



MinSalud  
Ministerio de Salud  
y Protección Social

PROSPERIDAD  
PARA TODOS

# Actualización de la recomendación sobre el uso de Palivizumab, 2013 – 2014

---

Este documento actualiza las preguntas 38 y 39 de la guía de práctica clínica del recién nacido prematuro de 2013. Para facilitar la ubicación del texto actualizado, se mantiene la numeración de la primera edición de la guía completa.

## 1.4. [Resumen de Recomendaciones actualizadas](#)

### 1.4.8. [Tópico 8. Alistamiento para el egreso](#)

#### 1.4.8.4. [Preguntas 38 a 41](#)

##### 1.4.8.4.1. Punto de buena práctica clínica.

En el manejo de todos los recién nacidos y lactantes, pero en particular en los niños prematuros con y sin displasia broncopulmonar, los padres y otros cuidadores y el personal de salud deben tomar precauciones universales para disminuir el riesgo de contagio con enfermedades infecciosas, entre ellas las respiratorias. Para la prevención en general de la infección respiratoria y para la prevención de la enfermedad por VSR, los padres, cuidadores y personal de salud deben adoptar las siguientes medidas:

- Lavado frecuente de manos antes y después de cada manipulación del niño.
- Evitar exposición a personas con síntomas respiratorios, incluidos hermanos pequeños.
- Si el cuidador tiene síntomas respiratorios debe evitar el contacto con el niño. Si esto no se puede, debe usar tapabocas y extremar el lavado de manos.
- Evitar guardería hasta los 6 meses de edad.

##### 1.4.8.4.2. [Pregunta 38](#)

En recién nacidos prematuros (nacidos a la semana 35 de gestación o antes) sin displasia broncopulmonar, la inmunización pasiva con palivizumab, comparada con la no administración de palivizumab, ¿disminuye la incidencia, severidad, mortalidad y secuelas de la infección por virus sincitial respiratorio (VSR), durante los primeros 6 meses de vida?



#### 1.4.8.4.3. Pregunta 39

En recién nacidos prematuros (nacidos antes de la semana 37 de gestación) con displasia broncopulmonar, la inmunización pasiva con palivizumab, comparada con la no administración de palivizumab, ¿disminuye la incidencia, severidad, mortalidad y secuelas de la infección por virus sincitial respiratorio (VSR), durante los primeros 6 meses de vida?

#### 1.4.8.4.4. Respuesta basada en evidencia (Preguntas 38 y 39)

La administración profiláctica de palivizumab a niños prematuros nacidos antes de la semana 35 o con DBP durante los meses en los que hay transmisión del VSR disminuye la probabilidad de hospitalización por infección por VSR, sin prevenir la infección o disminuir la mortalidad o la letalidad. La frecuencia de admisión a unidad de cuidados intensivos es menor en los niños que reciben palivizumab, pero dado que se ha requerido hospitalización por infección, el riesgo de requerir cuidados intensivos o ventilación mecánica es más elevado en los que reciben palivizumab, aunque no estadísticamente significativo.

Nivel de evidencia: Moderado.

#### 1.4.8.4.5. Pregunta 40

En caso de que palivizumab tenga algún efecto sobre la incidencia, severidad, mortalidad y secuelas de la infección por virus sincitial respiratorio (VSR), en recién nacidos prematuros (nacidos a la semana 35 de gestación o antes) sin displasia broncopulmonar, ¿la administración de 15 mg/Kg/dosis cada 30 días desde el mes de hasta los 6 meses de nacido es más efectiva y segura que administrar 15 mg/Kg/dosis cada 30 días desde que se inicie la estación de circulación de VSR hasta que termine la circulación del virus o hasta que el prematuro llegue a los 6 meses de nacido?

#### 1.4.8.4.6. Respuesta basada en evidencia y recomendación

**En niños prematuros de menos de 32 semanas de edad gestacional, con edad cronológica igual a o menor de 6 meses cumplidos en el momento en que empieza el pico epidémico de VSR se recomienda la administración de palivizumab 15 mg por Kg de peso por dosis por vía IM. Si la epidemia ocurre antes del egreso del paciente del hospital, se administrará la primera dosis antes del egreso hospitalario. Se administra una dosis adicional cada 30 días (15 mg/Kg/dosis) mientras dure la epidemia o hasta que el niño cumpla 7 meses de edad cronológica. Es decir, tan pronto termine la epidemia o el niño supere los 6 meses de edad, se suspende la administración, independientemente del número total de dosis aplicadas.**

Nivel de evidencia: Muy bajo (consenso de expertos)

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor de la intervención



**En niños prematuros de 32 o más semanas de edad gestacional, sin displasia broncopulmonar ni oxígeno-dependencia en el momento del inicio del pico epidémico de VSR, se recomienda NO administrar palivizumab.**

Nivel de evidencia: Muy bajo (consenso de expertos)

Fuerza de la recomendación: Fuerte en contra de la intervención

La población blanco de la presente guía no incluye niños con cardiopatía congénita ni con inmunodeficiencias específicas, congénitas o adquiridas (estas condiciones son criterios de exclusión de la guía), por tanto no se hacen recomendaciones sobre el uso de palivizumab en niños con estas condiciones. El eventual uso de palivizumab en poblaciones neonatales y pediátricas no incluidas en la presente guía de manejo del prematuro requiere de la formulación de guías específicas.

#### 1.4.8.4.7. Pregunta 41

En caso de que palivizumab tenga algún efecto sobre la incidencia, severidad, mortalidad y secuelas de la infección por virus sincitial respiratorio (VSR), en recién nacidos prematuros (nacidos antes de la semana 37 de gestación) con displasia broncopulmonar, ¿la administración de 15 mg/Kg/dosis cada 30 días desde el mes de hasta los 6 meses de nacido es más efectiva y segura que administrar 15 mg/Kg/dosis cada 30 días desde que se inicie la estación de circulación de VSR hasta que termine la circulación del virus o hasta que el prematuro llegue a los 6 meses de nacido?

