

Incidencia y costes de la hospitalización por bronquiolitis y de las infecciones por virus respiratorio sincitial en la Comunidad Valenciana. Años 2001 y 2002

J. Díez Domingo^{a,b,c}, M. Ridaó López^d, I. Úbeda Sansano^{b,e} y A. Ballester Sanz^{b,c}

^aCentro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP). ^bInstituto de Vacunas de Valencia (VIVA).

^cCentro Sanitario Nazaret. Valencia. ^dEscuela Valenciana de Estudios en Salud (EVES).

^eCentro Sanitario La Eliana. Valencia. España.

Objetivo

Analizar la incidencia y costes de las hospitalizaciones por bronquiolitis y de las infecciones por virus respiratorio sincitial (VRS) en la Comunidad Valenciana.

Métodos

Análisis de la base de datos de altas hospitalarias (Conjunto Mínimo Básico de Datos, CMBD) de la Comunidad Valenciana de los años 2001 y 2002. Se analizaron las altas hospitalarias con los códigos de bronquiolitis (con o sin determinación etiológica) y las infecciones por VRS ocurridas en niños menores de 2 años. Se eliminaron los casos con más de una hospitalización por bronquiolitis y aquellos casos de infecciones por VRS posiblemente nosocomiales ocurridas durante hospitalizaciones prolongadas. Se estimó un coste medio por día de hospitalización en una sala pediátrica de 310,30 €. Para el cálculo de incidencia se asumió una cobertura poblacional del CMBD del 95 % y la población según el censo de 2001.

Resultados

Se obtuvieron 3.705 registros, de los cuales 3.507 fueron bronquiolitis, estando el 42,2% filiadas como producidas por VRS. La investigación virológica fue diferente según el hospital de ingreso. La hospitalización fue más frecuente entre octubre y abril sin diferencias entre los 2 años. La incidencia de ingreso por bronquiolitis fue de 40,2 casos por 1.000 niños menores de un año y año, y presentó un coste anual medio de 3.618.000 €.

Conclusiones

La bronquiolitis tiene un coste hospitalario elevado. La investigación etiológica es baja en algunos hospitales lo que lleva a infraestimar el impacto económico del VRS en la sociedad.

Palabras clave:

Bronquiolitis. Infección por virus respiratorio sincitial. Epidemiología. Economía.

INCIDENCE AND COST OF HOSPITALIZATIONS FOR BRONCHIOLITIS AND RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTIONS IN THE AUTONOMOUS COMMUNITY OF VALENCIA IN SPAIN (2001 AND 2002)

Objective

To assess the incidence and costs of hospitalizations for bronchiolitis and respiratory syncytial virus (RSV) infections the Autonomous Community of Valencia, Spain.

Methods

The minimum data set (MDS) of the Autonomous Community of Valencia was analyzed. Hospital discharges with the codes for bronchiolitis (with or without etiologic determination) and RSV infections occurring in 2001 and 2002 in children less than 2 years old were included. Second cases of bronchiolitis and RSV infections of possible nosocomial origin occurring during prolonged hospitalization were excluded. The average cost of hospitalization in a pediatric ward was estimated at € 310.30 per day. To calculate the incidence, we assumed that 95 % of the hospitals reported to the MDS; the population used was that of the National Census, 2001.

Results

A total of 3,705 hospitalizations were obtained, of which 3,507 were coded as bronchiolitis and 42.2% of these were RSV-positive. Virological assessment varied greatly among hospitals. Hospitalizations were most frequent between

Correspondencia: Dr. J. Díez Domingo.
Centro Sanitario Nazaret.
Fernando Morais, 2. 46024 Valencia. España.
Correo electrónico: diez_jav@gva.es

Recibido en enero de 2006.

Aceptado para su publicación en septiembre de 2006.

October and April, with no differences between the two years. The incidence of bronchiolitis hospitalization was 40.2 cases/1000 children < 1 year/year, with an average annual cost of 3,618 thousand euros.

Conclusions

The cost of bronchiolitis hospitalizations is high. Microbiological investigation is low in some hospitals, leading the economic impact of RSV on society to be underestimated.

