

Artículo de Revisión

PREMATUREZ Y USO DE PALIVIZUMAB EN PREVENCIÓN DE INFECCIÓN GRAVE POR VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO

Natalia Restrepo¹, José Yecid Moreno²

1 Pediatra Neonatóloga. Jefe Unidad de Recién Nacidos Clínica Universitaria Colombia Colsanitas.

2 Médico Residente de pediatría. Fundación Universitaria Sanitas.

RESUMEN

La infección por Virus Sincital Respiratorio (VSR) en los niños prematuros produce una alta mortalidad. El VSR infecta aproximadamente cerca del 100% de los niños al final del segundo al año de vida. En países como Colombia, las afecciones perinatales han ocupado el segundo lugar en mortalidad después de los homicidios y la violencia contribuyendo con un 6,79% de la carga de la enfermedad. Adicionalmente, la infección por VSR se ha relacionado con la posterior presentación de hiperreactividad bronquial o sibilancias que pueden persistir durante años tras la infección. El problema de la prematurez aunado al alto riesgo de adquirir una infección por VSR, le confieren un alto grado de complejidad a este relevante evento clínico que impacta en la calidad de vida del niño, en costos para el sistema de salud, en detrimento en la calidad de vida de los familiares y en un gran reto clínico al cual se enfrenta el equipo de profesionales de la salud. En la actualidad, la prevención de la infección por VSR se fundamenta en las medidas sanitarias sumadas a una estrategia destacable como es la utilización de inmunoprofilaxis en grupos de prematuros de alto riesgo.

Palabras clave: Virus Sincital Respiratorio, prematuro, prevención, pretermino, enfermedad respiratoria (*fuentes DeCS*).

Correspondencia: nrestrepo@colsanitas.com

Recibido: 15 de julio de 2014

Aceptado: 5 de agosto de 2014

PREMATURITY AND USE OF PALIVIZUMAB FOR THE PREVENTION OF SEVERE RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION

ABSTRACT

Respiratory Syncytial virus (RSV) in premature children causes high mortality rates. RSV infects approximately 100% of all children at the end of their first year of life. In countries like Colombia, perinatal diseases are second in importance, following homicides and violence, representing a 6.79% of the disease burden. Additionally, RSV infection has been associated with the later occurrence of bronchial hyper-reactivity or wheezing that may last for several years after the infection. The problem of prematurity in addition to the risk of developing a RSV infection increases the complexity of this very relevant clinical event affecting the child's quality of life, increasing healthcare costs and influencing the quality of life of family members; furthermore, it represents a huge challenge for the medical team. Currently, the prevention of RSV is based on sanitary measures combined with a significant strategy such as the use of immunoprophylaxis in high-risk premature infants.

Key words: Respiratory Syncytial Virus, prevention, preterm, respiratory disease.

INTRODUCCIÓN

La infección por el Virus Sincital Respiratorio (VSR) produce una significativa mortalidad en el primer año de vida especialmente en los niños prematuros (1). Durante el primer año de vida, el VSR infecta aproximadamente al 75% de los niños y cerca del 100% al final del segundo año de vida (2). En EE.UU. la infección respiratoria por VSR es responsable de aproximadamente 90.000 hospitalizaciones pediátricas y 4.500 muertes (3). El grado de asistencia que requieren las infecciones graves genera altos costos para el sistema de salud, ya que los requerimientos de un tercer nivel de atención como asistencia ventilatoria, alimentación parental y uso de inotrópicos elevan el costo asistencial en forma dramática (3).

Para la infección por VSR no hay protección por anticuerpos maternos y el hecho de padecer la enfermedad solo aporta protección parcial. Entre los niños infectados por VSR cerca del 25-40% desarrolla infección del tracto respiratorio inferior. De igual manera, este virus es el causante de hospitalizaciones entre el 50-80% de los niños con infección respiratoria en las vías bajas (4). La infección por VSR se ha relacionado con el desarrollo posterior de hiperreactividad bronquial o sibilancias que pueden persistir durante años tras la infección (4). Sin

embargo, en prematuros menores de 35 semanas se ha evidenciado una reducción del número de episodios de hiperreactividad bronquial e ingresos hospitalarios en quienes han recibido inmunoprofilaxis (4).

FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR VSR

Existen diferentes factores de riesgo para infección por VSR. La prematurez es un factor de riesgo alto para infección respiratoria grave por VSR (5). Otros factores de riesgo para la infección por VSR son: el hacinamiento, la edad menor de seis meses, la asistencia a guarderías, la presencia de fumadores en casa y la ausencia de lactancia materna. Como factores de riesgo elevado también se consideran: la enfermedad pulmonar crónica, las cardiopatías y las enfermedades inmunosupresoras (5).

En niños menores de dos años hospitalizados por infección respiratoria aguda, el VSR es el agente etiológico más frecuentemente aislado (6). Además, es la principal causa de bronquiolitis y neumonías en lactantes y niños pequeños. En los niños con edad gestacional inferior a 34 semanas y prematuros menores de seis meses al momento de la infección la prematurez es el principal factor de riesgo (6). Tabla 1

TABLA 1. FACTORES DE RIESGO PERSONALES PARA ENFERMEDAD GRAVE POR VSR

Prematurez (< 34 semanas).
 Edad < 45 días al momento de la infección.
 Prematuro < 6 meses al momento de la infección.
 Desnutrición.
 Displasia broncopulmonar.
 Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
 Fibrosis quística.
 Cardiopatía congénita.
 Inmunodeficiencia.

The Journal of Respiratory Diseases for Pediatricians 2000; (4):S1-S32. Consenso sobre infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Arch.argent. pediatr 1996; 94(4): 274-288.

Se han determinado los principales factores de riesgo de ingreso para el grupo de prematuros entre 32 y 35 semanas. Estos factores han sido analizados en estudios multicéntricos caso-control mostrando tres principales: 1) edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la estación o nacer en las 10 primeras semanas de la misma; 2) tener al menos un hermano en edad escolar o de guardería o acudir a la misma; 3) antecedente de tabaquismo materno durante la gestación. El cálculo de la utilidad predictiva de estos factores ha mostrado que la mejor predicción de ingreso por infección por VSR se presenta cuando existen los dos factores mayores (edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la estación o nacer en las primeras 10 semanas de la misma, tener al menos un hermano en edad escolar o de guardería o acudir a la misma), seguido por la combinación de un factor mayor y dos menores (7).

CONCEPTO DE PREMATUREZ

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define a un recién nacido pretérmino como a todo aquél nacido antes de las 37 semanas cumplidas (259 días) (8). Por otro lado, la Academia Americana de Pediatría (AAP) ha propuesto el límite para el recién nacido menor de 38 semanas por el reconocido riesgo de patología entre las 37 y 38 semanas (8). Esto es importante, ya que según la OMS anualmente en el mundo cerca de 20 millones de niños nacen con bajo peso y el 90% de estos nacimientos se presenta en países en vía de desarrollo. En Colombia, se ha reportado prevalencia de bajo peso al nacer cercana al 11% con algunos factores asociados como el corto

intervalo entre embarazos, raza, ocupación y edad de la madre, lugar de residencia, estrato socioeconómico, apoyo familiar, tabaquismo en la madre y deficiente control prenatal (9,10).

La definición de la OMS guarda relación con el criterio establecido de recién nacido a término si el nacimiento se produce entre la semana 37 a la 42 (11). Este concepto es importante, ya que la mayor parte de las muertes neonatales ocurren en recién nacidos prematuros siendo entonces la prematuridad un importante factor de riesgo de morbilidad y discapacidad con sus respectivas repercusiones familiares y sociales (12). El término recién nacido prematuro fue creado para definir una característica ligada a un aumento de la morbilidad y mortalidad. Este concepto ha evolucionado a través del tiempo manteniendo dos variables constantes: el peso del niño al nacer y el tiempo de gestación (13).

