

Epidemiología y datos clínicos de la infección por el virus respiratorio sincitial en niños mayores de 2 años hospitalizados. Estudio multicéntrico nacional (FIVE)

C. Calvo¹, D. Moreno-Pérez²; Grupo de Estudio FIVE*

¹Hospital Universitario «Severo Ochoa». Leganés (Madrid). ²Hospital Regional Universitario de Málaga

***Grupo de Estudio FIVE:** S. Alfayate Miguélez (Hospital Virgen Arrixaca, Murcia), C. Álvarez Álvarez (Hospital Marqués de Valdecilla, Santander), F. Álvez González (Hospital de Santiago de Compostela), J. Aristegui Fernández (Hospital Universitario de Basurto, Bilbao), F. Baquero Artigao (Hospital Infantil La Paz, Madrid), E. Bernaola Iturbe (Hospital Virgen del Camino, Pamplona), S. Bueno Pardo (Hospital Central de Asturias, Oviedo), M.J. Cabero Pérez (Hospital Marqués de Valdecilla, Santander), G. Cabrera Roca (Hospital Materno de las Palmas), I.M. Ceballos Rodríguez (Hospital Materno-Infantil de Badajoz), S. Cerdán Oncala (Hospital de Albacete), L.M. Círia Calavia (Hospital Miguel Servet, Zaragoza), J.A. Couceiro Gianzo (Hospital de Pontevedra), J.M. de Cea (Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid), F. de Juan Martín (Hospital Miguel Servet, Zaragoza), M. Delgado Cardoso (Hospital de Badajoz), G.M. Escudero Bueno (Hospital de Salamanca), M. Fernández de Sevilla (Hospital San Joan de Déu, Barcelona), L. Fernández Silveira (Hospital 12 de Octubre, Madrid), M. García Barreiro (Hospital de Pontevedra), M.J. García de Miguel (Hospital Infantil La Paz, Madrid), M.L. García-García (Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid), F. Giménez Sánchez (Hospital Torrecárdenas, Almería), A. Gimeno Díaz de Auri (Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid), B. González García (Hospital Río Hortega, Valladolid), M. González González (Hospital Clínico Universitario de Salamanca), M.I. González Sánchez (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), M.I. González Tomé (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid), S. Guillén Martín (Hospital de Getafe, Madrid), X. Hernández Fernández (Hospital Universitario de Basurto, Bilbao), J.F. Hurtado Díaz (Hospital de Pontevedra), M. Lillo Lillo (Hospital de Albacete), M. López Sousa (Hospital de Santiago de Compostela), S. Martínez Megías (Hospital Materno-Infantil de Las Palmas), A.I. Menasalvas Ruiz (Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia), C. Otero Reigada (Hospital La Fe, Valencia), M.J. Peláez Cantero (Hospital Regional Universitario de Málaga), B. Pérez Gorriño (Hospital Niño Jesús, Madrid), M.E. Pérez Gutiérrez (Hospital Río Hortega, Valladolid), R. Piñeiro Pérez (Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid), R. Rodríguez Fernández (Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid), P. Ruiz del Arbol Sánchez (Hospital Central de Asturias), M. Ruiz Jiménez (Hospital de Getafe, Madrid), J.M. Rumbao Aguirre (Hospital Reina Sofía, Córdoba), M. Sánchez Forte (Hospital Torrecárdenas, Almería), M.A. Tejero Hernández (Hospital Reina Sofía, Córdoba), M. Tobeña Rué (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona), M. Triviño Rodríguez (Hospital San Joan de Déu, Barcelona), A. Urda Cardona (Hospital Regional Universitario de Málaga) y N. Viguria Sánchez (Hospital Virgen del Camino, Pamplona).

Resumen

Introducción y objetivos: La infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) está bien caracterizada en lactantes. Sin embargo, pocos estudios analizan la patología por VRS en niños mayores de 2 años. El objetivo de nuestro trabajo es conocer las características de los niños mayores de 2 años hospitalizados a causa de una infección por el VRS, dentro del contexto del estudio multicéntrico FIVE.

Pacientes y métodos: Se presenta un subestudio del estudio FIVE (prospectivo, observacional, realizado en 26 hospitales pertenecientes a todas las comunidades autónomas de nuestro país, entre diciembre de 2011 y marzo de 2012), en el que se valoran únicamente los niños mayores de 2 años hospitalizados, tanto con patología de base como sin ella. El estudio FIVE recoge como casos clínicos los niños con una patología subyacente y como controles los niños sanos que fueron hospitalizados a causa de una infección por el VRS (proporción de 1:2).

