



Pediatría

http://www.revistapediatria.org/
DOI: https://doi.org/10.14295/rp.v56i1.397



Originales

Desenlaces clínicos generados por la infección del virus sincitial respiratorio durante los primeros dos años de vida en pacientes de un programa canguro que recibieron profilaxis completa con palivizumab. Estudio de cohorte retrospectivo

Clinical outcomes cause by respiratory syncytial virus infection during the first two years of life in patients of a kangaroo program who received complete prophylaxis with palivizumab. Retrospective cohort study

Mónica María Pérez Valencia^a, Andrea Carolina Cerón Gómez^b, Gloria Cecilia Sánchez Otálora^c, David Augusto Díaz Báez^d, Juliana Vanessa Rincón López^e

a. Hospital Universitario Clínica San Rafael, Universidad Militar Nueva Granada, médico Pediatría, Fellow Neonatología.

b. Hospital Universitario Clínica San Rafael, Universidad Militar Nueva Granada, médico residente de Pediatría.

c. Hospital Universitario Clínica San Rafael, Programa Madre-Canguro, médico Pediatra.

d. Universidad Militar Nueva Granada, Epidemiólogo.

e. Universidad Nacional de Colombia, Médico candidato a Magister en Epidemiología Clínica.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 30 de julio de 2022

Aceptado: 21 de marzo de 2023

Editor adjunto

Alvaro León Jácome Orozco

Palabras clave:

Palivizumab

Virus sincitial respiratorio humano

Recién nacido

Prematuro

Estudios de Cohortes

R E S U M E N

Objetivo: estimar la incidencia de hospitalizaciones por infección aguda del tracto respiratorio inferior, causada por virus sincitial respiratorio durante los primeros dos años de vida en pacientes que asistieron al programa canguro del Hospital Universitario Clínica San Rafael y que recibieron profilaxis completa con palivizumab. **Métodos:** se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectiva. Se incluyeron pacientes que recibieron dosis completas de Palivizumab durante el periodo de estudio comprendido entre enero de 2014 y Diciembre de 2019. Se evaluaron variables sociodemográficas y clínicas, se aplicaron técnicas de estadística descriptiva y multivariada para el análisis de la información. **Resultados:** en total se revisaron 510 pacientes y se seleccionaron 257 sujetos; 128 para la cohorte mayor de 32 semanas de gestación y 129 pacientes para la cohorte de igual o menos de 32 semanas. La hospitalización por virus sincitial respiratorio se dio en el 8.9 % de los casos. El riesgo de hospitalización fue mayor en pacientes con edad gestacional menor a 32 semanas, RR: 1.65, IC-95 % [1.28 – 2.12] al igual que la hospitalización en unidad de cuidados intensivos RR: 1.65,

*Autor para correspondencia. Mónica María Pérez Valencia
Correo electrónico: monipeva4@gmail.com

IC-95 % [1.24 – 2.19] y las complicaciones secundarias RR: 1.61, IC-95 % [1.22 – 2.13]. No se presentaron eventos de mortalidad. **Conclusión:** la hospitalización por el VSR es mayor en edades gestacionales menores a 32 semanas. No existe diferencia de acuerdo con las variables clínicas exploradas en el estudio.

A B S T R A C T

Keywords:

Palivizumab
Respiratory Syncytial Virus, Human Infant
Premature
Cohort Studies

Objective: To estimate the incidence of hospitalizations due to acute lower respiratory tract infection caused by a respiratory syncytial virus during the first two years of life in patients who attended the kangaroo program at Hospital Universitario Clínica San Rafael and who received complete prophylaxis with palivizumab. **Methods:** An observational retrospective cohort study was conducted. Patients who received total doses of palivizumab during the study period between January 2014 and December 2019 were included. Sociodemographic and clinical variables were evaluated, and descriptive and multivariate statistical techniques were applied to analyze the information. **Results:** 510 patients were reviewed, and 257 subjects were selected; 128 for the cohort greater than 32 weeks of gestation and 129 for the cohort equal to or less than 32 weeks. Hospitalization due to respiratory syncytial virus occurred in 8.9 % of cases. The risk of hospitalization was higher in patients with a gestational age of fewer than 32 weeks, RR: 1.65, 95 % CI [1.28 – 2.12], as was hospitalization in the intensive care unit RR: 1.65, 95% CI [1.24 – 2.19] and secondary complications RR: 1.61, 95 % CI [1.22 – 2.13]. There were no mortality events. **Conclusion:** RSV hospitalization is higher at gestational ages less than 32 weeks, and there is no difference according to the clinical variables explored in the study.

