Factores de riesgo de Bronquiolitis en pacientes menores de 2 años

Risk factors of Bronchiolitis in patients younger than 2 years

Fernando Núñez¹
Antonio Arbo Sosa¹⁻²

Instituto de Medicina Tropical. Servicio de Pediatría. Asunción, Paraguay
Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas. Asunción, Paraguay

Resumen

Introducción: Se estima que a nivel mundial, cada año alrededor del 10% de los lactantes tienen bronquiolitis. Se produce un pico entre los 2 y los 6 meses de edad.

Objetivo: Determinar los factores de riesgo de bronquiolitis en menores de dos años que consultaron al servicio de Pediatría del Instituto de Medicina Tropical entre el 2018 y 2019

Método: Estudio de tipo descriptivo, transversal en el que se incluyeron pacientes menores de 2 años internados en el Servicio de Pediatría del Instituto de Medicina Tropical de enero de 2018 a febrero de 2019 con diagnóstico de bronquiolitis en el que se analizaron los factores de riesgo de la enfermedad.

Resultados: Se estudió una población de 38 pacientes que presentaron bronquiolitis antes de los 2 años, 19 fueron niños (50%) La edad media al ingreso fue de $3,5 \pm 2,8$ meses (límites, 1-10 meses). No se han encontrado datos de tabaco en el embarazo. Se detectó VRS en el aspirado nasofaríngeo de 8 niños (21%), la detección viral fue negativa en 14 niños (37%) y no se realizó la determinación en 18 casos (47%). Los siguientes factores de riesgo se asociaron de forma independiente con la bronquiolitis: Asma de los padres, infección por VSR, sibilancia, cianosis y hacinamiento. Los factores de riesgo estudiado, exposición al tabaco, sexo, edad en el momento de la bronquiolitis o lactancia materna exclusiva, no se asociaron con el ingreso a UTI de los pacientes con bronquiolitis.

Conclusión: Hemos encontrado factores de riesgo asociado relacionados al huésped como asma de los padres, y otros como sibilancia, cianosis, hacinamiento e infección por VRS.

Palabras clave: Hacinamiento, infección por VRS, sibilancia, cianosis

Abstract

Introduction: It is estimated that globally, each year around 10% of infants have bronchiolitis. A peak occurs between 2 and 6 months of age

Objective: To determine the risk factors of bronchiolitis in children less than two years of age who admitted at the pediatric service of the Institute of Tropical Medicine between 2017 and 2019

Method: A descriptive, cross-sectional study in which patients under 2 years of age admitted to the Pediatric Service of the Institute of Tropical Medicine from January 2018 to February 2019 were included with a diagnosis of bronchiolitis in which the risk factors of the disease were analyzed.

Results: We studied a population of 38 patients who presented bronchiolitis before 2 years, 19 were children (50%) The average age at admission was 3.5 ± 2.8 months (range, 1-10 months). No tobacco data were found in pregnancy. RSV was detected in the nasopharyngeal aspirate of 8 children (21%), viral detection was negative in 14 children (37%) and the determination was not made in 18 cases (47%). The following risk factors were independently associated with bronchiolitis: Asthma of the parents, RSV infection, wheezing, cyanosis and overcrowding. The risk factors studied exposure to tobacco, sex, age at the time of bronchiolitis or exclusive breastfeeding were not associated with admission to the ICU of patients with bronchiolitis.

Conclusion: We have found associated risk factors related to the host such as asthma of the parents, and others such as wheezing, cyanosis, overcrowding and RSV infection.

Key words: Overcrowding, RSV infection, wheezing, cyanosis.

Fecha de recepción: 30-10-2019

Fecha de aceptación: 05-11-2019

Correspondencia:

Dr. Fernando Núñez Lezcano

fer332@gmail.com

Tele: + (595 981) 960 155

Introducción

Dentro de la población pediátrica, los lactantes son los más vulnerables a infecciones agudas del tracto respiratorio tales como bronquiolitis, que resulta ser el primer episodio de bronco-espasmo. Por lo general, la bronquiolitis está definida como una infección respiratoria baja de origen viral en niños menores de dos años y se caracteriza por inflamación aguda, edema y necrosis de las células epiteliales de los bronquios más pequeños, junto con hipersecreción de moco¹.