#### 1.4.8.4.8. Respuesta basada en evidencia y recomendación

**En niños prematuros nacidos entre las 32 y las 34 semanas (hasta 34 semanas y 6 días) de edad gestacional, con edad cronológica igual a o menor de 6 meses cumplidos en el momento en que empieza el pico epidémico de VSR y que tengan diagnóstico de Displasia Broncopulmonar o que en el momento de iniciarse la transmisión de VSR sean oxígeno-dependientes, se recomienda la administración de palivizumab 15 mg por Kg de peso por dosis por vía IM. Si la epidemia ocurre antes del egreso del paciente del hospital, se administrará la primera dosis antes del egreso hospitalario. Se administra una dosis adicional cada 30 días (15 mg/Kg/dosis) mientras dure la epidemia o hasta que el niño cumpla 7 meses de edad cronológica. Es decir, tan pronto termine la epidemia o el niño supere los 6 meses de edad, se suspende la administración, independientemente del número total de dosis aplicadas.**

Nivel de evidencia: Muy bajo (consenso de expertos)

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor de la intervención



**En niños prematuros de 35 o más semanas de edad gestacional, con o sin displasia broncopulmonar o con o sin oxígeno-dependencia en el momento del inicio del pico epidémico de VSR, se recomienda NO administrar palivizumab.**

Nivel de evidencia: Muy bajo (consenso de expertos)

Fuerza de la recomendación: Fuerte en contra de la intervención

La población blanco de la presente guía no incluye niños con cardiopatía congénita ni con inmunodeficiencias específicas, congénitas o adquiridas (estas condiciones son criterios de exclusión de la guía), por tanto no se hacen recomendaciones sobre el uso de palivizumab en niños con estas condiciones. El eventual uso de palivizumab en poblaciones neonatales y pediátricas no incluidas en la presente guía de manejo del prematuro requiere de la formulación de guías específicas.

## 5. Preguntas, evidencia y recomendaciones actualizadas

### 5.8.3. Subtópico prevención de bronquiolitis por Virus Sincitial Respiratorio (VSR) Preguntas 38 a 41

#### 5.8.3.1. Punto de buena práctica clínica.

**En el manejo de todos los recién nacidos y lactantes, pero en particular en los niños prematuros con y sin displasia broncopulmonar, los padres y otros cuidadores y el personal de salud deben tomar precauciones universales para disminuir el riesgo de contagio con enfermedades infecciosas, entre ellas las respiratorias. Para la prevención en general de la infección respiratoria y para la prevención de la enfermedad por VSR, los padres, cuidadores y personal de salud deben adoptar las siguientes medidas:**

- **Lavado frecuente de manos antes y después de cada manipulación del niño.**
- **Evitar exposición a personas con síntomas respiratorios, incluidos hermanos pequeños.**
- **Si el cuidador tiene síntomas respiratorios debe evitar el contacto con el niño. Si esto no se puede, debe usar tapabocas y extremar el lavado de manos.**
- **Evitar guardería hasta los 6 meses de edad.**



MinSalud  
Ministerio de Salud  
y Protección Social

**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

#### **5.8.3.2. Pregunta 38**

En recién nacidos prematuros (nacidos a la semana 35 de gestación o antes) sin displasia broncopulmonar, la inmunización pasiva con palivizumab, comparada con la no administración de palivizumab, ¿disminuye la incidencia, severidad, mortalidad y secuelas de la infección por virus sincitial respiratorio (VSR), durante los primeros 6 meses de vida?

#### **5.8.3.3. Pregunta 39**

En recién nacidos prematuros (nacidos antes de la semana 37 de gestación) con displasia broncopulmonar, la inmunización pasiva con palivizumab, comparada con la no administración de palivizumab, ¿disminuye la incidencia, severidad, mortalidad y secuelas de la infección por virus sincitial respiratorio (VSR), durante los primeros 6 meses de vida?

#### **5.8.3.4. Respuesta basada en evidencia (Preguntas 38 y 39)**

La administración profiláctica de palivizumab a niños prematuros nacidos antes de la semana 35 o con DBP durante los meses en los que hay transmisión del VSR disminuye la probabilidad de hospitalización por infección por VSR, sin prevenir la infección o disminuir la mortalidad o la letalidad. La frecuencia de admisión a unidad de cuidados intensivos es menor en los niños que reciben palivizumab, pero dado que se ha requerido hospitalización por infección, el riesgo de requerir cuidados intensivos o ventilación mecánica es más elevado en los que reciben palivizumab, aunque no estadísticamente significativo.

Nivel de evidencia: Moderado.

#### **5.8.3.5. Pregunta 40**

En caso de que palivizumab tenga algún efecto sobre la incidencia, severidad, mortalidad y secuelas de la infección por virus sincitial respiratorio (VSR), en recién nacidos prematuros (nacidos a la semana 35 de gestación o antes) sin displasia broncopulmonar, ¿la administración de 15 mg/Kg/dosis cada 30 días desde el mes de hasta los 6 meses de nacido es más efectiva y segura que administrar 15 mg/Kg/dosis cada 30 días desde que se inicie la estación de circulación de VSR hasta que termine la circulación del virus o hasta que el prematuro llegue a los 6 meses de nacido?

#### **5.8.3.6. Respuesta basada en evidencia y recomendación**

**En niños prematuros de menos de 32 semanas de edad gestacional, con edad cronológica igual a o menor de 6 meses cumplidos en el momento en que empieza el pico epidémico de VSR se recomienda la administración de palivizumab 15 mg por Kg de peso por dosis por vía IM. Si la epidemia ocurre antes del egreso del paciente del hospital, se administrará la primera dosis antes del egreso hospitalario. Se administra una dosis adicional cada 30 días (15 mg/Kg/dosis) mientras dure la epidemia o hasta que el niño cumpla 7 meses de edad cronológica.**



**Es decir, tan pronto termine la epidemia o el niño supere los 6 meses de edad, se suspende la administración, independientemente del número total de dosis aplicadas.**

Nivel de evidencia: Muy bajo (consenso de expertos)

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor de la intervención

**En niños prematuros de 32 o más semanas de edad gestacional, sin displasia broncopulmonar ni oxígeno-dependencia en el momento del inicio del pico epidémico de VSR, se recomienda NO administrar palivizumab.**

Nivel de evidencia: Muy bajo (consenso de expertos)

Fuerza de la recomendación: Fuerte en contra de la intervención

La población blanco de la presente guía no incluye niños con cardiopatía congénita ni con inmunodeficiencias específicas, congénitas o adquiridas (estas condiciones son criterios de exclusión de la guía), por tanto no se hacen recomendaciones sobre el uso de palivizumab en niños con estas condiciones. El eventual uso de palivizumab en poblaciones neonatales y pediátricas no incluidas en la presente guía de manejo del prematuro requiere de la formulación de guías específicas.

