

Prevención de la infección grave por virus sincicial respiratorio en la población pediátrica en México: postura de un grupo de expertos

Sarbelio Moreno-Espinosa^{1*}, Isaac Estrada-Ruelas², Yerania Sánchez-Miranda³,
Ramón A. Flores-Arizmendi⁴, Héctor A. Macías-Avilés⁵, Héctor H. Ruiz-Gutiérrez⁶, Victoria Lima-Rogel⁷,
José A. Gutiérrez-Padilla⁸ y Luis A. González-Gómez⁹

¹Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México; ²Federación Nacional de Neonatología de México, A.C., Ciudad de México; ³Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México; ⁴Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México; ⁵Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; ⁶Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco; ⁷Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, San Luis Potosí; ⁸Hospital Civil de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco; ⁹Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México. México

Resumen

El virus sincicial respiratorio (VSR) es el agente que ocasiona más hospitalizaciones y muertes por infección aguda de vías respiratorias bajas. La mayoría de los niños ya han sido infectados a los 2 años de edad. Se han identificado diferentes poblaciones de riesgo: recién nacidos pretérmino y niños con cardiopatía congénita, displasia broncopulmonar, síndrome de Down, fibrosis quística, asma y enfermedades neuromusculares, entre otras. Sin embargo, las tasas de hospitalización y de muerte por VSR son más altas en los recién nacidos pretérmino y en los niños con cardiopatía congénita o displasia broncopulmonar. A finales de los años 90 se desarrollaron anticuerpos monoclonales contra el VSR, los cuales demostraron ser eficaces y seguros en la prevención de hospitalizaciones por VSR en estas poblaciones. Actualmente, la American Academy of Pediatrics los recomienda para la prevención de la infección grave en la población de mayor riesgo. Se ha recurrido a evaluaciones económicas para determinar la efectividad de la inmunización, las cuales han sido favorables para el palivizumab. En México se ha demostrado que la inmunización es costo-efectiva en los recién nacidos menores de 32 semanas de gestación. Las autoridades mexicanas deben discutir la inclusión del palivizumab en sus guías de práctica clínica.

Palabras clave: Prevención. Infección grave. Virus sincicial respiratorio. Niños. México.

Prevention of severe respiratory syncytial virus infection in the pediatric population in Mexico: position of a group of experts

Abstract

Respiratory syncytial virus (RSV) is the agent that causes more hospitalizations and deaths due to lower acute respiratory infection. Its distribution is widespread, and almost every child has been infected by the age of two years. Different risk

Correspondencia:

*Sarbelio Moreno Espinosa

E-mail: sarbelio.infecto@gmail.com

1665-1146/© 2019 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 04-10-2019

Fecha de aceptación: 09-12-2019

DOI: 10.24875/BMHIM.19000166

Disponible en internet: 23-04-2020

Bol Med Hosp Infant Mex. 2020;77(3):100-111

www.bmhim.com

populations have been identified: preterm newborns (NB), children with congenital heart disease, bronchopulmonary dysplasia, Down syndrome, cystic fibrosis, asthmatics, neuromuscular diseases, among others. However, preterm NBs, children with congenital heart disease or bronchopulmonary dysplasia show higher rates of hospitalization and death from RSV. In the late 90s, monoclonal antibodies against RSV were developed, with demonstrated efficacy and safety for the prevention of RSV hospitalizations in these populations. Currently, the American Academy of Pediatrics recommends this therapy for the prevention of severe infection in the population at higher risk. Economic evaluations have been conducted to determine the effectiveness of immunization, resulting favorable for palivizumab. Immunization in Mexico has resulted cost-effective in NBs under 32 gestation weeks. Mexican authorities should discuss the inclusion of palivizumab in their clinical guidelines.

Key words: Prevention. Severe infection. Respiratory syncytial virus. Children. Mexico.

Introducción

Las inmunizaciones son de las mejores intervenciones en salud. Las vacunas han disminuido radicalmente la mortalidad por varias enfermedades infecciosas, e incluso se logró la erradicación de la viruela del planeta¹. Sin embargo, al día de hoy, no existe vacuna disponible contra el virus sincicial respiratorio (VSR), el cual constituye la principal causa de hospitalizaciones y muerte por infecciones de vías respiratorias bajas en los niños menores de 5 años².

