

Estudio de la bronquiolitis en el prematuro de entre 32 y 36 semanas de edad gestacional

Sofía Martínez Álvarez

Máster “Máster en condicionantes genéticos, nutricionales y ambientales del crecimiento y el desarrollo.”

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

MIR Pediatría HMI Miguel Servet. Zaragoza.

Director: Gerardo Rodríguez

Septiembre 2012

ÍNDICE

	Página
Resumen	3
Introducción	4-19
Bronquiolitis	4-8
Virus Respiratorio Sincitial	8-11
Profilaxis	11-15
Prematuridad	15-19
Justificación del tema	20
Objetivos	21
Material y Métodos	22-25
Diseño	22
Sujetos de estudio	22-23
Variables y recogida de datos	23-24
Análisis estadístico	24-25
Resultados	26-29
Descriptiva de la muestra del ingreso neonatal	26-27
Descriptiva de la muestra del ingreso por bronquiolitis	27-28
Comparativa de variables	28-29
Discusión	30-36
Conclusiones	37
Tablas y Gráficos	38-47
Bibliografía	48-51

RESUMEN

Introducción: La bronquiolitis es la primera causa de ingreso en el menor de un año, siendo su etiología en el 60-80% de los casos el VRS. Como profilaxis de este se ha creado un anticuerpo monoclonal llamado Palivizumab, el cual presenta un elevado coste económico. Esto ha producido que la profilaxis quede restringida a grupos de población de riesgo. Uno de estos grupos es el de los prematuros moderados y tardíos.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y analítico en una muestra de recién nacidos de entre 32 y 36 SEG, que nacieron entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2010. Se recogieron variables tanto del ingreso neonatal, como variables asociadas a los ingresos que presentaron posteriormente por bronquiolitis.

Resultados: Se observó que eran factores de riesgo para presentar bronquiolitis: el Test de Apgar al minuto y a los 5 minutos bajo, un mayor número de días de ingreso y de estancia en UCIN y la presencia de patología neuromuscular. La administración de Palivizumab se asoció a una menor edad gestacional, menor peso al nacimiento, más días de ingreso neonatal, a la presencia de cardiopatía y a la administración de cafeína. No se observó una disminución en el riesgo de hospitalización por bronquiolitis en aquellos a los que se les administró Palivizumab.

Discusión: La mayoría de los datos que se han observado en el estudio concuerdan con la bibliografía revisada y con las guías de práctica clínica actuales. Se precisan en nuestro medio de estudios más amplios que consoliden los hallazgos del presente trabajo y amplíen el conocimiento sobre el riesgo de bronquiolitis en el nacido prematuro tardío.

INTRODUCCIÓN

Actualmente el *virus respiratorio sincitial* (VRS) ha demostrado ser el causante de una de las epidemias más importantes que afectan a la población infantil en las primeras épocas de la vida. A consecuencia de esto muchos trabajos de investigación se han centrado en el estudio de la clínica que produce, su diagnóstico, tratamiento y profilaxis. Esta última se ha convertido en un tema de gran importancia, debido a que todavía no se ha hallado un tratamiento etiológico del virus. Sin embargo su administración tiene un alto coste económico, por lo que no ha demostrado ser coste/efectiva en todos los grupos poblacionales de recién nacidos. Uno de estos grupos son los prematuros de entre 32 y 36 semanas de edad gestacional (SEG), en los que se han basado muchos artículos a la hora de defender o negar la utilización de la profilaxis en ellos.

Para analizar el tema en profundidad se ha realizado una revisión bibliográfica fundamentada en cuatro cuestiones. La primera de ellas es la bronquiolitis, debido a que es el cuadro clínico que con más frecuencia produce el VRS. La segunda es el virus, para poder entender mejor sus mecanismos de actuación y por tanto la manera de combatirlo. La tercera es la profilaxis del VRS y en especial el Palivizumab, para analizar la eficacia que este presenta en el grupo poblacional de prematuros de entre 32 y 36 SEG. Por último la prematuridad entre 32 y 36 SEG, ya que es uno de los grupos de riesgo que más controversia genera a la hora de aplicar dicha medida profiláctica.

BRONQUIOLITIS

La bronquiolitis se define como un cuadro agudo de dificultad respiratoria con sibilancias que se da en el contexto de un proceso catarral de vías aéreas superiores, en un lactante menor de 2 años ⁽¹⁾.

Epidemiología

Es la primera causa de enfermedad e ingreso hospitalario en los menores de un año, presentando una incidencia del 10% en esta edad ⁽²⁾. Dentro de este grupo etario, más del 80% de los casos pertenecen a los menores de 6 meses ⁽¹⁾ con un aumento importante de la incidencia entre los 2 y 3 meses de edad ⁽³⁾. En cuanto a los menores de dos años, es la principal causa de ingreso por infección respiratoria de vías bajas ⁽⁴⁾. Esta hospitalización ha aumentado un 50% en los últimos años ⁽⁵⁾.

En diversos estudios ^(6, 7) se ha visto que el porcentaje de recién nacidos que ingresan por esta causa es de entre el 2,5 y el 3%. Este dato se puede desglosar dependiendo de diferentes factores de riesgo. De esta manera se ha demostrado que precisan hospitalización entorno al 3,1% de los recién nacidos a término, el 8,6% de los recién nacidos pretérmino, el 9,8% de los pacientes con cardiopatías hemodinámicamente significativas y el 21,1% de los prematuros que precisaron ventilación mecánica durante el periodo neonatal ⁽⁵⁾. En un principio estos porcentajes podrían dar a entender que el mayor número de bronquiolitis se da en niños predisponentes a la enfermedad. Sin embargo no se debe olvidar que aunque precisan ingreso un porcentaje mayor de los subgrupos de riesgo, el mayor número de ingresos se produce en los lactantes sin ningún factor de riesgo, ya que son un grupo poblacional mucho más amplio ^(4, 6, 8). De esta manera los grupos con factores de riesgo son los que presentan una clínica más grave ⁽⁶⁾.

Finalmente, la hospitalización de las bronquiolitis positivas a VRS, se cifra en torno al 40% y se ha observado que dentro de éstos, al comparar los niños menores de 32 SEG con los niños de entre 32 y 35 SEG, tienen una

misma incidencia de ingreso, tras haber eliminado otros factores de riesgo como son la ventilación mecánica u otras patologías predisponentes ⁽⁵⁾.

Factores de riesgo

El hecho de que no se haya conseguido un tratamiento efectivo para la bronquiolitis, ha producido que muchos esfuerzos se hayan derivado a identificar poblaciones de riesgo, tanto en lo que respecta a una mayor incidencia de la enfermedad como a una mayor severidad de la clínica. Como conclusión a ellos se han evidenciado una serie de factores de riesgo como son los siguientes ^(1, 5, 7):

-Edad menor de 6 semanas al inicio de la estación del VRS (Octubre-Noviembre); haber nacido en la primera mitad de la estación de VRS ^(2, 9).

-Presentar alguna patología de las siguientes: enfermedad crónica pulmonar (displasia broncopulmonar, malformación, fibrosis quística), cardiopatía congénita, inmunodeficiencia, enfermedad neuromuscular, enfermedad metabólica o el Síndrome de Down.

-Edad gestacional menor de 37 semanas; menor peso al nacimiento.

-Ventilación mecánica durante el periodo neonatal durante más de 5 días.

Además de estos factores de riesgo inherentes al paciente, existen determinadas condiciones que también favorecen la infección y determinan la posibilidad de que sea más severa: estatus socioeconómico bajo, vivir en condiciones de hacinamiento, ser fumador pasivo y tener antecedentes familiares de sibilancias ⁽⁷⁾.

Estudios realizados en España, Canadá y Alemania también han determinado como factores de riesgo para esta patología el peso al nacimiento, la lactancia materna con una duración menor a dos meses, antecedentes familiares de atopía y el género masculino ⁽⁷⁾. Otros estudios han determinado como factor predisponente a una mayor severidad el presentar el subtipo A del VRS ⁽¹⁰⁾.

En el trabajo realizado por Pezzoti et al. ⁽²⁾ en población italiana, se observó una mayor incidencia en el sexo masculino, en los lactantes con menor peso al nacimiento, en los prematuros menores de 32 SEG, en los que presentaron broncodisplasia, en los que obtuvieron un Test de Apgar menor de 7 y en los que tenían madres con una educación menor de 8 años. En este mismo estudio se evidenció como se administraba profilaxis con Palivizumab más en los siguientes grupos poblacionales: sexo femenino, menores de 1000g, recién nacidos con Test de Apgar menor a 7, en los que presentaron broncodisplasia y en los niños cuyas madres tenían un mayor nivel educacional (>8 años), eran mayores de 32 años y nacidas en Italia.

Etiología

La bronquiolitis, como se explica en su definición, se produce en el contexto de un cuadro viral. Dentro de los virus que son capaces de causarla el VRS es la principal fuente etiológica, seguido de otros como son el metapneumovirus, adenovirus, parainfluenzae, influenzae, bocavirus, los cuales tienen una menor incidencia ⁽¹⁾.

Anatomía patológica

En la vía aérea se puede observar inflamación aguda, edema, necrosis epitelial, aumento de la producción de secreciones y broncoespasmo ⁽¹¹⁾.

Clínica

El cuadro clínico de bronquiolitis se compone de un periodo de incubación de entre dos a siete días ⁽¹²⁾. Seguido de un periodo de 24-72 horas de clínica catarral, que consiste en rinitis, tos y fiebre ⁽¹⁰⁾. Esta clínica se continúa con dificultad respiratoria, tos no productiva y fiebre. Esta última fase suele durar unos 3-7 días ⁽¹⁾. No se debe olvidar que es un cuadro viral autolimitado ⁽¹³⁾.

Tratamiento

El tratamiento hasta la actualidad se basa en medidas sintomáticas como son⁽¹⁾:

- Medidas generales: hidratación, nutrición, oxigenoterapia y monitorización.
- Tratamiento broncodilatador: adrenalina nebulizada o agonistas beta-adrenérgicos.

VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL

Como ya se ha reseñado con anterioridad el agente causal predominante de la bronquiolitis es el VRS, siendo este responsable de entre el 60 y el 80% de ellas^(5, 1).

Estructura del virus y sus componentes

El VRS es un virus que tiene como único reservorio el ser humano⁽³⁾, pertenece a la familia Paramyxoviridae⁽⁹⁾ y se encuentra constituido por una cadena única de RNA. Su genoma está formado por 10 genes, los cuales tienen la capacidad de codificar 11 proteínas⁽⁴⁾. Estas proteínas se pueden dividir según la función que desempeñan en tres grupos. El primero de ellos se encuentra involucrado en la síntesis de RNA y está formado por cinco proteínas: la proteína N de la nucleocápside, la proteína L, la fosfoproteína F y las proteínas M2-1 y M2-2. El segundo grupo tiene como función formar la capa lipídica y lo constituyen cuatro proteínas: la proteína M de la matriz, la proteína SH hidrofóbica y 2 proteínas glicosiladas, la proteína G y la proteína F⁽³⁾. Por último, el tercer grupo se encarga de la modulación de la respuesta inmunológica del paciente, pudiendo interferir por tanto en ella, en este se reúnen otras dos proteínas: la NS1 y la NS2^(3, 12).

