

Infección por virus sincicial respiratorio en poblaciones vulnerables: riesgo biológico contra riesgo social¹

Respiratory syncytial virus infection in vulnerable population: biological risk versus social risk

Dres. Gabriela Bauer*, Verónica Dussel*, Diana Fariña* y Susana Rodríguez*

Resumen

Introducción. Los prematuros con displasia broncopulmonar y sin ella tienen alto riesgo de hospitalización por infección por virus sincicial respiratorio. En Argentina no existen suficientes datos epidemiológicos que permitan extrapolar las recomendaciones establecidas para el empleo de palivizumab para la profilaxis pasiva de este virus en poblaciones vulnerables. Además del riesgo biológico, pocos estudios han explorado el impacto del contexto socioambiental. El objetivo de este estudio fue analizar los factores biológicos y socioambientales asociados con la ocurrencia de formas graves de infección respiratoria por virus sincicial respiratorio en prematuros con displasia broncopulmonar o sin ella.

Población, material y métodos. El diseño del estudio fue de casos y controles. Se incluyeron todos los niños atendidos en el programa de seguimiento entre los meses de mayo a septiembre de los años 1998 a 2002, que cumplieran con los criterios para profilaxis con palivizumab que recomienda la Academia Estadounidense de Pediatría. Se exploraron retrospectivamente variables de riesgo biológico y de riesgo social.

Resultados. De los 121 pacientes analizados, 30 (25%) requirieron internación (casos). No requirieron internación 91 pacientes (controles). Entre las variables de riesgo biológico analizadas, los casos tuvieron peso al nacer y edad gestacional mayores que los controles (PN: 1.329 g ± 450 contra 1.145 g ± 393). No se hallaron diferencias significativas en otras variables de riesgo biológico. El análisis de las variables de riesgo social sólo mostró diferencias al comparar la presencia de hermanos o convivientes en edad escolar y el nivel de educación materna menor a primario completo (OR 5,4 IC 95% 1,7-16; OR 5,8 IC95% 2,2-15,4).

Conclusiones. Nuestros resultados muestran que el peso de nacimiento y la edad gestacional podrían ser insuficientes para determinar la probabilidad de internación por virus sincicial respiratorio. La presencia de convivientes menores de 10 años y la educación materna se asociaron con riesgo de infección.

Palabras clave:

Rev. Soc. Bol. Ped. 2007; 46 (1); 60-66: Virus sincicial respiratorio, profilaxis, riesgo social.

Summary

Introduction. Preterm infants and those carrying bronchopulmonary dysplasia have a higher risk of hospitalization because of respiratory syncytial virus infection. Palivizumab is an expensive drug that has been approved in Argentina. The lack of epidemiological data about respiratory syncytial virus infection hospitalizations in high-risk populations precludes extrapolation of the American Academy of Pediatrics guidelines to the Argentine population. Few studies have explored social risk in the biologically vulnerable groups for this severe infection.

Objective. To explore the association between biologic and socio-economic factors, and severe forms of respiratory syncytial virus infection in preterm babies with or without bronchopulmonary dysplasia.

Population, material and methods. The study design is a case-control study. Inclusion criteria: children who attended to the neonatal high-risk clinic followup program and met the criteria of the American Academy of Pediatrics guidelines during a five year period (May to September 1998-2002). Biological and social risk variables were investigated.

Results. Of the 121 patients who fulfilled the inclusion criteria; 30 patients (25%) required hospitalization (cases) and 91 did not require hospitalization (controls). For the analyzed biological variables of risk, the cases had birth weights and gestational ages greater than controls (329 g ± 450 versus 1,145 g ± 393). There were not significant differences in their variables of biological risk. Only siblings or other children in the household younger than ten years of age and mothers with incomplete primary school were associated with increased risk of hospitalization (OR 5.4, CI 95% 1.7-16; OR 5.8 CI 95% 2.2-15.4).