México ha logrado generar información actualizada sobre la epidemiología del VSR, así como de la población en riesgo, y ha invertido en infraestructura hospitalaria para la atención de pacientes. Sin embargo, se requiere evaluar la pertinencia del uso de la inmunoprophilaxis contra el VSR que, aunque puede parecer costosa, tiene una eficacia clínica que obliga a analizar su uso sistemático en población de alto riesgo en México.

Evidencia científica que justifica la necesidad de prevenir la infección por virus sincicial respiratorio

Características básicas del VSR que son importantes para su prevención

El VSR pertenece a la familia *Paramixoviridae*. Fue aislado por primera vez en 1955 en chimpancés con enfermedad respiratoria grave y, posteriormente, en niños con infección respiratoria aguda³. Es un virus en forma de filamento, envuelto por una membrana idéntica a la de las células humanas. Contiene dos proteínas principales en su superficie, la proteína G y la proteína F³, que son indispensables para el ataque a la célula y su posterior fusión. En la membrana también se encuentra otra proteína, llamada SH, la cual es un pentámero que funciona como canal de iones y retrasa la muerte de las células infectadas. El inicio de la fusión con la célula del epitelio respiratorio comienza con la

unión de la proteína G a receptores que contienen glucosaminoglucanos y regiones cargadas de heparán sulfato. La proteína F interactúa con los mismos receptores celulares y sufre cambios tridimensionales hasta convertirse en una molécula de tres dominios. Este cambio ocasiona que se fusionen la membrana viral y la membrana celular, con lo que comienza el ciclo del virus que ocasiona el daño celular, la formación de sincicios y el fenómeno inflamatorio que genera las manifestaciones clínicas. Por lo tanto, si se evita la fusión del virus con la célula, se evitará la enfermedad, en particular el tipo grave. Los anticuerpos monoclonales cumplen esta función al neutralizar la proteína F³.

Manifestaciones clínicas

La infección por VSR es de distribución generalizada. Al año de edad, la mitad de los niños ya tuvieron contacto con el VSR; a los 2 años, virtualmente todos habrán sido infectados^{3,4}. Sin embargo, el resultado de la infección por VSR no es el mismo en todos los casos, e incluso en algunos niños puede haber infección asintomática. En México, Manjarrez, et al.⁵ estudiaron a un grupo de niños con infección respiratoria aguda durante 2 años. Para evaluar las infecciones asintomáticas, se eligió un control sin síntomas respiratorios por cada caso. Para detectar el virus, se realizó un cultivo viral. Se estudiaron 179 niños en cada grupo. Se detectó virus respiratorio en el 49% de los individuos con síntomas respiratorios y en el 27% de los individuos asintomáticos. El VSR se aisló del 18.3% del grupo con síntomas respiratorios y del 5% del grupo asintomático⁵. En este estudio, sin embargo, los autores no utilizaron la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la cual incrementa la sensibilidad en la detección de virus respiratorios. Por otro lado, en Kenia se estudió una cohorte de hogares que incluía a todos los habitantes de la casa. Por medio de hisopado nasofaríngeo se tomaron muestras cada semana durante las primeras 4 semanas y, a continuación, dos

veces por semana, independientemente del estado de salud. El estudio se efectuó durante una temporada completa de circulación de VSR. De los 492 individuos incluidos, se detectaron 205 casos de infección por VSR, mientras que el 49% resultaron asintomáticos⁶. Estos individuos representan un extremo del cuadro clínico del VSR. Son importantes porque pueden favorecer la transmisión del virus, aunque esta transmisibilidad dependerá de la cantidad de virus en las secreciones nasofaríngeas⁷.