Key words:

Bronchiolitis. Respiratory syncytial virus infections. Epidemiology. Economics.

INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis es una causa frecuente de morbimortalidad infantil que origina gran demanda asistencial en atención primaria y en los servicios de urgencias, así como un elevado número de ingresos hospitalarios en niños pequeños e infecciones nosocomiales. En el caso de bronquiolitis por virus respiratorio sincitial (VRS), tienen mayor predisposición a las sibilancias recurrentes los niños que la padecen¹⁻³.

El VRS es el agente causal principal de esta patología, caracterizada por una obstrucción aguda de la pequeña vía aérea. Se ha implicado en el 50-80% de los casos según períodos epidémicos⁴, que se extienden desde los meses de octubre a abril en países de climas templados como el nuestro. Su diseminación es muy frecuente, tanto en los hogares, guarderías como en las salas de hospitalización y ocasiona patología más grave en los menores de 12 meses.

En la actualidad no existe un consenso en la definición de bronquiolitis, sobre todo en lo que respecta al número de episodios y a la edad, que en algunos casos incluye hasta los 5 años. Si embargo, cuanto mayor es la edad del niño, se incrementa la probabilidad de que las sibilancias recurrentes se deban a otro diagnóstico, como asma y no a la hiperreactividad bronquial producida por VRS. Quizá por este motivo, la mayoría de autores siguen los criterios de McConnochie⁵ que considera bronquiolitis el primer episodio agudo de dificultad respiratoria con sibilancias, precedido por un cuadro catarral de vías altas (rinitis, tos con/sin fiebre), que afecta a niños menores de 2 años, aunque preferentemente se da en el primer año de vida. Su diagnóstico se basa exclusivamente en criterios clínicos y no es necesario realizar ninguna prueba complementaria salvo para confirmar la etiología.

El VRS produce con frecuencia infecciones nosocomiales en niños hospitalizados por otras causas, por lo que algunos autores consideran que se debe realizar, durante el período epidémico, un cribado de infección por VRS a todo niño menor de 2-3 años con síntomas de bronquiolitis que ingresa, con la finalidad de reagruparlos y aplicar medidas de profilaxis⁶.

En la última década se está describiendo un incremento de la incidencia de hospitalizaciones por bronquiolitis^{7,8}, lo que supone un incremento de costes importante⁹. En Estados Unidos se estimó que el coste por bronquiolitis causada por VRS en 1998 fue de entre 365 y 585 millones de dólares.

En España, no se han descrito los costes ocasionados por la bronquiolitis, pero supone un problema de Salud Pública que tiene repercusión asistencial y económica tanto a corto como a largo plazo. Ya en el año 2000 se describió como causa de hospitalización del 3,5% de los recién nacidos¹⁰.

El objetivo del estudio fue estimar la incidencia y costes de hospitalización por bronquiolitis, bronquiolitis por VRS e infecciones por VRS en niños de la Comunidad Valenciana.

MÉTODO

Se utilizó el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de la Comunidad Valenciana, base de datos donde se encuentran los diagnósticos al alta de todos los hospitales de la red pública. Los diagnósticos están codificados siguiendo la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9).

Se utilizó la base de datos de los años 2001 y 2002, y de ella se extrajeron los casos ocurridos en niños menores de 2 años hospitalizados que tuvieron los siguientes diagnósticos codificados al alta: 466.1: bronquiolitis, 480.1: neumonía por VRS, 079.6: infección por VRS, 466.11: bronquiolitis por VRS, 466.19: bronquiolitis, otras, 480.1: neumonía por VRS, 480.9: neumonía vírica, 493: asma, 96.04 intubación por gravedad bronquiolitis, 96.72, 96.71 ventilación asistida por gravedad bronquiolitis.

Dado que en el año 2000 cambió la codificación internacional de las bronquiolitis algunos casos se codificaron con el número 466.1 y con 079.6. En este caso para los análisis se consideraron todos como bronquiolitis por VRS. Así mismo cuando coincidían el diagnóstico de bronquiolitis y neumonía causada por VRS, se consideró que se trataba de una bronquiolitis por VRS con condensación.