A pesar de los criterios establecidos tanto por la OMS como por otras asociaciones como la AAP ha sido necesario catalogar los prematuros en subgrupos. De esta manera, surgieron los conceptos de Recién Nacido de Muy Bajo Peso al Nacer (RNMBPN) que corresponde a los menores de 1500g, los Recién Nacidos de Extremo Bajo Peso al Nacer (RNExtr.BPN) o prematuros extremos que se refiere a los menores de 1000g o menores de 28 semanas y el RN micronato o neonato fetal que son aquellos que presentan un peso entre 500g y 750g que constituyen el grupo de mayor riesgo (14). Los recién nacidos con menos de 1500g constituyen cerca del 1% de los nacidos vivos, mientras que los menores de 1000g corresponden al 0,34% de los recién nacidos vivos (14).

En Europa la incidencia de los partos pretérmino está entre el 5-7% de los nacidos vivos (15). En EE.UU. la incidencia alcanza el 12%, pero para los países más desarrollados, el parto pretérmino es el principal determinante de la mortalidad infantil (16). Son los recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento o menores de 1500g los que constituyen el grupo de mayor riesgo. Este grupo de niños comprende cerca del 1-2% de los nacidos vivos. El proyecto MOSAIC que incluye diez países europeos informa una incidencia promedio de 0,9% con un rango de 0,76 a 1,3% (16). Antes de los años sesenta

se consideraba inviable el feto menor de 28 semanas y si bien se reportaba ocasionalmente sobrevida de niños menores de 1000g, la mortalidad para ese grupo era mayor del 90% (17). El cuidado de los niños prematuros y los avances de la tecnología han ido aumentando gradualmente la sobrevida de estos niños y el límite de viabilidad aceptada en la mayor parte de los países está en las 24 semanas (17).

En los Estados Unidos la mayoría de los hospitales acepta las 24 semanas como límite de viabilidad. En otros países como Holanda, no se reaniman niños menores de 25 semanas y en Japón, la viabilidad establecida desde el año 1991 es de 22 semanas (17). Estos conceptos son importantes para la reanimación de los niños prematuros. En EE.UU., por ejemplo, se encontró que los neonatólogos en un periodo de un año reanimaron al 29% de los prematuros de 23 semanas, 67% de los de 24 semanas, 93% de 25 semanas y 100% de 26 semanas (17). En los últimos 25 años el grupo de los partos prematuros ha aumentado un 30%. Dicho incremento ocurre principalmente en los embarazos entre 31 y 36 semanas, manteniéndose constante la cifra de los prematuros menores a 32 semanas (18).

El concepto de prematuro tardío (PT) es relevante, ya que este grupo de neonatos corresponde a un 9,1% del total de nacimientos y al 71-79% del total de prematuros (18). El término de prematuro tardío fue definido en 2005 en el marco del Eunice Kennedy Cyber National Institute of Child Health and Human Development of the National Institute of Health que definió como PT al neonato nacido de 34 a 36 semanas de gestación (19). El aumento en el porcentaje de PT vivos en los Estados Unidos entre 1990 y 2006 (de 7,3% a 9,14%) se atribuye en gran parte a la eficacia de intervenciones obstétricas (20).

El parto pretérmino espontáneo es responsable de más de un 50% de los nacimientos pretérmino y su etiología, así como su manejo, sigue siendo motivo de discusión (21). En países subdesarrollados el problema de la prematuridad es de grandes repercusiones. En Bangladesh, por ejemplo, 17% de los recién nacidos vivos es prematuro y un 50% de ellos nacen con bajo peso (22). En México, la cifra media de prematuridad es del 8% con cifras que van desde 2,8% en lugares como Sinaloa hasta el 16,6%

en Hidalgo. A pesar de los esfuerzos realizados en todo el mundo, aún no se ha logrado disminuir en forma sustancial el número de nacimientos prematuros de menos de 32 semanas. Este grupo constituye el 40-60% de las muertes por sepsis, malformaciones congénitas y complicaciones secundarias al manejo ventilatorio (22). Un problema adicional son las dificultades del diagnóstico virológico que pueden contribuir a que se desconozca la etiología en más del 50% de los casos de infecciones respiratorias agudas limitando un abordaje adecuado de la enfermedad (23).