#### **5.3.8.7. Pregunta 41**

En caso de que palivizumab tenga algún efecto sobre la incidencia, severidad, mortalidad y secuelas de la infección por virus sincitial respiratorio (VSR), en recién nacidos prematuros (nacidos antes de la semana 37 de gestación) con displasia broncopulmonar, ¿la administración de 15 mg/Kg/dosis cada 30 días desde el mes de hasta los 6 meses de nacido es más efectiva y segura que administrar 15 mg/Kg/dosis cada 30 días desde que se inicie la estación de circulación de VSR hasta que termine la circulación del virus o hasta que el prematuro llegue a los 6 meses de nacido?

#### **5.3.8.8. Respuesta basada en evidencia y recomendación**

**En niños prematuros nacidos entre las 32 y las 34 semanas (hasta 34 semanas y 6 días) de edad gestacional, con edad cronológica igual a o menor de 6 meses cumplidos en el momento en que empieza el pico epidémico de VSR y que tengan diagnóstico de Displasia Broncopulmonar o que en el momento de iniciarse la transmisión de VSR sean oxígeno-dependientes, se recomienda la administración de palivizumab 15 mg por Kg de peso por dosis por vía IM. Si la epidemia ocurre antes del egreso del paciente del hospital, se administrará la primera dosis antes del egreso hospitalario. Se administra una dosis adicional cada 30 días (15 mg/Kg/dosis) mientras dure la epidemia o hasta que el niño cumpla 7 meses de**



**edad cronológica. Es decir, tan pronto termine la epidemia o el niño supere los 6 meses de edad, se suspende la administración, independientemente del número total de dosis aplicadas.**

*Nivel de evidencia: Muy bajo (consenso de expertos)*

*Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor de la intervención*

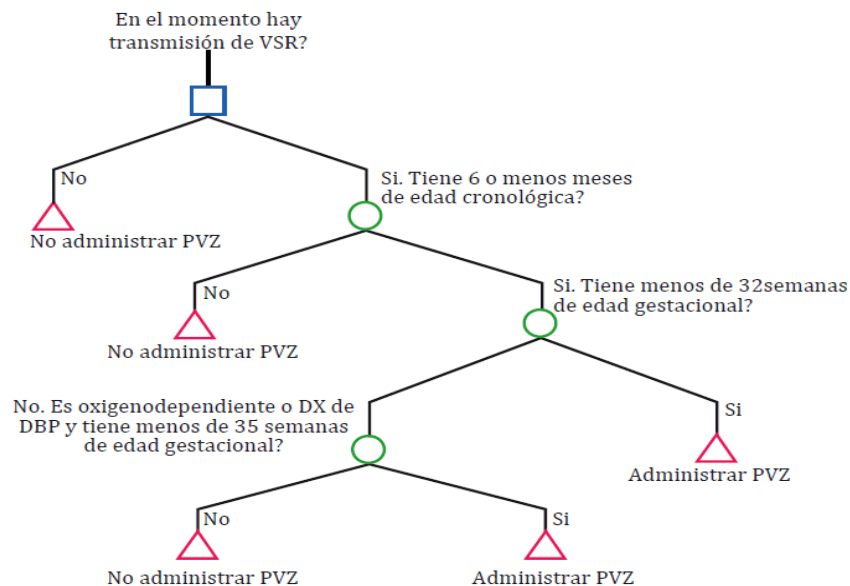
**En niños prematuros de 35 o más semanas de edad gestacional, con o sin displasia broncopulmonar o con o sin oxígeno-dependencia en el momento del inicio del pico epidémico de VSR, se recomienda NO administrar palivizumab.**

*Nivel de evidencia: Muy bajo (consenso de expertos)*

*Fuerza de la recomendación: Fuerte en contra de la intervención*

La población blanco de la presente guía no incluye niños con cardiopatía congénita ni con inmunodeficiencias específicas, congénitas o adquiridas (estas condiciones son criterios de exclusión de la guía), por tanto no se hacen recomendaciones sobre el uso de palivizumab en niños con estas condiciones. El eventual uso de palivizumab en poblaciones neonatales y pediátricas no incluidas en la presente guía de manejo del prematuro requiere de la formulación de guías específicas.

**Figura 1: Algoritmo sobre el uso de palivizumab**





**MinSalud**  
Ministerio de Salud  
y Protección Social

**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

## Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a neonatólogos, perinatólogos y pediatras en el manejo de recién nacidos pretérmino con y sin displasia broncopulmonar en la selección de sujetos en quienes se justifica la administración de palivizumab y en la formulación de la estrategia de administración adecuada.

## Fundamentación:

### Introducción

Las infecciones del tracto respiratorio inferior son la principal causa de mortalidad en todas las edades en el mundo, con un estimado de 2'814.400 muertes y una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 41 por cada 100.000 personas en 2010, de acuerdo con el estudio de mortalidad global de la Organización Mundial de la Salud (OMS)(1).

Según ese mismo estudio, se estima que del total de las muertes ocurridas en el período neonatal, el 6.8% es causado por infecciones respiratorias bajas (IRB), y de ellas, cerca de un tercio (2.3% del total de muertes neonatales) se le atribuye al virus sincitial respiratorio (VSR). En los niños entre 1 y 11 meses el 21.1% de las muertes son debidas a IRB y de nuevo un tercio se le atribuye al VSR (6.7% del total). En el grupo de 1 a 4 años la contribución relativa de la IRB disminuye a un 12.4% y de ellas, algo más de la décima parte está asociada al VSR (1.6% del total) (1). Para 2010 el número total de muertes por IRB en menores de 5 años es 1.4 millones (2), de los cuales se estima que entre 53.000 y 199.000 son causados por el VSR, y de estos últimos, el 96% ocurre en países en vías de desarrollo (3).

La IRB es la principal causa de hospitalización en menores de 5 años, aunque del total de episodios severos (19,2 millones año), sólo el 62% (11.9) logra ser admitido en un hospital (4). Se estima que el VSR produce unos 33.8 millones de episodios de infección respiratoria aguda al año (3), pero solo 3.4 millones son lo suficientemente severos (10%) como para requerir hospitalización (5). Los grupos con mayor riesgo para enfermedad severa incluyen prematuros, niños con cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica, sujetos inmunosuprimidos y prematuros con displasia broncopulmonar.

La infección por VSR confiere inmunidad humoral de corta vida y las reinfecciones son frecuentes, aunque la severidad tiende a disminuir en los episodios subsecuentes.