En los casos en los que el mismo niño fue ingresado dos veces con el diagnóstico de bronquiolitis, se anuló la segunda hospitalización ya que para algunos autores bronquiolitis es exclusivamente el primer proceso de sibilancias.

Se suprimieron del estudio los casos de recién nacidos pretérminos (EG < 32 semanas) ingresados al nacimiento y con hospitalizaciones superiores a 30 días que podían adquirir una infección nosocomial por VRS para no imputar el coste de esta hospitalización a la bronquiolitis.

De cada caso se obtuvo el dato de la edad, sexo, hospital de diagnóstico, fecha de ingreso, duración de la estancia hospitalaria, y cada uno de los diagnósticos. El CMBD no diferencia entre hospitalización en sala gene-

ral y en unidad de cuidados intensivos (UCI), por lo que la única aproximación a ésta fue los niños que requirieron ventilación por bronquiolitis.

El CMBD acepta 8 diagnósticos, uno principal y el resto secundarios con un orden teóricamente jerarquizado por importancia. Una de las causas más frecuentes de infección concomitante de origen nosocomial es la diarrea, por tanto y a pesar de que para considerar infección nosocomial ésta no debe estar presente en el momento del diagnóstico principal ni en las siguientes 48-72 h, esta información no se obtuvo a través del CMBD. En este caso, para estimar los posibles casos de diarrea nosocomial se estudiaron aquellos en los que coincidían los diagnósticos de bronquiolitis con o sin determinación microbiológica y los casos de diarrea con o sin diagnóstico de rotavirus (código CIE-9: 008.8 y 009.0 gastroenteritis y 008.61 gastroenteritis por rotavirus). Se consideró el diagnóstico principal el motivo de ingreso y el diagnóstico secundario como infección nosocomial.

Estadística

Se utilizó el paquete estadístico SPSS v.12.0. Se analizó la asociación entre variables categóricas con la prueba de la chi cuadrado, y para las variables continuas la t de Student. Se consideró significativa una asociación $p < 0,05$. No se calcularon los intervalos de confianza porque se está trabajando con toda la población de la Comunidad Valenciana y no con una muestra.

Para el análisis de incidencia se tuvo en cuenta la población de la Comunidad Valenciana, en los años del estudio según el censo de 2001 (83.205 niños < 2 años) y se corrigió con la estimación de que el CMBD recoge el 95% de las hospitalizaciones. Posteriormente se estratificó por edades para valorar el impacto en cada grupo de edad.

Para los análisis de costes se utilizó la metodología previamente descrita¹¹, considerando un coste por día de estancia pediátrica de 310,30 € en la Comunidad Valenciana (valor 2005), y con un coste de urgencia hospitalaria de 149,83 euros.

RESULTADOS

Se obtuvieron los registros de 3.705 ingresos. De ellos 1.479 (tabla 1) presentaron bronquiolitis por VRS y 2.028 casos bronquiolitis sin diagnóstico microbiológico. Se diagnosticó neumonía por VRS en 16 niños y otras neumonías virales en 25 casos. Además en 157 niños se diagnosticó infección por VRS sin proceso respiratorio de vías bajas (fiebres elevadas, etc.). Al hablar de primer diagnóstico, presentaron bronquiolitis por VRS 1.425 (95,8%), y bronquiolitis sin diagnóstico etiológico 1.928 (90,4%).

En la tabla 1 se encuentran los diagnósticos por año de estudio, no habiendo diferencias significativas entre ambos períodos ($p = 0,053$).

TABLA 1. Casos y porcentaje de niños hospitalizados por bronquiolitis e infecciones por VRS en la Comunidad Valenciana según el diagnóstico al alta y año de ingreso

	Año		Total
	2001 n.º (%)	2002 n.º (%)	
Neumonía por VRS	9 (0,5)	7 (0,4)	16
Infección por VRS	63 (3,5)	94 (4,9)	157
Bronquiolitis por VRS	690 (38,8)	789 (41,0)	1.479
Bronquiolitis, otras	1.009 (56,7)	1.019 (52,9)	2.028
Neumonía vírica	9 (0,5)	16 (0,8)	25
Total	1.780	1.925	3.705

VRS: virus respiratorio sincitial.