Características anatómicas clínicas del prematuro

Los recién nacidos pretérmino manifiestan signos de desarrollo intrauterino incompleto. Presentan signos cutáneos como piel fina, delicada, frágil, brillante y delgada con uñas friables. No poseen la actitud de flexión del recién nacido a término y presentan disminución del tejido subcutáneo y el pániculo adiposo. Los músculos tienen poco desarrollo, el llanto es débil al igual que la succión y presentan dificultad respiratoria en mayor o menor grado (24). La caja torácica no se ha calcificado completamente por lo que presenta una elasticidad excesiva que anula la presión negativa y el desarrollo hepático incompleto produce ictericia fisiológica intensa y prolongada por la actividad retardada e insuficiente de la glucoroniltransferasa, así como hipoglicemia, hipoproteinemia e hipoprotrombinemia. Adicionalmente, los riñones tienen menor actividad y se presenta en razón de la edad deficiente filtración glomerular y menor concentración de la orina (24).

En los prematuros existe una incapacidad inmunológica caracterizada por la extraordinaria susceptibilidad a la infección. La actividad bacteriostática y bactericida del plasma, es menos energética que la de los niños a término. En este caso, los leucocitos muestran menor actividad fagocitaria y los anticuerpos no se producen en las mismas cantidades que en los niños a término. En los niños pretérmino la pérdida de calor por irradiación se debe a que presentan mayor superficie corporal en relación al peso, no poseen una capa aislante de tejido adiposo subcutáneo y sus glándulas sudoríparas están poco o

nada desarrolladas y no reaccionan con escalofrío, aunque presentan hiperactividad de la masa muscular (24).

Morbimortalidad asociada a prematurez

Los partos prematuros representan cerca del 75% de la mortalidad neonatal y cerca de la mitad de la morbilidad neurológica a largo plazo (25). En América Latina y el Caribe cada año nacen cerca de 12 millones de niños. De estos niños, 400.000 mueren antes de cumplir cinco años, 270.000 mueren durante el primer año de vida, 180.000 durante el primer mes de vida y 135.000 por prematuridad. En infantes con prematurez extrema (menos de 32 semanas) una quinta parte no sobrevive el primer año de vida y hasta 60% de los sobrevivientes presentan discapacidades neurológicas (25).

La prematuridad es una condición clínica que se relaciona con otras patologías como desnutrición y trastornos del desarrollo psicomotor. Eleva de manera significativa la mortalidad neonatal por afecciones secundarias a la inmadurez inmunológica (25). De esta manera, los recién nacidos de peso muy bajo tienen menores probabilidades de alimentarse adecuadamente por lo cual pueden presentar deficiencias nutricionales y pobre ganancia de peso, así como necesidad de nutrición parental durante las primeras semanas de vida de acuerdo al peso y la edad gestacional (26). La lactancia materna exclusiva es incapaz de cubrir sus requerimientos y deben utilizarse formulas artificiales especiales que complementen la nutrición. La oportunidad de sobrevivir en el primer mes de vida está influenciada por factores ambientales, sociales y genéticos los cuales pueden determinar el crecimiento fetal y el riesgo de malformaciones (26).

De 130 millones de muertes infantiles ocurridas en el mundo anualmente, más de cuatro millones suceden en las primeras cuatro semanas de vida. Tres cuartas partes de estas muertes ocurren en la primera semana, presentándose mayor riesgo en el primer día (27). Sin embargo, los avances en el área perinatal y neonatal junto al incremento de los recursos destinados a ello, han permitido un incremento de la sobrevivencia global de los recién nacidos (28). La principal causa de morbilidad es la enfermedad respiratoria donde el síndrome de distress

respiratorio (SDR) constituye la patología respiratoria más frecuente en el recién nacido prematuro afectando especialmente los menores de 35 semanas (29). Asimismo, se eleva el riesgo de taquipnea transitoria, neumonía, falla respiratoria, hipotermia, dificultad para la alimentación, hiperbilirrubinemia, convulsiones, hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular, entre otras.