Resultados: Fueron incluidos un total de 225 casos y 460 controles. De ellos, 70 niños eran mayores de 2 años (10,2%),

Abstract

Title: Epidemiology and clinical evidence of infection by respiratory syncytial virus in children over 2 of age. National multi-center study (FIVE)

Introduction and objectives: Respiratory syncytial virus (RSV) infections are well characterized in infants. However, few studies are focused in RSV disease in children over 2 of age. Our goal is to analyze the characteristics of children older than 2 hospitalized due to RSV infection in the context of the FIVE study.

Patients and methods: This is a substudy of the FIVE study (prospective, observational, and multicenter) performed in 26 hospitals in all Spanish regions, between December 2011 and March 2012. In the FIVE study, children under 5 years of age hospitalized due to RSV infection were analyzed, comparing patients with underlying conditions (clinical cases) with a group of previously healthy children (ratio 1/2). In this occasion, 2-5 year-old children were more widely analyzed.

Results: A total of 225 cases and 460 controls were included in the FIVE study. Among those, 70 children were >2 years old

Fecha de recepción: 16/02/14. Fecha de aceptación: 20/03/14.

Correspondencia: C. Calvo. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Severo Ochoa. Avda. Orellana, s/n. 28911 Leganés (Madrid). Correo electrónico: ccalvorey@ono.com

El estudio FIVE ha sido patrocinado por Abbvie, con una beca de investigación donada a la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para su realización. Este trabajo ha sido presentado en el 62 Congreso Nacional de la Asociación Española de Pediatría como comunicación oral.

que son los valorados en este estudio. La media de edad fue de 35 meses (con una desviación estándar de 9), el 58% eran varones y el 23% tenían antecedentes de prematuridad. El motivo de ingreso fue la dificultad respiratoria en el 78% de los casos. El 80% de los pacientes precisó oxigenoterapia. Ocho niños (11,6%) precisaron el ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y 1 falleció. El diagnóstico al alta más frecuente fue el episodio de sibilancias recurrentes (62%), seguido de la neumonía (30%). Los mayores de 2 años tenían una patología subyacente (n= 54; 77%) de forma más habitual que los menores (*odds ratio*= 8,74; intervalo de confianza del 95%: 4,8-15,7; $p < 0,0001$). Las patologías de base más frecuentes fueron las enfermedades respiratorias (66%), las cardiovasculares (20%) y las neurológicas (11%). Entre las patologías respiratorias, el asma presentó una mayor frecuencia (59%).

Conclusiones: Los niños mayores de 2 años que ingresan a causa de una infección por el VRS tienen un riesgo de presentar una patología de base 8,7 veces superior a los menores de esta edad. La patología de base más habitual es el asma. El diagnóstico más común es el de episodio de sibilancias recurrentes, y un porcentaje muy elevado precisa oxigenoterapia.

©2015 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Virus respiratorio sincitial, niños hospitalizados, sibilancias recurrentes

(10.2%). The mean age was 35 months (SD= 9), 58% were male and 23% had a history of prematurity. Breathlessness was the cause of hospitalization in 78% of cases. Hypoxemia (SatO₂ <92%) was present in 80%. Eight children (11.6%) were admitted to PICU and one of them died. The most common discharge diagnosis was recurrent wheezing episode (62%), followed by pneumonia in 30%. 77% of children (54) had an underlying disease (OR= 8.74; 95% CI: 4.8 to 15.7; $p < 0.0001$). The most common underlying diseases observed were respiratory (66%), cardiovascular (20%) and neurologic (11%). The most frequent respiratory disease observed was asthma (59%).

Conclusions: Children >2 years hospitalized due to RSV infection are at risk from having underlying disease 8.7 times more than the <2 years. The most common underlying pathology is asthma. The most common diagnosis is an episode of recurrent wheezing and most patients need oxygen therapy.