El 91,9% de los casos (3.405 de 3.705) ocurrieron en niños menores de 12 meses. Los varones padecieron bronquiolitis con frecuencia discretamente mayor (861 de las 1.479 causadas por VRS [58,2%] y 1.241 de las 2.028 de las no filiadas [57,8%]; $p = 0,07$).

Existen diferencias entre la provincia de residencia y el número de detecciones de VRS, así mientras que en Alicante el 49,4% de las bronquiolitis (529 de 1.071) tienen este diagnóstico, en Valencia son el 40,1% (788 de 1.963) y en Castellón el 34,2% (162 de 311) ($p < 0,001$). No obstante la mayor variabilidad está en la detección por hospitales ($p < 0,001$), situándose los extremos en la provincia de Valencia, donde un hospital con 685 diagnósticos de bronquiolitis filian como VRS el 69,9% de los casos, y en otro hospital con 272 bronquiolitis, no añaden el diagnóstico virológico al alta, constandingo todas como no filiadas.

Los casos mostraron, como ocurre en los países templados, una estacionalidad marcada, de forma que el 89,3% de las hospitalizaciones ocurrieron entre octubre y abril (fig. 1), sin que se apreciara diferencia entre los 2 años de estudio. Tampoco hay una tendencia diferente entre los casos con aislamiento de VRS y el resto de los casos. Se diagnosticaron bronquiolitis debidas a VRS en todos los meses del año.

La incidencia de hospitalización por bronquiolitis en la Comunidad Valenciana fue de 112,4 casos por 10.000 niños menores de 2 años de edad, si bien en los menores de un año fue de 402/10.000 niños. Las cifras de incidencia por diagnóstico y edad se encuentran en la tabla 2.

Los casos de diagnóstico principal de bronquiolitis por VRS tuvieron una hospitalización más prolongada que en aquellos en donde no se detectó o investigó el VRS (6,08 días frente a 5,64 días; $p < 0,001$) y la duración de la hospitalización fue dependiente del año de ingreso, de forma que en 2001 las hospitalizaciones fueron 0,27 días más prolongadas de media por caso que en 2002 (5,96 días frente a 5,69 días) ($p < 0,001$).

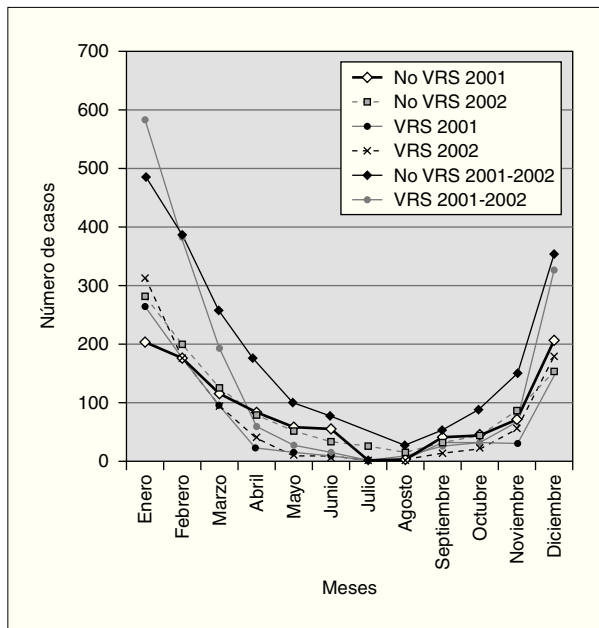


Figura 1. Estacionalidad de los ingresos por bronquiolitis en los años 2001 y 2002 (Comunidad Autónoma de Valencia).

TABLA 2. Incidencia (casos por 10.000 niños) de hospitalización por bronquiolitis según su diagnóstico y edad

	Ingresos/10.000 niños/año		
	Sin identificación virológica	VRS (+)	Total
< 1 año	221	182	402
1-2 años	24	98	37

VRS: virus respiratorio sincitial.