Dentro de la estructura del virus cobran una gran importancia las glicoproteínas G y F. Estas dos son las que otorgan al virus la capacidad de producir infección. La primera de ellas es la que lleva a cabo el ataque a la

célula epitelial del huésped. La segunda facilita la entrada y la inserción del RNA viral en la célula infectada. Por todo ello, estas dos proteínas son las que poseen los determinantes antigenicos del virus y por tanto a partir de ellas se crearan los anticuerpos en el paciente ⁽³⁾. La proteína G también se encuentra implicada en la creación de los dos subtipos mayores del virus, el A y el B. Esto es debido a que presenta una pequeña variabilidad en su estructura, con una homología entre los dos subtipos en la proteína G del 35% ⁽³⁾.

Se trata de un virus que tiene la capacidad de generar una serie de mecanismos inmunopatogénicos complejos, los cuales llevan tanto al daño directo por parte del virus como al indirecto generado por la propia respuesta inmunológica que crea en el huésped ⁽⁴⁾. El virus no es capaz de generar una respuesta inmunitaria mantenida, lo que le otorga un mayor poder patógeno, ya que las reinfecciones son frecuentes ⁽⁴⁾, habiéndose cifrado la tasa de reinfección en la época de epidemia en hasta un 20% ⁽¹⁾.

Epidemiología

Durante el primer año de vida dos tercios de los lactantes se han infectado con el VRS. De éstos un tercio desarrollan una infección del tracto respiratorio inferior, un 2,5% precisan ingreso y un 0,1% mueren ⁽¹⁴⁾. Se calcula que el 90% de los lactantes de dos años ha padecido en algún momento la infección por VRS ⁽¹¹⁾.

Debido a la gran incidencia que el virus presenta, se ha demostrado que en los menores de un año es la principal causa de mortalidad infecciosa viral ⁽¹⁰⁾, siendo esta tasa de mortalidad nueve veces mayor que para el virus *Influenzae* ⁽¹²⁾. Esta mortalidad se acentúa en niños con patologías que predisponen a presentar infecciones más severas, con cifras de mortalidad entre el 1 y el 4%. ^(12, 15, 16). Es importante añadir que en niños con este tipo de factores al ingresar en una Unidad de Cuidados Intensivos su tasa de mortalidad aumenta hasta el 8.6% ⁽¹⁷⁾.

Finalmente otro dato que hace ver la importancia epidemiológica de este virus es la carga asistencial que produce. En un estudio realizado en Canadá ⁽¹²⁾ se demostró como una de cada 38 visitas a urgencias y una de cada 13

consultas de atención primaria era debida al VRS, siendo responsable de entre 5.800 y 12.000 ingresos anuales. En Estados Unidos se estima que el coste que producen los ingresos de lactantes menores de 12 meses por esta causa en un año es de unos 700 millones de dólares ⁽¹¹⁾. En el Cincinnati Children's Hospital Medical Center el coste anual total relacionado con los ingresos por bronquiolitis es de 543 millones de dólares, derivados de alrededor de 718.008 visitas a los departamentos de urgencias ⁽¹³⁾. Se ha demostrado también como niños con historia de hospitalización por VRS tienen 8 veces más posibilidades de necesitar otra hospitalización ⁽¹⁵⁾.

La epidemiología de la infección por VRS se da en forma de brotes epidémicos, que en España suelen coincidir con los meses de Octubre a Marzo, creando un pico de incidencia en los meses de Diciembre y Enero ⁽¹⁰⁾.

Clínica

Su transmisión se produce de manera directa a través de secreciones respiratorias o de manera indirecta mediante fómites, pudiendo sobrevivir hasta 7 horas fuera de un huésped ^(1, 12). Se ha observado que el virus se encuentra en las secreciones nasofaríngeas y en la saliva incluso 3 semanas después del episodio agudo ⁽³⁾.

Su entrada en el organismo se lleva a cabo a través de la mucosa de las fosas nasales, la boca y la conjuntiva ⁽¹²⁾.

La clínica más típica que produce es la que pertenece al diagnóstico de bronquiolitis, aunque puede dar diferentes tipos de cuadros clínicos como son cuadros pseudogripales y catarrales. También es el causante del 40% de las bronconeumonías y del 30% de las traqueobronquitis ^(7, 10).

Se ha demostrado que es capaz de producir patología respiratoria a largo plazo, habiendo sido relacionado con las sibilancias recurrentes e incluso con el asma que persiste hasta los 11-13 años ^(3, 7, 12). Los niños que han padecido la infección han presentado más riesgo de padecer otitis media, deshidratación, desarrollo ponderoestatural inadecuado, fiebre, anorexia y anemia ⁽¹⁵⁾.

Tratamiento

Actualmente el tratamiento de los cuadros clínicos que el VRS produce solo se puede realizar mediante medidas sintomáticas. Éstas se basarían en tratamiento de soporte, broncodilatador y administración de oxigenoterapia si fuera preciso. De ello se deduce la gran importancia que tiene la profilaxis.

PROFILAXIS

La necesidad de un tratamiento profiláctico viene indicada por la elevada incidencia que presenta la infección por VRS, lo cual conlleva una gran repercusión en el sistema sanitario tanto a nivel asistencial como económico. Ésta además produce un alto porcentaje de hospitalizaciones y una disminución de la calidad de vida tanto del paciente como de los familiares ⁽⁵⁾. Por último el hecho de que no exista un tratamiento etiológico, hace que sea de gran importancia la administración, en determinadas poblaciones predispuestas, de medidas profilácticas ⁽⁴⁾. Estas medidas se podrían clasificar en dos grupos: por un lado las básicas y por otro las que implican algún tipo de intervención médica.

La profilaxis básica frente al virus se basa en medidas de tipo higiénico como pueden ser el lavado de manos o la eliminación de la exposición al tabaco ^(3, 8).

El siguiente estamento de la profilaxis se fundamenta en la aplicación de alguna intervención en la población de riesgo. Con el paso de los años se han realizado diferentes intervenciones con el fin de disminuir la frecuencia y la severidad de las bronquiolitis:

En los años 60 se creó una vacuna que se basaba en la forma inactivada del virus. Sin embargo la administración de esta produjo un aumento de la severidad del virus salvaje y se la relacionó con la muerte de dos niños ⁽¹⁰⁾. Actualmente se están estudiando dos vacunas del virus vivo atenuado ⁽¹²⁾.

Posteriormente se intentó la generación de preparados de inmunoglobulinas policlonales que contenían anticuerpos frente al VRS. Sin embargo estos no demostraron una reducción de la hospitalización ⁽¹⁰⁾.

El siguiente paso fue crear un preparado de globulina hiperinmune frente al VRS que se administraba de manera intravenosa, que sí demostró ser seguro y efectivo en la prevención de la infección en niños prematuros o con enfermedades pulmonares crónicas. Sin embargo en los pacientes con patología cardiaca se observó que generaba efectos secundarios ^(10, 8). Además, debido a sus componentes, el compuesto podía producir anafilaxia como efecto secundario ⁽⁸⁾.

Palivizumab

Finalmente uno de los últimos compuestos que se han creado para la profilaxis y también uno de los más estudiados es el Palivizumab (MEDI-493). Éste es un anticuerpo monoclonal murino humanizado dirigido contra un epítopo de la región A de la glicoproteína F. Tiene un origen humano del 95% y murino del 5% ⁽¹⁸⁾.

El lugar contra el que va dirigido es uno de los dos lugares más estables de la proteína, por lo que existe muy poca variabilidad y esto le confiere una mayor cobertura frente al virus. Además presenta reactividad cruzada para los dos subtipos del virus, A y B, por lo que protege frente a los dos ^(3, 9, 10).

El efecto que ejerce sobre el virus es el bloqueo de la fusión de éste con la célula epitelial, la reducción de la actividad viral y la disminución de la transmisión celular del virus ⁽¹⁸⁾. La concentración sérica que ha demostrado que disminuye la replicación del VRS es de $\geq 40\text{mcg/ml}$ y es por tanto la que disminuye la incidencia de infección de VRS en un 99% ⁽⁸⁾. Este nivel se consigue a partir de la segunda dosis de Palivizumab ^(3, 8). Se deben realizar varias administraciones de manera mensual debido a que tiene una vida media de 18-21 días ⁽¹⁸⁾.

Se ha demostrado que a largo plazo disminuye la hiperreactividad bronquial y la inflamación crónica de la vía aérea. A corto plazo al administrar

esta vacuna en la primera estación de VRS protege de presentar sibilancias en los siguientes 24 meses ⁽¹⁹⁾.

Este compuesto no presenta ningún riesgo de transmisión de la enfermedad ⁽⁹⁾ y por ahora no se ha demostrado que genere ninguna reacción adversa ⁽³⁾. Como limitación principal se encuentra el elevado coste que tiene, esto hace que su indicación se realice de manera selectiva ⁽⁴⁾.

La administración de esta vacuna es muy controvertida y se utiliza en la actualidad de manera muy heterogénea entre países, regiones e incluso hospitales. Esto es debido a la diferente valoración de su eficiencia en los distintos grupos de riesgo. Todo ello ha contribuido al desarrollo de diversos estudios cuyo fin es analizar si es una medida coste efectiva y de esa manera poder utilizarla de manera racional ⁽⁴⁾.

Entre los trabajos realizados dos ensayos clínicos poseen una gran importancia debido a la muestra que emplean y sobre todo a la metodología utilizada: el ensayo clínico de Feltes et al. ^(2, 20) realizado en 2003 en pacientes con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa demostró un descenso en la hospitalización por infección por VRS del 45%.

El Estudio Impact ⁽²¹⁾, realizado en 1998 y basado en lactantes prematuros con o sin displasia broncopulmonar, es uno de los referentes en cuanto al Palivizumab se refiere, debido a que es uno de los dos ensayos clínicos que se han realizado con él. Se basó en una muestra de 1502 pacientes cuyos criterios de inclusión fueron: prematuridad de menos de 35 SEG y menores de 6 meses de vida o diagnóstico de displasia broncopulmonar que requirieron tratamiento médico en los últimos 6 meses y con menos de 24 meses de vida. Éstos se dividieron en dos grupos: 1002 que pertenecían al grupo de intervención y 500 que pertenecían al grupo control. Al grupo de la intervención se les administró tratamiento con Palivizumab intramuscular a 15mg/kg una vez al mes durante 5 meses y a los del grupo control se les administró placebo ^(3, 21). Gracias a él se demostró una reducción de la hospitalización del 55%, una disminución de la necesidad de administrar suplementos de oxígeno, una disminución de la duración de la enfermedad severa o moderada y por tanto una disminución de hospitalización en las

unidades de cuidados intensivos ^(3, 21). Se llegó a la conclusión de que era necesario tratar 17 niños para evitar una hospitalización en los niños menores de 35 SEG con o sin displasia broncopulmonar ^(8, 21). Según este estudio un 4,8% de los niños que recibieron Palivizumab requirieron hospitalización, mientras que según el *Palivizumab Outcomes Registry* se cifraba en un 2,9%, produciéndose entre la primera y la segunda administración. Se creen que estos resultados son debidos a que no se han alcanzado todavía los niveles serológicos suficientes para demostrar el efecto. ^(3, 10, 22).