El origen de la bronquiolitis se remonta al año 1941 cuando fue descrito por primera vez en Reino Unido luego de una epidemia de gripe². Si bien puede tener un curso clínico variable, que va de leve a moderado, incluso pueden ser severos y requerir hospitalización incluso en Unidades de Cuidado Intensivo Pediátrico (UCIP).

Frecuentemente se encuentra asociada al virus respiratorio sincitial (VSR) que es el causante de alrededor del 70%-80% de los casos, aunque no es el único. Otros por orden de importancia son: Parainfluenza, Adenovirus, Influenza, Rinovirus, Coronavirus, Metapneumovirus Humano y Bocavirus Humano. El Mycoplasma en niños mayores y la Chlamydia pueden dar cuadros similares³⁻⁴. La asociación del Metapneumovirus (hMPV) en coinfección con el VRS parece relacionarse con una mayor gravedad de la enfermedad.

Existen además factores asociados a mayor morbi-mortalidad relacionada con la bronquiolitis, tales como prematurez, cardiopatías congénitas cardíacas o pulmonares y algunas inmunodeficiencias y a su vez, se considera que la bronquiolitis es un factor de riesgo para el desarrollo posterior de asma, aunque existen dudas del papel que desempeña esta variable⁵.

Se estima que a nivel mundial, cada año alrededor del 10% de los lactantes tienen bronquiolitis. Se produce un pico entre los 2 y los 6 meses de edad⁶.

En Paraguay, se reportan casos de bronquiolitis y otras enfermedades respiratorias anualmente debido a las bajas temperaturas y la falta de cuidados preventivos, que predisponen enfermedades respiratorias en el niño. Sin embargo, las asociaciones de los factores de riesgo asociados con bronquiolitis en niños hospitalizados no se han estudiado en Paraguay. Por esa razón, analizamos los

factores de riesgo conocidos asociados con la gravedad de esta enfermedad para implementar una mejor atención pediátrica.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo, descriptivo, por revisión de historias clínicas de los pacientes ingresados en el servicio de Pediatría del IMT

Se estudiaron los niños menores de 2 años que precisaron ingreso hospitalario por bronquiolitis durante enero de 2017 y febrero de 2019.

Se valoraron factores de riesgo (historia familiar de asma, tabaquismo pasivo, aislamiento de virus respiratorio sincitial [VRS]) a través de la historia clínica de los pacientes internados.

Se utilizó una ficha de recolección de datos en la cual se estableció el registro de las historias clínicas mediante un control de la edad, factores de riesgo, talla, peso y tratamiento realizado.

Cálculo de la Muestra: Se realizó la estimación del tamaño de la muestra para el análisis de factores de riesgo utilizando el programa OpenEpi versión 2. Se tomó un error alfa de 5% para un nivel de confianza de 95% y un error beta de 20% para un poder del estudio de 80%. Se realizó enrolamiento de todos los casos ingresados en UCIP y los que cumplan con la definición de bronquiolitis severa. Esto nos da una muestra mínima de 35 casos.

Población: La población quedó conformada por 38 niños menores de 2 años de edad que ingresaron al servicio de Pediatría del IMT entre enero de 2017 y febrero de 2019.

Análisis de datos: Los resultados se expresan como media aritmética y desviación estándar (DE) en el caso de variables cuantitativas y como porcentaje en el caso de variables cualitativas. Como medida de asociación se calculó la odds ratio, junto con su intervalo de confianza al 95%.

La medida de asociación utilizada fue la odds ratio (OR), calculando el intervalo de confianza (IC) del 95%. Se realizó un análisis bivalente, por medio del test de chi cuadrado, para el contraste de variables cualitativas y la prueba t de Student para el contraste de variables continuas, recurriendo a test no paramétricos si éstas no presentaban distribución normal. El análisis estadístico se completó con una regresión logística, siguiendo una estrategia hacia atrás partiendo del modelo máximo, extrayendo aquellas variables independientes cuyo coeficiente de regresión tenía una $p < 0,05$. Se empleó el programa SPSS 12.0.

Asuntos éticos: En todo momento se conservó la confidencialidad de los pacientes.