Hasta la fecha no existen medidas específicas de prevención mediante inmunización activa. El desarrollo de vacunas efectivas se ha visto comprometido por la inducción de enfermedad severa en los que recibieron vacuna inactivada con formalina en la década de 1960 y por la restricción de financiación disponible para el estudio de vacunas en esta





área (6, 7). No hay tratamientos antivirales específicos cuya efectividad haya sido establecida de forma experimental. Se recomienda el uso de rivabirina inhalada en casos severos (pacientes ventilados), pero los resultados de los estudios experimentales son contradictorios y los estudios mas recientes muestran que no hay ventajas claras y que incluso puede prolongar la estancia hospitalaria (8). Adicionalmente la administración de la rivabirina es muy costosa y expone a riesgos (carcinogénesis entre otros) al personal de salud que la administra.

La inmunización pasiva con anticuerpos policlonales y monoclonales ha sido la única medida preventiva específica que ha mostrado alguna utilidad. Específicamente, la administración de un anticuerpo monoclonal dirigido contra la glicoproteína F de la superficie del virus (palivizumab) para la prevención de enfermedad por VSR en menores de dos años ha sido evaluada en dos experimentos aleatorios controlados, uno en prematuros menores de 35 semanas al nacer y prematuros con displasia broncopulmonar y otro en niños menores de 2 años con cardiopatía congénita cianósante. En condiciones experimentales, la administración profiláctica de palivizumab en prematuros se asoció con una reducción de la incidencia de hospitalización por infección respiratoria y en particular por infección por VSR, pero no tuvo efecto sobre la mortalidad ni sobre la frecuencia de infección (5, 9). Los costos de adquisición y administración del palivizumab son elevados y en muchos países industrializados incluyendo Gran Bretaña y Francia es considerado NO costo-efectivo en prematuros o niños con displasia broncopulmonar (Gran Bretaña) (10) o con efectividad marginal (nivel III o Nivel IV) en grupos de alto riesgo (Francia) (11).

La inmunoprofilaxis con palivizumab es no costeable en muchos países de bajos ingresos. En países de medianos ingresos como Colombia, el costo de adquisición y los costos y problemas logísticos de la administración hacen dudar de la eficiencia de su implementación, particularmente la eficiencia distributiva, ya que los relativamente cuantiosos recursos invertidos en adquirir y administrar palivizumab dejan de estar disponibles para la administración de otras medidas preventivas mucho más efectivas y eficientes para niños en general y para grupos de alto riesgo en particular.

Por estos motivos es necesario realizar una revisión crítica de efectividad y eficiencia del uso profiláctico de palivizumab, en particular en recién nacidos prematuros menores de 35 semanas de edad gestacional y en aquellos con displasia broncopulmonar.

### Historia natural y mecanismos de la enfermedad por VSR

El VSR es un paramixovirus (RNA) de la subfamilia de los pneumovirinae, cultivado y descrito por Chanock al comienzo de la década de 1960. En 1966 se desarrolló y probó una vacuna polivalente con VSR inactivado, mezclado con mycoplasma pneumoniae y virus de la influenza muertos. Los resultados fueron desastrosos: cuando se expusieron al virus silvestre, los sujetos vacunados presentaron bronquiolitis severa con mucha mayor frecuencia que los que recibieron placebo y dos de los niños vacunados fallecieron por



infección severa por VSR(12).

El VSR es un agente infeccioso ubicuo. El países en la zona templada presenta picos epidémicos anuales durante los meses de invierno (tardío otoño hasta inicio de primavera). En países de la zona tórrida hay incrementos de frecuencia durante los meses lluviosos (13). Hay dos cepas del virus, A y B, que parecen tener virulencia diferente.

Debido a la presencia universal del virus en la comunidad, en países desarrollados virtualmente el 100% de los niños ha sufrido la infección durante los 2 primeros años de vida. La situación puede ser similar en países en desarrollo (8). La infección en el anfitrión no previamente expuesto puede ser mas severa. La inmunidad humoral es de corta vida y la reinfección es frecuente pero la severidad generalmente decrece con las reinfecciones (8, 14).

La puerta de entrada usual es el epitelio nasofaríngeo. El virus se disemina por contigüidad hacia el tracto respiratorio inferior. No hay evidencia de que haya viremia primaria o secundaria. La extensión hasta la pequeña vía aérea causa necrosis y descamación del epitelio bronquiolar. El edema, la acumulación de moco viscoso y los detritos celulares pueden causar obstrucción de la pequeña vía aérea, atelectasias y bronco-constricción en algunos casos. El mecanismo por el cual esto ocurre, particularmente en la primoinfección viral no ha sido claramente comprendido. El daño de la pequeña vía aérea parece estar inmunológicamente mediado y ser una respuesta exagerada a la infección viral, debida a causas genéticas, a inmadurez del sistema inmune, a la virulencia de la cepa de VSR o a combinaciones de todos estos factores (14). En lactantes aparentemente normales, la severidad de la enfermedad se asocia con variabilidad genética normal. En la severidad de la respuesta a la infección por VSR y por ende, en la severidad de la enfermedad se han implicado alelos específicos que codifican varias citoquinas e incluyen IL4, IL8, IL9, IL10 TNF-alfa y variantes del quemoceptor CCR5 y alelos específicos de los surfactantes A y D (14). Es posible que una variabilidad genética similar explique parcialmente la predisposición genética a desarrollar asma (8, 14), y que por tanto la infección severa por VSR sea más bien un marcador que un agente etiológico de asma “viral” o post-viral(15).

### Respuesta inmune y aclaramiento viral

Hay dos proteínas de la superficie viral importantes en la patogénesis de la enfermedad: las proteínas G y F. La proteína G permite la fusión del virus con la célula anfitriona. Los anticuerpos neutralizantes dirigidos contra esta proteína son claves para prevenir la infección. Las reinfecciones aún en presencia de anticuerpos secretores anti G (en moco y otras secreciones) se atribuyen a la amplia variabilidad en esta proteína de la superficie viral, y esto es uno de los problemas que explican la dificultad para producir vacunas que protejan adecuadamente contra la infección por VSR. La glicoproteína F es menos



MinSalud  
Ministerio de Salud  
y Protección Social

**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

variable. Es la responsable de la fusión de células infectadas con células sanas contiguas, dando origen a sincicios (macrocélulas multinucleadas). Esta característica anatómico-patológica es la que da su nombre al virus.

El recién nacido puede recibir anticuerpos séricos neutralizantes contra las proteínas F y G, pero su papel en la prevención de la infección o en la atenuación de su severidad es dudoso: el pico de incidencia de enfermedad grave por VSR está entre los 2 y 5 meses, cuando aún hay anticuerpos maternos anti G y anti F circulantes. La presencia de anticuerpos secretores (IgA) específicos protege contra infección respiratoria alta en adultos. El aclaramiento viral y la resolución de enfermedad del tracto respiratorio inferior se asocia con niveles séricos elevados de anticuerpos neutralizantes (16). Sin embargo el papel de los anticuerpos séricos neutralizantes en la resolución de la enfermedad es poco claro, ya que sujetos con defectos selectivos de inmunidad celular pero con respuesta humoral intacta presentan enfermedad severa por VSR y tienen excreción viral muy prolongada (17); en contraste, no hay evidencia de que sujetos con hipogammaglobulinemia pero con inmunidad celular intacta presenten cuadros similares.

