil Social	N=145	%
Nivel de estudios maternos:		
Primario Incompleto	25	17
Primario Completo/Secundario Incompleto	25	17
Secundario Completo	97	65
Presencia de hermanos en edad escolar	86	58.7
Fumadores en el hogar	58	40
NBI	54	37

NBI: Necesidades básicas insatisfechas

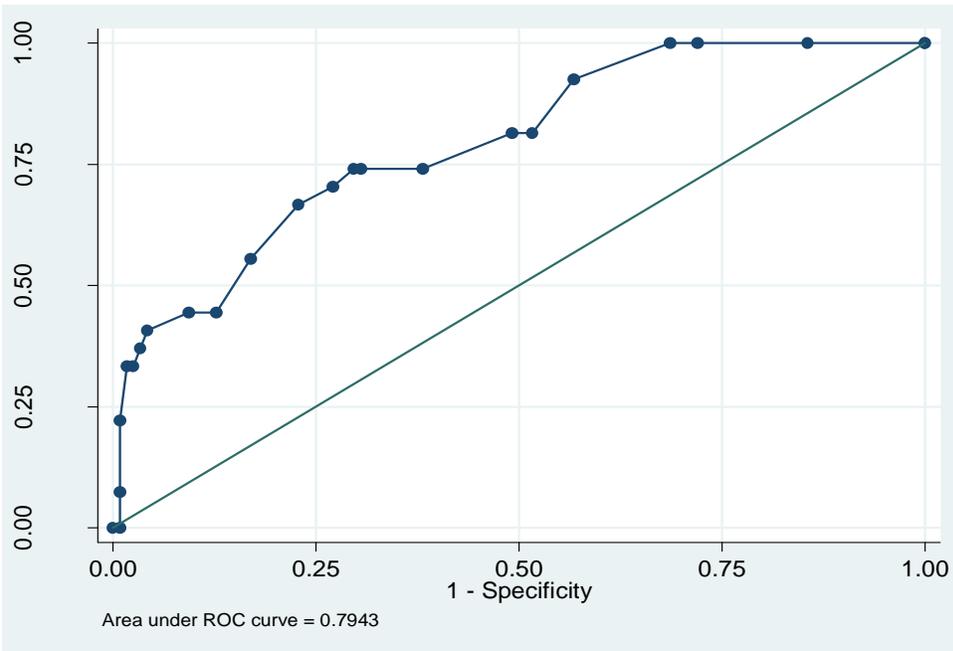
4- Análisis Univariado de las principales características clínicas y socio ambientales de los pacientes incorporados al Programa de Prevención de IRAB según requieran o no internación por IRAB.

Característica n: 145	Internados por IRAs n: 27	No internados n: 118	Valor de P
PN g ± DS	1092 ± 255	1036 ± 232	0.26*
EG sem ± DS	29,07± 2,55	28,80 ± 2,40	0.60*
Masculino n (%)	20 (74)	69 (58.4)	0.12**
Días de ARM (± DS)	21,07 ± 20,36	14,75 ± 17,06	0.77***
DBP n (%)	19 (70,3)	68 (57,6)	0.08**
Peso 40 sem g (±DS)	2732 ± 559	2623 ± 483	0.30*
Peso al ingreso (i) al programa (progr)	3377 ±1728	4347 ±2257	0.059***
EGco al i al progr sem ± DS	45,48 ± 12,18	50,39 ± 14,65	0.10*
Peso menor al P3 al i al progr n (%)	11 (40,7)	33 (28)	0.19**
NBI n (%)	12 (44,4)	42 (35,6)	0.39**
Fumadores en el hogar n (%)	18 (66,6)	40 (34,4)	0.002**
Hermanos edad escolar n (%)	21 (77,8)	64 (54,2)	0.02**
Lactancia al i al progr n(%)	13 (48)	46 (39)	0.38**
<i>Nivel Educativo de la madre</i>			
Menos de 7 años de escolaridad n (%)	5 (18,5)	20 (17)	
Primaria completa n (%)	4 (14,8)	21 (17,8)	0.94**
Secundaria o más n(%)	18 (66,7)	77 (65,2)	

Test Student * Chi²** Mann Whittney***

PN: peso al nacer; EG: edad gestacional; sem: semanas; ARM: asistencia mecánica ventilatoria; DBP: displasia broncopulmonar; EGco: edad gestacional corregida; P3: percentilo 3; NBI: necesidades básicas insatisfechas