Introducción

Las infecciones del tracto respiratorio inferior son la principal causa de morbimortalidad a nivel global representando cerca de 2.38 millones de muertes durante el año 2016, siendo la principal causa de mortalidad en niños menores de 5 años (1). Así mismo, constituyen la primera causa de hospitalización en el primer año de vida de los prematuros con displasia broncopulmonar (DBP) o sin ella, superando las tasas encontradas para los lactantes sin estas condiciones (2).

El virus sincitial respiratorio (VSR) es el patógeno más frecuente causante de enfermedad respiratoria, llegando a tasas de infección de hasta 33.8 millones para el año 2005 (2). En Colombia se han registrado tasas de infección por VSR en menores de 5 años hasta en el 31 % entre los años 2012 a 2016 (3). Se puede observar un comportamiento similar para el año 2019, donde el VSR representó el 37 % de las infecciones de tracto respiratorio inferior, en este mismo grupo etario (4).

Las altas tasas de infección y mortalidad han llevado a la necesidad de investigar durante más de 60 años sobre una posible vacuna contra el VSR sin logros satisfactorios, por lo que en el momento los estudios se siguen centrando en la inmunidad pasiva que se obtiene a través de anticuerpos (5). Dentro de las opciones con las que contamos actualmente se encuentra el Palivizumab, anticuerpo monoclonal tipo inmunoglobulina G-1 que se une a la proteína F del virus, el cual ha demostrado eficacia con respecto a la disminución de la tasa de hospitalizaciones por infección respiratoria aguda del tracto inferior (LTRI) causada por este mismo virus (5–8).

La evidencia científica específica sobre el grupo de pacientes prematuros es limitada en Latinoamérica, siendo el estudio de Castillo et. al (9), el único que amplía información sobre eficacia y caracterización de esta población de alto riesgo, lo que

genera necesidad de estudios que describan los desenlaces en pacientes que reciben el tratamiento en la población.

El objetivo de este estudio fue estimar la incidencia de hospitalizaciones por infección aguda del tracto respiratorio inferior (LTRI) causada por Virus Sincitial Respiratorio (VSR) durante los primeros dos años de vida en pacientes que asistieron al Programa Canguro del Hospital Universitario Clínica San Rafael y que recibieron profilaxis completa con palivizumab.

Métodos

Se realizó un estudio analítico observacional tipo cohorte retrospectivo. Se incluyeron pacientes que recibieron dosis completas de palivizumab y que asistieron al programa madre canguro del Hospital Universitario Clínica San Rafael (Bogotá, D.C., Colombia) durante el periodo de estudio comprendido entre enero de 2014 y diciembre de 2019. Se incluyeron en el estudio los pacientes en los cuales la infección ocurrió en los dos primeros años de vida y que recibieron al menos tres dosis de palivizumab. Se excluyeron los casos en los que no se completó el año en el programa madre canguro.

Selección y tamaño de la muestra

Asumiendo un error tipo I de 0.05, un poder de 0.80, una razón de asignación en 1 entre expuestos y no expuestos, una incidencia de 0.029 en el grupo mayor de 32 semanas y de 0.112 para el grupo de menos de 32 semanas se obtuvo un tamaño de muestra de 127 para cada grupo con un tamaño de muestra total de 254 pacientes.

Por lo anterior se consideró tomar un tamaño de muestra de 254 pacientes, con una selección de 127 para cada grupo. Se realizó un muestro no probabilístico tipo universal en el que

se incluyeron todos los pacientes durante el periodo de estudio con el fin de obtener un mayor grado de representatividad.