En niños no hay evidencia directa de la asociación entre aparición de anticuerpos neutralizantes y resolución de la enfermedad, pero en un estudio donde se administró palivizumab (anticuerpo monoclonal anti glicoproteína F) a niños intubados para manejo de enfermedad severa por VSR se encontró que aquellos con niveles elevados del anticuerpo en suero continuaban con replicación viral en el tracto respiratorio superior, pero había disminución de la recuperación del VSR de los aspirados endotraqueales, aunque este hallazgo no se asoció con cambios en la evolución de la enfermedad severa. No hubo niveles detectables de palivizumab en secreciones respiratorias (18).

La respuesta celular es clave tanto para contener la infección e inhibir la replicación viral como para explicar el extenso daño tisular observado en la enfermedad severa. Las formas severas de la enfermedad tienden a ocurrir en niños más jóvenes y en primoinfecciones por VSR. Aun cuando los procesos y mecanismos no han sido completamente esclarecidos, información proveniente de modelos animales (ratones) (14) y de estudios en aspirados traqueales de pacientes humanos (8) sugieren que los linfocitos T helper CD4+ juegan un papel central, tanto en la contención viral como en la inmunopatogénesis de la enfermedad severa.

En el sistema inmune maduro hay dos subpoblaciones de células CD4+ T helper: Th1 y Th2. Durante el desarrollo fetal y el período antenatal inmediato predominan los linfocitos Th2. La respuesta Th1 empieza a madurar hacia los 6 meses de vida extrauterina. Se ha postulado que si la primoinfección por VSR ocurre antes de la maduración de la respuesta Th1, se produce (y se selecciona) una respuesta predominantemente Th2, con producción de IgE y abundante infiltrado eosinofílico (8). En modelos murinos, el “priming” con proteína G se asocia con respuestas Th2 con severo daño tisular similar al observado en los modelos de daño inducido por la vacuna inactivada con formalina (19, 20). Por el



contrario, si el “priming” se hace con VSR vivo se selecciona una respuesta Th1 que se asocia con limitación del daño tisular y aclaramiento viral (21). En síntesis, el tipo de respuesta frente a la infección podría estar influenciado por factores genéticos, inmadurez del sistema inmune (predominio Th2) y factores del virus (cepas A más virulentas, posiblemente en relación con expresión de proteína G). Aun cuando la respuesta Th1 también podría estar implicada en la severidad de la enfermedad (altos niveles de interferón gamma en secreciones de pacientes con enfermedad severa) (8), la respuesta Th1 es posiblemente protectora y en la génesis de la enfermedad severa habría un desbalance entre las respuestas Th1 y Th2.

### Infección severa por VSR y riesgo de asma

Se especula también que si ante la primoinfección se monta una respuesta Th2, se “programaría” la respuesta ulterior a futuras infecciones virales, particularmente VSR (8). Muchos lactantes con “asma viral” (asma fenotipo “non atopic wheezing” de Stein y Martínez (22) ), sin verdadera enfermedad atópica podrían caer en esta categoría. Adicionalmente, los datos de la cohorte de Tuckson asocian a los “non-atopic wheezers”, con persistencia de sibilancias pero sin asma atópica y con mejoría después de los 11 años, con IRB en los 3 primeros años de vida. El 50% de dichas infecciones respiratorias bajas fueron por VSR pero su espectro incluía leves (con manejo ambulatorio) y severas (hospitalizadas) (22, 23).

### Palivizumab

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (95% de la secuencia proteica es humano y 5% murino) IgG1 dirigido contra la glicoproteína F de la superficie del VSR. En lactantes tiene una vida media de 20 días y en adultos tiene un espacio de distribución similar al de otras IgG1, es decir líquido extracelular, principalmente sangre. No aparece en líquidos trascelulares ni en secreciones. En modelos animales (rata del algodón) los niveles séricos elevados de palivizumab inhiben la replicación del virus. En un estudio aleatorio controlado en 35 niños intubados con enfermedad severa por VSR, niveles elevados de palivizumab en suero se asociaron a un menor tiempo de excreción del virus en aspirados traqueales, pero no en la severidad o el desenlace de la enfermedad (18). La dosis recomendada para inmunoprofilaxis secundaria es 15 mg/Kg dosis, administrada mensualmente durante el período en que el paciente pertenezca a un grupo de riesgo para enfermedad severa por VSR y mientras haya circulación activa del virus. El costo actual de adquisición del palivizumab en Colombia es de alrededor de \$1'65000.000.oo la ampolla de 50 mg, y con utilización total sin desperdicio equivale a \$408.000.oo por Kg de peso del niño por dosis, más los costos logísticos.



## Relación entre la evidencia y las recomendaciones

### Guías de Práctica Clínica

No se encontró ninguna guía de práctica clínica que hubiese sido publicada después de la generación y socialización de la recomendación original. En el período entre 2006 y 2014 hay 6 publicaciones de recomendaciones identificadas por el proceso de búsqueda como Guías de Práctica Clínica potencialmente basadas en evidencia y que no eran copia o adaptación de otras guías (“originales”). De éstas, la más reciente (2011) es de la Sociedad Canadiense de Pediatría(25), que en realidad es un pronunciamiento (Position Statement) y no una guía o recomendación basada en evidencia, pero tiene recomendaciones explícitas y cita los criterios de GRADE para graduar la fuerza de la recomendación. Hay 3 publicadas en 2010: La de la Asociación Española de Pediatría(26) que es un pronunciamiento y no hay ninguna información sobre el proceso para generarlo; b) la segunda es una guía de diagnóstico y manejo de bronquiolitis del Hospital de Niños de Cincinnati(27) y es una guía basada en evidencia con proceso explícito y de excelente calidad, pero no tiene recomendaciones sobre el uso de palivizumab sino solamente comentarios. La tercera es la guía catalana(28), que tiene recomendaciones basadas en evidencia y un proceso explícito de desarrollo pero no logra incorporar la evidencia más reciente (Revisión Cochrane 2013 y experimento aleatorio 2013, ver más adelante). En 2009 se publica una actualización de la recomendación de la Academia Americana de Pediatría(24), que no tiene proceso explícito y que hace recomendaciones muy detalladas sin nivel de evidencia o fuerza de recomendación. Esta recomendación ha sido retirada y sustituida por un capítulo del libro rojo de enfermedades infecciosas de la AAP (Red Book 2013) que tampoco tiene nivel de evidencia o fuerza de recomendación ni incorpora la evidencia publicada en 2013. La última de las 6 guías identificadas es del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) publicada en 2006, y que tiene un proceso explícito, no usa los criterios GRADE para definir fuerza de las recomendaciones y es la que tiene la revisión de literatura más antigua.