Conclusions. We conclude that the biological risk factors currently used in developed countries are inadequate to define the risk for respiratory syncytial virus infection hospitalization in low socioeconomic groups in developing countries, and that social factors (i.e.: maternal education and the number of siblings) were strongly associated to serious infection by respiratory syncytial virus.

Key words:

Rev. Soc. Bol. Ped. 2007; 46 (1); 60-66: Respiratory syncytial virus, prophylaxis, social risk.

* Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. J.P. Garrahan". Ciudad de Buenos Aires.
Correspondencia: Dra. Gabriela Bauer. gaba1@fibertel.com.ar

(1) Artículo original de Argentina. Publicado en Archivos Argentinos de Pediatría; 2005; 103 (3): 198-204, que fue seleccionado para su reproducción en la XI Reunión de Editores de Revistas Pediátricas del Cono Sur, Argentina 2006.

Introducción

Las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) constituyen uno de los principales problemas de salud en los niños menores de 5 años. En nuestro país, luego de las afecciones perinatales y las malformaciones congénitas, las IRAB constituyen infección por virus sincicial respiratorio en poblaciones vulnerables: riesgo biológico contra riesgo social / 199 y en la causa más frecuente de muerte en los menores de 1 año y ocupan el cuarto lugar en el grupo etario de 1 a 4 años (luego de los accidentes, las enfermedades cardíacas y las anomalías congénitas).¹

En los países desarrollados, el virus sincicial respiratorio (VSR) es la causa más frecuente de infecciones respiratorias agudas (IRA) en los lactantes y niños pequeños, ocasiona formas de IRA baja (bronquiolitis o neumonía) en el 30% de los casos, 1 a 3% de los niños requiere internación y aproximadamente el 0,3% fallece. El 95% de los niños ha sido infectado por este virus a los dos años.^{2,3}

En el estudio colaborativo BOSTID realizado en países en desarrollo y que incluyó datos de Argentina, pudo establecerse que la etiología más frecuente de IRA fue la viral, que el VSR ocasionó el 70% de las IRA bajas y que si bien la distribución por edad era similar a la de los países desarrollados, las tasas de mortalidad ascendían hasta 7%.^{4,5} Otros estudios efectuados en Argentina arrojaron resultados similares.⁶

Los factores de riesgo asociados a formas graves de IRAB por VSR son: edad menor de 3 meses, nivel socioeconómico bajo, hacinamiento, asma en la familia y la infección por el subgrupo A del VSR.^{2,7}

Además de los factores mencionados, los niños prematuros al nacer y aquellos con diagnóstico de displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita o compromiso inmunológico celular tienen mayor riesgo de contraer formas graves de IRAB. Las tasas de internación informadas en estas poblaciones en países desarrollados alcanzan entre 5 y 20%;^{2,8-10} debido a esto, muchos de los estudios epidemiológicos de las IRA por VSR, sobre todo los referidos a

las medidas de prevención se han realizado en estos grupos especiales. Debido a que aún no se cuenta con vacunas contra el VSR, el interés en los últimos años se concentró en la profilaxis pasiva con un anticuerpo monoclonal humanizado contra la proteína F de ese virus llamado palivizumab (PVZ). Su utilidad clínica se probó en un estudio multicéntrico denominado IMPact, en niños prematuros con displasia broncopulmonar y sin ella, y demostró ser seguro y efectivo para disminuir en forma significativa la internación por IRAB por VSR.^{10,11}

Fue en base a los resultados de este estudio, que en 1998 la Academia Americana de Pediatría (AAP) desarrolló recomendaciones para la administración de este medicamento a prematuros con displasia broncopulmonar (DBP) o sin ella.¹¹

El PVZ es un medicamento costoso y su uso ha sido aprobado para la Argentina por la ANMAT. El precio de cada ampolla equivale, aproximadamente, a tres veces el ingreso básico mínimo necesario para que subsista una familia tipo.