Variables de estudio

Dentro de las variables sociodemográficas y clínicas se incluyeron las siguientes: esquema completo de palivizumab, edad materna, peso al nacer, sexo, embarazo múltiple, lactancia materna, años de educación del padre, años de educación de la madre, número de convivientes, exposición al humo de tabaco, displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita, enfermedad neuromuscular, inmunocompromiso, hospitalización unidad de cuidado intensivo por infección por VSR, complicaciones secundarias a infección por VSR, incidencia de hospitalización generada por infección por VSR.

Análisis de la información

Las variables previamente mencionadas se organizaron en columnas en una matriz de extracción, esta se realizó en el programa Excel ©, donde la unidad de análisis correspondida por los datos de un paciente se ubicó en las filas. La mayoría de las variables se obtuvieron de una fuente secundaria, la historia clínica, a excepción de la mortalidad, que se consultó en la plataforma de registro único de afiliados (RUAF) para asegurar que las mortalidades fuesen secundarias a VSR.

La información fue recolectada por las investigadoras principales de este estudio, quienes fueron las únicas encargadas del manejo de los datos con el fin de resguardar la información extraída. Se presentaron los datos en una tabla discriminada por las dos cohortes: los que nacieron con menos de 32 semanas y recibieron 3 y 5 dosis de palivizumab y los que nacieron con más de 32 semanas y recibieron al menos 3 dosis de palivizumab. En esta se realizó la descripción de los pacientes incluidos en el estudio, incluyendo las variables: sexo, peso al nacer, embarazo múltiple, lactancia materna, estrato socioeconómico, años de educación del padre, años de educación de la madre, exposición al humo de tabaco, displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita, enfermedad neuromuscular, inmunocompromiso.

Procesamiento obtención información

Dentro del estudio se tuvo en cuenta diferentes variables. El análisis de las sociodemográficas y clínicas se realizó según su naturaleza, en el caso de las variables categóricas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas y para las variables continuas, medidas de tendencia central y de dispersión, dependiendo el patrón de normalidad. La distribución de los datos se evaluó a través de la evaluación de gráficos como el de estimación de la densidad de Kernel y pruebas estadísticas como la de Shapiro-Wilk. Con este análisis se determinaron el uso de medias y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartílicos.

Para la comparación de las incidencias de hospitalización, incidencia de hospitalización en UCI y mortalidad en los grupos previamente mencionados, se utilizó la prueba no paramétrica de Chi cuadrado y adicionalmente se reportaron los valores de riesgo relativo (RR) e intervalos de confianza al 95 % en los tres

casos. Se realizó un modelo de regresión logística no condicional para evaluar los factores asociados a la presencia de hospitalización por VSR; en el modelo fueron ajustadas las variables que presentaron una diferencia marginal ($p < 0.20$) en el análisis bivariado o que presentaban relevancia clínica; la selección de variable definitivas se realizó mediante la técnica stepwise.

Todos los análisis se ejecutaron en el paquete estadístico IBM SPSS STATISTICS versión 20 para Windows y Stata V14.

Resultados

Se incluyeron los pacientes atendidos en el programa madre canguro del Hospital Universitario Clínica San Rafael en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2019, analizando aquellos que hubiesen nacido menores o mayores de 32 semanas y que hubiesen recibido al menos 3 dosis de palivizumab y así mismo, que completaran las fases establecidas en el programa canguro.

En total se revisaron 510 pacientes, de los cuales 390 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, se excluyeron 29 pacientes ya que no completaron un año de seguimiento en el programa madre canguro, se seleccionaron por conveniencia 257 sujetos para la muestra; 128 pacientes para la cohorte mayor de 32 semanas de gestación y 129 pacientes para la cohorte de igual o menos de 32 semanas de gestación (Ver figura 1).