TABLA 3. Estancias y costes hospitalarios derivados de las bronquiolitis según el diagnóstico microbiológico

	Estancias y costes hospitalarios derivados de la bronquiolitis. Años 2001-2002			
	VRS (+)		Sin identificación virológica	
	Estancias	Coste	Estancias	Coste
Alicante	3.338	1.119.236	2.807	953.419
Castellón	1.552	509.903	2.388	788.043
Valencia	5.053	1.702.942	6.395	2.163.565
Total	9.943	3.332.081	11.590	3.905.027

VRS: virus respiratorio sincitial.

Sólo se codificaron 9 niños ventilados por bronquiolitis, siendo ésta la mejor aproximación a su ingreso en cuidados intensivos.

Las estancias hospitalarias y costes varían según el diagnóstico como se muestra en la tabla 3.

En 135 casos se asociaron diagnósticos de diarrea y bronquiolitis. De ellos en 104 el diagnóstico principal fue bronquiolitis con o sin diagnóstico de VRS, y como diagnóstico secundario tuvieron bien diarrea sin codificación de la etiología (40 casos) o diarrea por rotavirus (64 casos). En 31 casos los niños habían ingresado por gastroenteritis aguda con o sin diagnóstico de rotavirus y tuvieron bronquiolitis, de ellos con diagnóstico de VRS el 60%.

La estancia hospitalaria media de los casos donde coincidían los diagnósticos de bronquiolitis y gastroenteritis fue de 9,25 días.

DISCUSIÓN

Las bronquiolitis y bronquiolitis por VRS suponen un impacto económico muy importante para la sociedad. La incidencia de ingresos hospitalarios en niños menores de un año fue de 40,2 casos/1.000 niños/año, y tuvo un coste directo de la hospitalización superior a los 3,6 millones de euros anuales.

La utilización del CMBD es una herramienta exploratoria muy útil, si bien tiene la limitación propia de los errores en la codificación de las altas hospitalarias, y ausencia de información como por ejemplo la sala del hospital donde ha estado ingresado el niño. Las cifras de hospitalización en UCI de este estudio están infravaloradas al considerar sólo los niños más graves, que precisaron ventilación, por tanto estos resultados deben interpretarse con cautela.

En este estudio suprimimos los casos de niños pretérminos ingresados al nacimiento y con hospitalizaciones superiores a 30 días que podían adquirir una infección nosocomial por VRS, para no imputar los costes de toda la hospitalización por prematuridad a la infección por VRS. Sin embargo son estos niños los que tienen una evolución clínica más tórpida y requieren más cuidados, y dado que no podíamos evaluar la proporción de tiempo que se incrementó la hospitalización por la bronquiolitis. La incidencia, características clínicas, factores de riesgo y análisis de costes de las bronquiolitis por VRS en niños pretérmino han sido analizadas en otros estudios¹².

En los estudios epidemiológicos llevados a cabo en otros países se está describiendo un incremento del número de hospitalizaciones por bronquiolitis y por bronquiolitis por VRS^{7,8}. El cambio puede ser multifactorial y abarca desde modificaciones sanitarias, como el incremento de la supervivencia de niños de mayor riesgo de hospitalización por VRS, a cambios en la codificación de las enfermedades, o cambios en los criterios de ingreso. También podría deberse a un cambio en la virulencia del VRS⁹ aunque en estudios epidemiológicos del virus no se ha documentado que ésta sea la causa⁷. Para valorar el impacto real de la bronquiolitis sería necesario establecer un consenso asistencial que unificara los criterios de actuación¹³.

En los climas templados como el de España, las infecciones por VRS tienen una marcada estacionalidad y máxima incidencia en los meses de invierno. Según el Sistema de Información Microbiológica (SIM), la actividad del VRS se inicia en las últimas semanas de otoño, y el 93,7% de los aislamientos se produce en niños menores de 2 años¹⁴.

