

Artículo original

Factores de riesgo para mala evolución en niños hospitalizados por infección respiratoria baja causada por virus sincicial respiratorio

Dres. Graciela García*, Sergio D. Schwartzman* y María C. Pérez*

RESUMEN

Objetivos. Describir la evolución de niños previamente sanos hospitalizados por infección respiratoria aguda baja (IRAB) por virus sincicial respiratorio (VSR) e identificar factores clínico-epidemiológicos presentes a la admisión del paciente que pudieran predecir mala evolución.

Población, material y métodos. Estudio de cohortes prospectivo. Se incluyeron todos los niños de 1 a 24 meses, sin enfermedad subyacente, hospitalizados en nuestro servicio en un período de 5 años (1995-99) con diagnóstico de IRAB por VSR. Se registraron antecedentes perinatales, estado nutricional, lactancia natural, apneas previas al ingreso, radiología y saturación de oxígeno a la admisión. Definimos mala evolución como la hospitalización mayor de 10 días o la necesidad de ventilación mecánica (ARM).

Resultados. Se estudiaron 318 niños. La media de edad fue 5,83 meses; 55,3% fueron varones. El 15,8% pesaron menos de 2.500 g al nacer (BPN) y 9% eran desnutridos. El 72,1% tuvo una saturación menor de 90%, y 46,8% opacidades radiológicas al ingreso. Habían presentado apneas 20 pacientes (6,3%). Ingresaron a ARM 52 pacientes (16,4%), falleciendo 4 (1,25% del total). Aplicando la regresión logística las variables asociadas a hospitalización prolongada resultaron la saturación de oxígeno menor de 90% y condensación radiológica al ingreso. Tuvieron mayor riesgo de requerir ARM quienes evidenciaban una saturación menor de 90%, eran desnutridos, presentaron apneas o condensación en la radiografía inicial. La edad, el BPN y la falta de lactancia natural no resultaron factores de riesgo. **Conclusiones.** La saturación de oxígeno menor de 90% al ingreso, presencia de condensación radiológica, la historia reciente de apneas y desnutrición fueron factores significativamente asociados a mala evolución.

Palabras clave: virus sincicial respiratorio, IRAB, hospitalización, factores de riesgo.

SUMMARY

Objectives. To describe the outcome of previously healthy children hospitalized for acute lower respiratory tract infection (ALRI) caused by respiratory syncytial virus (RSV), and to identify clinical and epidemiologic factors at the admission that could predict a more severe disease.

Population, materials and methods. Prospective cohort study. All previously healthy 1-24 month-old children, who were admitted to a tertiary center for ALRI with a positive RSV nasopharyngeal aspirate, during a five years period (1995-1999) were included. Data regarding perinatal history, nutritional

status, breastfeeding, apneas before hospitalization, chest radiograph and pulse oxymetry in room air (the latter two taken at admission) were collected. Complicated hospitalization was defined as a longer than ten days hospital stay or mechanical ventilation requirement.

Results. 318 children were enrolled, their mean age was 5.83 months, and 55.3% were male. Sixteen percent weighed less than 2500 g at birth (LBW), and 9% were malnourished. 72.1% had an oxygen saturation below 90% and 46.8% had pulmonary consolidation on the chest radiograph, 20 patients had recent apnea (6.3%). Fifty two children (16.4%) required mechanical ventilation, 4 of them died (1.25%).

Risk factors for longer stay were oxygen saturation lower than 90% and radiologic pulmonary consolidation on admission (in logistic regression analysis). Risk factors for mechanical ventilation included the former two, recent apnea and malnutrition. Short age, lack of breast feeding or LBW did not increase the risk for bad outcome.

Conclusions. Oxygen saturation lower than 90%, radiologic consolidation on admission, recent apnea and malnutrition were significant risk factors associated with complicated hospitalization.

Key words: respiratory syncytial virus, respiratory tract infection, hospitalization, risk factors.

* Hospital Provincial Neuquén, Servicio de Pediatría. Buenos Aires 451, (8300) Neuquén.

Correspondencia: Dra. Graciela García graciela@intramed.net

Aclaración de intereses: El presente trabajo se realizó sin apoyo financiero.