El VSR puede ocasionar diversas patologías que van desde una rinoфарингитis hasta una bronconeumonía con falla respiratoria. Las manifestaciones clínicas son influenciadas por la edad: en los menores de 1 año, la presentación más frecuente es la bronquiolititis; la segunda patología son las infecciones respiratorias altas, y la tercera, la otitis media aguda. En los niños de 1 a 4 años cambian las frecuencias: la primera es la infección respiratoria alta; en segundo lugar, la otitis media aguda, y en tercer lugar, la bronquiolititis o la bronquitis. En los mayores de 6 años, las infecciones respiratorias de vías altas son las más frecuentes⁸. De particular importancia son las bronquiolititis en los menores de 2 años, ya que esta manifestación clínica puede ser tan grave que podría requerir hospitalización, ventilación mecánica e ingreso a una unidad de cuidados intensivos, especialmente en la población de riesgo.

Epidemiología de las infecciones por VSR

El impacto del VSR en los sistemas de salud se observa en los pacientes hospitalizados y se asocia con un mayor número de reingresos hospitalarios. Globalmente, la carga de enfermedad por VSR ha sido bien estudiada. Shi, et al.⁹ realizaron una revisión sistemática para estimar la incidencia global, la tasa de hospitalización y la mortalidad por VSR. Incluyeron 250 artículos publicados y 76 estudios sin publicar, de los cuales solo 90 contemplaban datos de incidencia, 103 reportaban la tasa de mortalidad y 218 reportaban la proporción de infección de VSR en niños hospitalizados por infección de vías respiratorias bajas aguda. El estudio estimó que, para 2015, hubo 33.1 millones de casos de infección de vías respiratorias bajas aguda por VSR (rango de incertidumbre [RI]: 2.7-3.8), 3.2 millones de hospitalizaciones (RI: 2.7-3.8) y 59,600 muertes (RI: 48,000-74,500) en menores de 5 años. En menores de 6 meses, se estimaron 1.4 millones de hospitalizaciones (RI: 1.2-1.7) y 27,300 muertes (RI: 20,700-36,200) en el hospital. Cuando los países se agruparon de acuerdo con su ingreso per cápita, la tasa de incidencia

fue mayor en los países con ingreso medio-alto (entre los que se clasifica a México). No se observaron diferencias significativas en la tasa de hospitalizaciones. Sin embargo, se halló una mayor tasa de mortalidad hospitalaria en los países más pobres².

En México, la Red para el Estudio de Enfermedades Emergentes evaluó el riesgo de hospitalización por diferentes virus respiratorios de pacientes que se presentaban a consulta por una enfermedad similar a la influenza. El estudio se realizó de 2010 a 2014, y se incluyeron 1,486 niños menores de 5 años: 408 como pacientes ambulatorios y 1,078 como pacientes hospitalizados. Se calculó el riesgo de un ingreso hospitalario de acuerdo con el virus detectado. El VSR fue el patógeno que incrementó la probabilidad de hospitalización cuando se comparó con otros virus; por ejemplo, en comparación con el virus influenza, la hospitalización por VSR fue cinco veces más frecuente¹⁰.

Cuando se evalúa la incidencia de hospitalizaciones por patógeno específico, el VSR también es el más frecuente. En Memphis, Tennessee (EE.UU), se evaluaron los ingresos por neumonía de tres hospitales. En el estudio se incluyó el 69% de menores de 18 años con neumonía; la mediana de edad fue de 2 años. El VSR fue el patógeno más frecuentemente detectado en forma global y el más frecuente entre los menores de 5 años. La incidencia del VSR fue de 4.6/100,000 niños/año, mientras que la de virus influenza fue de 1.1/100,000 niños/año. La incidencia de *Streptococcus pneumoniae*, que se considera la causa más frecuente de neumonía bacteriana, fue solo de 0.5/100,000 niños/año¹¹. En México, Wong, et al.¹² realizaron un estudio multicéntrico para evaluar la frecuencia de virus respiratorios en niños menores de 5 años con neumonía. Participaron 11 hospitales de diferentes regiones de México y se incluyeron 1,404 niños con neumonía. Se detectó algún virus respiratorio por PCR en el 81% de las muestras. El virus más frecuentemente detectado fue el VSR, en el 23.7% de los niños estudiados. Vizcarra, et al.¹³, en San Luis Potosí, evaluaron la tasa de ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) y la tasa de mortalidad de 2003 a 2014 en niños hospitalizados por infección de vías respiratorias bajas aguda secundaria a VSR. La tasa de ingreso a la UCIP fue del 5.2% y la tasa de mortalidad fue del 1.04%.