Variables sociodemográficas según la edad gestacional

No se encontraron diferencias significativas en las variables sociodemográficas de acuerdo con la edad gestacional. La mediana de edad materna fue de 27 años en el grupo de más de 32 semanas de gestación y de 28 años en el grupo de menos de 32 semanas. Teniendo en cuenta gestante adolescente como edad materna menor de 18 años, normal de 18 a 35 años y gestante mayor por encima de 35 años, se encontró que, en la cohorte de mayores de 32 semanas, 6.3 % corresponden a gestantes adolescentes, 84.4 % normal y 9.4 % a gestantes mayores. En la cohorte de menor de 32 semanas también predominaron gestantes normales con 78.3 %, gestantes adolescentes 7.8 % y gestantes mayores 14 %, sin tener una diferencia que fuese estadísticamente significativa. La exposición a tabaco se presentó en 5 pacientes (3.9%) del grupo mayor de 32 semanas y en 2 (1.6 %) de los menores de 32 semanas.

Se encontró que el nivel educativo de las madres en la cohorte de menos de 32 semanas el 2.3 % solo realizaron primaria, el 40.3 % realizaron secundaria completa a diferencia de los de más de 32 semanas en los que 3.9 % sólo realizaron primaria, el 25.8 % realizaron secundaria completa; aunque en ambos cohortes se evidenció un porcentaje alto de no información 21.7 % para menos de 32 semanas y 37.5 % para los de más de 32 semanas.

En el nivel educativo de los padres en la cohorte de menos de 32 semanas el 6.2 % solo realizaron primaria, el 31.8 % realizaron secundaria completa a diferencia de los de más de 32 semanas en los que 1.6 % sólo realizaron primaria, el 28.1 % realizaron secundaria completa. Aunque en ambos cohortes se

evidenció un porcentaje alto de no información 41.1 % para menos de 32 semanas y 55.5 % para los de más de 32 semanas.

En cuanto al número de convivientes en ambas cohortes se encontró que en la mayoría habían menos de 5 personas, para menos de 32 semanas el 84.5 % y más de 32 semanas el 85.2 %.

Variables clínicas según la edad gestacional

La distribución del peso al nacer mostró diferencias significativas entre los grupos siendo más frecuentes los casos de pesos inferiores a 1 500 gramos en los recién nacidos de menos de 32 semanas. Los casos con pesos superiores a los 1 500 gramos fueron más frecuentes en los recién nacidos de más de 32 semanas de gestación al momento del nacimiento. En el grupo de nacidos con 32 semanas o menos de gestación se encontró una mayor frecuencia de casos con 5 dosis de palivizumab recibidas. La displasia broncopulmonar mostró también una mayor frecuencia en el grupo de pacientes con 32 semanas o menos de gestación. Otras variables no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Ver tabla 1).

Desenlaces según la edad gestacional

La hospitalización, necesidad de manejo en la unidad de cuidados intensivos y la aparición de complicaciones fueron significativamente más frecuentes en la cohorte de pacientes con menos de 32 semanas de edad gestacional (Ver tabla 2).

Complicaciones según la edad gestacional

La necesidad de soporte ventilatorio invasivo fue significativamente más frecuente en la cohorte de pacientes con edad gestacional menor a 32 semanas RR 0.1 IC-95 % [0.11- 0.97]. No se documentaron diferencias significativas en la presentación de otras complicaciones (Ver tabla 3).

Modelo de regresión logística no condicional según hospitalización por VSR

Con el fin de validar si la asociación encontrada entre las semanas de gestación y la presencia de hospitalización por VSR en el análisis bivariado no fuera distorsionada por otras variables de interés clínico o con diferencia estadística marginal ($p < 0,05$), se realizó un modelo de regresión logística no condicional (ver Tabla 4). En dicho análisis, se observó que un paciente menor 32 semanas presenta un mayor riesgo al evento, OR: 4.46, IC-95% [1.56 -12.67] al ajustar por sexo, dosis de palivizumab y edad materna. Las demás variables no presentaron diferencias en el modelo.