INTRODUCCIÓN

Ya adentrados en el siglo XXI las infecciones respiratorias continúan siendo una importante causa de morbimortalidad pediátrica, representando en nuestro país casi la mitad de las hospitalizaciones¹ y la cuarta causa de muerte en niños menores de un año.²

El virus sincicial respiratorio (VSR) es el agente patógeno individual más importante en los primeros años de vida; se ha demostrado que el 50% de los niños presentan evidencia serológica de infección al año de edad, y casi el 100% a los dos años.³ El espectro clínico de la infección por VSR es muy amplio, limitándose en algunos casos a una infección banal de la vía aérea superior, mientras que en otros progresa hacia bronquiolitis o neumonías

graves con desarrollo de insuficiencia respiratoria.⁴ Se estima que aproximadamente el 1% de los niños con infección por VSR requiere internación.⁵

Los avances en las técnicas de laboratorio virológico permiten actualmente llegar al diagnóstico etiológico en un alto porcentaje de las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB). El tratamiento para el VSR continúa siendo fundamentalmente de soporte, y la utilidad de algunos fármacos habitualmente empleados es controvertida. La mortalidad por bronquiolitis en los países desarrollados permanece relativamente estable desde hace 20 años⁶ pero es especialmente alta en un subgrupo de niños con patología subyacente, que incluye a aquellos con cardiopatías congénitas (especialmente aquellas que cursan con hipertensión pulmonar), enfermedad pulmonar crónica (broncodisplasia, fibrosis quística, etc.), inmunodeficiencias y prematuros menores de seis meses de edad.^{7,8} Sin embargo, no son estos niños los que abultan las cifras de mortalidad, ya que la mayoría de los fallecidos por bronquiolitis son niños previamente sanos.⁹ Algunos trabajos han intentado hallar factores que permitan identificar tempranamente a aquellos niños con mayor riesgo de desarrollar enfermedad severa,¹⁰⁻¹⁴ para focalizar en ellos acciones preventivas o terapéuticas.

OBJETIVOS

Describir la evolución clínica durante la internación de los niños previamente sanos que fueron hospitalizados en nuestra institución a causa de una IRAB por VSR, e investigar si determinados factores (sexo, bajo peso al nacer, edad menor de tres meses, desnutrición, falta de lactancia materna, hipoxemia, apneas) presentes a la admisión del paciente, pudieran resultar útiles para predecir mala evolución de la enfermedad.

POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo de cohorte, en el que se incluyeron todos los niños de 1 a 24 meses que ingresaron con diagnóstico de IRAB (bronquiolitis o neumonía) y que tuvieron un aspirado nasofaríngeo (ANF) positivo para VSR, desde enero de 1995 a diciembre de 1999, en el Servicio de Pediatría del Hospital Provincial Neuquén (un hospital público nivel VIII, centro pro-

vincial de referencia). La población atendida en el hospital es en su mayoría de clase media y baja, de raza blanca o aborígen, con alto porcentaje de familias con necesidades básicas insatisfechas y sin cobertura social.

Los diagnósticos de bronquiolitis y neumonía se basaron en los criterios definidos en el "Consenso sobre IRAB en menores de dos años" de la Sociedad Argentina de Pediatría.¹⁵

Se excluyeron los niños con diagnóstico previo de enfermedad subyacente asociada a alta morbimortalidad (cardiopatía congénita, enfermedad pulmonar crónica, inmunodeficiencia, patología neuromuscular, coinfección con otros virus respiratorios).

Durante el período del estudio se obtuvieron rutinariamente muestras de ANF para diagnóstico por inmunofluorescencia en todos los niños menores de 2 años que fueron hospitalizados por IRAB. Las muestras fueron obtenidas durante el primer o segundo día de internación, y enviadas al laboratorio de virología, considerándose como positivo la observación de por lo menos dos células marcadas por anticuerpos fluorescentes específicos para VSR.

Se registró la saturación de oxígeno medida con oxímetro de pulso al momento del ingreso respirando aire ambiental. Se definió como hipoxemia a la saturación menor de 90%. Aquellos niños que ingresaron con severo compromiso ventilatorio y requiriendo suplemento de oxígeno con $Fi O_2$ mayor a 0,5 (máscara facial), fueron considerados hipoxémicos. En seis niños no se pudo registrar la saturación debido a dificultades técnicas.