En España el estudio del grupo IRIS ⁽²³⁾ realizado en prematuros de entre 33 y 35 SEG tuvo como resultados los siguientes datos: el 20,5% de las hospitalizaciones por esta causa requería de ingreso en la UCI y que un 7,6% precisaban de suplementos de oxígeno, su estancia media era de 8 días y en la UCI de 6 días. En este caso el Palivizumab podía reducir un 70% de los ingresos por VRS en los prematuros afectos o no de displasia broncopulmonar ^(10, 23). Otro estudio realizado en nuestro país por Bonillo et al. demostró que la mayor eficacia de este fármaco se corresponde con los pretérmino nacidos entre la 32 y 35 semanas de edad gestacional sin displasia broncopulmonar en el que se reduce la hospitalización un 82%. Por último en el estudio realizado por Lapeña et al. ⁽⁶⁾, por cada 100 pacientes a los que se les administrará Palivizumab se producirían 7 casos menos, es decir, es necesario tratar a 14 para evitar un caso en los menores de 32 SEG.

Después de la realización de estos estudios se han elaborado diferentes guías clínicas que intentan crear un marco común de actuación. De esta manera la Academia Americana de Pediatría (AAP) ⁽¹¹⁾ recomienda el uso de Palivizumab en unos determinados supuestos: paciente de 24 meses o menos con enfermedad pulmonar que ha precisado tratamiento para ella en los 6 meses previos a la estación de VRS, paciente prematuro menor de 28 SEG y con menos de 12 meses de vida en la primera estación de VRS, paciente prematuro menor de 32 SEG en los primeros 6 meses de vida, paciente con cardiopatía con significación hemodinámica en los primeros 24 meses de vida (nivel A de evidencia). En cuanto a los prematuros que nacieron entre la 32 y la 35 SEG esta guía propone la prevención cuando existen otros dos factores de riesgo de los siguientes: niños que habitan en centros de menores, hermanos

en edad escolar, exposición a polución aérea, malformaciones congénitas de la vía aérea y/o enfermedad neuromuscular. Se administrará en los meses de epidemia de VRS en 5 dosis mensuales de 15mg/kg intramuscular (nivel C de evidencia). En prematuros ha demostrado reducir un 39% la tasa de hospitalización, aunque no ha demostrado una disminución significativa de la mortalidad. Sin embargo, no se han evaluado los costes de la atención ambulatoria, ni el efecto que esta profilaxis tiene en la clínica a largo plazo.

Recientemente se ha analizado cómo la administración de este fármaco en el domicilio produce una mayor adherencia al tratamiento ⁽²⁴⁾, lo que reduce el número de hospitalizaciones.

A la hora de analizar la eficacia del Palivizumab sería necesario estudiar diferentes parámetros como: la ganancia de años de vida ajustados a la calidad de vida, los años de vida ganados y si se ha evitado la hospitalización. Aunque se ha demostrado que el Palivizumab es eficaz en el primer parámetro, en los otros dos parámetros sólo se ha evidenciado la eficacia en determinadas poblaciones ⁽¹²⁾. Además, hasta el momento no se ha demostrado una disminución en la mortalidad debido a la administración del Palivizumab, lo cual aumenta las reticencias a su administración ^(12, 16).

PREMATURIDAD

Como se ha señalado con anterioridad, la prematuridad es un factor de riesgo a la hora de presentar una mayor incidencia de infección por VRS. Además, esta infección presenta un mayor grado de severidad en este grupo poblacional y por tanto una mayor tasa de hospitalización ^(12, 25).

En los últimos años se ha observado un aumento en el número de recién nacidos pretérmino, siendo su tasa de nacimiento en torno al 6% ⁽²⁶⁾. En un estudio realizado en Canadá ⁽¹⁵⁾, aproximadamente el 7% de los nacimientos fueron pretérmino, de los cuáles el 85% se daban entre la 32 y la 36 SEG, de los cuáles un 14% entre 32-33 SEG. Este hecho se debe a múltiples causas

como el aumento de la incidencia de embarazos múltiples y la mejor asistencia tanto a nivel neonatal como obstétrico, debido a los grandes avances tecnológicos en estas dos ramas de la medicina ⁽²⁷⁾. Sin embargo esta misma población genera el 75% de la morbilidad neonatal ⁽²⁷⁾, de la cual la bronquiolitis representa el 24% de los ingresos, el 63% de los niños que precisan ventilación y el 89% de los que precisaron ingreso en UCI ^(5, 12, 25, 26). En el estudio PICNIC ⁽²⁸⁾ se demostró cómo la tasa de hospitalización por VRS era mucho mayor en los prematuros de 33 a 36 SEG, siendo de 9,7/1000 a 25,3/1000, respecto a la de los mayores de 36 SEG, de 1,6/1000 a 3,5/1000. Estas cifras pueden hacer pensar que la mortalidad en este grupo poblacional es alta; sin embargo, la mortalidad en este grupo ha disminuido ⁽¹⁵⁾.

Inicialmente se debe realizar la definición y clasificación según edades gestacionales del recién nacido prematuro. El prematuro se define por tener una edad gestacional menor de 37 semanas y dentro de éstos se pueden subdividir en diferentes grupos: prematuros extremos (<28 SEG), prematuros tempranos (28-32 SEG), prematuros moderados (32-34 SEG) y prematuros tardíos (34-37 SEG). Esta clasificación se basa sobre todo en las diferencias de maduración que existen entre los grupos.

En lo que respecta al sistema respiratorio, los diferentes períodos en los que se divide su desarrollo embrionario son los siguientes: periodo canalicular (16-26 SEG), periodo sacular (26-36 SEG) y periodo alveolar (36-41 SEG) ⁽¹⁰⁾.

De los diferentes subgrupos de prematuros, al que menos atención se le ha prestado hasta ahora ha sido al prematuro moderado-tardío. Esto es debido a que en muchas ocasiones se considera que son funcionalmente tan maduros como un recién nacido a término. Sin embargo se ha demostrado que tanto fisiológicamente como metabólicamente son más inmaduros ⁽²⁷⁾. El prematuro tardío normalmente presenta una mayor tasa de morbimortalidad que el recién nacido a término, lo cual se hace más patente durante los primeros años de vida. En los 2-3 primeros años el prematuro tardío presenta un crecimiento acelerado que permite en muchas ocasiones que al final de este periodo se iguale al recién nacido a término respecto a su desarrollo. Sin embargo este hecho hace que durante esta época de su vida presente una mayor vulnerabilidad frente a

ciertas patologías, que irá disminuyendo hasta igualarse con el recién nacido a término en torno a los 3 años ⁽²⁷⁾. Dentro de esta predisposición se han analizado las patologías más frecuentes: las patologías respiratorias, seguidas de las infecciosas y la pérdida de audición. Dentro del primer grupo de enfermedades se encuentra principalmente la bronquiolitis aguda. Todas estas circunstancias hacen que el prematuro tardío presente unas necesidades diferentes a las del recién nacido a término ⁽²⁷⁾.

Numerosos estudios han intentado justificar esta mayor predisposición a la patología respiratoria, y dentro de ella la bronquiolitis aguda. De esta manera se han encontrado diferentes factores de riesgo que implicarían esta predisposición:

- Interrupción del paso de inmunglobulina G trasplacentaria antes de lo previsto ⁽¹⁴⁾.

- Disminución del diámetro de la vía aérea, aumento de la resistencia de ésta (8). En los niños las vías se obstruyen por las células inflamatorias, el edema y el exceso de secreción. En los niños pretérmino, al ser las vías aéreas más estrechas, esto ocurre antes ⁽²⁶⁾.

- Disminución del volumen pulmonar, la disminución de la capacidad residual pulmonar ^(7, 10, 14, 26).

- Aumento de la complianza de la pared torácica ⁽¹⁴⁾,

- Peor intercambio de gases, por una disminución de la superficie de intercambio (9). En un recién nacido a término el volumen y el área pulmonar es tres veces mayor que en un prematuro de 30 SEG ^(10, 26).

- Disrupción del endotelio pulmonar y daño oxidativo, debido a que en muchas ocasiones precisan ventilación mecánica, que puede generar una serie de barotraumas ^(10, 26).

Actualmente también se ha visto como un factor que predispone a este tipo de patología es la respuesta inmunitaria inmadura que presentan. En el estudio de Assefa et al. ⁽¹⁴⁾ se demostró como los recién nacidos a término tienen una respuesta con *interleukina 8* mayor ante la infección. Esta sustancia

se correlaciona con la severidad del cuadro que presentan. Sin embargo en el pretérmino la respuesta es menor y no se correlaciona con la gravedad de la patología. Además esta *interleukina* es la que se encarga del reclutamiento de los neutrófilos, los cuales son las principales células que se hallan en las secreciones del tracto respiratorio.

En otro estudio basado en niños que precisaron intubación ^(26, 29) se observó como los lavados broncoalveolares de los niños a término tenían una mayor cantidad de celularidad, con más neutrófilos y más macrófagos. Esta concentración disminuía a los 4 días de intubación en los a término, mientras que en los pretérmino se mantenía e incluso aumentaba a los 7 días. El hecho de que haya menos neutrófilos, se piensa que puede ser debido a un fallo en la migración de estos. La importancia de éstos no sólo radica en que son la principal respuesta ante este tipo de infección, sino que además se encargan de amplificar la respuesta mediante quimioquinas, por lo que son capaces de producir daño en la célula epitelial infectada. En el niño a término esta respuesta desciende, mientras que en el pretermino no, por lo que este daño se mantiene durante mayor tiempo ⁽²⁶⁾. Dentro de la inmunología también se ha evidenciado que factores proinflamatorios, como la *interleukina 6* o el factor de necrosis tumoral α , en el niño a término se elevan incluso después de ser extubado, mientras que en el pretérmino descienden después del primer día de intubación. Esto significa que el prematuro precisa una menor respuesta proinflamatoria para causar la obstrucción de la vía aérea. Esta respuesta proinflamatoria llevada a cabo por el factor de necrosis tumoral en el pretérmino se correlaciona con la celularidad, mientras que la *interleukina 6* solo se correlaciona con la celularidad en el niño a término ⁽³⁰⁾.

En un estudio realizado en animales por Meyerholz et al. ⁽³¹⁾ se observó cómo la severidad de la bronquiolitis variaba con la edad del paciente y con si este era prematuro. Así los prematuros tenían una mayor temperatura y un menor apetito, presentaban un mayor número de células inmunoreactivas y de células sincitiales, con una menor capacidad de aclaramiento del virus, una disminución de la capacidad fagocítica, de la apoptosis y de la función monocítica.