Todos los documentos revisados citan las mismas fuentes para estimar la efectividad y seguridad del palivizumab en prematuros con y sin DBP -estudio IMPACT 1998(9)-, todos están de acuerdo en que el único efecto encontrado es la reducción en la frecuencia de hospitalización por infección por VRS, y todos manifiestan que hay inconvenientes con su costo-efectividad. A pesar de esa aparente congruencia, los documentos hacen recomendaciones muy divergentes. En un extremo están el Policy Statement de la AAP, la guía catalana y las recomendaciones de la Asociación Española de Pediatría que recomiendan el uso de profilaxis con palivizumab en todos los prematuros nacidos a las 32 semanas o menos y en aquellos nacidos entre las semanas 33 y 35 si tienen “factores de riesgo” para hospitalización (no es claro si para mortalidad) identificados a través de estudios observacionales locales o de modelos matemáticos, y en el otro extremo están las recomendaciones de la Sociedad Canadiense de Pediatría (CPS) y de SIGN, que sólo





lo recomiendan en niños menores de 32 semanas al nacer (CPS) o solamente en los “prematuros extremos” (SIGN). Aunque reconocen que la efectividad es menor en niños con DBP que en otros grupos de riesgo, todos recomiendan al menos considerar el uso de palivizumab en menores de 2 años, con DBP que en la estación de transmisión del VSR requieran tratamiento específico con oxígeno. También hay gran diversidad sobre el número de dosis a administrar (pertinente para las últimas preguntas del presente protocolo de generación de recomendación).

Dado que ninguna de las guías identificadas fue publicada después de 2012, y ya habían sido identificadas y evaluadas previamente, no fueron consideradas ni como fuentes de recomendaciones (para adopción o adaptación) ni como fuentes de nueva evidencia para la presente actualización del protocolo de generación de recomendaciones; ninguna pasó el proceso de tamización.

No se identificó ninguna guía de práctica clínica basada en evidencia que hiciera recomendaciones basadas en evidencia sobre el número de dosis y sobre limitarlas a la duración de la estación de circulación del VSR o completar un número prefijado. De la misma manera, no hay recomendaciones basadas en evidencia que aborden el uso en subgrupos de prematuros sin cardiopatía o sin DBP, como por ejemplo uso en niños de 33 a 35 semanas que van a guardería. La totalidad de esas recomendaciones encontradas en las guías revisadas, es basada en consensos de expertos, alimentados por raciocinios fisiopatológicos, modelos epidemiológicos ad-hoc y evaluaciones económicas.

### Revisiones sistemáticas

La búsqueda de revisiones sistemáticas sobre uso de palivizumab en niños prematuros con o sin DBP y sin cardiopatía congénita (criterio de exclusión de la guía), sólo encontró una revisión sistemática con meta-análisis de experimentos controlados aleatorios publicada después de 2012, -revisión Cochrane- (5). Como la revisión de la literatura para la presente actualización del protocolo de generación de recomendación incluyó búsqueda de publicaciones desde 2 años antes de la generación de la recomendación original (2010-2014), se identificaron otras 2 revisiones sistemáticas supuestamente de experimentos controlados aleatorios publicados en 2011: el meta-análisis de Checchia (29) y el de Pons(30). El primero (Checchia) resultó ser un modelo matemático de evaluación de mortalidad basado en resultados de estudios observacionales prospectivos y retrospectivos (de “antes y después”) combinados con resultados de experimentos fase 2 y fase 3, realizado y patrocinado por Medimmune (productor y comercializador de palivizumab). El segundo (Pons) si es un verdadero meta-análisis de experimentos aleatorios controlados, que incluye estudios de anticuerpos monoclonales (palivizumab) y policlonales (Inmunoglobulina humana “hiperinmune” anti VSR). Por esos motivos (y por ser publicados antes de 2012), ninguna de estas revisiones sistemáticas pudo ser incluida en la presente actualización.





MinSalud  
Ministerio de Salud  
y Protección Social

**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Ninguna de las revisiones sistemáticas identificadas resumió evidencia experimental que contestara las preguntas referentes a número de dosis, subgrupos de prematuros (por edad gestacional y DBP) y duración de los períodos epidémicos de VSR.

### Estudios individuales

Como parte del proceso de actualización, se identificó solamente 1 estudio experimental aleatorio contra placebo, publicado en 2013(31) y que no fue incluido en la revisión sistemática más actualizada (Cochrane). Se trata de un estudio experimental multicéntrico hecho en prematuros “sanos” con edades entre 33 y 35 semanas de edad gestacional y que buscaba evaluar el efecto de palivizumab sobre la proporción de incidencia de hospitalización por VSR y la frecuencia de episodios respiratorios agudos sibilantes durante el primer año de vida.

En síntesis, hay 3 experimentos aleatorios controlados que examinan la efectividad de palivizumab versus placebo en la inmunización pasiva contra VSR de recién nacidos prematuros sin cardiopatía congénita. El primero de ellos es un estudio experimental comparativo de titulación de dosis (fase I) (32), otro en prematuros de menos de 35 semanas de edad gestacional sin DBP y en prematuros de cualquier edad gestacional con DBP (9) y finalmente un estudio que incluye prematuros “sanos” entre 33 y 35 semanas de edad gestacional(31). El estudio de titulación tiene muy bajo tamaño de muestra, examina los efectos de dosis diferentes y luego hace estimativos de mortalidad y hospitalización sumando los sujetos asignados a diferentes dosis, lo que hace los resultados no interpretables desde el punto de vista de efectividad.

Para examinar los efectos de palivizumab en prematuros menores de 35 semanas sin DBP solo aportan información los dos últimos estudios. Para los desenlaces de mortalidad por todas las causas y prevención de la infección por VSR la evidencia experimental muestra que no hay diferencias ni clínica ni estadísticamente significativas, es decir, hay evidencia de buena calidad que muestra que la administración profiláctica de palivizumab no tiene efecto sobre estas dos variables.