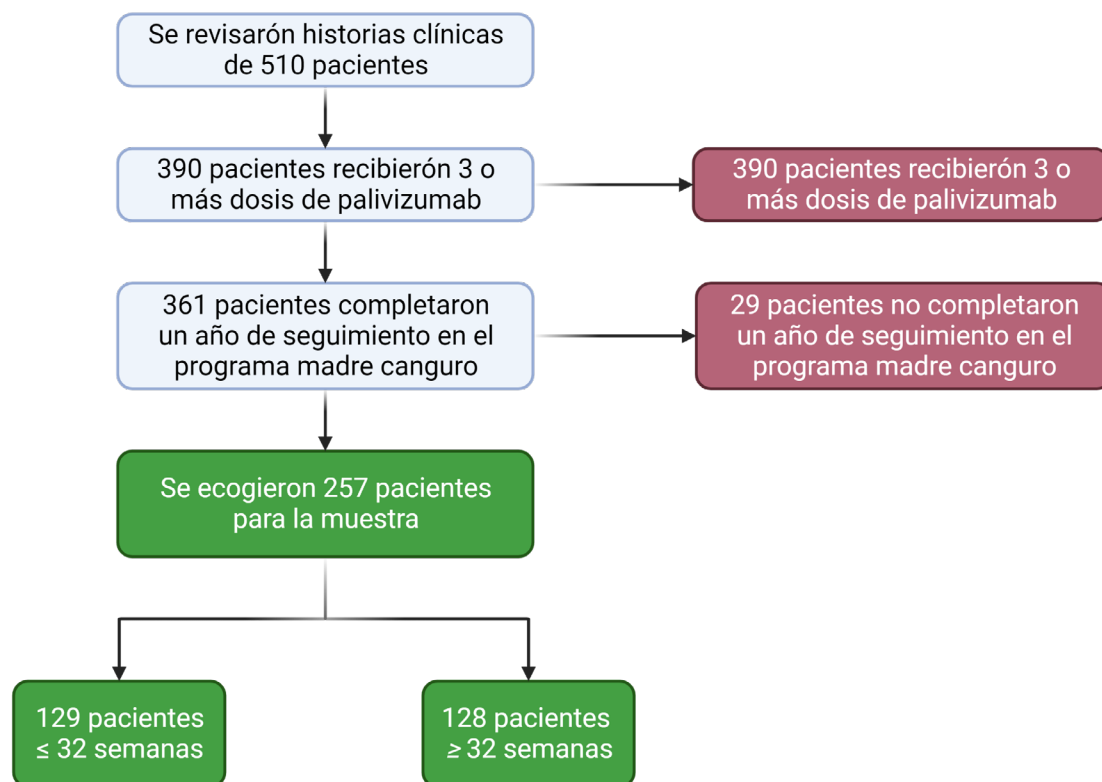


Figura 1. Caracterización de la población estudiada.

Tabla 1. Distribución de las variables clínicas según la edad gestacional

Variables	Semanas de gestación				Valor p	Riesgo relativo IC – 95 %	
	>32 semanas		≤32 semanas				
	n	%	n	%			
Peso al nacer	≤1000	0	0 %	16	12.4 %	0.001	-
	1000-1499	9	7 %	64	49.6 %		
	1500-2499	109	85.2 %	49	38.0 %		
	≥2500	10	7.8 %	0	0 %		
Dosis de Palivizumab	3	96	75 %	70	54.3 %	0.002	1 0.36 [0.13 – 0.95] 0.40 [0.22 – 0.72]
	4	7	5.5 %	14	10.9 %		
	5	25	19.5 %	45	34.9 %		
Embarazo múltiple	No	109	85.2 %	109	84.5 %	0.883	1.02 [0.73 – 1.43]
	Si	19	14.8 %	20	15.5 %		
Displasia broncopulmonar	No	43	33.6 %	22	17.1 %	0.002	1.64 [1.14 – 2.36]
	Si	85	66.4 %	107	82.9 %		
Cardiopatía congénita	No	112	87.5 %	115	89.1 %	0.681	0.92 [0.61 – 1.37]
	Si	16	12.5 %	14	10.9 %		
Enfermedad neuromuscular	No	124	96.9 %	127	98.4 %	0.403	0.65 [0.21 – 2.05]
	Si	4	3.1 %	2	1.6 %		
Inmunocompromiso	No	126	98.4 %	128	99.2 %	0.557	0.66 [0.13 – 3.29]
	Si	2	1.6 %	1	0.8 %		
Lactancia materna	>24 sem	90	70.3 %	95	73.6 %	0.552	1.18 [0.68 – 2.03]
	<24 sem	38	29.7 %	34	26.4 %		

Realizado mediante chi² y test exacto de Fisher. Sem: semanas.