Todos los recién nacidos presentan una reducción en las células rojas sanguíneas durante las primeras semanas de vida. En el caso de los recién nacidos prematuros, la disminución posnatal esperada de la hemoglobina es más prolongada que en los niños a término y su naturaleza es multifactorial (30). Aproximadamente el 90% de estos niños debe recibir transfusiones como consecuencia de la anemia que desarrollan fundamentalmente los que pesan menos de 1000g al nacer. Las estrategias terapéuticas se basan en la transfusión de concentrados eritrocitarios bajo criterios bien definidos, la administración de hierro y como alternativa, la aplicación de eritropoyetina (31).

Uno de los principales problemas médicos de los recién nacidos prematuros son los trastornos neurológicos. La red Vermont Oxford, que reúne datos de prematuros de muy bajo peso de nacimiento de diferentes hospitales de países desarrollados y algunos centros de Latinoamérica publicó los resultados del seguimiento neurológico del grupo de neonatos de 400g a 1000g de peso al nacimiento (32). El 34% de los pacientes presentaron déficit neurológico severo a los 24 meses de edad y en Finlandia, se detectó disminución de las capacidades neurológicas y otros trastornos psicomotores en adultos de 18 a 27 años que fueron prematuros y que al alta no habían presentado secuelas inmediatas. El mismo grupo de investigadores había encontrado mayor riesgo de depresión severa en adultos jóvenes con antecedentes de muy bajo peso al nacer (32).

PALIVIZUMAB PARA PREVENCIÓN DE INFECCIÓN GRAVE POR VSR

En 1998, el estudio multicéntrico Impact reveló los resultados de la administración mensual de Palivizumab (33). Administrado a niños con enfermedad pulmonar crónica o prematuridad, el estudio Impact reportó una reducción

de 55% en hospitalización por VSR comparado con placebo (4,8% vs 10,6%; $p < 0,001$) (34). Los niños con prematuridad sin Displasia Broncopulmonar del Prematuro (DBP) tuvieron un 78% de reducción en hospitalización por VSR (8,1% vs 1,8%) y niños con DBP tuvieron un 39% de reducción (12,8% vs 7,9%; $p = 0,003$). El estudio Impact concluyó que la administración intramuscular mensual de Palivizumab era segura y efectiva para la prevención de infección por VSR en niños prematuros y en aquellos con DBP (34).

El Palivizumab fue licenciado por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos en 1998. Lo correspondiente fue llevado a cabo por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), en 1999 (35). A partir de los hallazgos de estudios clínicos, la APA emitió las respectivas recomendaciones para el uso de Palivizumab. Adicionalmente, se han realizado desde entonces varias revisiones de aquellas recomendaciones según la evidencia creciente y la última de las revisiones se realizó en el año 2009 (35).

El desarrollo de vacunas efectivas contra el VSR durante la década de los ochenta generó algunos inconvenientes. Por esta razón, la inmunoprofilaxis pasiva se desarrolló como una alternativa para estas infecciones y tras estudios prospectivos, multicéntricos durante 1989 y 1992 se demostró que los niños tratados con estas preparaciones manifestaban disminución en la presentación de infecciones del tracto respiratorio bajo por VSR (36). El Palivizumab es un anticuerpo monoclonal genéticamente modificado en las porciones Fc del anticuerpo (36). Está dirigido contra una epítipo de la glicoproteína de fusión del VSR y su mecanismo de acción está basado en la neutralización e inhibición de la actividad de fusión en ambos subtipos de VSR; A y B (36).