Se obtuvieron datos acerca de las siguientes variables: antecedentes perinatales, edad, sexo, estado nutricional según clasificación de Gómez en estándares nacionales de peso para edad,¹⁶ lactancia materna (exclusiva o no) hasta los 6 meses de vida, y haber presentado apneas en las horas previas al ingreso.

Se obtuvo radiografía de tórax al ingreso en 316 niños (99,4%) y se consignó la presencia de imagen de condensación, considerando como tal a toda opacidad uni o multifocal con o sin pérdida de volumen.

En cuanto a la evolución se registraron el número de días de internación, el uso de antibióticos y la necesidad de asistencia respiratoria mecánica (ARM).

El tratamiento habitual utilizado en nuestro hospital para las IRAB incluye oxígeno,

broncodilatadores beta-2 inhalados, y flui-doterapia de sostén. Antibióticos se indican en los casos clínica y radiológicamente compatibles con infección bacteriana, y corticoides sólo en pacientes con claros antecedentes de hiperreactividad bronquial. No utilizamos drogas antivirales.

Para el análisis estadístico se consideraron dos variables dependientes dicotómicas referentes a la evolución: necesidad de ARM e internación prolongada (definimos como internación prolongada a la superior a 10 días, atendiendo a que el 75% de los pacientes fue dado de alta en ese lapso). Las variables independientes consideraron factores clínico-epidemiológicos y también fueron dicotómicas: edad menor de 3 meses, peso de nacimiento menor de 2.500 g, falta de lactancia materna, saturación de oxígeno menor de 90% al ingreso, antecedente de apnea, desnutrición, y condensación en la radiografía inicial. Los datos fueron procesados estadísticamente con los programas Epi-Info 6.04 b y Statistics, obteniéndose el Odds Ratio para cada una de las variables independientes en relación a las indicadores de mala evolución (internación prolongada y necesidad de ARM). Se efectuó regresión logística por introducción progresiva de las variables (método *forward stepwise*) ponderando el aporte de cada una a la ecuación total, y considerando un nivel de significación de 0,05.

RESULTADOS

Fueron elegibles 349 pacientes, de los cuales 31 fueron excluidos por patología subyacente: 15 por cardiopatía congénita, 13 por enfermedad pulmonar crónica, 1 inmunodeficiencia, 1 síndrome genético con retraso neurológico severo y un paciente por infección mixta con adenovirus. Hubo 3 decesos (10%) en este grupo de pacientes excluidos.

En los restantes 318 niños con infección por VSR que constituyeron la población del estudio, los diagnósticos al ingreso fueron: bronquiolitis 83%, neumonía unifocal 11,6%, neumonía multifocal 5,4%.

Las edades tuvieron un rango de 1 a 24 meses, con una media de 5,83 meses. Más de la mitad de la muestra (59,4%) eran menores de 6 meses y casi la tercera parte (31,4%) eran menores de 3 meses (Gráfico 1).

El 55,3% fueron varones. Cincuenta niños (15,8%) habían pesado menos de 2.500 gramos al nacer. El 78% de los niños de 1 a 6 meses recibía lactancia materna (exclusiva o no) al momento del ingreso. De acuerdo a las tablas de referencia eran eutróficos 289 pacientes (91%), desnutridos de primer grado 24 (7,5%), y de segundo grado 5 niños (1,5%). Se registró al ingreso hipoxemia en 225 pacientes (72,1%) y opacidades radiológicas uni o multifocales en 148 (46,8%) (Tabla 1). Se registró el antecedente de apnea previa al