Población de alto riesgo

El riesgo que se aborda en este documento incluye la posibilidad de ingreso hospitalario, la necesidad de ventilación mecánica, el ingreso a la UCIP y la muerte.

En general, se han descrito diferentes grupos de riesgo: RN pretérmino, niños con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (CCHS), lactantes con enfermedad pulmonar crónica o displasia broncopulmonar (DBP), niños con síndrome de Down, niños con enfermedad neuromuscular o respiratoria (diferente a la DBP) y niños con fibrosis quística.

Con respecto a los RN pretérmino menores de 35 semanas de gestación (SDG), diferentes estudios han evaluado el efecto de la edad gestacional en la necesidad de hospitalizaciones o ingreso a la UCIP. El estudio CASTOR comparó la incidencia de hospitalizaciones y de ingreso a la UCIP por VSR en RN pretérmino < 33 SDG sin DBP y en RN a término (39-41 SDG). Este estudio tomó en cuenta a niños menores de 6 meses o menores al inicio de la temporada de VSR. Por cada RN pretérmino se eligió como control a un RN a término. A ambos grupos se les siguió durante una temporada de VSR. Se incluyeron 498 recién nacidos, 249 por grupo. Se registraron 35 hospitalizaciones por bronquiolitis entre los RN pretérmino < 33 SDG y solo cinco en los RN a término, independientemente de la etiología. La razón de momios (RM) fue de 7 (intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: 2.79-17.57) para hospitalización en los RN pretérmino < 33 SDG. Se realizó la prueba para VSR al 80.5% de los RN pretérmino y al 77% de los RN a término. La tasa de hospitalización por VSR fue del 6.4% en los RN pretérmino y del 1.6% en los RN a término (RM: 4; IC 95%: 1.36-11.80)¹⁴.

Blanken, et al.¹⁵ desarrollaron un modelo predictivo para la hospitalización por VSR en prematuros de 32 a 35 SDG. Incluyeron los seis registros prospectivos de hospitalizaciones por infección de vías respiratorias bajas (España, Holanda, Canadá, Italia y los Estados Unidos). Los datos de estos registros habían sido previamente publicados. Se colectaron los datos de los niños de 32 SDG 0 días a 35 SDG 6 días y se estimaron los factores de riesgo para la hospitalización por VSR. Se calculó una curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para evaluar el desempeño general del modelo. Posteriormente, se convirtió a una herramienta para la medición del riesgo, utilizando el coeficiente de regresión logística. El modelo estimó que tres características median el riesgo de hospitalización: nacimiento 3 meses antes o 2 meses después del inicio de la temporada de circulación del VSR (positivo, 6 puntos), exposición al humo de tabaco *in utero* y en casa (se asignaron 5 puntos para la presencia de un ítem y 11 puntos para ambos), tener hermanos y acudir a la guardería (se asignaron 14 puntos para un ítem y 39

Tabla 1. Incidencia de hospitalizaciones por virus sincicial respiratorio

Característica	N	Tasa de hospitalización por 100,000 niños	IC 95%
Todos los niños, con independencia de su edad gestacional	559	5.2	4.8-5.7
RN a término (≥ 37 SDG)	479	5.3	4.9-5.8
Todos los RN pretérmino (< 37 SDG)	56	4.6	3.4-5.8
RN pretérmino ≥ 35 SDG	494	5.1	4.7-5.5
RN pretérmino 32-34 SDG	23	6.9	4.3-10.1
RN pretérmino 29-31 SDG	6	6.3	2.0-12.4
RN pretérmino < 29 SDG	12	19.3	8.4-34
Todos los RN muy pretérmino (< 30 SDG)	NA	18.7	10.0-30.0

Cálculos realizados a partir de 132,085 nacimientos. IC: intervalo de confianza; NA: no aplica; RN: recién nacidos; SDG: semanas de gestación. Modificada de Hall, et al.¹⁶.

para ambos). Los valores de corte se determinaron de la siguiente manera: < 19, bajo riesgo (1% de probabilidad para hospitalización); 20-45, riesgo moderado (3.3% de probabilidad de hospitalización); y 50-56, alto riesgo (9.5% de probabilidad de hospitalización).