©2015 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Respiratory syncytial virus, hospitalized children, recurrent wheezing

Introducción

El virus respiratorio sincitial (VRS) es una de las causas más frecuentes de infección de las vías respiratorias bajas en lactantes y niños¹. La mayoría de los niños adquiere la infección por el VRS al menos una vez antes de cumplir los 2 años de edad² y el 0,5-2% requiere ingreso hospitalario³. La morbimortalidad asociada a la infección por el VRS es mayor en niños prematuros, especialmente en los que presentan una displasia broncopulmonar, así como en los niños con una enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa^{4,5}. Sin embargo, existen otras enfermedades subyacentes o preexistentes que pueden predisponer al ingreso hospitalario de los pacientes a causa de una infección por el VRS, e incluso a presentar un curso evolutivo más grave durante la hospitalización que en los niños previamente sanos⁶⁻⁹. Para conocer la importancia de la patología de base en la epidemiología de la infección por el VRS se diseñó el estudio FIVE (Factores de riesgo para el Ingreso por infección por el VRS en España).

Además de reunir estos datos, se propuso ampliar la edad de reclutamiento hasta los 5 años, con el fin de conocer mejor los aspectos clínicos y epidemiológicos de la infección por el VRS en el tramo de edad de 2-5 años, del que existen escasos datos en la literatura médica. Por ello, este grupo etario es el objetivo de este trabajo.

Pacientes y métodos

Se presenta un subestudio del estudio FIVE (prospectivo, observacional, multicéntrico de ámbito nacional, realizado en 26 hospitales pertenecientes a todas las comunidades autónomas, entre el 1 de diciembre de 2011 y el 31 de marzo de 2012), en el que se analizan los datos de los niños mayores de 2 años hospitalizados a causa de una infección por el VRS, tanto con patología de base como sin ella.

Brevemente, en el estudio FIVE, que ha sido objeto de otra publicación¹⁰, se consideraron como casos clínicos los niños con una patología subyacente (enfermedades respiratorias, cardíacas, neurológicas, metabólicas, cromosomopatías e inmunodeficiencias) con ingreso hospitalario a causa de una infección por el VRS. Estos pacientes se compararon con un grupo control en una proporción de 1:2. Es decir, por cada caso, se incluyó en el estudio a los 2 niños siguientes sin patología de base hospitalizados a causa de una infección por el VRS que seguían a cada caso, en el mismo centro.

Durante la hospitalización, un facultativo cumplimentó un cuestionario con las siguientes variables clínicas: edad, sexo, diagnóstico, antecedentes de prematuridad y enfermedades subyacentes, necesidad y duración de la oxigenoterapia evaluada mediante saturación transcutánea, fiebre (temperatura

axilar >38 °C), presencia de infiltrados o atelectasias en la radiografía de tórax, administración de antibióticos, fluidos, alimentación enteral, tiempo de hospitalización, necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica, secuelas y fallecimiento.

DetECCIÓN VIRAL

Se tomaron aspirados nasofaríngeos de los pacientes en el momento del ingreso (primeras 24 h). Las muestras fueron procesadas de forma inmediata mediante un test rápido inmunocromatográfico para el VRS (RSV Card Letitest®), con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 100%.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La estadística descriptiva se realizó mediante frecuencias absolutas y porcentajes de los datos cualitativos. Para los datos cuantitativos se emplearon la media y la desviación estándar (DE), o la mediana y los cuartiles superior e inferior. La comparación entre variables cualitativas se realizó mediante el test de χ^2 y el test exacto de Fisher, en caso de, al menos, una frecuencia esperada <5. La comparación de las variables cuantitativas se realizó mediante el análisis de varianza (ANOVA) o la prueba de la U de Mann-Whitney en su caso, y la de Kruskal-Wallis con más de dos variables independientes.

Se compararon los datos obtenidos en niños mayores y menores de 24 meses, tanto en los casos como en los controles. Para valorar la homogeneidad entre los grupos se empleó la prueba de Breslow-Day para las variables dicotómicas, y para las variables cualitativas con más de dos categorías se ajustó mediante un modelo de regresión logística. Para las variables numéricas se ajustó mediante un modelo de regresión lineal y se contrastó el término de la interacción.

Resultados

En los 26 centros participantes, durante el periodo de estudio fueron hospitalizados 1.763 niños menores de 5 años con una infección por el VRS confirmada, de los que 264 (15,9%) presentaron una patología de base. El estudio FIVE analizó un total de 685 niños, agrupados en 225 casos (niños con enfermedad de base) y 460 controles sanos.