Resultados

Se estudió una población de 38 pacientes que presentaron bronquiolitis antes de los 2 años, 19 fueron niños (50%) La edad media al ingreso fue de $3,5 \pm 2,8$ meses (límites, 1-10 meses) (Tabla 1).

No se han encontrado datos de tabaco en el embarazo.

Se detectó VRS en el aspirado nasofaríngeo de 8 niños (21%), la detección viral fue negativa en 14 niños (37%) y no se realizó la determinación en 18 casos (47%).

Tabla 1. Características generales de pacientes menores de dos años con diagnóstico de bronquiolitis que consultaron al servicio de Pediatría del Instituto de Medicina Tropical entre el 2017 y 2019.

Variables	N=38	%
Sexo	38	100
Nenes	19	50
Nenas	19	50
Historia familiar de asma	0	0
Tabaquismo pasivo	3	7,8
Tabaco en el embarazo	0	0
Virus sincitial positivo	8/16	50
UTI	15	39
Bajo peso al nacer < 2500 gr	5	13
Días de internación	8,2 ± 5,3	
Óbito	1	2,6

Investigamos varios factores de riesgo potenciales en niños con bronquiolitis ingresados a UTI y comparamos con los que no requirieron ingreso a UTI (Tabla 3). Los siguientes factores de riesgo se asociaron de forma independiente con la bronquiolitis: Asma de los padres, infección por VSR, sibilancia, cianosis y hacinamiento (Tabla 2).

Tabla 2. Factores de riesgo en de pacientes menores de dos años con diagnóstico de bronquiolitis que consultaron al servicio de Pediatría del Instituto de Medicina Tropical entre el 2017 y 2019.

Factores de riesgo	UTI (n=15, 39%)	No UTI (n=23, 61%)	p
Malformación pulmonar o cardiaca congénita	0	0	0
Asma de los padres	5	0	0,005
Infección por VSR	6	2	0,039
Sexo masculino	8	11	1
Exposición al tabaco	0	3	0,263
Sibilancias	13	10	0,015
Cianosis	5	1	0,026
Lactancia materna exclusiva	12	20	0,663
Baja escolaridad materna (primaria)	7	9	0,742
Edad del niño < 6 meses	14	20	1
Edad de la madre (≤ 21 años)	3	12	0,088
Bajo peso al nacer (< 2500 gr)	1	4	0,639
Hacinamiento	4	0	0,018
Días de internación	8,1 ± 4,3	7,6 ± 3,8	0,2
Óbito	0	1	1
Peso al nacer (media)	3,2 ± 0,6	2,9 ± 0,4	0,212

Los factores de riesgo estudiado, exposición al tabaco, sexo, edad en el momento de la bronquiolitis o lactancia materna exclusiva, no se asociaron con el ingreso a UTI de los pacientes con bronquiolitis (Tabla 3).

El aislamiento de todos los virus identificados se realizó dentro de las primeras 24 horas de ingreso hospitalario; no existieron en esta serie casos interpretados como infecciones intrahospitalarias. Ninguno de los neonatos recibió quimioprofilaxis con palivizumab.

Tabla 3. Asociación de los factores de riesgo en de pacientes menores de dos años con diagnóstico de bronquiolitis que consultaron al servicio de Pediatría del Instituto de Medicina Tropical entre el 2017 y 2019.

Factores de riesgo	UTI (n=15)	No UTI (n=23)	p	RR	IC (95%)
Asma de los padres	5	0	0,005	-	
Sibilancias	13	10	0,015	8,4	1,54 – 46,3
Cianosis	5	1	0,026	11	1,1 – 106,8
Infección por VSR	6	2	0,039	4,6	1,06 – 19,8
Hacinamiento	4	0	0,018	-	

Discusión

La bronquiolitis como otras infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) constituye un gran problema asistencial en los meses invernales, generando saturación de los servicios de salud ambulatorios como hospitalarios. Los niños menores de 6 semanas de vida son más vulnerables a una mala evolución cuando presentan estas infecciones⁵⁻⁷, por lo que el estudio de los mismos puede contribuir a mejorar la calidad de su atención.