Lamentablemente, en nuestro país no existen datos epidemiológicos que permitan aplicar las recomendaciones de la Academia Estadounidense de Pediatría a nuestra población de riesgo. La Sociedad Argentina de Pediatría ha planteado la necesidad de obtener datos nacionales que permitan adecuar a la realidad de nuestro medio las indicaciones de PVZ en los niños de riesgo.¹²

En los países en vías de desarrollo, además del riesgo biológico inherente a los recién nacidos de pre-término que egresan de una terapia intensiva neonatal, es necesario considerar al riesgo social, ya que un importante porcentaje de estos niños pertenecen a familias que viven en situación de pobreza o vulnerabilidad.

Existen pocos estudios que hayan explorado el impacto del riesgo social en los grupos biológicamente más vulnerables de padecer formas graves de IRAB por VSR.^{13,14} El objetivo de este estudio fue establecer la incidencia y el impacto de la internación por infección respiratoria aguda baja por VSR y explo-

rar factores de riesgo biológicos y socioambientales en una población de niños de alto riesgo asistidos en un programa de seguimiento del sector público.

Población, material y métodos

Diseño: Estudio de casos y controles anidados en una cohorte.

Población: Se incluyeron en el estudio niños con antecedentes de prematuridad, en seguimiento en el programa de RN de alto riesgo del hospital, que cumplieran con los criterios establecidos por la AAP para recibir profilaxis pasiva con PVZ durante los meses de mayo a septiembre de los años 1998 a 2002 (5 estaciones del VSR). Estos criterios son:

- Edad de gestación (EG) < 28 semanas y menores de un año de vida.
- EG 29 a 35 semanas y menores de 6 meses.
- Diagnóstico de displasia broncopulmonar (definida por requerimiento de oxigenoterapia a los 28 días) con necesidad de tratamiento en los últimos 6 meses y con edad al inicio de la estación menor de 2 años.

Se excluyeron aquellos pacientes que recibieron PVZ o con diagnóstico de cardiopatía congénita.

Lugar de realización: Este estudio se efectuó en el Programa de Seguimiento de RN de Alto Riesgo del Área de Terapia Intensiva Neonatal del Hospital de Pediatría “Prof. Dr. J. P. Garrahan”. Alrededor de 85% de los pacientes atendidos provienen de familias de escasos recursos, sin ningún tipo de cobertura social.

Se analizaron retrospectivamente los registros de la cohorte de pacientes prematuros con DBP y sin ella seguidos durante los meses de mayo a septiembre de los años 1998 a 2002.

Se consideró como criterio de valoración primario a la internación por IRAB por VSR. La indicación de internación se realizó sobre la base de los criterios clínicos de gravedad empleados habitualmente en el hospital para poblaciones de riesgo.

Para el análisis del riesgo, se consideraron “casos” a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y requirieron hospitalización por infección por VSR y “controles”, a aquellos incluidos en el estudio que no presentaron infección por VSR.

Diagnóstico virológico: Se realizó en todos los pacientes que requirieron internación por IRAB. Las muestras del aspirado nasofaríngeo se analizaron por inmunofluorescencia para diferenciar VSR de adenovirus, influenza A y B, y parainfluenza 1, 2 y 3. En una segunda etapa se efectuó la tinción de la muestra con una prueba de inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales para VSR (Light Diagnostic. Simul Fluor™ Chemicon International, Temecula CA). Este método tiene una especificidad de 99% y una sensibilidad de 72,8%. Se consideró infección por VSR en todos aquellos pacientes cuya inmunofluorescencia directa de aspirado nasofaríngeo fuera positiva para el virus.

Displasia broncopulmonar: Se definió como DBP al requerimiento de oxígeno a los 28 días de vida con radiografía de tórax y clínica compatible.