GRÁFICO 1. Distribución de la muestra por edades

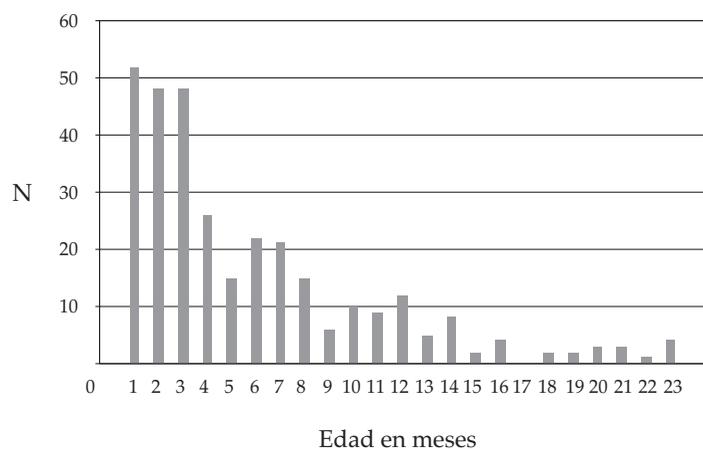


TABLA 1. Características de la población

N	318
Edad	Media 5,83 +/- 5,12 meses Mediana 4 meses
Sexo:	
Varones	176 (55,3%)
Mujeres	142 (44,7%)
Estado nutricional:	
Eutróficos	289 (91%)
Desnutridos de 1er grado	24 (7,5%)
Desnutridos de 2º grado	5 (1,5%)
Lactancia natural (niños de 1 a 6 meses)	159/205 (77,6%)
Peso al nacer < 2.500 g	50 (15,8%)
Hipoxemia (saturación menor de 90%)	225/312 (72,1%)
Condensación radiológica	148/316 (46,8%)
Historia de apneas	20 (6,3%)

ingreso en 20 pacientes (6,3%). Este hallazgo fue más frecuente en los menores de 3 meses (OR 3,56 con IC 95% 1,29-10,02).

La duración de la hospitalización varió desde 1 a 53 días, con una mediana de 7 días y un intervalo intercuartilar de 7 días (p25: 4 días; p75: 11 días). Ochenta y un niños (25,5%) tuvieron una estadía hospitalaria superior a 10 días. Ingresaron a ARM 52 niños (16,4%).

Recibieron tratamiento antibiótico al ingreso 106 pacientes (33,3%), suspendiéndose el mismo en 59 casos (55,7%) al recibir el informe positivo para VSR.

Fallecieron 4 niños (1,25%), todos ellos menores de un año, dos eran desnutridos y dos tenían antecedentes de apneas antes del ingreso; todos habían requerido ARM. Ninguno había pesado menos de 2.500 g al nacer.

La saturación de oxígeno menor de 90% y la presencia de condensación radiológica al ingreso resultaron factores de riesgo para hospitalización prolongada (Tabla 2).

El riesgo de requerir ARM fue mayor para los pacientes con saturación de oxígeno menor de 90%, habían presentado apneas o eran desnutridos. La presencia de imagen de condensación en la radiografía de ingreso no tuvo valor significativo en el análisis univariado, pero sí en la regresión logística (Tabla 3).

La edad menor de tres meses, el peso de nacimiento menor de 2.500 g y la falta de lactancia materna no se asociaron a mala evolución.

DISCUSIÓN

Está bien estudiado que la existencia de algunas enfermedades subyacentes impli-

can un mayor riesgo frente a una IRAB por VSR.^{4,7,8,17} Sin embargo son pocos los trabajos que indagan los factores que influyen la evolución en niños previamente sanos.^{11-13,18} Para lograr este objetivo se definieron los criterios de inclusión y exclusión. Destacamos que la mortalidad en el grupo de pacientes excluidos fue del 10% (3 de 31), ocho veces mayor que en la población estudiada (1,25%).

Analizando la evolución de nuestra población durante la internación, el porcentaje de pacientes ventilados (16,4%) fue llamativamente superior al referido por otros autores. Green¹² refiere 6,9% y Wang¹³ 9% de ARM en poblaciones sin enfermedad subyacente. En nuestro país, Speranza y col.¹⁹ en un estudio multicéntrico en Capital y Gran Buenos Aires reportan un 4,4% de requerimiento de ARM en pacientes menores de 2 años con IRAB por VSR, y Giubergia²⁰ 6,4% en niños sin factores de riesgo asistidos en un hospital de alta complejidad. Esta diferencia podría deberse a que nuestro Hospital funciona como centro de referencia por ser el único hospital público con Unidad de Terapia Intensiva en la región, concentrando los casos más graves; por otro lado también es conocido que el tratamiento de esta patología, incluyendo la ventilación mecánica, varía ampliamente entre diferentes centros.²¹ Podría suponerse que este sesgo de referencia influiría además prolongando la estadía hospitalaria y elevando la tasa de mortalidad; no obstante, estas variables no parecen diferir con las de otros estudios. Nuestra mediana de días de internación (7 días) es similar a la referida por

Tabla 2. Ponderación de las distintas variables independientes (factores de riesgo) con respecto a la variable dependiente "Hospitalización prolongada"