5- Hosmer-Lemeshow



P=0,1 79% de casos correctamente clasificados

Bibliografía

1. Groothuis J, Bauman J, Malinoski F, Eggleston M. Strategies for prevention of RSV nosocomial infection. *J of Perinatol* 2008; 28, 319-323.
2. Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment NIHR HTA Programme* 2008; 12: 36.
3. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986; 140: 543-546.
4. Simoes EAF. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr*, 2003; 143: S118-26.
5. Yeung CY, Hobbs, JR. Serum-gamma-G-globulin levels in normal premature, post-mature, and "small-for-dates" new born babies. *Lancet*, 1968; 7553: 1167-1170.
6. Bauer G, Dussel V, Fariña D, Rodriguez S. Infección por virus sincicial respiratorio en poblaciones vulnerables: riesgo biológico contra

- riesgo social. *Arch Argent Pediatr* 2005; 103 (3) / 198.
7. Law BJ, Langley JM, Allen U, et al. The pediatric investigators collaborative network on infections in Canada study of predictors of hospitalizations for respiratory syncytial virus infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Pediatr Infect Dis J*, 2004; 23 (9): 806-14.
 8. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J, IRIS Study Group. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infant born at a gestational age of 33-35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J*, 2004; 23 (9): 815-20.
 9. Doering G, Gusenleitner W, Belohradsky BH, et al. The risk of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in preterm infants of 29 to 35 weeks gestational age. *Pediatr Infect Dis J*, 2006; 25: 1188-1190.
 10. Simoes EAF, Carbonell-Estrany X, Fullarton JR, Liese JG, Figueras-Aloy J, Doering G, Guzman J & European RSV Risk Factor Study Group. A predictive model for respiratory syncytial virus (RSV) hospitalization of premature infants born at 33-35 weeks of gestational age, based on data from the Spanish FLIP study. *Respir Res* 2008; 9:78.
 11. Klein MI, Coviello S, Bauer G, Benitez A, Serra ME, Schiatti P, Delgado MF, Melendi GA, Novalli L, Gonzalez Pena H, Karron RA, Kleeberger SR, Polack FP. The impact of infection with human metapneumovirus and other viruses in young infants and children at high risk for severe respiratory disease. *J Infect Dis* 2006; 193: 1544-51
 12. U S Food and Drug Administration. USA, 2013. [Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/palimed102302LB.pdf] [Consulta: 19 de Noviembre de 2013]
 13. Actualización de las recomendaciones sobre el uso de palivizumab. Comité de Estudios Fetoneonatales. *Arch Argent Pediatr* 2007; 105(1):67-70
 14. Cartilla para padres. M I Klein y col. Laboratorios Abbott Argentina. Disponible en: <http://www.respiratoriasbebe.org/descargas/cartilla.pdf>
 15. Bauer G, Bossi L, Santoalla M, Rodriguez S, Fariña D, Speranza A. Impacto de un programa de prevención de infecciones respiratorias en lactantes prematuros de alto riesgo: estudio prospectivo y multicéntrico. *Arch. Argent. Pediatr* 2009; 107 (2): 111-118.
 16. Grupo colaborativo de vigilancia epidemiológica de gripe y otras virosis respiratorias en Argentina. <http://www.grog-argentina.org/grog/home/home.jsp>
 17. Bancalari E, Jobe A. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163.
 18. Instituto nacional de estadísticas y Censos (INDEC). La pobreza en Argentina: asociación de características de los hogares con mediciones de la pobreza y diseño de un indicador compuesto de necesidades básicas insatisfechas. Buenos Aires: INDEC, 1985; (1), ed 2.
 19. Frogel M, et al. Improved outcomes with Home-Based Administration of Palivizumab. Results from the 2000-2004 Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatr Infect Dis* 2008; 27 (10): 870-873.
 20. Groothuis J, Gutierrez KM, Lauer B. Respiratory Syncytial Virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1987; 82 (2): 199-203.
 21. Simon A, Ammann RA, Wilkesmann A, et al. DSM RSV Paed Study Group. Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre

- database. *Eur J Pediatr* 2007;166:1273–83
22. Terletskaia-Ladwig, E, Enders G, Schalasta G, Enders M. Defining the timing of respiratory syncytial virus outbreaks: an epidemiology study. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 20.
23. Sommer C, Resch B, Simoes E. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Open Microbiol J* 2011; 5: 144-154.
24. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jiménez J, et al. IRIS Study Group. FLIP-2 Study: risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born in Spain at a gestational age of 32 to 35 weeks. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27: 788–93.
25. Klein MI, Bergel E, Gibbons L, Coviello S, et al. Differential gender response to respiratory infections and to the protective effect of breast milk in preterm infants. *Pediatrics* 2008; 121: 6.