Las variables de riesgo biológico estudiadas fueron: peso de nacimiento, edad gestacional, sexo, DBP, oxigenoterapia domiciliaria (OTD) y edad en el momento de inclusión en el estudio. Las variables de riesgo social analizadas fueron: número de hermanos u otros convivientes menores de 10 años, edad materna, nivel de educación materna y necesidades básicas insatisfechas (NBI) de acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Censos.¹⁴ Se consideró NBI cuando en la familia hubiese por lo menos una de las siguientes situaciones:

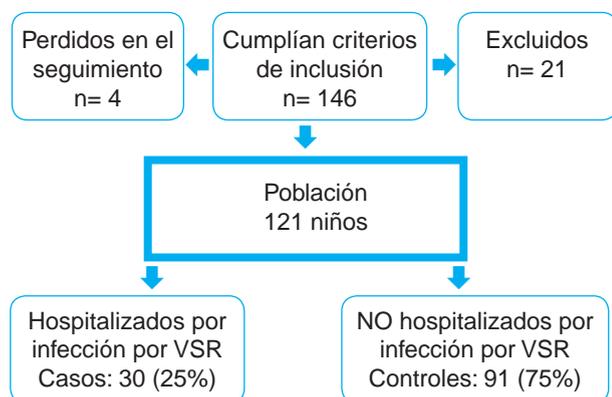
1. Hacinamiento: tres o más personas por habitación.
2. Vivienda precaria.
3. Presencia de un niño en edad escolar sin asistir a la escuela.
4. Hogar sin retrete.
5. Cuatro o más integrantes por miembro ocupado que no ha completado tercer grado de la escuela primaria.

Análisis estadístico: Las variables continuas se compararon mediante la prueba de t o Wilcoxon, según correspondiera. Para la comparación de las variables categóricas se utilizó prueba de X². Las diferencias se consideraron significativas con un valor de p menor de 0,05. Los cocientes de probabilidades (odds ratios, OR) para las variables de riesgo social se ajustaron según el peso de nacimiento (≤ 1.500 o > 1.500 g) mediante estratificación y las medidas de efecto informadas corresponden a las medidas resumidas de Mantel Haenzel en el caso de no existir interacción. Para el análisis de riesgo según el número de hermanos se realizó un análisis de regresión logística bivariado luego de establecer la linealidad.

Resultados

Ciento cuarenta y seis pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Se excluyeron 21 niños (20 recibieron PVZ y 1 presentó cardiopatía congénita) y 4 desertaron en el seguimiento. Por lo tanto, nuestra población estudiada fue de 121 pacientes (Figura 1).

FIGURA 1. Población en estudio

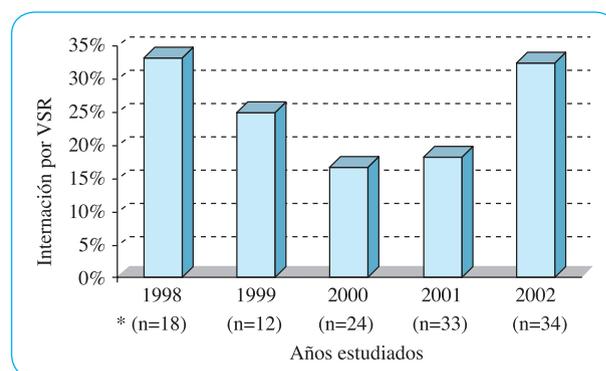


Treinta (25%) requirieron internación por infección por VSR. La edad media al ingreso fue de 6 meses, con un rango de 2 a 18 meses. Los meses de mayor internación fueron junio y julio (77% de los casos). Diez pacientes (33%) requirieron ARM, con una duración promedio de 12,5 días. El tiempo de internación promedio fue de 19 días, con un rango

entre 6 y 65 días. Uno de los 30 pacientes internados falleció.

En la Figura 2 se grafica la incidencia de internación por cada año analizado. En la Tabla 1 se observa el análisis de las diferencias de las variables de riesgo biológico entre casos y controles. Las medias de peso de nacimiento y de edad gestacional fueron mayores y estadísticamente significativas en los casos que en los controles. En cambio, no se observaron diferencias significativas para variables como sexo, DBP, edad al ingreso al estudio u oxigenoterapia domiciliaria.