Tabla 2. Desenlaces según la edad gestacional.

Variables	Semanas de gestación				Valor p	Riesgo relativo IC – 95 %	
	>32 semanas		≤32 semanas				
	n	%	n	%			
Hospitalización por VSR	No	123	96.1 %	111	86 %	0.005	1.65 [1.28 – 2.12]
	Si	5	3.9 %	18	14 %		
Hospitalización en UCIP	No	125	97.7 %	117	90.7 %	0.017	1.65 [1.24 – 2.19]
	Si	3	2.3 %	12	9.3 %		
Complicaciones secundarias	No	124	96.9 %	115	89.1 %	0.015	1.61 [1.22 – 2.13]
	Si	4	3.1 %	14	10.9 %		
Mortalidad por VSR	No	128	100 %	129	100 %	-	-

Tabla 3. Complicaciones según la edad gestacional

Variables	Semanas de gestación				Valor p	Riesgo relativo IC – 95 %
	>32 semanas		≤32 semanas			
	n	%	n	%		
Atelectasias	3	30	5	17.24	0.479	0.59 [0.13 – 2.54]
Coinfección bacteriana	4	44.4	11	37.93	0.065	0.35 [0.1 – 1.11]
Soporte ventilatorio invasivo	1	11.1	8	27.58	0.018	0.1 [0.11 – 0.97]
Soporte inotrópico	1	11.1	5	17.4	0.100	0.19 [0.22 – 1.69]

Discusión

El propósito de esta investigación fue describir y analizar los desenlaces presentados en una cohorte de recién nacidos que recibieron Palivizumab para la prevención del virus sincitial respiratorio y su impacto sobre la incidencia de hospitalizaciones. El uso del palivizumab ha mostrado en estudios previos reducir la frecuencia de hospitalizaciones derivadas de la infección por el VSR y es considerada una intervención costo efectiva (10-13).

La incidencia general de hospitalización por VSR en pacientes que recibieron profilaxis con palivizumab, en el actual estudio, fue del 8.9 %. Incidencias analizadas en estudios previos en poblaciones similares que reciben palivizumab, muestran datos que varían entre 1.5 % al 2.6 % (9, 14), lo que demostraría una incidencia alta en nuestra población. Sin embargo, al compararlo con la incidencia en general de la población pediátrica, encontramos en la literatura, datos que varían entre el 18 %, 26 %, 31 % y 36.5 % en Australia (7), Países Bajos (5), Colombia (4) y Latinoamérica (9), respectivamente. Según lo anterior podríamos determinar que el uso de palivizumab si disminuye significativamente la incidencia de hospitalizaciones por VSR frente a la población pediátrica en general.

Uno de los factores implicados en la pérdida de efectividad de la profilaxis con el palivizumab es la adherencia al esquema de tratamiento. En un estudio retrospectivo se encontró que la aplicación no adherente producía un mayor riesgo de hospitalización por el VSR, incluso al haber aplicado más de 5 dosis, con un RR: 2, IC-95 % [1.39 – 2.89] (15), sin embargo, la variación estacional de la infección y otros factores podrían estar relacionados con este incremento. Una revisión sistemática encontró que el seguimiento del neonatólogo sobre la adherencia mejora de forma significativa la adherencia al tratamiento (16) mostrando que 1.4% en el grupo adherente versus 3.1 % en el grupo no adherente presentaron la hospitalización por el VSR.

En el actual estudio se evaluó si existían diferencias entre recibir esquema completo con 3, 4 o 5 dosis de palivizumab con respecto a hospitalización por VSR, encontrándose que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes dosis, resultado que difiere de información encontrada en la literatura para países desarrollados (17, 18); esta información se debe interpretar con cautela e invita a realizar estudios futuros que deberán diseñarse para evaluar el impacto de la adherencia a los esquemas de tratamiento y el número de dosis necesarias en la población colombiana, esta información ayudará a diseñar esquemas de manejo que permitan optimizar la efectividad de la intervención.