Un estudio binacional

Hall, et al.¹⁶ evaluaron la tasa de hospitalizaciones por VSR en menores de 2 años y los dividieron de acuerdo con su edad gestacional. Este estudio incluyó niños durante 5 años. En esas temporadas nacieron 132,085 niños y se calculó la tasa de incidencia. Se observó que los RN < 29 SDG tuvieron la mayor tasa de incidencia: 19.3/100,000 niños (IC 95%: 8.4-34). Sin embargo, cuando compararon a los < 30 SDG con los RN a término, la tasa de hospitalización fue de 18.7/100,000 niños (Tabla 1).

El impacto de la infección por VSR en niños con CCHS ha sido estudiado desde los años 70. Los estudios realizados antes del año 2000 reportaron una mortalidad del 2.5-3.4%: el 30-63% requirieron ingreso a la UCIP y el 19-24% necesitaron ventilación mecánica¹⁷. A inicios de este siglo, el sistema de salud de los Estados Unidos, Medicaid, reportó las tasas de

Tabla 2. Incidencia de hospitalización por virus sincicial respiratorio en niños con displasia broncopulmonar o cardiopatía congénita

Grupo de edad/ grupo de riesgo	Hospitalizaciones	Niños/año	Incidencia	Hospitalizaciones por 1,000 niños	IRR (IC 95%)
< 6 meses					
Bajo riesgo	1358	15,399	88.2	44.1	Referente
DBP	45	40	1125.0	562.5	12.8 (9.3-17.2)
CCHS	100	414	241.5	120.8	2.7 (2.2-3.4)
6 a < 12 meses					
Bajo riesgo	353	11,743	30.1	15.0	Referente
DBP	27	63	428.6	214.3	14.3 (9.3-21.1)
CCHS	50	394	126.9	63.5	4.2 (3.1-5.7)
12 a < 24 meses					
Bajo riesgo	131	17,866	7.3	3.7	Referente
DBP	16	109	146.8	73.4	20.0 (11.1-33.7)
CCHS	22	603	36.5	18.2	5.0 (3.0-7.9)

CCHS: cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa; DBP: displasia broncopulmonar; IC: intervalo de confianza; IRR: razón de tasa de incidencia. Incidencia calculada en hospitalizaciones por 1,000 niños/año. Modificada de Hall, et al.¹⁶.

infección por VSR de los sujetos sanos y de los considerados de alto riesgo, divididos por grupos de edad. Se evaluaron 80,037 niños por año de seguimiento durante cuatro temporadas de VSR o influenza. Se realizó la estimación de la incidencia por 100,000 niños, que fue mayor en los recién nacidos pretérmino¹⁸ (Tabla 2). En este estudio de Medicaid, la DBP fue el factor de riesgo que más incrementó la posibilidad de hospitalización, incluso por arriba de la prematuridad y de los niños con cardiopatía congénita. Al igual que para los niños con CCHS, existe un efecto inverso con la edad: cuanto más pequeños, mayor tasa de hospitalizaciones por VSR¹⁸ (Tabla 3).

Los niños con síndrome de Down también son considerados de alto riesgo para infecciones graves por VSR. En un estudio de cohorte prospectiva en RN con y sin síndrome de Down monitoreados hasta el año de edad durante la temporada de VSR, la tasa de hospitalización en niños con síndrome de Down fue del 44.1%, frente al 7.7% en los controles¹⁹. Una revisión sistemática que incluyó seis estudios estimó una RM de 8.69 (IC 95%: 7.33-10.30; I² = 11%), sin encontrar sesgos importantes en los estudios y poca heterogeneidad²⁰. La tasa de hospitalizaciones fue estimada en otra revisión sistemática que incluyó cinco estudios, y en cuatro fue posible extraer los datos para estimar la tasa de hospitalización secundaria a infección por VSR en menores de 2 años, la cual fue de 117.6 (IC 95%: 67.5-205.2) por 1,000 niños y año, mientras que en niños sin síndrome de Down fue de 15.2 (IC 95%: 8.3-27.6) por 1,000 niños y año (p < 0.01). El

riesgo relativo estimado en esta revisión sistemática con metaanálisis fue de 6.8 (IC 95%: 5.5-8.4)²¹.