FIGURA 2. Tasa de hospitalización por año analizado



* pacientes internados cada año. Población: 121 pacientes.

TABLA 1. Características de los casos y controles según variables de riesgo biológico. Los pacientes internados por IRAB por VSR presentaron un PN y una EG mayor que aquellos que no presentaron infección grave por VSR

	Casos	Controles	Valor de p
N	30	91	
PN	1.239 ± 450 g	1.145 ± 393 g	0,017*
Edad gestacional	30,1 sem.	29,3 sem	0,009*
PN <1.000 g	7 (23%)	41 (45%)	0,021**
Sexo masculino	19 (63%)	52 (57%)	0,35 NS
DBP	20 (66%)	57 (62%)	0,5 NS
Edad < 3 m en la inclusión	13 (43%)	29 (31%)	0,25 NS
OTD	11 (37%)	28 (30%)	0,31 NS

* p < 0,05 (prueba t).

**p < 0,05 (X²).

PN: peso de nacimiento; DBP: displasia broncopulmonar; OTD: oxigenoterapia domiciliaria.

TABLA 2. Estimación del riesgo social

	OR#	IC 95%	Valor de p
Madre < 20 años	0,7	0,3-2	0,5 NS
Madre con primario incompleto	5,8	2,2-15,4	0,002*
Hermanos o convivientes < 10 años	5,4	1,7-16	0,001*
NBI	1,5	0,7-3,6	0,28 NS

* p < 0,05 (prueba t).

Mantel Hazel

* p < 0,05

No se observó modificación de efecto al ajustar PN < 1.500 g.

ABLA 3. Riesgo de IRAB por VSR en relación con el número de convivientes

N° convivientes	N° pacientes	% Internación
0	46	9
1	26	26
2	11	36
3	18	33
4	11	66
>4	7	57

Faltan datos de 2 pacientes.

Por cada hermano o conviviente con una edad menor a 10 años aumenta el OR 1,5 (IC:1,19-1,91).

TABLA 4. Comparación entre la tasa de internación por VSR en el Hospital J. P. Garrahan y otras publicaciones

Publicaciones	% Internación
IMpact ¹⁰	10,6
Clark ¹⁷	19,7
PREVENT ¹¹	13,4
Carbonell ¹⁶	10,1
Nachman ¹³	9,4
Htal J.P. Garrahan	25

La Tabla 2 muestra el análisis de casos y controles en relación con el riesgo social ajustado por el peso de nacimiento mayor o menor de 1.500 g y la Tabla 3, el riesgo de internación por IRAB por VSR según la cantidad de convivientes menores de 10 años.

Conclusiones

En esta cohorte retrospectiva de prematuros de alto riesgo egresados de una UCIN, la incidencia de internación por VSR fue más elevada que la informada en países desarrollados.

El impacto de la infección en este grupo fue importante y un alto porcentaje de pacientes requirió ARM e internación prolongada.

Las variables de riesgo biológico clásicamente descritas no se asociaron con aumento de la internación por VSR y, a diferencia de lo esperado, los niños de mayor peso y edad gestacional tuvieron mayor incidencia de infección por VSR. Sin embargo, variables de riesgo social como la educación materna y el número de convivientes menores de 10 años, aumentaron el riesgo de padecer formas graves de IRAB por VSR.

Discusión

La IRAB por VSR es una causa relevante de morbilidad y mortalidad en los niños prematuros con DBP o sin ella. Sin embargo, las incidencias de internación por esta causa varían según los distintos informes. En la Tabla 4 observamos en forma comparativa los diferentes porcentajes de internación por VSR publicados en poblaciones de riesgo y el encontrado en este estudio.^{2,10,13,16,17} Observamos que nuestra incidencia es superior a todas las otras series de países desarrollados.