Recomendaciones para el uso de Palivizumab

El Palivizumab es el único medicamento aprobado por Food and Drug Administration (FDA) para la prevención de infección respiratoria baja por VSR en niños prematuros y niños con enfermedad congénita cardíaca o displasia broncopulmonar del prematuro (37). Desde su aprobación, nuevos datos producto de la investigación han servido para

la actualización de las guías de recomendación clínica. Dicha actualización al uso del Palivizumab se enfocó en niños con edad gestacional de 32 a 35 semanas, pero las recomendaciones permanecieron sin cambios para los niños prematuros nacidos antes de las 32 semanas y para aquellos con enfermedad cardíaca congénita o displasia broncopulmonar del prematuro (37). Estas actualizaciones sobre el uso del Palivizumab se acogen en las guías de recomendación de la AAP (38).

En la práctica clínica la eficacia de la inmunoprofilaxis con Palivizumab se valora por la disminución de ingresos hospitalarios por infección de VSR (39). Evitar un ingreso hospitalario sugiere reducir la gravedad de la infección, los costos del ingreso y los costos sociales adicionales (39). Sin embargo, el costo de la inmunoprofilaxis con Palivizumab es elevado, por lo cual las recomendaciones elaboradas en diferentes países son matizadas según el costo de la intervención. Los estudios sobre costo-efectividad del Palivizumab han mostrado que el ahorrar un ingreso hospitalario en este grupo podría tener un mayor costo que el propio ingreso en función de los costos hospitalarios y la utilización de otras medidas preventivas (40).

En 2010, dos estudios sirvieron para ajustar las recomendaciones enfocadas a recién nacidos entre la semana 32 y 35 de edad gestacional. Uno de ellos fue el estudio multicéntrico de casos y controles denominado FLIP (Factors Linked to Respiratory Syncytial Virus Infection in Premature Infants) (41). La otra investigación fue un estudio de cohortes llamado FLIP2, el cual evaluó los factores de riesgo asociados a la infección por VSR (42). Es importante tener en cuenta que la evidencia de costo-efectividad muestra que en Colombia, el Palivizumab resulta ser costoso para los beneficios que se pueden obtener con su uso. Sin embargo, se debe contemplar su uso especialmente en menores de 32 semanas con displasia broncopulmonar (DBP) por el alto riesgo de mortalidad secundario al VSR (43).

El Palivizumab es entonces el único producto licenciado para la prevención del VSR. Es administrado a dosis de 15 mg/Kg cada 30 días y se ha considerado que dosis adicionales de Palivizumab no deberían administrarse a pacientes con historia de reacción alérgica severa a dosis

previas. Es importante mencionar que Palivizumab no es efectivo en el tratamiento de infecciones por VSR y no es recomendado para esta indicación (44).

Las principales recomendaciones generales para el uso de Palivizumab en niños con alto riesgo son:

- Niños menores de 24 meses con DBP que reciben terapia médica (oxígeno, broncodilatador, diurético o terapia con corticosteroides) para la displasia broncopulmonar dentro de los seis meses anteriores al inicio de la estación de VSR (44). Estos niños deberían recibir máximo cinco dosis. Una vez el niño califica para iniciar la profilaxis al inicio de la estación de VSR, la administración debería continuar a través de la estación.
- Todos los recién nacidos menores de 32 semanas (≤ 31 semanas 6 días) (44).
- Recién nacidos entre la semana 32 y 0 días y las 34 semanas y 6 días que tengan al menos uno de los siguientes factores de riesgo: asistir a guarderías, uno o más hermanos o vivir con otros niños menores de cinco años de forma permanente (44).
- Niños con anomalía congénita de las vías aéreas o enfermedad neuromuscular.
- Niños menores de 24 meses con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, sea esta cianósante o no.
- Niños con inmunodeficiencia severa podrían beneficiarse de profilaxis con palivizumab (44).

- Para niños nacidos antes de la semana 32 se recomiendan hasta cinco dosis y para los mayores de esta edad gestacional se deben suministrar hasta tres dosis (44).