Como era previsible la incidencia de hospitalización por VSR fue más frecuente en edades gestacionales menores de 32 semanas (14 % vs. 3.9 %) teniendo en cuenta que se trata de una población en mayor riesgo de complicación por la infección. La edad gestacional es un factor reconocido para la infección complicada por el VSR (19). En el presente estudio se encontraron diferencias significativas entre los grupos (menor a 32 semanas de edad gestacional) en términos de hospitalización y necesidad de uso de cuidados intensivos. Estudios previos han mostrado que en edades gestacionales menores a las 28 semanas se presentan mayores necesidades de interven-

ción hospitalaria (20), estas a su vez pueden tener impacto sobre el proceso posterior de desarrollo de los infantes.

La aplicación del Palivizumab no ha mostrado, en el presente estudio, efecto sobre el tiempo de estancia hospitalaria en parte como resultado de su aplicación en población de mayor riesgo. Estudios similares han reportado que la estancia hospitalaria es mayor en recién nacidos que recibieron el tratamiento, pero esto relacionado a un mayor riesgo previo (21). A futuro es importante la realización de estudios prospectivos diseñados para la evaluación de las edades gestacionales en las cuales se logra una mayor efectividad del uso del medicamento.

En adición, este estudio profundizó en las diferencias de los desenlaces presentados según la edad gestacional, encontrándose un mayor riesgo de hospitalización en los menores de 32 semanas. Las variables sociodemográficas y clínicas exploradas en este estudio no mostraron estar relacionados con los desenlaces de los pacientes. Evidentemente las condiciones propias de los prematuros hacen que los efectos del tratamiento se modifiquen, teniendo en cuenta las particularidades de su fisiología y fisiopatología por lo cual la evaluación de variables clínicas y paraclínicas diferenciales podría ser útil a futuro. Es necesario realizar estudios tendientes a evaluar las variables que eventualmente modifiquen el resultado del tratamiento y permitan eventualmente la determinación del pronóstico de los pacientes.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Por tratarse de un estudio de cohorte retrospectiva es posible que se introduzcan variables de confusión que modifiquen el análisis de los resultados, sin embargo, se realizó el análisis estadístico para disminuir la posibilidad de confusión como consecuencia de ellas. La característica mono-céntrica de esta investigación podría dificultar la generalización de los resultados a toda la población. Además, se reconocen dentro de las debilidades, posibles sesgos de medición dentro de algunas variables sociodemográficas y clínicas analizadas, dada la misma naturaleza retrospectiva del estudio, lo que indicaría la necesidad a futuro de estandarizar estas variables dentro de la practica medica rutinaria y adicionalmente la necesidad de realizar estudios prospectivos.

Los resultados que emanan de este estudio muestran que la hospitalización por VSR produce complicaciones importantes en los pacientes y su disminución tendrá beneficios clínicos sobre ellos. Los pacientes con edad gestacional menor a 32 semanas tienen más riesgo de hospitalización y en ellos es aún más importante la prevención y profilaxis de la infección por el VSR.

Como conclusión se documentó que la incidencia de hospitalizaciones por infección aguda del tracto respiratorio inferior causada por el virus sincitial respiratorio fue de 8.9 % y la hospitalización en unidad de cuidado intensivo ocurrió en el 5.8 % de los casos, sin presentarse eventos de mortalidad en la cohorte. La incidencia de hospitalización por VSR fue más frecuente en edades gestacionales menores de 32 semanas (14 % vs. 3.9 %) y la mediana de estancia hospitalaria fue de 17 días. No se encontraron diferencias significativas sobre la hospitalización por virus respiratorio sincitial y complicaciones secundarias de acuerdo con el sexo del paciente ni la edad materna.