El impacto de la IRAB por VSR en nuestra población también fue mayor que la descrita en esos países. En el estudio IMpact, sobre 1.502 pacientes del grupo placebo, el requerimiento de ARM fue menor al 1% y no se observaron muertes debidas a la infección.¹⁰

Otra característica de nuestra población, publicada en un estudio anterior¹⁸ y corroborada en éste, es que el grupo de pacientes que requirió internación por infección grave por VSR, presentó, a diferencia de lo esperado, un promedio de peso y edad gestacional mayor que el grupo que no requirió hospitalización. Este hallazgo, opuesto a las publicaciones internacionales, demuestra claramente que los datos del estudio IMpact y las recomendaciones de profilaxis establecidas en países desarrollados deben adaptarse a nuestro medio. La efectividad del palivizumab para disminuir la necesidad de internación

por IRAB por VSR sólo se ha estudiado en países desarrollados; por lo tanto, el grado de impacto frente a una población con alto porcentaje de familias que viven en situación de pobreza o vulnerabilidad, como la informada en este estudio, aún no ha sido evaluado.

El riesgo en nuestros pacientes podría ser distinto y los clásicos factores predictores de riesgo biológico, como el peso al nacer y la edad gestacional, ocupa un lugar menos relevante ante las diferencias socioeconómicas de nuestras poblaciones.

Debido a este hallazgo, surgió la necesidad de evaluar el riesgo social en esta población de ex prematuros con DBP y sin ella atendidos en hospitales públicos, con la especulación de que las características socioambientales podrían influir en la ocurrencia de IRAB graves.

En 1981, Glezen y colaboradores¹⁴ compararon la incidencia de internación por neumonitis por VSR en una población de bajos recursos de la ciudad de Houston con una población que concurría a consultorios privados. La diferencia de la incidencia fue de 5:1.000 para los hijos de familias de bajos ingresos, contra 1:1.000 para los de mayor nivel socioeconómico.

En un estudio más reciente, Nachman y col.¹³ no encontraron diferencias sociodemográficas en pacientes hospitalizados por VSR; sin embargo, en este estudio se intentaron establecer factores de riesgo de índole racial y no económica.

A pesar de que su estudio no se refería específicamente a la población con mayor riesgo de padecer formas graves de IRAB por VSR, Nascimento-Carvalho de Brasil informó una fuerte asociación entre el nivel socioeconómico y la incidencia y gravedad de enfermedades del tracto respiratorio inferior en niños.¹⁹

En nuestro estudio, efectuado en una población donde la mayoría de los pacientes vive en viviendas precarias, con alto índice de hacinamiento y una

proporción importante de madres que no completaron los estudios primarios, encontramos que la educación materna y el número de niños convivientes se asociaron con un riesgo aumentado de padecer infección grave por VSR.

En estudios de seguimiento a largo plazo de poblaciones de prematuros de alto riesgo hay suficiente evidencia para aseverar que el grado de instrucción escolar de las madres influye en los parámetros de evaluación alejados del desarrollo.^{20,21} La influencia de este factor sobre otros parámetros de evaluación, como infecciones graves, como proponemos en este estudio u otras morbilidades padecidas por los niños en los primeros años no han sido explorados. En nuestros resultados, la edad materna y la presencia de NBI no demostraron asociación, lo cual podría estar relacionado con que el poder del estudio fue insuficiente para el análisis de estas variables. Por otra parte, el indicador NBI puede resultar insuficiente para caracterizar el riesgo ambiental.

De los hallazgos de este estudio se desprende que para establecer recomendaciones de nuevas terapéuticas efectivas y costosas como el PVZ en países en vías de desarrollo, como el nuestro, no deberían extrapolarse lineamientos que surgen de datos publicados por estudios efectuados en países desarrollados.

Nuestros datos sugieren que las diferencias socioeconómicas repercuten directamente en la salud de la población y modifican el impacto de la estrategia evaluada. Por lo tanto, la implementación de estudios locales es una necesidad creciente.

El riesgo social debería incluirse en futuras investigaciones para formular recomendaciones de prevención basadas en nuestra realidad y a la luz de estos resultados debería considerarse también en los programas de seguimiento de RN de alto riesgo para valorizar, además de la profilaxis pasiva, otras medidas de prevención, como la educación para la salud en poblaciones vulnerables.