Características epidemiológicas y clínicas de los niños mayores de 2 años con infección por el virus respiratorio sincitial

De los 685 niños incluidos en el estudio FIVE, 70 eran mayores de 2 años (10,2%). La media de edad era de 35 meses (DE= 9), 40 de ellos (58%) eran varones y 16 (23%) tenían antecedentes de prematuridad (un 6% eran grandes prematuros). Se encontraba escolarizado el 63% (n= 44), y el 44% (n= 31) tenía hermanos en edad escolar. Convivía con un fumador el 38,6% (n= 27). El motivo del ingreso fue la dificultad respiratoria en el 78% de los casos (n= 55) y la hipoxemia <92% con aire ambiental en el 63% (n= 44). Tres pacientes ingresaron directamente

TABLA 1

Diagnósticos finales de los niños mayores de 2 años hospitalizados con una infección por el virus respiratorio sincitial

Diagnóstico	Número de casos
Episodio de sibilancias recurrentes	44 (62,8%)
Neumonía	21 (30%)
Infección de las vías respiratorias altas	3 (4,29%)
Laringitis con o sin broncoespasmo	2 (3%)

en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). Otros motivos de ingreso fueron el rechazo o la dificultad para la alimentación. Se realizó una radiografía de tórax al 83% de los casos (n= 58), que resultó patológica en el 82% (36 con infiltrados unilaterales o bilaterales, 12 casos con atrapamiento aéreo, 3 con atelectasias y 1 caso de derrame pleural). Presentaron fiebre al ingreso el 77% de los casos (n= 54), con una temperatura máxima con una media de 39 °C (DE= 0,6). Recibieron tratamiento antibiótico durante el ingreso el 55% de los casos (n= 38), y precisaron oxígeno en algún momento del ingreso el 80% (n= 56), con una duración media de la oxigenoterapia de 3,5 días (DE= 4,9). Cuatro niños recibieron oxigenoterapia de alto flujo y 8 (11,6%) precisaron ingreso en la UCIP, en 3 casos con ventilación asistida, con una duración media de 6,8 días (DE= 8). Un niño con un tumor sólido y tratamiento inmunosupresor falleció. Los diagnósticos al alta se describen en la tabla 1; el más frecuente fue el episodio de sibilancias recurrente (62%), seguido de la neumonía (30%). La duración media de la hospitalización fue de 5 días (DE= 4,5). De los 70 niños, un total de 54 (77%) presentaban una patología de base, mientras que el 27,9% eran niños previamente sanos (la *odds ratio* para tener enfermedad de base respecto a los menores de 2 años fue de 8,74; intervalo de confianza del 95%: 4,8-15,7; p <0,0001). Las patologías de base se describen en la tabla 2, y las más frecuentes fueron las enfermedades respiratorias (66%), las cardiovasculares (20%) y las neurológicas (11%).

Comparación entre los niños menores y mayores de 2 años

Si comparamos los niños mayores de 2 años con los menores de esta edad, observamos escasas diferencias. La patología de base por la que ingresan es similar, si bien dentro de la patología respiratoria los menores de 2 años presentan una mayor proporción de displasia broncopulmonar (el 17 frente al 5,6%; p= 0,043), y los mayores de 2 años una mayor frecuencia de asma (el 39 frente al 59%; p <0,001). En cuanto al diagnóstico al alta, se detectaron diferencias obvias, como el diagnóstico de bronquiolitis, presente sólo en los menores, así como un mayor porcentaje de sibilancias recurrentes en los mayores de 2 años (p= 0,03), al igual que el porcentaje de neumonías, que es más elevado en los niños mayores, rozando la significación estadística (p= 0,09), o el de laringotraqueobronquitis, claramente superior en el grupo de niños mayores de 2 años (p= 0,005). Los datos clínicos durante el ingreso son similares entre los niños

TABLA 2

Enfermedades de base de los niños mayores de 2 años hospitalizados con una infección por el virus respiratorio sincitial

Patología	Número de casos
Enfermedades respiratorias	36 (66%)
Displasia broncopulmonar	3
Asma:	32
Episódica intermitente	14
Episódica frecuente	9
Persistente moderada	7
Enfermedades cardíacas	11 (20,3%)
Cardiopatías congénitas	10
Enfermedades neurológicas	6 (11%)
Parálisis cerebral	4
Epilepsia	1
Cromosopatías (síndrome de Down)	4 (5,7%)
Inmunocomprometidos	6 (11,1%)
Inmunodeficiencia combinada	1
Tumor sólido	3
Trasplantado	1

con patología de base y los niños sanos, y tampoco existen grandes diferencias entre los menores y mayores de 2 años, salvo en los pequeños con patología de base, en quienes el ingreso es más prolongado (8,9 frente a 5,2 días; $p < 0,001$), así como en el porcentaje de niños que precisan oxigenoterapia, que es superior en los niños mayores con una patología de base ($p = 0,05$). Todos los datos analizados se detallan en la tabla 3.