En estudios basados en la genética (p.ej. el de Siezen et al. ⁽³²⁾), se ha demostrado cómo los prematuros presentan alteraciones en genes involucrados en la respuesta de la mucosa de la vía aérea, de la inmunidad innata, la quimiotaxis y la inmunidad adaptativa.

JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

Como ya se ha reseñado anteriormente la infección por VRS tiene una importante incidencia y por tanto una tasa alta de hospitalización en los casos más severos. Estos casos corresponden normalmente a unos determinados grupos de población. Por ello ante la creación de una medida profiláctica se han realizado numerosos estudios que intentan determinar para qué grupos es un instrumento eficaz. Esto hace que haya que valorar tanto el gasto que produce dicha medida, como el gasto económico que ahorra el implantarla.

Hasta el momento existen determinadas poblaciones con una indicación clara de profilaxis, sin embargo en otras su administración sigue siendo controvertida: éste es el caso de los prematuros moderados y tardíos. Por ello es necesaria la realización de estudios que determinen las características que tiene este grupo de población, que demuestren que éstos poseen una mayor predisposición a padecer infecciones por VRS, que éstas son más graves y que por tanto producen más gasto sanitario. Éstos estudios serán los que fundamenten si es preciso o no el realizar una profilaxis frente al VRS en este grupo de población.

OBJETIVOS

El estudio se ha basado en una población de prematuros, que nacieron entre la 32+0 SEG y la 36+6 SEG y los objetivos de este han sido los siguientes:

- Establecer el porcentaje de este grupo poblacional respecto al total de nacimientos y el porcentaje que de estos precisaron ingreso.
- Caracterizar las condiciones maternas y perinatales que presentan los recién nacidos prematuros moderados y tardíos.
- Conocer las características de las bronquiolitis que este grupo poblacional presentan.
- Encontrar datos que relacionen la prematuridad moderada y tardía con la mayor predisposición a padecer bronquiolitis severa.
- Evaluar el grado de eficacia que presenta la profilaxis con Palivizumab en este grupo poblacional.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y analítico. Se ha basado en una cohorte de recién nacidos, cuyo nacimiento se produjo entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2010, de los cuales se han recogido datos del ingreso perinatal. Posteriormente se les ha seguido hasta el 30 de junio de 2012 y se ha valorado si han precisado ingreso por el diagnóstico de bronquiolitis. De los que lo precisaron se han recogido datos concernientes a dicho ingreso. Con los resultados obtenidos se han descrito las características que presentaban las dos muestras y posteriormente se han analizado los datos que las relacionaban.

SUJETOS DE ESTUDIO

El estudio ha sido realizado a partir de los recién nacidos, con fecha de nacimiento entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2010, que precisaron ingreso en la unidad de Neonatología o de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) y que nacieron entre las semanas 32+0 y 36+6 de edad gestacional.

Según los protocolos del HUMS, ingresan de manera directa todos los recién nacidos que tienen una edad gestacional por debajo de la semana 34. Mientras que los neonatos cuya edad gestacional se encuentra por encima de 34 SEG, ingresan en la Unidad de Maternidad, si no existe ningún otro factor que precise ingreso. Por ello de estos últimos solo se ha incluido en la muestra aquellos que por otras causas, que no fue su prematuridad, precisaron ingreso en la Unidad de Neonatología o en la UCIN. Dentro de las causas de ingreso, una de ellas puede ser el bajo peso al nacimiento, en este caso se hace referencia a los menores de 2000g, que según el protocolo del HUMS ingresan de manera directa en una de las dos unidades.

Posteriormente de esta muestra inicial se seleccionaron los sujetos que precisaron ingreso en el HUMS con diagnóstico de bronquiolitis entre el 1 de enero de 2009 y el 30 de junio de 2012.

VARIABLES Y RECOGIDA DE DATOS

A través de la base de datos del programa informático Neosoft, se tuvo acceso a los ingresos realizados entre los años 2009 y 2010 en la Unidad de Neonatología o en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, cuya edad gestacional se encontraba entre las 32+0 y la 36+6 SEG. Mediante el listado generado en esta base de datos, se realizó la búsqueda en la unidad de archivos del HUMS de las historias clínicas de estos pacientes. De estas historias clínicas se recogieron las variables seleccionadas por su interés ante la patología a estudio.

- Variables maternas y familiares: cultivo vaginorectal materno, profilaxis antibiótica materna, serologías maternas, hábito tabáquico materno, presencia de hermanos menores de 5 años y menores de 14 años.
- Variables perinatales: Edad gestacional (semana y día de edad gestacional), Test de Apgar al minuto y a los 5 minutos, peso de recién nacido, parto múltiple y orden dentro de este.
- Variables del neonato: Sexo, presencia de cardiopatía, presencia de cardiopatía hemodinámicamente significativa, presencia de patología neuromuscular.
- Variables del ingreso perinatal: Motivo de ingreso en los mayores de 34 SEG, duración del ingreso, ingreso en la UCIN, duración de dicho ingreso, administración de cafeína, antibioterapia, pruebas de imagen (radiografía), oxigenoterapia, administración de Palivizumab, administración de surfactante, valores de proteína C reactiva y procalcitonina.

Sobre la segunda muestra, esta se basaba en los niños de la primera que habían precisado ingreso por bronquiolitis en el HUMS del 1 de enero de 2009 al 30 de junio de 2012. Para su selección se realizó la búsqueda en los archivos del HUMS mediante el código 466.19 del DSM-IV en los ingresos realizados entre el 1 de enero de 2009 y el 30 de junio de 2012. Estos ingresos se contrastaron con la primera muestra, para seleccionar los que entrarían en el estudio. Además de estos casos, durante la revisión de las historias clínicas de la primera muestra se seleccionaron a los niños que habían ingresado con el diagnóstico de bronquiolitis, pero que no habían sido codificados como tal. De esta muestra se escogieron las siguientes variables:

- Variables del ingreso con diagnóstico de bronquiolitis: fecha de ingreso, edad al ingreso, Score de bronquiolitis según escala del Hospital Sant Joan de Deu, pCO₂ en gasometría capilar realizada al ingreso, saturación de oxígeno al ingreso, pruebas de imagen (radiografías) realizadas, resultado de aspirado nasofaríngeo, tratamiento precisado, oxigenoterapia, ingreso en UCI, duración de ingreso en UCI, duración de ingreso.

ANÁLISIS DE DATOS

Con los datos recogidos se creó una hoja de cálculo en el programa informático Microsoft Excel y posteriormente se analizaron con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 20.0

En primer lugar se llevó a cabo un análisis descriptivo de las dos muestras. Las variables cualitativas se analizaron mediante frecuencias y porcentajes de cada una de las categorías. En las variables cuantitativas se determinó la media, mediana, desviación típica, varianza y rango de cada una de ellas. Posteriormente se realizó una estratificación de las mismas para observar los porcentajes acumulados que presentaban.

En segundo lugar se realizó la comparación de dos variables y se procedió su análisis. Cuando en la comparación una de las dos variables era

cuantitativa la comparativa se realizó mediante la *t de Student*. Mientras que cuando las dos correspondían a variables cualitativas el estudio analítico se llevó a cabo mediante la *chi- Cuadrado*.

RESULTADOS

DESCRIPTIVA DE LA MUESTRA DEL INGRESO NEONATAL

Durante los años 2009 y 2010 en el HUMS tuvieron lugar 9372 nacimientos, de los cuales el 9,38% correspondía a prematuros de entre 32+0 y 36+6 SEG. Los recién nacidos menores de 34 SEG ingresaron de manera directa bien en la Unidad de Neonatología, bien en la UCI-N. Sin embargo los mayores de 34 SEG solo ingresaron si lo precisaron por otra etiología. De esta manera de los 716 nacimientos comprendidos entre la 34 y la 36+6 SEG que se produjeron, solo ingresaron 223 recién nacidos (31,14%) (Tabla 1).

Al observar el número de ingresos, el mayor porcentaje de ellos se produjo a las 34 SEG (26,7%). Pese a que conforme se aumenta de edad gestacional hay un mayor número de nacimientos, el porcentaje de los que precisan ingreso es menor (Tabla 2).

Acerca de las variables que corresponden a la madre y a la familia se observa como un 13,6% de las madres eran fumadoras. Sin embargo dentro de esta variable en un 35,1% este dato era desconocido. Un 25,5% de los recién nacidos tenían un hermano menor de 5 años, sin contabilizar al hermano gemelo en los partos múltiples, y un 10,14% poseían solo hermanos de entre 5 y 14 años (Tabla 3).

Sobre las variables perinatales se observó que el parto múltiple se producía en un 39% de los casos. Esta es una de las causas que se cree que ha influenciado en el aumento del número de partos pretérmino (Tabla 3). El Test de Apgar en el primer minuto mostraba una media de $7,9 \pm 1,7$, mientras que a los 5 minutos la media de este era de $9,3 \pm 1,0$. Como dato importante hay que señalar que ninguno de los recién nacidos presentó un Test de Apgar menor de 5 a los 5 minutos, aunque en algunos casos este dato se tomó después de haber intubado al recién nacido (Tablas 4 y Gráfico 5). En cuanto al

peso al nacimiento este presentaba una media de 2026 ± 420 gramos (Tabla 4 y Gráfico 6).

En lo que respecta al recién nacido un porcentaje del 57,1% eran varones. Un 25,4% de los neonatos presentaron alguna cardiopatía, incluidas las denominadas inocentes. Sin embargo solo un 1,7% presentaron algún síntoma hemodinámico significativo, como puede ser la hipertensión pulmonar. Se diagnosticó a un 2% de patología de tipo neuromuscular, de estos uno de ellos de Síndrome de Down, 2 de ellos de Síndrome de Dandy- Walker y los demás de encefalopatía hipóxico-isquémica. Dos de estos recién nacidos fueron exitus. En total murieron durante este periodo un 1.4% (Tabla 7).

Finalmente se analizaron los datos acerca del ingreso neonatal. La duración media de dicho ingreso fue de 16,92 días $\pm 13,8$, con una duración máxima de 116 días (Tablas 4 y Gráfico 8). Precisaron ingreso en UCIN un 43%, con una duración media de este ingreso de $4,42 \pm 7,8$ y una duración máxima de 65 días (Tablas 4 ,7 y Gráfico 8). Se les administró tratamiento con cafeína a un 17,1% y precisaron administración de surfactante un 10,1%. A un 51,1% se le pautó tratamiento antibiótico. En cuanto a los aportes de oxígeno administrados, un 23,7% necesitaron ventilación no invasiva y un 18% precisaron ventilación invasiva. Se realizó profilaxis con Palivizumab en un 15,6% de los casos (Tabla 7).