Bibliografía

1. Ministerio de Salud y Ambiente. Dirección de Estadística e Información de Salud. Cantidad de defunciones por grupos de edad para ambos sexos, según grupos de causas seleccionados, República Argentina, año 2000, ambos sexos. <en línea> República Argentina, 2000. <http://www.msal.gov.ar> [consulta: marzo 2005]
2. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999; 354:847-852.
3. Wang EE, Law BJ, Stephens D, and other members of PICNIC. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1995; 126:212-9.
4. Avendaño LF, Larrañaga C, Palomino M, et al. Community -and hospital-acquired respiratory syncytial virus infection in Chile. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:154-8.
5. Selwyn BJ, on behalf of the Coordinated Data Group of BOSTID Researchers. The epidemiology of acute respiratory tract infection in young infants: Comparison of findings from several developing countries. *Rev Infect Dis* 1990; 12:S870-S888.
6. Portillo CM, Cruz J. Implementación de un método rápido de diagnóstico de virus por inmunofluorescencia en niños hospitalizados por infecciones respiratorias agudas. *Arch. Argent. Pediatr.* 2000; 98(2):99-102.
7. Simoes EA, Rieger CH. RSV Infection in developed and developing countries. *Infect Med* 1999; (Suppl 16):(suppl G).
8. Law BJ, Carvalho V and The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. Respiratory syncytial virus infections in hospitalized Canadian infants: regional differences in patient populations and management practices. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:659-63.
9. Meissner HC, Welliver RC, Chartrand SA y col. Immunoprophylaxis with palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, for prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: a consensus opinion. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:223-231.
10. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab: A humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102:531-537.
11. American Academy of Pediatrics. Prevention of respiratory syncytial virus infections: Indications for the use of palivizumab and update on use of RSV-IGIV. *Pediatrics* 1998; 102:1211-1215.
12. Comité de Estudios Feto-Neonatales, Comité de Infectología, Comité de Neumonología. Recomendaciones sobre el uso de palivizumab. *Arch. argent.pediatr* 2000; 98(5):348-349.
13. Nachman SA, Navaie-Waliser M, Qureshi MZ. Rehospitalization with respiratory syncytial virus after neonatal intensive care unit discharge: A 3- year follow-up. *Pediatrics* 1997; 100(6): E8.
14. Glezen PW, Paredes A, Allison JE y col. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr* 1981; 98:708-715.
15. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). La pobreza en la 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; (Supl 1), ed 2.
16. Carbonell-Estrany X, Quero J, Bustos G y col. Rehospitalization because of respiratory syncytial virus infection in premature infants younger than 32 weeks of gestation: a prospective study. *Pediatr 204 / Arch.Argent. Pediatr.* 2005; 103(3) / Artículo original *Infect Dis J* 2000; 19(7):592-597.
17. Clark S, Beresford M, Subhedar N y col. Respiratory syncytial virus infection in high risk infants and the potential impact of prophylaxis in a United Kingdom cohort. *Arch Dis Child* 2000; 83:313-316.
18. Fariña D, Rodríguez S, Bauer G, Novali L, Bouzas L, González H, Gilli C, Laffaire E. Respiratory syncytial virus prophylaxis: cost-effective analysis in a developing country. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(4):1-5.
19. Nascimento-Carvalho C, Rocha H, Benguigui Y. Effects of socioeconomic status on presentation with acute lower respiratory tract disease in children in Salvador, Northeast Brazil. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33:244-8.
20. Singer L, Yamashita T, Lilien L, et al. A longitudinal study of developmental outcome of infants with bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight. *Pediatrics* 1997; 100:987-993.
21. Msall ME, Buck GM, Rogers BT, et al. Risk factors for major neurodevelopmental impairments and need for special education resources in extremely premature infants. *J Pediatr* 1991; 119:606-614.