Este trabajo presenta una revisión de las características y los resultados clínicos de los niños ingresados en el Servicio de pediatría del Instituto de Medicina Tropical, con diagnóstico clínico de bronquiolitis.

En cuanto a las características generales de los pacientes, el sexo masculino no mostró predominancia sobre la femenina como refiere la bibliografía⁸⁻¹², hemos encontrado historias clínicas con datos incompletos por lo que la historia familiar de asma y tabaquismo durante el embarazo o tabaquismo pasivo fueron incompletos. Al igual que lo descrito en la bibliografía, los neonatos afectados en mayor frecuencia por esta patología fueron nacidos de término, con pesos adecuados a la edad gestacional, sin antecedentes patológicos perinatales y sin Comorbilidades^{11,13-14}.

En lo que refiere a la evolución, estudios señalan que la infección respiratoria neonatal ocasiona hospitalizaciones más prolongadas y mayor requerimiento de cuidados intensivos⁴⁻⁶, aun en RN sin otros factores de riesgo, no hemos encontrado diferencias significativas en nuestro estudio entre los que ingresaron a UTI de los que no.

El VRS fue el germen predominante, a pesar de que solo se logró tener resultado de menos de la mitad de los pacientes estudiados. El ingreso a UTI marcó el punto de análisis de los pacientes incluidos en el estudio como marcador de gravedad.

Se registró un solo caso de óbito en una menor con bajo peso al nacer, ingreso a UTI, con ventilación mecánica, baja escolaridad materna como factores de riesgo. Un estudio de Taiwán que examinó los factores de riesgo asociados con la muerte en pacientes con RSV grave encontró que casi el

50% de sus pacientes ingresados en la UCIP fueron prematuros, y el 25% tenía una infección nosocomial por VSR¹⁵

En nuestro estudio, se vió ingreso a UTI en el 39% de los pacientes con bronquiolitis. Esto difiere de los estudios previos con ingresos del 24-27%¹⁶ pero es menos que en el estudio de Taiwán citado anteriormente, donde el 72% de los pacientes ingresados en UCIP con VRS¹⁷.

Las infecciones por virus respiratorios son la causa más común de bronquiolitis en niños en todo el mundo, y el VSR es bien conocido como el virus más prevalente en la bronquiolitis severa entre los bebés tratados en los servicios de urgencias. En nuestro estudio, encontramos un bajo porcentaje de aislamiento de VRS.

Analizando los factores de riesgo según la bibliografía estudiada^{5,8}, por diferentes autores, en nuestra población siendo el antecedente de asma de los padres, Infección por VSR, Sibilancias, cianosis y el Hacinamiento los factores de riesgo que presentaron significancia para el ingreso a UTI.

El VRS es el principal agente etiológico de las bronquiolitis en lactantes y neonatos según comunican publicaciones nacionales e internacionales, siendo el agente más frecuente identificado en los recién nacidos de este estudio⁴⁻⁶.

En cuanto a otros factores de riesgo, múltiples estudios como el de Hall CB¹⁸ y colaboradores mostraron que la mitad de los recién nacidos hospitalizados por bronquiolitis no tenían factores de riesgo para contraer dicha infección

Es importante señalar que encontramos una asociación para la bronquiolitis grave en los casos de niños con bronquiolitis y aislamiento de VRS, y refiere la bibliografía¹⁹.

Es reconocido en la bibliografía, incluidas las últimas revisiones de la academia americana de pediatría (AAP), que el tratamiento con broncodilatadores (beta dos agonistas de acción rápida o adrenalina) no debería usarse en lactantes. o neonatos con bronquiolitis, dado que si bien puede observarse una mejoría sintomática a corto plazo, no cambia la evolución final de la enfermedad, no evita la necesidad de hospitalización, ni acorta la estadía hospitalaria, agregando efectos adversos y costos económico protocolo aplicado a nuestros pacientes.

Considerando que la exposición al tabaco, que es una de las principales causas de mayor riesgo de hospitalización por bronquiolitis en bebés y niños pequeños, creemos que es un dato que no se indaga en la historia clínica de los pacientes, hacemos hincapié en este punto debido a la importancia de una historia clínica completa. Siendo así, el tabaquismo domiciliario no fue identificado como un factor de riesgo importante, al igual que lo refiere la literatura.