Variables independientes	Hospitalización prolongada		OR (IC 95%)*	p**
	SÍ	NO		
Hipoxemia (225/312)	69	156	3,47 (1,61-7,68)	0,005
Condensación Rx (148/316)	49	99	2,07 (1,19-3,62)	0,003
Desnutrición (29/318)	9	20	1,36 (0,54-3,34)	0,781
Apneas (20/318)	9	11	2,56 (0,92-7,04)	0,158
Menor de 3 meses (100/318)	27	73	1,12 (0,63-2,00)	0,936
Bajo peso al nacer (50/318)	17	33	0,79 (0,36-1,73)	0,164
Falta de lactancia materna en niños de 1 a 6 meses (46/205)	14	32	1,22 (0,67-2,21)	0,535

* Odds ratio e intervalos de confianza del 95%. Análisis univariado.

** Regresión logística (método *forward stepwise*).

Speranza y a la de varios centros de Europa continental, aunque algo más prolongada que la de Estados Unidos, Australia y Canadá^{13,21} y la tasa de mortalidad (1,25%) es cercana a la referida por otros hospitales nacionales.^{19,20}

La tercera parte de nuestros pacientes recibió antibióticos al ingreso en forma empírica. En un amplio estudio retrospectivo, Purcell²² refiere el uso de esta medicación a la admisión en el 62% de 2.287 niños con infección por VSR y sin factores de riesgo agregados. Esto refleja la habitual dificultad que existe para diferenciar las IRAB virales de las bacterianas basándose en la clínica, la radiología y el laboratorio de rutina. En este punto podríamos mencionar, si bien escapa a los objetivos del trabajo, la utilidad de la inmunofluorescencia, no sólo en cuanto a revelar la epidemiología de las IRAB, sino en la definición etiológica que muchas veces facilita la decisión de suspender los antimicrobianos, permitiendo un uso racional de los mismos y una importante disminución de costos.

Encontramos a la hipoxemia como el principal factor asociado a hospitalización prolongada y necesidad de ARM. En esto coinciden varios autores,¹²⁻¹⁴ aunque otros cuestionan su utilidad clínica como predictor debido a su baja sensibilidad.¹⁸ Los oxímetros de pulso brindan un dato confiable, conjuntamente con los puntajes clínicos, para decidir la internación de los niños con bronquiolitis. Aunque se señala a la generalización del uso de los oxímetros como una de las causas del actual aumento de las internaciones por bron-

quiolitis,⁶ nuestro estudio apoyaría la utilidad de este método no invasivo como factor pronóstico de la evolución a corto plazo.

La presencia de imágenes de condensación o atelectasias en la radiografía de tórax al ingreso también se correlacionó con estadía más larga y requerimiento de ventilación mecánica. En coincidencia con nuestros hallazgos, Wang¹³ refiere estas alteraciones radiológicas como factor de riesgo para ARM y Wildin²³ describe una correlación significativa entre atelectasia lobar y severidad de la enfermedad. Por el contrario García García¹⁴ no encuentra que la radiología se relacione con la gravedad clínica. Se ha discutido mucho sobre la utilidad de practicar radiografías en los niños hospitalizados por bronquiolitis, al punto de que algunas guías prácticas basadas en evidencia no las recomiendan como rutina.²⁴ Probablemente para aclarar este punto sean necesarios estudios que discriminen entre alteraciones radiológicas menores (atelectasias segmentarias, pequeñas condensaciones) y mayores (atelectasias lobares, neumonías extensas).

El porcentaje de desnutridos en nuestra muestra es similar al encontrado en la población general de nuestra provincia, sin embargo la desnutrición aparece como fuerte predictor de necesidad de ventilación mecánica (OR: 3,1 IC95%: 1,23-7,60). Aunque en el estudio de Speranza y col.¹⁹ se registró una mayor proporción de desnutridos de grados moderados y severos entre los niños hospitalizados por IRAB, no se menciona si este factor implicó mayor riesgo de ARM o mortalidad.