Discusión

Presentamos el primer estudio multicéntrico prospectivo realizado hasta la fecha en nuestro país en el que se plantea como uno de sus objetivos conocer la patología grave, subsidiaria de hospitalización, que ocasiona la infección por el VRS en niños mayores de 2 años. En nuestra serie, que incluye casi un total de 700 niños estudiados, los mayores de 2 años suponen un porcentaje relativamente pequeño, en torno al 10%, la mayoría de ellos niños con una patología de base (77%), sobre todo asma. Completan el cuadro un porcentaje similar (entre el 10 y el 20%) de niños con cardiopatías, enfermedades neurológicas e inmunodeprimidos. Los niños sin patología de base suponen

TABLA 3

Datos clínicos de los niños mayores y menores de 2 años hospitalizados con una infección por el virus respiratorio sincitial. Comparación entre niños sanos y niños con patología de base en ambos grupos

	Niños <2 años			Niños >2 años		Diferencias entre >2 años y <2 años
	Casos	%		Casos	%	
Fiebre >38 °C	Casos	59%	NS	77%	NS	NS
	Sanos	54%		75%		
Temperatura máxima (DE)	Casos	38,8 (0,6)	NS	39 (0,5)	$p = 0,08$	$p = 0,06$
	Sanos	38,5 (0,6)		39,3 (0,6)		
Días de ingreso (DE)	Casos	8,9 (10)	$p < 0,0001$	5,2 (2,7)	NS	NS
	Sanos	5,3 (3,3)		4,2 (2,7)		
Oxigenoterapia	Casos	80%	NS	87%	$p = 0,01$	$p = 0,05$
	Sanos	73%		56%		
Duración de la oxigenoterapia (DE)	Casos	5,2 (4,4)	$p < 0,001$	3,7 (3,1)	NS	NS
	Sanos	3,3 (2,3)		2,2 (1,5)		
Tratamiento antibiótico	Casos	47,4%	$p < 0,001$	55,6%	NS	NS
	Sanos	29,4%		53,3%		
Ingreso en la UCIP	Casos	20%	$p = 0,015$	15%	NS	NS
	Sanos	12%		–		
Días en la UCIP (DE)	Casos	9,4 (8,8)	$p = 0,03$	6,9 (8,8)	NS	NS
	Sanos	4,4 (3,3)		–		
Sibilancias recurrentes	Casos	32%	$p = 0,001$	55,6%	NS	$p = 0,03$
	Sanos	6%		37,5%		
Neumonía	Casos	15%	$p = 0,02$	27,5%	NS	$p = 0,09$
	Sanos	8,6%		38%		
Laringotraqueobronquitis	Casos	6,4%	$p = 0,003$	3,7%	NS	$p = 0,005$
	Sanos	1,6%		12,5%		

DE: desviación estándar; NS: no significativo; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

menos de una tercera parte de los ingresos, y su hospitalización se debe a cuadros de laringotraqueobronquitis y neumonías de forma predominante.

En nuestro país son pocos los datos referidos a la infección por el VRS en niños mayores de 2 años. Vicente et al.¹¹, en un estudio llevado a cabo durante 4 años, indican que de un total de 390 hospitalizaciones por VRS, sólo 20 se producen en niños mayores de 2 años. García-García et al. describen que el VRS se asocia al 23% de las crisis asmáticas en niños mayores de 2 años¹², así como al 27% de las neumonías asociadas a una etiología viral en niños mayores de 18 meses¹³. Todos estos datos son superponibles a los encontrados en nuestra serie, con la excepción del bajo porcentaje de niños mayores de 2 años hallado por el grupo de San Sebastián¹¹, muy posiblemente porque se estudiaron los pacientes con VRS positivo, pero la detección no fue sistemática en todos los niños menores de 5 años con infección respiratoria, sino a criterio médico, lo cual seguramente llevó a infraestimar la proporción de niños estudiados, ya que lo habitual es asociar la infección por el VRS a lactantes.