Los niños con fibrosis quística también son considerados de alto riesgo para hospitalizaciones por VSR. Un metaanálisis para evaluar la eficacia del palivizumab (anticuerpo monoclonal que neutraliza a la proteína F del VSR, previniendo la infección) reportó una tasa de hospitalización entre los pacientes que recibieron palivizumab, de 0.018 (IC 95%: 0.0077-0.048), comparada con la del grupo control de 0.126 (IC 95%: 0.086-0.182) (Q = 13.9; p < 0.001)²².

Los niños con trastorno neuromuscular también son considerados de alto riesgo. Los registros italianos y canadienses reportan que el 7% de los niños con trastorno neuromuscular son hospitalizados por VSR, aun recibiendo palivizumab²³.

Circulación estacional del VSR en México

La circulación del VSR tiene un patrón estacional bien definido durante los periodos de otoño e invierno. En México existen diferentes climas, por lo que puede haber cierta variabilidad durante la circulación. Para la administración de anticuerpos monoclonales es indispensable conocer el patrón de circulación del VSR. Las dos ciudades donde mejor se ha estudiado la circulación del VSR son la Ciudad de México y San Luis Potosí. Clásicamente, la temporada de circulación del VSR comienza en octubre o noviembre y termina hacia marzo o abril, aunque puede haber una pequeña circulación entre los meses en que es más

Tabla 3. Población susceptible de inmunización con palivizumab según las recomendaciones de la *American Academy of Pediatrics* de 2014 y el consenso de expertos europeos

Recomendaciones de la AAP 2014	
Menores de 1 año	Niños de 1 a 2 años
<ul style="list-style-type: none"> – RN \leq 29 SDG y $<$ 12 meses – No se recomienda a RN \geq 29 SDG – RN pretérmino \leq 32 SDG con DBP o enfermedad crónica pulmonar – Cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas – Alteración neuromuscular o pulmonar que ocasiona problemas para el aclaramiento de secreciones – Inmunocompromiso profundo en temporada de VSR – Considerar a niños con fibrosis quística con evidencia clínica de enfermedad crónica pulmonar y desnutrición 	<ul style="list-style-type: none"> – DBP y que requiera de tratamiento con oxígeno, diuréticos o corticoesteroides – Inmunocompromiso profundo en temporada de VSR – Puede considerarse a niños con fibrosis quística con manifestaciones pulmonares graves^a o con una relación peso para talla $<$ P10
Consenso europeo	
<ul style="list-style-type: none"> – RN \leq 29 SDG y $<$ 9 meses al inicio de la temporada de VSR – Prematuros de 29-31 SDG y $<$ 6 meses de edad para el inicio de la temporada de VSR – Se considera a los prematuros de 32-36 SDG 6 días con un puntaje de riesgo elevado (50-56 puntos)¹⁵ – DBP o enfermedad pulmonar crónica – Cardiopatías hemodinámicamente significativas cianóticas o acianóticas – Síndrome de Down sin otra comorbilidad – Fibrosis quística sin otra comorbilidad – Alteraciones anatómicas pulmonares o alteraciones neuromusculares^b – Inmunocompromiso^c 	<ul style="list-style-type: none"> – DBP y que requiera tratamiento con oxígeno, diuréticos o corticoesteroides – Cardiopatías que continúen hemodinámicamente inestables, cianóticas o acianóticas – Síndrome de Down sin otra comorbilidad – Fibrosis quística con manifestaciones pulmonares graves o peso $<$ P10 – Alteraciones anatómicas pulmonares o alteraciones neuromusculares^b – Inmunocompromiso^c

^aHospitalización previa por exacerbación pulmonar o alteraciones en la radiografía-tomografía cuando permanece estable.

^bHipotonía, parálisis cerebral, enfermedad pulmonar crónica intersticial, malformaciones pulmonares o de la vía aérea, traqueostomía.