CONCLUSIONES

La infección grave por VSR es un importante problema para la neonatología y la salud infantil en general. En las últimas décadas se ha llevado a cabo una importante cruzada contra la mortalidad infantil y hoy en dicha la meta de reducción de mortalidad infantil constituye uno de los Objetivos de Desarrollo del Milenio de la OMS. De esta manera, todos los aspectos relacionados con un evento clínico de tan alto impacto como la infección grave por VSR son importantes, pero es fundamental resaltar el rol esencial de la prevención. A este respecto, es relevante considerar intervenciones como la inmunoprofilaxis a la luz de los estudios de costo-efectividad. Adicionalmente, es trascendental propender por la difusión de estrategias preventivas en el área de la salud infantil y en el fortalecimiento en líneas de investigación y programas de acción que permitan consolidar en la población infantil uno de los aspectos fundamentales en la historia natural de la infección por VSR como es la prevención primaria.

CONFLICTOS DE INTERÉS

No se declara ningún conflicto de interés político, comercial o económico.

REFERENCIAS

1. Efectividad de medicamentos en neonatología. Recomendaciones de inmunoprofilaxis del Virus Sincitial Respiratorio con Palivizumab. Consejería de Madrid. 2004.
2. Prevención de la infección por Virus Respiratorio Sincitial (VSR). Asociación Española de Pediatría. 2008: 235-241.
3. Aldao J, Lattot M, Hernández C, Cuña I. Virus Respiratorio Sincitial en neonatología. Arch Pediatr Urug. 2005; 76(3): 239-242.
4. Suárez P, Malo P, Maroto E, Santos J. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial en pacientes con cardiopatía congénita. Sin fecha. Disponible en http://www.secardioped.org/Descargas/PyB/PubSEC_004.pdf.
5. Simoes E. Respiratory syncytial virus infection. The lancet. 1999; 354: 847.