R E F E R E N C I A S

1. Troeger C, Blacker B, Khalil IA, Rao PC, Cao J, Zimsen SRM, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. noviembre de 2018;18(11):1191-210.
2. Bauer G, Bossi L, Santoalla M, Rodríguez S, Fariña D, Speranza A. Impacto de un programa de prevención de infecciones respiratorias en lactantes prematuros de alto riesgo: estudio prospectivo y multicéntrico. *Arch Argent Pediatr*. 2009;107(2):111-8.
3. Beltran M, Osorio LK, Duran MA, Barbosa J, Ospitia E, Pelaez D. Informe epidemiológico. Virus Sincitial Respiratorio (VST) en menores de 5 años, Colombia, 2012-2016. Instituto Nacional de Salud; 2016.
4. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica 21. 2019.
5. Wegzyn C, Toh LK, Notario G, Biguenet S, Unnebrink K, Park C, et al. Safety and Effectiveness of Palivizumab in Children at High Risk of Serious Disease Due to Respiratory Syncytial Virus Infection: A Systematic Review. *Infect Dis Ther*. diciembre de 2014;3(2):133-58.
6. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. octubre de 2003;143(4):532-40.
7. Moore HC, de Klerk N, Richmond PC, Fathima P, Xu R, Keil AD, et al. Effectiveness of Palivizumab against Respiratory Syncytial Virus: Cohort and Case Series Analysis. *J Pediatr*. noviembre de 2019;214:121-127.e1.
8. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *PEDIATRICS*. 1998;102(3):531-7.
9. Castillo LM, Bugarin G, Arias JC, Barajas Rangel JI, Serra ME, Vain N. One-year observational study of palivizumab prophylaxis on infants at risk for respiratory syncytial virus infection in Latin America. *J Pediatr (Rio J)*. septiembre de 2017;93(5):467-74.
10. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud. Efectividad de palivizumab para la reducción de riesgo de infección respiratoria por virus sincitial respiratorio en el recién nacido prematuro. La institución. Bogotá: 2013
11. Nuijten MJ, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data. *Eur J Health Econ*. 2010;11(1):105-15.
12. Carbonell-Estrany X, Lázaro y de Mercado P. Health economics and RSV. *Paediatr Respir Rev* 2009; 10 Suppl 1:12-3.
13. Reeve CA, Whitehall JS, Buettner PG, Norton R, Reeve DM, Francis F. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab. *J Paediatr Child Health* 2006; 42(5):253-8
14. Romero JR. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998 to 2002: results from four years of palivizumab usage. *Pediatr Infect Dis J* 2003 Feb;22(2 Suppl):S46-54.
15. Stewart DL, Ryan KJ, Seare JG, Pinsky B, Becker L, Frogel M. Association of RSV-related hospitalization and non-compliance with palivizumab among commercially insured infants: a retrospective claims analysis. *BMC Infect Dis* 2013;13:334.
16. Cetinkaya M, Oral TK, Karatekin S, Cebeci B, Babayigit A, Yesil Y. Efficacy of palivizumab prophylaxis on the frequency of RSV-associated lower respiratory tract infections in preterm infants: determination of the ideal target population for prophylaxis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36(9):1629-1634.
17. Luna MS, Manzoni P, Paes B, Baraldi E, Cossey V, Kugelman A, Chawla R, Dotta A, Rodríguez Fernández R, Resch B, Carbonell-Estrany X. Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatr Respir Rev*. 2020;33:35-44.
18. Azzari C, Baraldi E, Bonanni P, Bozzola E, Coscia A, Lanari M, Manzoni P, Mazzone T, Sandri F, Checcucci Lisi G, Parisi S, Piacentini G, Mosca F. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children in Italy. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):198.
19. Paes B. Respiratory Syncytial Virus in Otherwise Healthy Prematurely Born Infants: A Forgotten Majority. *Am J Perinatol* 2018;35(6): 541-544.
20. Lin YJ, Chung CH, Chi H, Lin CH. Six-monthly palivizumab prophylaxis effectively reduced RSV-associated hospitalization rates of preterm infants in a subtropical area: a population-based cohort study. *Pediatr Res* 2019;86(5):628-634.
21. Yeo KT, Yung CF, Khoo PC, Saffari SE, Peng Sng JS, How MS, Quek BH. Effectiveness of Palivizumab Against Respiratory Syncytial Virus Hospitalization Among Preterm Infants in a Setting With Year-Round Circulation. *J Infect Dis* 2021;224(2):279-287.