DESCRIPTIVA DE LA MUESTRA DEL INGRESO POR BRONQUIOLITIS

Precisaron ingreso por bronquiolitis un 9,1% (32) de los prematuros moderados y tardíos. La edad media al ingreso que presentaron fue de 4,84 meses con una desviación típica de 5,75 meses y con un máximo de 22 meses. En cuanto a estos datos al analizar los porcentajes se observó que un 68% se dieron en los 3 primeros meses de vida (Tablas 9 y 10). Un 37,5% de los ingresos se produjeron en Diciembre y un 21,88% en Enero (Gráfico 11).

La duración media del ingreso fue de $4,35 \pm 5,2$ días, con un máximo de 24 días. Precisaron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) un 12,5% y la duración media de este fue de $1,44 \pm 4,9$, con un máximo de 20 días (Tablas 10, 12, 13 y 14).

En el momento del ingreso se recogió el Score, según el protocolo del Hospital Sant Joan de Deu, la media de este fue de $6,83 \pm 3,52$. Se extrajeron también gasometrías capilares, de las cuales uno de los datos que informa de la gravedad del cuadro clínico es la pCO₂, la media de esta fue de $52,5 \pm 10,8$ mmHg. Otro dato que evidencia la severidad es la saturación de oxígeno, cuya media al ingreso fue de $95,2\% \pm 3,5\%$ (Tablas 10, 15, 16 y 17).

Durante el ingreso se realizó el aspirado nasofaríngeo en el 90,3% de los casos, siendo este positivo en el 43,8% para VRS. Precisaron ventilación no invasiva un 6,3% y ventilación invasiva un 6,2% (Tabla 18 y 19).

COMPARATIVA DE VARIABLES

Las variables que demostraron diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$) entre el grupo que ingresó con bronquiolitis y el resto eran: el Test de Apgar al minuto y a los 5 minutos, los cuales eran inferiores en el grupo de la bronquiolitis; los días de ingreso neonatal y los de estancia en la UCIN, con un mayor número de días de hospitalización en los que presentaron bronquiolitis (Tabla 20). También se observó diferencia significativa en la frecuencia de patología neuromuscular, con un mayor número de esta en el grupo de los afectos de bronquiolitis. Hay que señalar que de los niños que tuvieron este diagnóstico, dos de ellos murieron en el periodo neonatal y 3 de ellos presentaron bronquiolitis. Otras dos variables que tenían unas diferencias casi significativas, estas eran el parto múltiple y el precisar ingreso en UCI (Tabla 21 y 22).

Se comparó también si existían diferencias entre el grupo al que se le administró Palivizumab y al que no. De esta manera se observó que existían

diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional, siendo menor en los que recibieron la profilaxis. El peso al nacimiento también se evidenció que era menor en los que se había administrado Palivizumab. Se pautó esta medida con mayor frecuencia en los que habían precisado ingresos más largos tanto en la Unidad de Neonatología como en la UCIN (Tabla 23). Entre las variables cualitativas, la presencia de un hermano menor de 5 años o la de un hermano de entre 5 y 14 años, la cardiopatía sin significación hemodinámica y la administración de cafeína durante el ingreso neonatal eran más frecuentes entre los que recibieron la profilaxis (Tabla 24).

DISCUSIÓN

La bronquiolitis es una de las causas más frecuentes de ingreso en las primeras épocas de la vida, siendo incluso la primera causa de hospitalización en niños menores de un año. En el 60-80% de los casos su etiología es una infección por VRS, uno de los virus que más morbimortalidad causa en el niño menor de dos años. Por ello, tanto la bronquiolitis como el VRS, son actualmente objeto de numerosos trabajos de investigación. Sin embargo hasta el momento el esfuerzo realizado no ha conseguido encontrar un tratamiento etiológico para el virus, por lo que la investigación se ha derivado a la profilaxis de este.

La profilaxis del VRS ha pasado por diferentes etapas hasta llegar al momento actual con el uso del Palivizumab, el cual se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa contra una de las proteínas del virus (ver Sección 1 para más detalles). Pese a que diferentes estudios ^(6, 20, 21, 23) han demostrado su eficacia referida a la disminución de hospitalización por VRS, su elevado coste hace que su administración no haya sido adoptada universalmente.

Debido a esto, se han intentado definir grupos de población con una mayor tasa de incidencia y una mayor severidad de la infección, para maximizar la eficiencia de la profilaxis. Dentro de estos grupos, uno de los que genera más controversias es el que se refiere a los prematuros moderados y tardíos. Sobre estos se basó el Estudio Impact ⁽²¹⁾ en el que se observó que gracias al Palivizumab existía una disminución de la hospitalización por bronquiolitis del 55%. Otros estudios ^(14, 26, 29, 30) han determinado ciertos factores (inmunológicos, anatómicos y del desarrollo) que hacen a este grupo más vulnerable frente al VRS. Sin embargo se siguen planteando dudas sobre que protocolo seguir en este tipo de población, e incluso en algunas guías clínicas ⁽¹¹⁾ sólo se plantea la profilaxis de esta población si presentan otros factores de riesgo añadidos.

La bibliografía existente nos lleva a plantearnos, principalmente, las siguientes siete preguntas:

1. ¿Cuáles son las características que hacen al prematuro moderado y tardío más vulnerable a la infección?
2. ¿Qué factores de riesgo pueden acompañar a la prematuridad que determinen una mayor probabilidad de sufrir bronquiolitis?
3. ¿Cuáles de estos factores se pueden usar como predictores a la hora de presentar en el futuro bronquiolitis y cuales predicen un curso más grave de la misma?
4. ¿Qué medidas podrían evitar el desarrollo de bronquiolitis en esta población? ¿Puede ser la administración de Palivizumab de manera profiláctica una de ellas?
5. ¿Es el Palivizumab eficaz y coste efectivo en este tipo de población o ésta precisa tener otros factores de riesgo añadidos para que administrarle profilaxis sea rentable?
6. ¿Qué características presentan los prematuros que se benefician en el momento actual de la profilaxis? ¿Presentan algún beneficio?
7. ¿Debemos seguir actuando como hasta el momento o deberíamos cambiar las pautas de actuación establecidas respecto a esta patología y población determinada?

Las preguntas planteadas podrían ser muchas más y a algunas de ellas ya se ha intentado dar respuesta en diferentes estudios. La motivación de nuestro trabajo es igualmente tratar de responder a algunas de las preguntas formuladas en la población de niños residentes en Zaragoza (España).

Como se describe en el Capítulo 4, el trabajo realizado se basó en una muestra de 359 recién nacidos prematuros de entre 32+0 SEG y 36+6 SEG, nacidos entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2010, los cuales precisaron ingreso en la Unidad de Neonatología o en la UCIN del HUMS. Sobre esta muestra se observó cuáles precisaron ingreso entre el 1 de enero de 2009 y el 30 de junio de 2012 en el mismo hospital por presentar un episodio de bronquiolitis.

De las variables estudiadas referentes al ingreso neonatal se observa como el mayor porcentaje de hospitalización se produjo en los prematuros de 34 SEG. Este dato era esperable debido a que aunque con el aumento de la edad gestacional aumenta el número de nacimientos, el número de patologías que precisan ingreso disminuye. Otra dato importante en esta muestra es el elevado porcentaje de partos múltiples que existe, lo cual se ha demostrado que es una causa del aumento de partos pretérmino ⁽²⁷⁾.

El análisis de las variables relacionadas con el ingreso por bronquiolitis concuerda en muchos casos con los datos reportados por la bibliografía existente. Se observa que en nuestra muestra de prematuros un 9,1% precisaron ingreso por bronquiolitis, de los cuales un 12,5% ingresaron en UCI y otro 12,5% necesitaron algún tipo de ventilación. Estos datos son similares a estudios previos, en los que el porcentaje de prematuros que ingresan por bronquiolitis se sitúa en torno al 8,6% ⁽⁵⁾, de los cuales, según el estudio IRIS ⁽²³⁾, el 20,5% de los ingresos precisan hospitalización en UCI y un 7,6% necesitan ventilación mecánica.

En nuestra muestra, un 43,8% de los aspirados nasofaríngeos fueron positivos a VRS, dato que ya se recogía en estudios como el de Bonillo et al. ⁽⁵⁾ en el que se cifra en un 40% la positividad a VRS en los ingresos por bronquiolitis. Un 68% de estos ingresos se produjeron en niños menores de 3 meses. Esto concuerda con lo observado en otras muestras ^(1, 3), en las que el 80% de los ingresos se produce en menores de 6 meses, con un pico entre los 2 y 3 meses. Además, la mayoría de los casos se produjeron entre los meses de Noviembre y Marzo, con un pico importante en Diciembre y en menor medida Enero, lo que corresponde con la epidemiología del VRS, que es el causante según la positividad de los aspirados nasofaríngeos del 43,8% de los casos ⁽¹⁰⁾.

Los resultados muestran una correlación estadísticamente significativa de la bronquiolitis ($p<0,05$) con los datos del Test de Apgar al minuto y a los cinco minutos, los días de ingreso neonatal, los días de ingreso en UCI y con presentar una enfermedad neuromuscular. Las dos primeras determinan el estado del recién nacido en el periodo perinatal inmediato, por tanto es lógico

pensar que existe una relación entre el estado del recién nacido respecto a su posterior vulnerabilidad. Pezzoti et al. ⁽²⁾ llegaron a idénticas conclusiones en un estudio realizado sobre población italiana.

Los días de ingreso, tanto en la Unidad de Neonatología como en la UCIN, se relacionan de forma evidente con una mayor patología en el periodo neonatal, y por tanto con una mayor predisposición a padecer otro tipo de enfermedades en el futuro. Además, de entre los niños que precisaron ingreso en UCIN muchos de ellos precisaron ventilación mecánica, y aunque no se ha encontrado una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) en nuestro trabajo, estudios previos lo han relacionado como factor de riesgo para presentar bronquiolitis en el futuro ^(1, 5, 7).

Por último, también se ha encontrado que padecer una patología neuromuscular es un factor de riesgo para padecer bronquiolitis en el futuro ($p<0,05$). La muestra de esta patología fue muy pequeña con sólo 7 casos descritos, de los cuales 2 resultaron exitus, sin embargo de los 5 restantes 3 de ellos presentaron bronquiolitis. Esta patología también crea unas condiciones basales en el prematuro e incluso en el recién nacido a término que favorecen la infección por VRS en el futuro ^(1, 5, 7, 11).

Dos variables presentaron resultados cercanos a la significación: precisar ingreso en UCIN y el parto múltiple. La primera de ellas se explica en que se asocia a una mayor gravedad del recién nacido durante el periodo neonatal y, que además se asocia con el número de días de ingreso en UCIN (que sí que presenta correlación significativa con padecer bronquiolitis). Por otro lado, aunque no se ha encontrado evidencia en la literatura de que resulte un factor de riesgo, el parto múltiple presenta también resultados cercanos a la significatividad. Una de las posibles razones de una correlación tan alta se puede encontrar en que tener hermanos en edad escolar o con antecedentes de sibilancias determina una mayor vulnerabilidad ^(7, 11). Sin embargo, un análisis más exhaustivo de esta variable sería necesario para establecer conclusiones.