6. Giubergia V, Martinchuk G, Moreno N, Colombres G, Parra L, Viale D, et al. Gravedad de la infección por virus sincicial respiratorio en pacientes con factores de riesgo y sin ellos. *Arch Argent Pediatr*. 2004; 102 (5): 330-334.
7. Figueras J, Carbonell X. Utilidad del Palivizumab en el recién nacido pretérmino. *Avances en terapéutica. An Pediatr Contin*. 2008; 6(5): 288-91.
8. Burgos J. Edición Servicio de Neonatología Hospital Clínico Universidad de Chile. 1 ed. Santiago de Chile: 2001.
9. Rawlings J, Rawlings V, Read J. Prevalence of low birth weight and preterm delivery in relation to the interval between pregnancies among white and black women. *The New England Journal of Medicine*. 1995; 332(2):69-74.
10. Lizarazo J, Ospina J, Ariza N. Programa madre canguro: una alternativa sencilla y costo eficaz para la protección de los recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer. *Rev Salud Pública*. 2012; 14(2): 32-45.
11. Álvarez P. Morbilidad y secuelas de los niños prematuros en edad escolar. 1 ed. Valladolid; 2009.
12. Rellan S, García C, Aragón M. El recién nacido prematuro. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología*. 2008: 68-77.
13. Inguanzo O, Valdés B, Iturriagagoitia E, García L, Hernández M. Caracterización del desarrollo del pretérmino en el primer año de vida. *Rev Ciencias Médicas*. 2012; 16(1): 146-157.
14. Hübner M, Ramírez R. Sobrevida, viabilidad y pronóstico del prematuro. *Rev Med Chile*. 2002; 130(8): 931-938.
15. Rodríguez S, Ramos R, Hernández R. Factores de riesgo para la prematuridad. Estudio de casos y controles. *Ginecol Obstet Mex*. 2013; 81:499-503.
16. Hübner M, Nazer J, Juárez G. Estrategias para mejorar la sobrevida del prematuro extremo. *Rev Chil Pediatr*. 2009; 80(6): 551- 559.
17. Palencia A. Parto Prematuro. CCAP. 9(4): 10-19. Disponible en: http://www.scp.com.co/precop/precop_files/modulo_9_vin_4/Precop_9-4-B.pdf.
18. Sepúlveda A, Kobrich S, Guíñez R, Hasbun J. Morbilidad de prematuros tardíos: evidencia actual y nuevo enfoque. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2012; 77(2): 154-158.
19. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics*. 2006; 118:1207-14.
20. Mendoza LA, Rueda DM, Gallego KP, Vásquez MF, Celis JL, De León JC, et al. Morbilidad asociada a la edad gestacional en neonatos prematuros tardíos. *Rev Cubana Pediatr*. 2012; 84 (4):345-356.
21. Faneite P, Rivera C, Amato R. Prematuridad. Resultados perinatales. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2006; 66(4).
22. Méndez L, Martínez M, Bermúdez J. Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales: morbimortalidad en recién nacidos prematuros. *Redalyc*. 2007; 17(1): 46-51.
23. Ávila L, Castellanos J. Diagnóstico virológico de la infección por virus sincicial respiratorio. *Revista Salud Bosque*. 2013; 3(1): 23-36.
24. Avalos L. Recién nacido de pretérmino. 1 ed. Guadalajara. 1989.
25. Villanueva LA, Contreras AK, Pichardo M, Rosales J. Perfil epidemiológico del parto prematuro. *Ginecol Obstet Mex*. 2008; 76(9): 542-8.
26. Oliveros M, Chirinos J. Prematuridad: epidemiología, morbilidad y mortalidad perinatal. Pronóstico y desarrollo a largo plazo. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2008; 54: 7-10.
27. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet*. 2005; 365:891-900.
28. Barría RM, Mendoza Y, Urrutia Y, Castro C, Santander G. Tendencia de la mortalidad infantil y de neonatos menores de 32 semanas de muy bajo peso. *Rev Latino-Am. Enfermagem*. 2011; 19(4).
29. González C, Omaña MF. Síndrome de distrés respiratorio neonatal o enfermedad de membrana hialina. *Bol pediatr*. 2006; 46:160-165.
30. Anemia del recién nacido prematuro. Recomendaciones para el tratamiento. Comité de estudios fetonatales. *Arch. Argent. Pediatr*. 2000; 98 (4):247).
31. Tratamiento de la anemia del prematuro. Evidencias y recomendaciones. Guía de práctica clínica. México. 2012.
32. Prematuros extremos. ¿Es posible establecer un límite de viabilidad? *Acta Bioethica*. 2006; 12(1):101-111.
33. Actualización de las recomendaciones sobre el uso de Palivizumab. Comité de Estudios Fetonatales (CEFEN). *Arch Argent pediatr*. 2007; 105(1):67-70.
34. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The Impact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998; 102(3) 531-537.

35. Farina N. Detección de mutaciones responsables de la Resistencia al Palivizumab en aislados de virus respiratorio sincitial. 2011. Disponible en: <http://www.bib.fcien.edu.uy/files/etd/pasan/uy24-15233>
36. Armstrong C. APP Updates Guidelines on Immunoprophylaxis for RSV infection. Practice Guidelines. 2010. <http://www.aafp.org/afp/2010/0901/p542.pdf>.
37. Meissner HC, Long SS. Revised Indications for the Use of Palivizumab and Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Intravenous for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections. *Pediatrics*. 2003; 112:1447-52.
38. Figueras J, Carbonell X. Recomendaciones de uso de Palivizumab para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32 a 35 semanas de gestación. *An Pediatr (Barc)*.2010; 73 (2): 98.
39. Roeckl-Wiedmann I, Liese JG, Grill E, Fisher B, Carr D, Belohradsky BH. Economic evaluation of possible prevention of RSV-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr*. 2003; 162 (4):237-244.
40. Figueras J, Carbonell X, Quero J. Case Control study of the risk factor linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33-35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23:815-20.
41. Figueras J, Carbone X, Quero J, Fernández B, Guzmán J, Echaniz I, et al. 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 35Weeks. *Pediatr Infect DisJ*.2008; 27:788-93.
42. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Tecnología en salud de interés. Palivizumab.<http://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Transparencia%20en%20la%20Actualizacin%20del%20POS/Palivizumab.pdf>.
43. Modified recommendations for use of Palivizumab for Prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2009; 124: 1694.