Con respecto a la severidad, los resultados de los estudios muestran que hay una disminución en la hospitalización por infección por VSR, que es mayor en los niños de más de 32 semanas de edad gestacional y que la tasa de ingreso a cuidados intensivos en la totalidad de niños evaluados, es menor en los que reciben palivizumab. La necesidad de ventilación mecánica no disminuye en los que reciben palivizumab. En los niños hospitalizados por infección por VSR, la probabilidad de requerir cuidados intensivos es similar y la de necesitar ventilación mecánica es ligeramente superior en recipientes de palivizumab aunque no estadísticamente diferente de placebo.

Para evaluar los efectos de palivizumab en prematuros con DBP, el único estudio experimental que aporta datos es Impact(9). Los efectos documentados son virtualmente idénticos a los observados en prematuros sin BDP: no afecta mortalidad ni letalidad, no previene la infección y solo demuestra una disminución en la frecuencia de hospitalización por infección respiratoria por VSR. La magnitud de la reducción del riesgo es menor que en niños sin DBP.



Ninguno de estos estudios permite contestar las preguntas sobre número de dosis y subgrupos definidos por edad gestacional o DBP.

### Evaluaciones económicas

Si bien, la revisión Cochrane de 2013 (5) hace evidente que hay una gran heterogeneidad en los resultados de las diferentes evaluaciones económicas del uso de palivizumab en prematuros sin DBP, hay un común denominador: las evaluaciones independientes (6 reportes) han modelado la efectividad usando resultados de estudios experimentales y han encontrado razones incrementales de costo efectividad (costo por QALY, costo por hospitalización evitada) que varían entre los cientos de miles de dólares-euros de 2011 hasta 2 millones de euros. En algunos grupos (los prematuros de menos de 30 semanas con factores adicionales de riesgo, DBP (Wang (10) las razones incrementales de costo utilidad resultan por debajo de la disponibilidad a pagar de la sociedad. Por otra parte, las evaluaciones financiadas por el fabricante o llevadas a cabo por empleados o beneficiarios (14 en total) incluyen datos observacionales para modelar efectividad y la mayoría incorpora supuestos efectos de por vida sobre el riesgo de asma. Encuentran costos del orden de 15 a 30 mil euros de 2011 por QALY.

Los resultados de las evaluaciones son muy similares e igualmente diferenciados entre independientes y financiados por el fabricante, cuando se examina el uso en niños con DBP.

En síntesis, las evaluaciones económicas independientes en general encuentran que el uso profiláctico de palivizumab en prematuros con o sin DBP es demasiado costoso para los beneficios que ofrece, mientras que las evaluaciones potencialmente afectadas por conflictos de interés de manera uniforme encuentran razones incrementales costo-efectivas.

La razón primordial por la cual la profilaxis con palivizumab resulta ser ineficiente (no costo-efectiva) no es tanto los elevados costos de administración sino su falta de efecto sobre desenlaces críticos tales como mortalidad o prevención primaria de infección.

El ejercicio de costo-efectividad realizado en Colombia como parte de la generación del la Guía de Atención Integral del Prematuro (33), aún asumiendo un efecto preventivo sobre asma con un horizonte temporal extendido a toda la vida, encontró que los costos por hospitalización evitada o por QALY ganado estaban muy por encima de 3 veces el producto interno bruto per-cápita en Colombia, en pesos de 2011. El costo por QALY ganado es de 53 millones de pesos, el costo por hospitalización evitada es de 134 millones de pesos y por asma evitada (en el supuesto caso de que tenga ese efecto) es de 642 millones de pesos.



**MinSalud**  
Ministerio de Salud  
y Protección Social

**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

## Opinión de los expertos

Debido a que la evidencia indica que la profilaxis con palivizumab solamente disminuye la probabilidad de hospitalización, sin afectar ninguno de los otros desenlaces críticos (mortalidad, letalidad, necesidad de UCI en los hospitalizados, necesidad de ventilación mecánica), y que por sus elevados costos y limitada efectividad no resulta costo-efectiva en ninguno de los subgrupos evaluados en el estudio de costo-efectividad del grupo desarrollador de las guías (33), los expertos conceptuaron que la intervención se debía focalizar en la población que tiene más que perder (mayores riesgos) en caso de requerir hospitalización: el grupo de los muy prematuros, menores de 32 semanas de edad gestacional y los prematuros entre 33 y 35 semanas con oxígeno-dependencia y/o displasia broncopulmonar. Es decir, los expertos opinan (basado en la evaluación económica ya realizada y un ejercicio sencillo de impacto presupuestal) que debido al elevado costo y la limitada efectividad, se deba restringir el uso a los evaluados como más frágiles.

## Requisitos estructurales

Se necesita programas de vigilancia epidemiológica que hagan registro de la circulación y transmisión del VSR en los departamentos en donde se planea usar palivizumab. En ausencia de datos locales, se deben usar datos nacionales.

## Consideraciones de Beneficios y Riesgos

En opinión de los expertos se justifica administrar una intervención profiláctica costosa y de efectividad moderada a baja, por la gran vulnerabilidad del niño muy prematuro o con displasia broncopulmonar en quien además la sociedad ha invertido cuantiosos recursos durante la hospitalización para asegurar su supervivencia.

## Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres de familia y participantes están de acuerdo con la recomendación original. No se prevé que haya discrepancias entre los valores y preferencias del grupo de expertos para hacer esta modificación de la recomendación que amplía el grupo al que se recomienda administrar profilaxis con palivizumab y los padres de familia y el público en general.

## Implicaciones sobre los recursos

La administración de palivizumab es una estrategia muy costosa y viene siendo implementada y costeadada por el sistema general de salud y seguridad social por fuera del Plan Obligatorio de Salud (intervención no-POS), sin seguir una política explícita y racional de administración. Con los lineamientos hechos en la presente recomendación se espera que se racionalice su utilización. Si adicionalmente se negocia la adquisición y suministro centralizado (economía de escala) y se hace control de precios del inmunobiológico se podría aminorar su impacto sobre el gasto en salud.



### Vigencia de la recomendación

Se está haciendo una recomendación de una intervención que resultó ser no costo-efectiva y que tiene impacto negativo sobre la eficiencia distributiva del sistema de salud, por lo que se recomienda una revisión permanente de nueva evidencia.

### Recomendaciones para investigación

Se necesitan estudios clínicos experimentales y con tamaño de muestra adecuado con recién nacidos prematuros que comparen palivizumab contra placebo y en caso de que se documente algún efecto importante sobre desenlaces críticos (prevención de infección, mortalidad), se necesitará realizar estudios que comparen diferentes regímenes de administración.