No se han encontrado efectos estadísticamente significativos entre padecer bronquiolitis y el resto de variables estudiadas, lo cual en algunos

casos contrasta con la bibliografía revisada. Por ejemplo, la ventilación no invasiva o invasiva, el tener un hermano en edad escolar, el ser fumador pasivo, el menor peso de recién nacido, el sexo masculino y el presentar una cardiopatía hemodinámicamente significativa se han mostrado como factores de riesgo a la hora de padecer bronquiolitis en el futuro según la bibliografía revisada ^(1, 2, 5, 7), sin embargo en nuestra muestra no han alcanzado valores significativos. Una posible explicación para algunas de estas variables es la pequeña muestra observada, como el caso de las cardiopatías hemodinámicamente significativas. Para otras variables, la causa puede ser el desconocimiento de los datos en una parte significativa de la muestra, como puede ser los fumadores pasivos, ya que sólo se recogió el dato materno y además éste era desconocido en el 35,1% de las muestras.

Al realizar la comparativa con la variable etiquetada como administración de Palivizumab se observaron resultados estadísticamente significativos con la edad gestacional, el peso al nacimiento, los días de ingreso, los días de estancia en UCIN, el tener un hermano menor de 5 años o entre 5 y 14 años, la cardiopatía sin significación hemodinámica y la administración de cafeína durante el periodo neonatal. Los resultados que se obtuvieron eran congruentes con la bibliografía revisada y con las guías de práctica clínica actuales.

Se ha observado que son factores de riesgo para padecer bronquiolitis el tener una menor edad gestacional, tener un menor peso al nacimiento ^(2, 7), tener un hermano en edad escolar ⁽¹¹⁾ y los días de ingreso tanto en la Unidad de Neonatología como en la UCIN (según nuestros datos). Esta es la causa por la que es lógico pensar que se administrara profilaxis en estos casos, aunque en algunos de ellos las guías como la de la AAP no lo considerarían una indicación ⁽¹¹⁾.

En cuanto a la cardiopatía sin significación hemodinámica y a la administración de cafeína, no se ha encontrado ningún estudio en el que se presentaran como factor de riesgo y por tanto como indicación de profilaxis. El dato de la cardiopatía sin significación hemodinámica puede ser debido a haber seleccionado en este grupo las denominadas cardiopatías inocentes, hecho

que hace que este subgrupo de la muestra sea más grande y pueda englobar a niños que presenten otros factores de riesgo y por tanto otra indicación para la profilaxis. Mientras que el haber administrado cafeína en el periodo neonatal se asocie a una mayor tasa de profilaxis, se puede deber a que este es el tratamiento de la apnea y una de las etiologías de esta es la presencia de patología infecciosa.

Otras dos variables que obtuvieron resultados cercanos a la significación estadística fueron la cardiopatía hemodinámicamente significativa ($p 0,051$) y la patología neuromuscular ($p 0,053$), las cuales son dos factores de riesgo que se han postulado como causa para realizar profilaxis ⁽¹¹⁾.

Respecto a las variables que no han presentado datos estadísticamente significativos llama la atención la presencia de necesitar algún tipo de ventilación y el ser fumador pasivo, ya que los dos han demostrado ser factores de riesgo a la hora de padecer bronquiolitis ^(1, 5, 7).

Limitaciones del estudio

El trabajo realizado es un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y analítico, lo cual hace que se presenten en él una serie de inconvenientes: no tener control sobre los factores confusiónales, mayor dificultad y mayor posibilidad de introducción de sesgos en la recogida de datos al ser una muestra del pasado y mayor dificultad para reproducirlo de nuevo.

Sobre la muestra de prematuros la selección se llevo a cabo con el programa informático Neosoft y posteriormente se revisaron las historias clínicas de cada uno de los pacientes. Sin embargo existieron algunas historias, que debido a que el paciente había sido exitus, no se pudieron recoger los datos de manera directa de ellas, sino que estos se basaron en los informes de alta. Otra limitación es la pequeña muestra escogida, ya que posiblemente si esta hubiera sido más amplia algunas variables hubieran presentado una mayor significación estadística. El hecho de que en muchas historias faltaran algunos datos ha producido que algunas variables también hayan perdido significación, este es el caso de la variable correspondiente a si la madre tenía hábito tabáquico.

Acerca de la muestra del ingreso por bronquiolitis, ésta en un primer momento se seleccionó con el código correspondiente a la bronquiolitis aguda del DSM-IV, sin embargo posteriormente durante la revisión de historias se añadieron los episodios de bronquiolitis que no habían sido codificados como tal. Como inconveniente también se presenta que solo se han revisado los ingresos por bronquiolitis en el HUMS, mientras que algunos niños del ingreso neonatal procedían de otros hospitales, esto hace que algunas de las hospitalizaciones por bronquiolitis no se hayan recogido si se han producido en otro hospital. En la revisión de historias clínicas también se pudo observar que algunos de los prematuros sin haber precisado ingreso por bronquiolitis, si presentaban clínica de sibilancias recurrentes que eran controladas por Neumología, dato que podría ser recogido y estudiado en trabajos futuros.

Por último como limitación importante se encuentra que los prematuros que nacieron en Diciembre de 2010 al terminar la recogida de datos solo tenían un año y medio. Teniendo en cuenta que la bronquiolitis se define en los primeros dos años de vida, a estos niños les faltaba medio año para cumplirlo. Sin embargo algunos estudios definen la bronquiolitis en el primer año de vida por su mayor incidencia que se hace mínima a los 18 meses. Además cuando se terminaron de recoger los datos, ya se había pasado la época del VRS.

Estudios futuros

A la hora de realizar un trabajo futuro sería importante escoger un estudio de tipo ensayo clínico, el cual tiene un mayor grado de evidencia. En este se debería seleccionar una muestra más amplia, que agrupara a diferentes hospitales de una misma zona para poder seguir de manera adecuada los ingresos por bronquiolitis. En cuanto a las variables algunas de ellas serían las mismas que se han utilizado para este trabajo, sin embargo se podrían añadir datos respecto a la atención ambulatoria que evidenciaran los episodios de bronquiolitis más leves y los efectos a largo plazo como pueden ser las sibilancias recurrentes.

CONCLUSIONES

Respecto a la bronquiolitis de los prematuros nacidos entre las semanas 32 y 36 de EG y que precisaron ingreso hospitalario cabe señalar:

1. La mayoría se producen antes de los 3 meses de edad y en menos de la mitad de los casos se detecta el VRS.
2. El ingreso ocurrió en el 9,1% de la muestra inicialmente considerada, precisando un 12,5% de ellos estancia en UCI.
3. En la muestra analizada, las variables que se han relacionado con mayor una probabilidad de padecer bronquiolitis que requiera ingreso hospitalario han sido: presentar un Test de Apgar al minuto y a los cinco minutos bajo, mayor número de días de ingreso en la Unidad de Neonatología o en la UCIN y presentar patología neuromuscular.
4. Según los datos recogidos en este trabajo, la profilaxis con Palivizumab no se ha asociado con una reducción de hospitalización por bronquiolitis en el grupo estudiado.
5. En la muestra analizada, las características del prematuro moderado y tardío que se asocian a una mayor administración de profilaxis frente al VRS han sido: menor edad gestacional, menor peso al nacimiento, tener un hermano en edad escolar, padecer alguna cardiopatía o haber recibido tratamiento con cafeína en el periodo neonatal.
6. La mayoría de los datos encontrados en nuestra muestra son congruentes con la revisión bibliográfica realizada, por lo que se podría deducir que los resultados obtenidos en estos son válidos para nuestra población.
7. Es necesario realizar estudios futuros con un mayor grado de evidencia y con una muestra más amplia para determinar la eficacia que presenta el Palivizumab en nuestra población y para observar si existen otras variables que se asocian a la prematuridad moderada y tardía que predisponen a padecer bronquiolitis en el futuro.

TABLAS Y GRÁFICOS

Descriptiva de la muestra del ingreso neonatal

Tabla 1.- Relación de nacimientos según semanas de edad gestacional.

	2009	2010	Total
Total nacimientos	4752	4620	9372(100%)
32 SEG	28	31	0,62% (59)
33 SEG	51	53	1,1% (104)
34 SEG	85	91	1,87 % (176)
35 SEG	81	90	1,82% (171)
36 SEG	199	170	3,93% (369)
Total 32-36 SEG	444	435	9,38% (879)

Tabla 2.- Relación de ingresos según semanas de edad gestacional.

Semanas de edad gestacional	Número de ingresos
32 SEG	14,8% (53)
33 SEG	23,1% (83)
34 SEG	26,7% (96)
35 SEG	20,9% (75)
36 SEG	14,5% (52)

Tabla 3.- Variables cualitativas de la muestra de ingreso neonatal (variables maternas, familiares y perinatales)

	% (n)
Variables maternas o familiares	
Madre fumadora	
Sí	13,6% (49)
No	51,3% (184)
Desconocido	35,1 (126)
Hermanos < 5 años	
Sí	25,5% (86)
No	74,5% (251)
Hermanos 5 a 14 años	
Sí	10,14% (34)
Variables perinatales	
Parto múltiple	
Sí	39,0% (140)
No	61,0% (219)

Tabla 4.- Variables cuantitativas de la muestra de ingreso neonatal.

	Media	Std. Dev.	Mediana	[min, max]
SEG	33,97	1,27	34	[4, 32]
Peso (g) RN	2026	420	2000	[650, 4100]
Apgar 1 minuto	7,9	1,7	9,0	[2, 10]
Apgar 5 minutos	9,3	0,9	10,0	[5, 10]
Días de ingreso	16,92	13,81	15,00	[2, 116]
Días en UCI	4,42	7,82	0,00	[0, 65]

Gráfico 5.-Descripción del Test de Apgar en el primer minuto y a los 5 minutos.

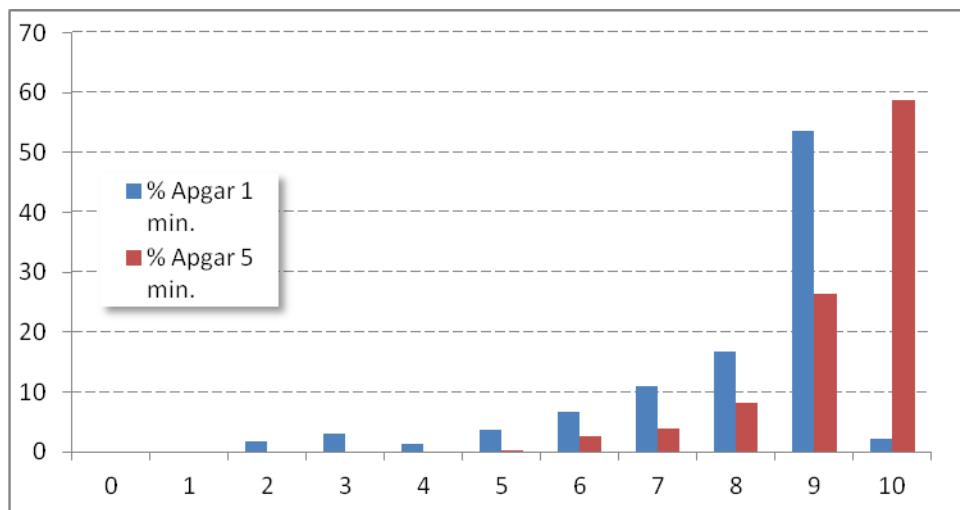


Gráfico 6.- Peso de recién nacido.