TABLA 3. Ponderación de las distintas variables independientes (factores de riesgo) con respecto a la variable dependiente "Necesidad de ARM"

Variables independientes	Necesidad de ARM		OR (IC 95%)*	p**
	SÍ	NO		
Hipoxemia (225/312)	49	176	11,83 (2,70-73,0)	0,003
Apneas (20/318)	10	10	4,01 (1,36-11,83)	0,016
Desnutrición (29/318)	10	19	3,10 (1,23-7,60)	0,016
Condensación Rx (148/316)	30	118	1,78 (0,92-3,44)	0,046
Menor de 3 meses (100/318)	22	78	1,77 (0,91-3,41)	0,466
Bajo peso al nacer (50/318)	8	42	0,97 (0,39-2,34)	0,226
Falta de lactancia materna en niños de 1 a 6 meses (46/205)	9	37	1,09 (0,53-2,26)	0,796

* Odds ratio e intervalos de confianza del 95%. Análisis univariado.

** Regresión logística (método *forward stepwise*).

Al ponderar el riesgo de la prematuridad, cabe aclarar que utilizamos "bajo peso de nacimiento" (BPN: menor de 2.500 g) ya que el dato de la edad gestacional no pudo ser obtenido en todos los casos. Holman⁹ señala a los niños con BPN como una población con riesgo aumentado de morir por bronquiolitis, sin embargo esta variable no resultó para nosotros un factor de riesgo para mala evolución, ni aun en el subgrupo de menores de 3 meses.

Llamativamente la edad de los pacientes tampoco fue una variable significativa. Algunos autores^{12,13,20} refieren un riesgo aumentado para los niños menores de 6 semanas, mientras que otros^{14,25} le restan significación a la edad como factor de riesgo en el análisis multivariado.

Podemos arriesgar algunas hipótesis para explicar la falta de significación de la edad y el bajo peso de nacimiento en nuestro estudio. En parte, el haber tomado el dato de BPN en lugar de la edad gestacional, pudo no haber sido útil para seleccionar al subgrupo de prematuros más pequeños. Por otro lado, debemos resaltar que nuestra población no incluyó niños menores de 30 días, ya que estos pacientes son internados en el Servicio de Neonatología. Esto podría constituir una de las mayores debilidades de nuestro estudio. Por último, también es probable que al conocerse desde hace tiempo que la corta edad y el BPN implican riesgo de enfermedad grave en niños con bronquiolitis, esto hubiera influenciado a los médicos de guardia para decidir la internación de un mayor número de lactantes pequeños o prematuros aunque su estado clínico no revistiera gravedad.

La lactancia materna ha sido descripta como un factor protector en las infecciones por VSR.²⁶⁻²⁸ Nosotros, al igual que Shaw¹¹ y Wang,¹³ no encontramos que la falta de lactancia natural se correlacionara con mayor gravedad. No obstante, por tratarse en nuestro caso de una población de pacientes ya hospitalizados, no podemos descartar que el amamantamiento disminuya el riesgo de internación. De hecho, el 78% de nuestros pacientes recibía alimentación a pecho a los 6 meses, mientras que el porcentaje global en los niños controlados en el sistema público en nuestra provincia para esa edad es del 88%.²⁹

Creemos que en nuestro medio, donde

los recursos de salud son limitados y por ende deben ser usados racionalmente, la utilidad de conocer estos "factores de riesgo" reside fundamentalmente en la posibilidad de categorizar a los pacientes para efectuar una vigilancia más estrecha o indicar su derivación oportuna a un centro que cuente con unidad de terapia intensiva.

CONCLUSIONES

Concluimos que en los niños menores de 2 años con infección por VSR la presencia de hipoxemia, condensación radiológica, historia reciente de apneas o desnutrición al momento de la hospitalización del paciente predecirían mayor riesgo de hospitalización prolongada o necesidad de ARM.

Agradecimientos

A la Prof. Elda Beatriz Micheli, de la Universidad Nacional del Comahue, quien colaboró con el procesamiento estadístico de los datos. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. González Pena H. Infección respiratoria aguda baja en lactantes. En Pronap '98, Sociedad Argentina de Pediatría, Buenos Aires. 1998; Módulo 1:p.35.
2. Programa Nacional de Estadísticas de Salud, año 2001. En Salud Materno Infantil en Cifras, UNICEF, edición de la Sociedad Argentina de Pediatría, Buenos Aires, 2003.
3. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986; 140:543-6.
4. Hemming V. Viral respiratory diseases in children: Classification, etiology, epidemiology and risk factors. *J Pediatr* 1994; 124:S13- S16.
5. Meissner H. Economic impact of viral respiratory diseases in children. *J Pediatr* 1994; 124:S17-S21.
6. Shay DK, Holman RC, et al. Bronchiolitis. Associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus associated deaths among US children, 1979-1997. *J Inf Dis* 2001; 183:16-22.
7. Weisman LE. Populations at risk for developing respiratory syncytial virus and risk factors for respiratory syncytial virus severity: infants with predisposing conditions. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:S33-S39.
8. Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:S40-S45.
9. Holman RC, Shay DK, Cums AT, Lingappa JR, Anderson LJ. Risk factors for bronchiolitis-associated deaths among infants in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(6):483-90.
10. McMillan J, Tristram D, et al. Prediction of the duration of hospitalization in patients with respiratory syncytial virus infection: use of clinical parameters. *Pediatrics* 1988; 81:22-26.
11. Shaw KN, Bell LM, et al. Outpatient assessment of

- infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1991; 145:151-55.
12. Green M, Brayer AF, Schenkman KA, Wald ER. Duration of hospitalization in previously well infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:601-5.
 13. Wang EE, Law BJ, Stephens D, et al. 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.
 14. García García ML, Ordobás Gabin M, Calvo Rey C, González Álvarez MI, Aguilar Ruiz J, Arregui Sierra A, et al. Infecciones virales de vías respiratorias inferiores en lactantes hospitalizados: etiología, características clínicas y factores de riesgo. *An Esp Pediatr* 2001; 55:101-07.
 15. Ferrero F, et al. Consenso sobre infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Recomendaciones para su manejo. *Arch. argent. pediatr* 1996; 94(4):274-88.
 16. Lejarraga H, Orfila G. Estándares de peso y estatura para niñas y niños argentinos desde el nacimiento hasta la madurez. *Arch. argent. pediatr* 1987; 85:209-22.
 17. Hall CB, Powell KR, Mac Donald NE, et al. Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med* 1986; 315:77-81.
 18. Brooks AM, McBride JT, McConnochie KM, Aviram M, Long C, Hall CB. Predicting deterioration in previously healthy infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 1999; 104:463-467.
 19. Speranza AM, Clary AL, Pereira T, Sapoznicoff L, Schenone N. Estudio multicéntrico de infecciones respiratorias agudas bajas en niños hospitalizados menores de dos años. *Arch. argent. pediatr* 2003; 101(5):365-373.
 20. Giubergia V, Martinchuk G, Moreno N, Colombres G, Parra L, Viale D, et al. Gravedad de la infección por virus sincicial respiratorio en pacientes con factores de riesgo y sin ellos. *Arch. argent. pediatr* 2004; 102(5):330-334.
 21. Behrendt CE, Decker MD, Burch DJ, Watson PH. International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. International RSV Study Group. *Eur J Pediatr* 1998; 157(3):215-20.
 22. Purcell K, Fergie J. Driscoll Children's Hospital Respiratory Syncytial Virus Database. Risk factors, treatment and hospital course in 3308 infants and young children, 1991 to 2002. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:418-423.
 23. Wildin SR, Chonmaitree T, Swischuk LE, et al. Roentgenographic features of common pediatric viral respiratory tract infections. *Am J Dis Child* 1988; 142(1):43-6. (abstract)
 24. Bronchiolitis Evidence-based clinical practice guidelines. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. En línea: [<http://www.cincinnatichildrens.org/svc/dept-div/health-policy/ev-based/bronch.htm>]
 25. Tissing WJ, van Steensel-Moll HA, Offringa M. Risk factors for mechanical ventilation in respiratory syncytial virus infection. *Eur J Pediatr* 1993; 152(2):125-7.
 26. Downham MA, Scott R, Sims DG, Webb JK, Gardner PS. Breast-feeding protects against respiratory syncytial virus infections. *Br Med J* 1976; 2(6030):274-6.
 27. Pullan CR, Toms GL, Martin AJ, Gardner PS, Webb JK, Appleton DR. Breast-feeding and respiratory syncytial virus infection. *Br Med J* 1980; 281(6247):1034-6.
 28. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Ray CG, Taussig LM, Lebowitz MD, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1991; 133(11):1135-51.
 29. Información Estadística de la Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud y Acción Social de la Provincia del Neuquén. Dirección Provincial de Maternidad e Infancia, año 2000. En línea: [<http://www.neuquen.gov.ar/salud/maternidad/lactancia.htm>]