### Indicadores de adherencia sugeridos

- Proporción de prematuros menores de 6 meses de vida, con y sin DBP y nacidos antes de la semana 32 que durante la estación de transmisión de VSR reciben al menos una dosis de palivizumab.
- Proporción de prematuros menores de 6 meses de vida, con DBP y nacidos entre las semanas 33 y 35 de gestación que durante la estación de transmisión de VSR reciben al menos una dosis de palivizumab.
- Proporción de prematuros sin indicación de palivizumab (mayores de 6 meses de vida, o sin DBP y nacidos después de la semana 32 de gestación) que durante la estación de transmisión de VSR reciben al menos una dosis de palivizumab.
- Número de dosis de palivizumab administradas a prematuros por fuera de la estación de transmisión del VSR.



## Bibliografía

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
2. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *The Lancet*. 2012;379(9832):2151-61.
3. Nair H, Verma VR, Theodoratou E, Zgaga L, Huda T, Simoes EA, et al. An evaluation of the emerging interventions against Respiratory Syncytial Virus (RSV)-associated acute lower respiratory infections in children. *BMC public health*. 2011;11 Suppl 3:S30.
4. Nair H, Simoes EA, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JS, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2013;381(9875):1380-90.
5. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;4:CD006602.
6. Englund J. In search of a vaccine for respiratory syncytial virus: the saga continues. *The Journal of infectious diseases*. 2005;191(7):1036-9.
7. Polack FP, Karron RA. The future of respiratory syncytial virus vaccine development. *The Pediatric infectious disease journal*. 2004;23(1 Suppl):S65-73.
8. Black CP. Systematic Review of the Biology and Medical Management of Respiratory Syncytial Virus Infection. *Respiratory Care*. 2003;48(3):209-33.
9. 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 Pt 1):531-7.
10. Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: a systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technol Assess*. 2011;15(5):iii-iv, 1-124.
11. Transparency Committee opinion on Palivizumab, December 19 2007 (English version): Hearing before the Transparency Committee, France(December 19, 2007, 2007).
12. Vaccine against respiratory syncytial virus. *Lancet*. 1969;2(7615):311.
13. Law BJ, Carbonell-Estrany X, Simoes EA. An update on respiratory syncytial virus epidemiology: a developed country perspective. *Respiratory medicine*. 2002;96 Suppl B:S1-7.
14. Loughlin GM, Moscona A. The cell biology of acute childhood respiratory disease: therapeutic implications. *Pediatric clinics of North America*. 2006;53(5):929-59, ix-x.
15. Meissner HC, Kimberlin DW. RSV Immunoprophylaxis: Does the Benefit Justify the Cost? *Pediatrics*. 2013;132(5):915-8.
16. Falsey AR, Walsh EE. Relationship of serum antibody to risk of respiratory syncytial virus infection in elderly adults. *The Journal of infectious diseases*.





1998;177(2):463-6.

17. Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, Gala CL, Menegus ME, Suffin SC, et al. Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *The New England journal of medicine*. 1986;315(2):77-81.

18. Malley R, DeVincenzo J, Ramilo O, Dennehy PH, Meissner HC, Gruber WC, et al. Reduction of respiratory syncytial virus (RSV) in tracheal aspirates in intubated infants by use of humanized monoclonal antibody to RSV F protein. *The Journal of infectious diseases*. 1998;178(6):1555-61.

19. Alwan WH, Kozłowska WJ, Openshaw PJ. Distinct types of lung disease caused by functional subsets of antiviral T cells. *The Journal of experimental medicine*. 1994;179(1):81-9.

20. Openshaw PJ, Clarke SL, Record FM. Pulmonary eosinophilic response to respiratory syncytial virus infection in mice sensitized to the major surface glycoprotein G. *International immunology*. 1992;4(4):493-500.

21. Waris ME, Tsou C, Erdman DD, Day DB, Anderson LJ. Priming with live respiratory syncytial virus (RSV) prevents the enhanced pulmonary inflammatory response seen after RSV challenge in BALB/c mice immunized with formalin-inactivated RSV. *Journal of virology*. 1997;71(9):6935-9.

22. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatric respiratory reviews*. 2004;5(2):155-61.

23. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *The Lancet*. 1999;354(9178):541-5.

24. AAP CoID-. Modified Recommendations for Use of Palivizumab for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections. *Pediatrics*. 2009;124(6):1694-701.

25. Robinson JL. Position Statement: Preventing respiratory syncytial virus infections. *Paediatrics & Child Health*. 2011;16(4).

26. Figueras Aloy J, Carbonell Estrany X. Recomendaciones de uso de palivizumab para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial en prematuros de 321 a 350 semanas de gestación. *Anales de Pediatría*. 2010;73(2):98.e1-.e4.

27. Bronchiolitis Guideline Team CCshMC. Evidence-based care guideline for management of bronchiolitis in infants 1 year of age or less with a first time episode. *Bronchiolitis Pediatric Evidence-Based Care Guidelines*, Cincinnati Children's Hospital Medical Center [Internet]. 2010:[1-16 pp.].

28. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis Aguda. *Fundació Sant Joan de Déu c. Guía de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis Aguda*. Mèdiques AdAdTiR, editor. Barcelona: Ministerio de Sanidad y Política Social.; 2010 2010.

29. Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Xu Y, Fahrbach K, et al. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects* [Internet]. 2011; (4):[580-8 pp.]. Available from:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1471-2565.td000001>

30. Pons JMV, Tebe C, Paladio N, Garcia-Altes A, Danes I, Valls-I-Soler A. Meta-analysis of passive immunoprophylaxis in paediatric patients at risk of severe RSV infection. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2011;100(3):324-9.

31. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *The New*



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud







England journal of medicine. 2013;368(19):1791-9.

32. Subramanian KN, Weisman LE, Rhodes T, Ariagno R, Sanchez PJ, Steichen J, et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. MEDI-493 Study Group. The Pediatric infectious disease journal. 1998;17(2):110-5.

33. Rosselli D, Rueda JD, Guerrero E, Rondon M. Sección 2: Costo-efectividad de la profilaxis con palivizumab para la prevención de infecciones por virus sincitial respiratorio (VSR) en niños prematuros con 35 semanas o menos de edad gestacional. In: Ruiz-Peláez JG, editor. Guía de práctica clínica del recién nacido prematuro - 2013 Guía No 04. Bogotá: Ministerio de Salud - Colciencias; 2013. p. 502.



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