La incidencia de hospitalización por bronquiolitis y por infección por VRS encontrada en nuestro estudio fue similar a otras publicadas tanto en España como en el resto de los países desarrollados. En España se ha descrito una incidencia de hospitalización por infección por VRS, en un área sanitaria de San Sebastián, de 25/1.000 en niños menores de un año¹⁵, siendo de 37 casos/1.000 menores de 6 meses. La cifra es superior a los 18,2 ingresos/1.000 menores 12 meses que encontramos, pero en nuestro estudio se evalúan años distintos, y sobre todo tenemos la limitación de la infradeclaración al CMBD del diagnóstico etiológico, mientras que Vicente et al¹⁵ buscaron la etiología en la mayoría de las bronquiolitis y encontraron el VRS en aspirado nasofaríngeo del 59,1% de las bronquiolitis. Otros estudios no españoles han publicado incidencia de bronquiolitis de 25,2 a 31,2 casos/1.000 niños menores de un año^{7,16}, y cuando se ha estudiado la incidencia de hospitalización por infecciones por VRS en Estados Unidos y Europa se han descrito cifras de 21,7 a 40,8 casos/1.000 niños menores de 1 año^{17,18}.

Existen pocos datos de infección nosocomial en pediatría, y la cifra de infección gastrointestinal en el 3% de los niños de nuestro estudio ingresados por bronquiolitis es una infravaloración por los problemas en la codificación de las altas hospitalarias. Dado que las epidemias de VRS y rotavirus suelen coincidir¹⁹, sería esperable cifras de infección nosocomial superiores, como las encontradas en nuestro país por Riechman et al²⁰, que describen infecciones nosocomiales por rotavirus próximas al 9%. La prevención de la infección hospitalaria debe basarse en un seguimiento estricto de los procedimientos de aislamiento, evitando contactos de enfermos con lactantes y recién nacidos, ancianos y personas debilitadas y pacientes con enfermedades crónicas²¹. Para ello y a pesar de que no existe evidencia, algunos autores⁶ recomiendan investigar la presencia de VRS en todo niño hospitalizado.

Los diagnósticos de VRS fueron muy sensibles por provincias y sobre todo por hospitales, de forma que parece que más que un cambio geográfico en la epidemiología de los virus se deba a la variabilidad en la búsqueda del agente etiológico de las bronquiolitis. Si atendemos a los hallazgos en Alicante, casi la mitad de los casos de bronquiolitis tenían como etiología el VRS. El resto de los casos se deberían a VRS no identificados, a rinovirus, parainfluenzae, etc.⁴. Las diferencias marcadas de diagnóstico de VRS entre hospitales de la misma provincia pueden deberse bien a la falta de investigación etiológica o

a la codificación incompleta, con lo que probablemente se están infravalorando las bronquiolitis por VRS, que por otra parte son las más frecuentes y graves o más problemas ocasionan.

Las bronquiolitis con el diagnóstico de VRS son más graves que las producidas por otros microorganismos⁴, así también en nuestro estudio la hospitalización media es más prolongada que cuando no hay identificación etiológica. Hay que destacar por el tipo de estudio realizado que un porcentaje no despreciable de los casos donde no se identificó el VRS estarían producidos por este virus, pero no se buscó la etiología. La hospitalización que encontramos cuando hay diagnóstico de VRS es similar a las encontradas en España por Vicente et al¹⁵ de 5,9 días de media por caso.

El análisis económico de las hospitalizaciones por VRS es difícil dado que el diagnóstico virológico no es siempre solicitado al no aportar beneficios en el tratamiento del niño. Por tanto se han hecho fundamentalmente aproximaciones a su coste poblacional, y así Stang et al⁹ calcularon el coste total de la hospitalización por bronquiolitis y para el coste de los casos por VRS hacen un análisis de sensibilidad estimando que VRS provoca del 50 al 80% de las bronquiolitis hospitalizadas.

Los costes varían dependiendo del sistema sanitario, así mientras que en Holanda se estimó un coste medio de 2.200 dólares por caso hospitalizado en un único hospital²², en Estados Unidos se acerca a los 9.000 dólares²³. Con una aproximación similar a la de estos autores, pero de base poblacional, cada caso de bronquiolitis por VRS costaría en la Comunidad Valenciana 2.253 €, equivalentes a 2.750 dólares.