Otro factor ambiental que encontramos asociado con la bronquiolitis grave en nuestro análisis fue la condición de hacinamiento. Aunque la bibliografía no ha demostrado que las condiciones de vida con sobrepoblación se asocien con bronquiolitis grave en los lactantes²⁰, el hacinamiento es un factor de riesgo bien conocido de bronquiolitis²¹.

Además, estos factores ambientales asociados, que se encontraron en nuestro estudio, pueden reflejar que nuestro hospital atiende principalmente a una población de bajos ingresos que carece de seguro de salud. Un estudio informó que vivir en condiciones de bajos ingresos influye en la gravedad de la bronquiolitis viral²², pero la presencia de mascotas, infestación de plagas en la casa o animales de granja no lo hizo²³, si bien no fueron analizados estos factores en este estudio, es importante señalar estos datos ya que la contribución de estos los factores ambientales empeoran el resultado de la bronquiolitis menores; por lo tanto, se requieren estudios en poblaciones similares para analizar estas asociaciones.

En un estudio realizado en México, los factores familiares que se asociaron con bronquiolitis grave fueron antecedentes maternos de asma y alergia²³. Sin embargo, factores de riesgo como la exposición al cigarrillo durante el embarazo no se asociaron con bronquiolitis severa en los niños estudiados, lo que contrasta con los hallazgos reportados anteriormente en España y América del Norte²⁴.

Tal como vimos con otros autores, el estatus socioeconómico no fue posible obtener porque esta información faltaba en la mayoría de los casos, siendo una limitación de nuestro estudio²⁵.

Numerosos trabajos internacionales describen como factores de riesgo de mala evolución, la presencia de cardiopatía congénita, broncodisplasia, inmuno-deficiencias, enfermedades neuromusculares, trisomías, entre otras, factores que no encontramos asociadas en nuestra serie ya que no encontramos presencia de cardiopatía congénita o pulmonar.

En base a la bibliografía revisada, consideramos que la administración de palivizumab (anticuerpo monoclonal dirigido contra sitios antigénicos del VRS), durante los meses de circulación del mismo, podría ser efectiva para disminuir las internaciones causadas por infecciones por VRS lo que sería un tema de investigación pendiente²⁶, en países como Uruguay, el Fondo Nacional de Recursos (FNR) administra de forma mensual de abril a septiembre a los niños menores de un año que hayan nacido con una edad gestacional igual o menor a 28 semanas o presenten una cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica significativa, así como a los niños menores de 2 años con enfermedad pulmonar crónica que requirieron tratamiento con oxígeno, broncodilatadores, diuréticos o corticoides, en los 6 meses anteriores al inicio de la estación del VRS o que fueron dados de alta con esta condición durante la misma²⁷.

Conclusión

Las infecciones por VRS fueron el virus respiratorio más común aislado en bebés y niños pequeños con bronquiolitis severa. Por lo tanto, para reducir significativamente la incidencia de hospitalizaciones debido a bronquiolitis severa, debemos desarrollar vacunas contra las infecciones por VRS.

La bronquiolitis por VRS es una causa importante de morbilidad e incluso mortalidad con epidemias anuales; son de difícil erradicación puesto que actualmente no existen vacunas disponibles efectivas y seguras.

Hemos encontrado factores de riesgo asociado relacionados al huésped como asma de los padres, y otros como sibilancia, cianosis, hacinamiento e infección por VRS.

Referencias bibliográficas

1. Comité sobre Enfermedades Infecciosas; American Academy of Pediatrics; David W. Kimberlin, MD, FAAP; Michael T. Brady, MD, FAAP; Mary Anne Jackson, MD, FAAP; Sarah S. Long, MD, FAAP. Red book, 2015
2. Uberos Fernández J. Bronquiolitis aguda: Actualización sobre nuevas evidencias en su manejo. Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria
3. Callén Blecua M, Torregrosa Bertet MJ, Bamonde Rodríguez L y Grupo de Vías Respiratorias. Guía Rápida del Protocolo de Bronquiolitis. Diagnóstico y tratamiento en Atención Primaria. Protocolo del GVR (publicación P-GVR-4-gr). Disponible en: <http://www.aepap.org/gvr/protocolos.htm>
4. McNamara PS, Flanagan BF, Smyth RL, Hart A. Impact of human Metapneumovirus and respiratory syncytial virus co-infection in severe bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2007; 42:740-3.
5. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1501-1507.
6. 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: 867-72.
7. Mc Connachie KM. Bronchiolitis. What's in a name. *Am J Dis Child* 1983;137:11-14