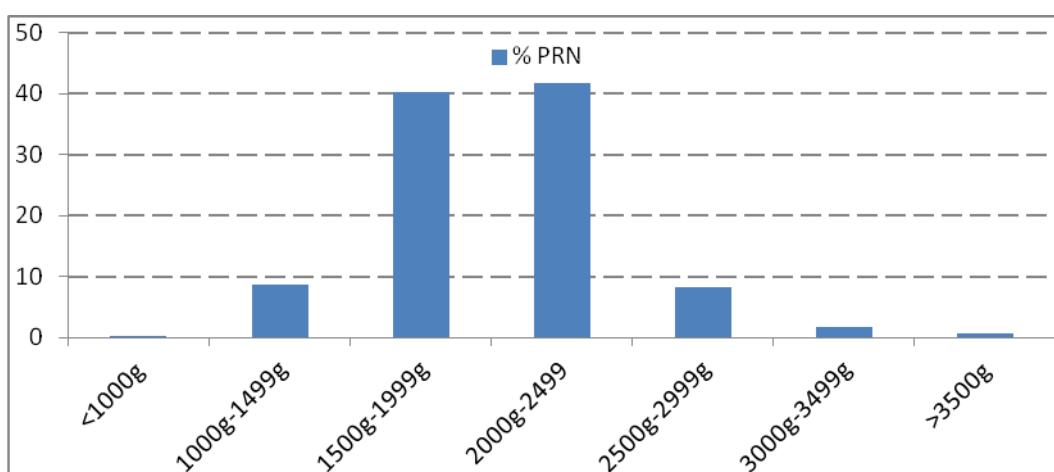
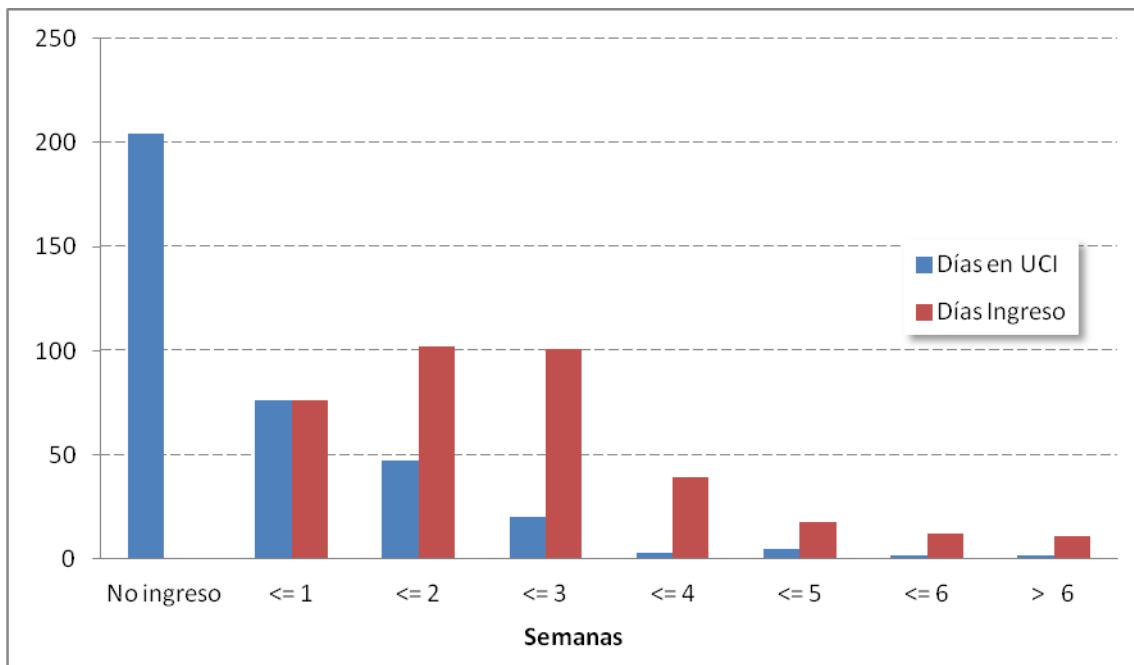


Tabla 7.-Variables cualitativas de la muestra de ingreso neonatal (variables del neonato y del ingreso)

Variables del neonato	% (n)
Sexo	
Varón	57,1% (205)
Mujer	42,9% (154)
Cardiopatía	
Sí	25,4% (91)
No	74,6% (267)
Cardiopatía hemodinámicamente significativa	
Sí	1,7% (6)
No	98,3% (353)
Patología neuromuscular	
Sí	2% (7)
No	98% (348)
<hr/>	
Variables del ingreso	
Ventilación	
Ventilación no invasiva	23,7% (84)
Ventilación invasiva	18,0% (64)
No ha precisado	58,4% (207)
Precisó surfactante	
Sí	10,1% (36)
No	89,9% (322)
Precisó cafeína	
Sí	17,1% (59)
No	82,9% (287)
Precisó antibiótico	
Sí	51,1% (182)
No	48,9% (174)
Profilaxis de Palivizumab	
Sí	15,6% (56)
No	84,8% (302)
Episodio de bronquiolitis	
Sí	9,1% (32)
No	90,9% (322)
Precisó ingreso en UCI	
Sí	43,0% (154)
No	57,0% (204)
Exitus	
Sí	1,4% (5)
No	98,6% (354)

Gráfico 8.- Descripción de la hospitalización neonatal, días de ingreso y de estancia en UCIN.



Descriptiva de la muestra del ingreso por bronquiolitis.

Tabla 9.- Variables cuantitativas de la muestra del ingreso por bronquiolitis.

	Media	Des. Tipica	Mediana	Rango
Edad de ingreso	4,84	5,75	2	(0-22)
Score de bronquiolitis	6,83	3,52	7	(0-15)
Gasometría	52,58	10,82	53,0	(33-81)
Saturación O2	95,23	3,58	97,0	(85-100)
Días de ingreso	4,35	5,27	3,0	(1-24)
Días en UCI	1,44	4,95	0,0	(0-20)

Tabla 10.- Meses al ingreso por bronquiolitis

Meses al ingreso	% (n)
0-3 meses	68,8% (22)
3-7 meses	12,5% (4)
7-14 meses	6,2% (2)
14-17 meses	9,4% (3)
17-22 meses	3,1% (1)

Gráfico 11.- Descriptiva de los meses de ingreso por bronquiolitis.

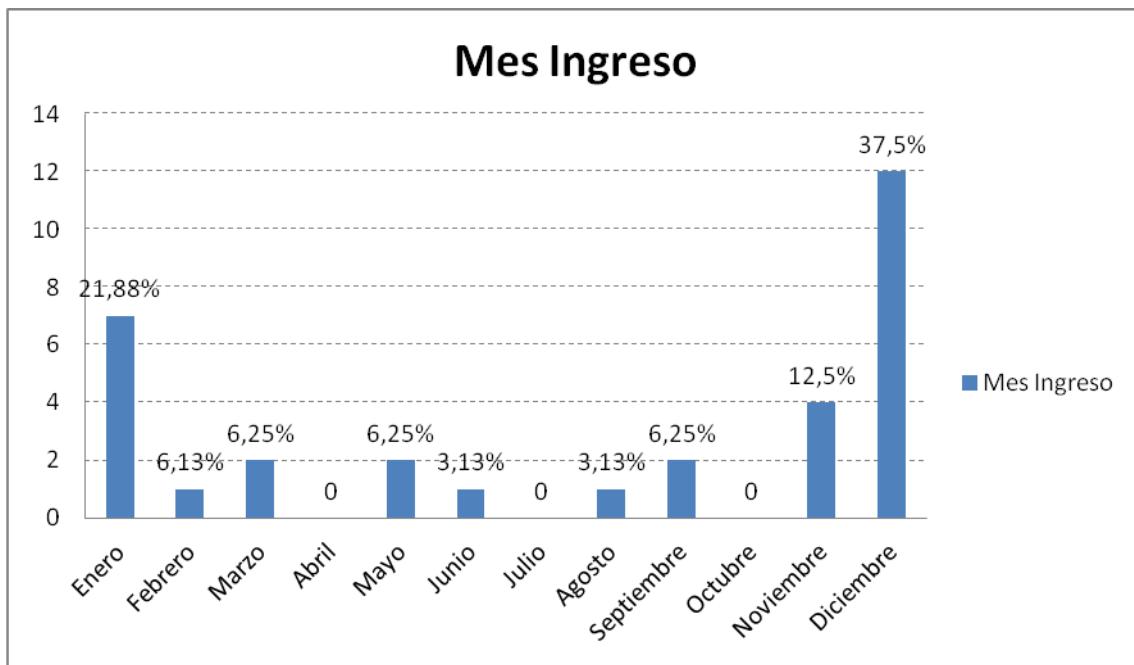


Tabla 12.- Días de ingreso por bronquiolitis.

Días de ingreso	% (n)
< de 7 días	93,5% (29)
> de 7 días	6,5% (2)

Tabla 13.- Preciso ingreso en UCI.

Ingreso en UCI	%(n)
Preciso ingreso	12,5%(4)
No preciso ingreso	87,5%(28)

Tabla 14.- Días de ingreso en UCI.

Días de ingreso en UCI	%(n)
< de 1 semana	93,8%(30)
>de 1 semana	6,2%(2)

Tabla 15.- Score al ingreso

Score bronquiolitis	%(n)
<6: Leve	41,4%(12)
6-10: Moderada	44,8%(13)
>10: Grave	13,8%(4)

Tabla 16.- Gasometría capilar al ingreso.

Gasometría capilar	%(n)
pCO2 < 45 mmHg	29,4% (5)
pCO2 >45 mmHg	70,6% (13)

Tabla 17.- Saturación de oxígeno al ingreso.

Saturación de oxígeno	%(n)
>95%	70 %
91-94%	16,7 %
<90%	13,3%

Tabla 18.- Aspirado nasofaríngeo.

Aspirado nasofaríngeo	% (n)
Virus respiratorio Sincitial	43.8% (14)
VRS+ M.Catarrhalis+S.pneumoniae	3.1% (1)
Virus gripe B	3.1% (1)
Metapneumovirus	3.1% (1)
Negativo	37.5% (12)
No realizado	9.7% (3)

Tabla 19.- Tipo de ventilación.

Tipo de ventilación	% (n)
No preciso	87.5% (28)
Ventilación no invasiva	6.3% (2)
Ventilación invasiva	6.2% (2)

Comparativa de variables.

Tabla 20.- Comparación de la variable episodio de bronquiolitis con las variables cuantitativas del ingreso perinatal.