En Brasil, Bezerra et al.¹⁴, en un estudio realizado en niños menores de 5 años, encuentran que el VRS desempeña un importante papel al respecto; de hecho, es el primer virus involucrado en las hospitalizaciones por una infección respiratoria, tanto con cuadros moderados como graves. Sin embargo, estos autores no detallan la proporción de niños mayores de 2 años. En un estudio desarrollado en Vietnam¹⁵, en niños hospitalizados durante un periodo de 4 años por una infección respiratoria, se describe que en los niños de 1-5 años el 25% de los casos se deben al VRS, mientras que en los niños mayores de 5 años el porcentaje disminuye a un 8%. En otro estudio realizado en Argentina¹⁶, en 235 niños hospitalizados hasta esta edad, sólo 5 niños mayores de 2 años presentaron una detección positiva para el VRS. En todos estos estudios la información relativa a los niños mayores de 2 años se presenta de forma marginal, sin efectuar una valoración concreta de este grupo etario, por lo que es difícil extraer conclusiones de ellos.

En resumen, podemos decir que los niños mayores de 2 años que ingresan a causa de una infección por el VRS tienen un riesgo de presentar una patología de base 8,7 veces superior a los menores de 2 años. La patología de base más frecuente es el asma, seguida de las enfermedades cardíacas o la patología neurológica, sin olvidar a los pacientes inmunodeprimidos. El diagnóstico más habitual por el que ingresan son los episodios de sibilancias recurrentes, generalmente asociados a la necesidad de oxigenoterapia. Un porcentaje significativo de niños precisa el ingreso en la UCIP. No existen grandes diferencias clínicas entre los mayores y los menores de 2 años, salvo en el diagnóstico de ingreso, dado que los niños pequeños ingresan fundamentalmente con el primer episodio de bronquiolitis. ■

Bibliografía

1. Nair H, Nokes DJ, Gesser BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375: 1.545-1.555.
2. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child*. 1986; 140: 543-546.
3. Buckley B, Roylance D, Mitchell M, Patel S, Cannon H, Dunn J. Description of the outcomes of prior authorization of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection in a managed care organization. *J Man Care Pharm*. 2010; 16: 15-22.
4. Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody reduces hospitalization for respiratory syncytial virus infection in highrisk infants. *Pediatrics*. 1998; 102: 531-537.
5. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003; 143: 532-540.
6. Paes B, Manzoni P. Special populations: do we need evidence from randomized controlled trials to support the need for respiratory syncytial virus prophylaxis? *Early Hum Dev*. 2011; 87 Supl 1: 55-58.
7. Wilkesman A, Ammann RA, Schildgen O, Eis-Hübinger AM, Müller A, Seidenberg J, et al. DSM RSV Ped Study Group. Hospitalized children with respiratory syncytial virus infection and neuromuscular impairment face an increased risk of a complicated course. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26: 485-491.
8. 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.
9. Arnold SR, Wang EE, Law BJ, Boucher FD, Stephens D, Robinson JL, et al. Variable morbidity of respiratory syncytial virus infection in patients with underlying lung disease: a review of the PICNIC RSV database. *Pediatric Investigators. Collaborative Network on Infections in Canada. Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18: 866-869.
10. Moreno-Pérez D, Calvo C, FIVE Study Group. Epidemiological and clinical data of hospitalizations associated to RSV infection in children under 5 years of age in Spain: FIVE multicenter study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014; 8(2): 209-216.
11. Vicente D, Montes M, Cilla G, Pérez Yarza EG, Pérez Trallero E. Hospitalization for respiratory syncytial virus in the pediatric population in Spain. *Epidemiol Infect*. 2003; 131: 867-872.
12. García-García ML, Calvo C, Falcón A, Pozo F, Pérez-Breña P, De Cea JM, et al. Role of emerging respiratory virus in severe acute episodes of wheezing in children. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45: 585-591.
13. García García ML, Calvo C, Ambrona P, Pérez-Breña P, Pozo F, Casas I. Spectrum of respiratory viruses in children with community acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31: 808-813.
14. Bezerra PG, Britto MC, Correia JB, Duarte Mdo C, Fonseca AM, Rose K, et al. Viral and atypical bacterial detection in acute respiratory infection in children under five years. *PLoS One*. 2011; 6: e18928.
15. Do AH, Van Doorn HR, Nghiem MN, Bryant JE, Hoang TH, Do QH, et al. Viral etiologies of acute respiratory infections among hospitalized Vietnamese children in Ho Chi Minh City, 2004-2008. *PLoS One*. 2011; 6: e18176.
16. Vidaurreta SM, Marcone DN, Ellis A, Ekstrom J, Cukier D, Videla C, et al. Acute viral respiratory infection in children under 5 years: epidemiological study in two centers in Buenos Aires, Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2011; 109: 296-304.