8. Yusuf S, Caviness AC, Adekunle-Ojo AO. Risk factors for admission in children with bronchiolitis from pediatric emergency department observation unit. *Pediatr Emerg Care*. 2012; 28(11):1132-5
9. Glezen WP, Denny FW. Epidemiology of acute lower respiratory diseases in children. *N Engl J Med* 1973;288:498-505
10. García García ML, Korta Murua J, Callejón Callejón A. Bronquirolitis aguda viral. *Protoc diagn ter pediatr*. 2017;1:85-102
11. Calvo C, García-García ML, Pozo F, Paula G, Molinero M, Calderón A, et al. Respiratory syncytial virus coinfections with rhinovirus and human bocavirus in hospitalized children. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1788
12. Cabrera Roca G, Domínguez Ortega F, Lafarga Capuz B, Calvo Rosales J. Estudio clínico-epidemiológico de la infección por virus respiratorio sincitial en el lactante. *An Esp Pediat* 1997; 46: 576-580
13. Prober CG, Sullender WM. Advances in prevention of respiratory syncytial virus infections. *J Pediatr* 1999;135:546-558
14. Laham FR, Trott AA, Bennett BL, et al. LDH concentration in nasal-wash fluid as a biochemical predictor of bronchiolitis severity. *Pediatrics* 2012;125:225-33
15. Ruiz-Charles MG, Castillo-Rendón R, Bermúdez-Felizardo F. Factores de riesgo asociados a bronquirolitis en niños menores de dos años. *Rev Invest Clin* 2002;54:125-32
16. Piñero Fernández JA, Alfayate Miguelé S, Menasalvas Ruiz A, Salvador García C, Moreno Docón A, Sánchez-Solís de Querol M. Características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de lactantes hospitalizados por bronquirolitis. *An Pediatr (Barc)*. 2012; 77(6):391-96
17. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, Poehling KA, Szilagyi PG, Griffin MR, Williams JV, Zhu Y, Grijalva CG, Prill MM, Iwane MK. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics* 2013.132:e341-e348
18. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, Poehling KA, Szilagyi PG, Griffin MR, Williams JV, Zhu Y, Grijalva CG, Prill MM, Iwane MK. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics* 2013.132:e341-e348
19. Laham FR, Trott AA, Bennett BL, et al. LDH concentration in nasal-wash fluid as a biochemical predictor of bronchiolitis severity. *Pediatrics* 2012;125:225-33
20. Ruiz-Charles MG, Castillo-Rendón R, Bermúdez-Felizardo F. Factores de riesgo asociados a bronquirolitis en niños menores de dos años. *Rev Invest Clin* 2002;54:125-32
21. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014;134:1774-5012
22. Henderson FW, Collier AM, Clyde WA, et al. Respiratory-Syncytial-Virus Infections, Reinfections and Immunity. *N. Engl J Med* 1979; 300:530-534
23. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, et al. Increasing burden and risk factors for bronchiolitis-related medical visits in infants enrolled in a state health care insurance plan. *Pediatrics* 2008;122:58-64
24. Veeranki SP, Gebretsadik T, Dorris SL, et al. Association of folic acid supplementation during pregnancy and infant bronchiolitis. *Am J Epidemiol* 2014;179:938-46
25. Ambrose CS, Anderson EJ, Simões EA, Wu X, Elhefni H, Park CL, et al. Respiratory syncytial virus disease in preterm infants in the U.S. born at 32-35 weeks gestation not receiving immunoprophylaxis. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(6):576-82
26. Uruguay. Fondo Nacional de Recursos. Tratamiento con palivizumab. Montevideo: FNS, 2014. Disponible en: http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_vrs_palivizumab_2014_v1.pdf.