La infección por VRS es posiblemente la de mayor coste en niños en la Comunidad Valenciana. Existe la esperanza de obtener una vacuna segura y efectiva, pero dadas las características del virus y de su patogenia ésta se está mostrando difícil de desarrollar²⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martínez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:661-75.
2. Martínez FD. Heterogeneity of the association between lower respiratory illness in infancy and subsequent asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:157-61.
3. Martínez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:S76-S82.
4. Hall CB. Respiratory Syncytial virus. En: Feigin RD, Chery JD, editors. *Textbook of pediatric infectious diseases.* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 2087.
5. McConnochie KM. Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child.* 1983;137:11-3.
6. Bonillo A, Batlles J, Rubí T. Infección respiratoria por virus respiratorio sincitial. En: Cobos N, Pérez-Yarza EG, editores. *Tra-tado de neumología infantil.* Madrid: Ergón; 2003. p. 365-87.

7. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis associated hospitalizations among US children, 1989-1996. *JAMA*. 1999;282:1440-6.
8. Van Woensel JBM, Van Aalderen WMC, Kneyber MCJ, Heijnen MLA, Kimpen JLL. Bronchiolitis hospitalisations in the Netherlands from 1991 to 1999. *Arch Dis Child*. 2002;86:370-1.
9. Stang P, Brandenburg N. The economic burden of respiratory syncytial virus-associated bronchiolitis hospitalizations. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155:95-6.
10. Bonillo A, Díez-Delgado J, Ortega A, Infante P, Jiménez MR, Batlles J, et al. Antecedentes perinatales y hospitalización por bronquiolitis. Comparación con el Impact-RSV Study Group. *An Esp Pediatr*. 2000;53:527-32.
11. Díez Domingo J, Ridaó M, Latour J, Ballester A, Morant A. A cost benefit analysis of routine varicella vaccination in Spain. *Vaccine*. 1999;17:1306-11.
12. Weisman LE. Population at risk for developing respiratory syncytial virus and risk factors for respiratory syncytial virus severity: Infants with predisposing conditions. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:533-9.
13. Bonillo A. Bronquiolitis: necesidad de consenso asistencial. *An Pediatr*. 2001;55:297-9.
14. Actividad del Virus Respiratorio Sincitial. Casos notificados al sistema de información microbiológica (SIM). Temporada 1997-1998 (semana 40). *Bol Epidemiol Semanal*. 1998;6:160.
15. Vicente D, Montes M, Cilla G, Pérez-Yarza EG, Pérez Trallero E. Hospitalization for respiratory syncytial virus in the paediatric population in Spain. *Epidemiol Infect*. 2003;131:867-72.
16. Fjaerli HO, Farstad T, Bratlid D. Hospitalisations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in Akershus, Norway, 1993-2000: A population-based retrospective study. *BMC Pediatrics*. 2004;5:25-31 (acceso en: <http://biomedcentral.com/1471-2431/4/25>).
17. Leader S, Kohlhase K. Respiratory syncytial virus-coded pediatric hospitalizations, 1997 to 1999. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:629-32.
18. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *J Pediatr*. 2000;137:865-70.
19. Le Roux P, Marshall B, Toutain F, Mary JF, Pinon G, Briquet E, et al. Infections nosocomiales virales dans un service de pédiatrie: L'exemple des gastroentérites à rotavirus et des bronchiolites à VRS. *Arch Pediatr*. 2004;11:908-15.
20. Riechmann E, Wihelmi de Cal I, Cilleruelo Pascual ML, Calvo Rey C, García García ML, Sánchez Fauquier A. Gastroenteritis aguda nosocomial e infección asintomáticas por rotavirus y astrovirus en niños hospitalizados. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60:337-43.
21. Update: Respiratory Syncytial Virus activity. United States, 1997-1998. *MMWR*. 1998;47:1043-5.
22. Miedema CJ, Kors AW, Tjon A, Ten WE, Kimpen JLL. Medical consumption and socioeconomic effects of infection with respiratory syncytial virus in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:160-3.
23. Bredenberg H, Barney G. Hospitalization costs of respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:1100-1.
24. Crowe JE Jr. Respiratory syncytial virus vaccine development. *Vaccine*. 2001;20 Suppl 1:S32-S7.