	No bronquiolitis	Bronquiolitis	p
	Media (DE)	Media (DE)	
SEG	33,96(1,27)	34,19(1,20)	0,326
Peso (g) RN	2030(421)	1969(405)	0,434
Apgar 1 minuto	7,9(1,6)	7,2(2,2)	0,017
Apgar 5 minutos	9,4(0,9)	8,7(1,3)	0,001
Días de ingreso	16,36(13,24)	23,34(18,12)	0,006
Días en UCI	4,05(7,10)	8,25(12,95)	0,004

Tabla 21.- Comparación de la variable episodio de bronquiolitis con las variables cualitativas del ingreso neonatal (variables maternas, familiares, perinatales y del neonato).

	No bronquiolitis %(n)	Bronquiolitis %(n)	p
Variables maternas o familiares			
Madre fumadora			0,118
Sí	12,1%(39)	25%(8)	
No	51,7%(166)	46,9%(15)	
Desconocido	36,1%(116)	28,1%(9)	
Hermanos < 5 años			0,371
Sí	24,7%(75)	32,1%(9)	
No	75,3%(229)	67,9%(19)	
Hermanos 5 a 14 años			1
Sí	10,3%(31)	10,7%(3)	
No	89,7%(271)	89,3%(25)	
Variables perinatales			
Parto múltiple			0,056
Sí	40,5%(130)	21,9%(7)	
No	59,5%(191)	78,1%(25)	
Variables del neonato			
Sexo			0,578
Varón	56,7%(182)	62,5%(20)	
Mujer	43,3%(139)	37,5%(12)	
Cardiopatía			0,207
Sí	24,3%(78)	34,4%(11)	
No	75,7%(243)	65,6%(21)	
Cardiopatía hemodinámicamente significativa			0,095
Sí	1,2%(4)	6,2%(2)	
No	98,8%(317)	93,8%(30)	
Patología neuromuscular			0,019
Sí	1,2%(4)	9,4%(3)	
No	98,8%(316)	90,6%(29)	

Tabla 22.- Comparación de la variable episodio de bronquiolitis con las variables cualitativas del ingreso neonatal (variables del ingreso).

	No bronquiolitis	Bronquiolitis	p
	% (n)	% (n)	
Variables del ingreso			
Ventilación			0,471
Ventilación no invasiva	22,9%(73)	26,7%(8)	
Ventilación invasiva	16,6%(53)	30%(9)	
No ha precisado	60,4%(193)	43,3%(13)	
Precisó surfactante			0,216
Sí	9,1%(29)	15,6%(5)	
No	90,9%(291)	84,4%(27)	
Precisó cafeína			0,612
Sí	16,6%(52)	20%(6)	
No	83,4%(262)	80%(24)	
Precisó antibiótico			0,260
Sí	49,7%(159)	61,3%(19)	
No	50,3%(161)	38,7%(12)	
Profilaxis de Palivizumab			0,606
Sí	15%(48)	18,8%(6)	
No	85%(272)	81,2%(26)	
Precisó ingreso en UCI			0,059
Sí	40,6%(130)	59,4%(19)	
No	59,4%(190)	40,6%(13)	

Tabla 23.- Comparación de la variable administración de palivizumab con las variables cuantitativas del ingreso neonatal

	No palivizumab	Palivizumab	p
	Media(DE)	Media (DE)	
SEG	34,16(1,25)	33(0,87)	0.000
Peso (g) RN	2052(421)	1887(39)	0.007
Apgar 1 minuto	7,9(1,6)	7,5(1,9)	0.116
Apgar 5 minutos	9,3(0,9)	9,2(1,0)	0.613
Días de ingreso	15,79(12,48)	23,13(18,48)	0.000
Días en UCI	3,94(6,95)	6,88(11,23)	0.010

Tabla 24.- Comparación de la variable administración de palivizumab con las variables cualitativas del ingreso neonatal.

	No palivizumab %(n)	Palivizumab %(n)	p
Variables maternas o familiares			
Hermanos < 5 años			
Sí	19,7%(56)	56,6%(30)	0,000
No	80,3%(228)	43,4%(23)	
Hermanos 5 a 14 años			
Sí	7,4%(21)	24,5%(13)	0,001
No	92,6%(261)	75,5%(40)	
Variables del neonato			
Cardiopatía			
Sí	27,9%(84)	10,7%(6)	0,007
No	72,1%(217)	89,3%(50)	
Cardiopatía hemodinámicamente significativa			
Sí	1%(3)	5,4%(3)	0,051
No	99%(299)	94,6%(53)	
Patología neuromuscular			
Sí	1%(3)	5,4%(3)	0,053
No	99%(295)	94,6%(53)	
Variables del ingreso			
Precisó cafeína			
Sí	14,6%(43)	30,8%(16)	0,006
No	85,4%(251)	69,2%(36)	

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Guerrero Fernandez J, Ruiz Dominguez JA, Menéndez Suso JJ, Barrios Tascón A. Manual diagnóstico y terapéutico en pediatría. 5º ed. Madrid: Publimed; 2005.
- 2.-Pezzotti P, Mantovani J, Benincori N, Mucchino E, Di Lallo D. Incidence and risk factors of hospitalization for bronchiolitis in preterm children: a retrospective longitudinal study in Italy. *BMC Pediatr.* 2009; 9: 56.
- 3.- Octavio R, Mejias A. Review of palivizumab in the prophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) in high-risk infants. *Biologics.* 2008; 2(3): 433-439.
- 4.- Gonzalez de Dios J, Ocho Sangrador C, et al. Conferencia de consensosobre bronquiolitis aguda (V): prevención de la bronquiolitis aguda. Revisión de la evidencia científica. *An Pediatr.* 2010; 72(59): 353e1-353e26.
- 5.- Bonillo Perales A, Diez-Delgado J, Ortega Montes A, Infante Marquez P, Jimenez Liria MR, Batles Garrido, et al. Antecedentes perinatales y hospitalización por bronquiolitis. Comparación con el Impact-RSV Study Group. *An Esp Pediatr* 2000;53: 527-532.
- 6.- Lapeña Lopez S, Robles Garcia MB, Martínez Badas JP, Castañon Fernandez L, Mallo Castaño J, Herrero Mendoza B. Impacto potencial y análisis coste eficacia de la profilaxia con palivizumab, en la prevención de bronquiolitis, en prematuros menores de 33 semanas de gestación. *An Pediatr.* 2003; 59(4): 328-33.
- 7.-Manzoni P, Paes B, Resch B, Mejias A, Ramilo O, Carbonell-Estrany X et al. High risk for RSV bronchiolitis in late preterms and selected infants affected by rare disorders: a dilemma of specific prevention. *Early Hum Dev.* 2012; 88 (Suppl 2):34-41.
- 8.- Fitzgerald DA. Preventing RSV bronchiolitis in vulnerable infants: The role of palivizumab. *Paediatr Respir Rev.* 2009;10(3):143-147.

- 9.- Harkensee C, Brodie M, Embleton N, McKean M. Passive immunisation of preterm infants with palivizumab against RSV infection. *J Infect*. 2006; 52(1):2-8.
- 10.- Resch B, Kurath S, Manzoni P. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in preterm infants. *Open Microbiol J*.2011;5:135-43.
- 11.- Subcommittee on diagnosis and management of bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. Último acceso: 14/08/2012. Online: <http://pediatrics.aappublications.org/content/118/4/1774.full>.
- 12.- Paes BA, Mitchell I, Banerji A, Lanctot K, Langley JM. A decade of respiratory syncytial virus epidemiology and prophylaxis: Translating evidence into everyday clinical practice. *Can Respir*. 2011; 18(2): 10-18.
- 13.- Bronchiolitis Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Evidence-based care guideline for management of bronchiolitis in infants 1 year of age or less with a first time episode. Online: <http://www.cincinnatichildrens.org/assets/0/78/1067/2709/2777/2793/9199/edf8f194-1a56-48f7-8419-7c5e0a168b5d.pdf>. Último acceso: 13/08/2012.
- 14.- Assefa D, Amin N, Dozor A, Parton L. Attenuated interleukin 8/ leukocyte immunoresponse in preterm infants compared with term infants hospitalized with respiratory syncytial virus bronchiolitis : a pilot study. *Hum Immunol*.2011;72(9):708-11.
- 15.- Sampalis JS. Morbidity and mortality after RSV associated hospitalizations among premature Canadian infants. *J Pediatr*.2003 Nov;143(5 Suppl):S150-6.
- 16.- Bala P, Ryan CA, Murphy BP. Hospital admissions for bronchiolitis in preterm infants in absence of respiratory syncytial virus prophylaxis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2005; 90:92-94.
- 17.- Thorburn K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child*. 2009; 94:99-103.

- 18.- Johnson S, oliver C, Prince GA et al. Development of a humanized monoclonal antibody(MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* 1997; 176: 1215-1224.
- 19.- Simoes EA, Groothius JR, Carbonell-Estrany X. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr.* 2007;151: 34-42.
- 20.-Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazz FM, Carlin DA, Top Jr FH et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Peidatr.* 2003; 143: 532-40.
- 21.- 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: 531-7.
- 22.- Manzoni P, Sala U, Gomirato G, Coscia A, Fabris C.Optimal timing and dosing intervals of palivizumab in premature neonates: still some work to do. *Pediatrics.* 2005;115:1439-1440
- 23.- Figueras Aloy J, Carbonell –Estrany X, Quero Jimenez 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.
- 24.- Frogel M, Nerwen C, Boron M, Cohen A, Van Veldhusien P,Harrington M et al. Improved outcomes with home-based administration of palivizumab. *Pediatr Infect Dis J.*2008;27(10):870-3.
- 25.-Willson DF, Landigan CP, Horn SD, Smout RJ. Complications in infants hospitalized for bronchiolitis or respiratory syncytial virus pneumonia. *J Pediatr.* 2003; 143(Suppl): 142-9.
- 26.- McNamara PS, Ritson P, Selby A, Hart CA, Smyth RL. Bronchoalveolar lavage cellularity in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Arch Dis Child.*2003;88(10):922-6.

- 27.- Berard A, Le Tiec M, De Vera MA. Study of the costs and morbidities of late preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012.
- 28.-Wang EE, Law BJ, Stephens D. 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.
- 29.-Wang SZ, Forsyth KD. The interaction of neutrophils with respiratory epithelial cells in viral infection. *Respirology* 2000;5:1-10.
- 30.-McNamara PS, Flanagan BF, Selby AM, Hart CA, Smyth RL. Pro and anti inflammatory responses in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur Respir J.* 2004;23(1):106-12.
- 31.-Meyerholz DK, Grubor B, Fach SJ, Sacco RE, Lehmkuhl HD, Gallup JM et al. Reduced clearance of respiratory syncytial virus infection in a preterm lamb model. *Microbes Infect.* 2004; 6(14): 1312-1319.
- 32.- Siezen C, Bont L, Hodemaekers HM, Ermers MJ, Doornbos G, Vant Slot R et al. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis in preterm children is associated with airway remodeling genes and innate immune genes. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(4):333-5.