^cSíndromes de inmunodeficiencia primaria, supresión inmunitaria posterior a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, trasplante de órgano sólido o quimioterapia citotóxica.

AAP: *American Academy of Pediatrics*; DBP: displasia broncopulmonar; RN: recién nacidos; SDG: semanas de gestación; VSR: virus sincicial respiratorio.

frecuente la circulación de este virus entre la población en general.

En la Ciudad de México se estudiaron personas que acudieron al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, el Hospital Manuel Gea González, el Instituto Nacional de Pediatría y el Hospital Infantil de México Federico Gómez por una enfermedad similar a la influenza. Se estudiaron 5,629 personas, de las cuales 570 tuvieron una infección por VSR²⁴. La circulación estacional encontrada fue de septiembre-octubre a marzo, con el pico de mayor actividad en noviembre-diciembre, a excepción de 2014, cuando el pico de actividad fue en octubre. En el Hospital Central de San Luis Potosí se evaluó la estacionalidad de los ingresos por infección respiratoria baja de 2003 a 2014 en menores de 5 años. Se detectó el VSR en el 31.1% del total de 3,822 ingresos. La circulación del VSR durante estos 11 años fue similar a la observada en la Ciudad de México; en general, la circulación comienza en octubre-noviembre y termina hacia marzo-abril¹³.

Evidencia científica sobre la eficacia/efectividad del palivizumab

Los estudios acerca de la eficacia del palivizumab se han realizado con una dosis mensual de 15 mg/kg de peso. El estudio IMPact (triple terapia en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica), realizado a finales de la década de los 90, fue un ensayo clínico controlado con placebo, con una relación 2:1, en el que se evaluaron la seguridad y la eficacia de este anticuerpo para disminuir las hospitalizaciones por VSR. Se incluyeron 1,502 RN pretérmino y se excluyeron los casos de CCHS. Se dieron cinco dosis mensuales de palivizumab o placebo. El 99% de cada grupo cumplió con el protocolo de administración del medicamento. Se redujeron las hospitalizaciones por VSR en un 55% (IC 95%: 38-72; $p < 0.001$). Cuando solo se evaluaron RN pretérmino sin DBP, la reducción fue del 78% (IC 95%: 66-90; $p < 0.001$); en cambio, en el grupo de niños con DBP la reducción fue del 39% (IC 95%: 20-58; $p = 0.038$). Los efectos secundarios fueron leves y no más frecuentes que en el grupo que recibió

placebo²⁵. Casi en forma paralela se realizó un ensayo clínico controlado con placebo, pero en niños con CCHS. Este estudio fue doble ciego y aleatorizado, con la misma dosis y cinco administraciones. Se incluyeron 1,287 niños y se aleatorizaron 1:1. Se observó una reducción en las hospitalizaciones por VSR del 45% (IC 95%: 23-67; $p = 0.03$). Como parte de los desenlaces secundarios, se reportó una reducción del 56% en los días de hospitalización por VSR²⁶. Después de estos primeros estudios se realizó el registro de los resultados del uso de palivizumab, incluyendo 2,116 lactantes en diversas localizaciones del mundo: el 46% RN ≤ 32 SDG y el 45% RN de 32-35 SDG. La tasa de hospitalización por VSR fue del 2.9% en los RN pretérmino, del 5.8% cuando tenían DBP y del 2.1% sin DBP. Debido a que estas tasas fueron similares a las del estudio IMPact-VSR, se reafirmó la efectividad del palivizumab y se sugirió continuar con esta estrategia de prevención con la administración de anticuerpos monoclonales²⁷. En España se evaluó la efectividad del palivizumab utilizando controles históricos y se recomendó fuertemente inmunizar a los menores de 2 años con DBP que requirieron tratamiento en los 6 meses previos al inicio de la temporada de VSR y a los prematuros de hasta 28 SDG sin DBP menores de 12 meses al inicio de la temporada de VSR. También se recomendó la inmunización en RN prematuros de 29 a 32 SDG sin DBP hasta los 6 meses de edad al inicio de la temporada de VSR. Se incluyeron 1,583 niños en la cohorte no inmunizada y 1,919 en la cohorte inmunizada. Las cohortes tuvieron características basales diferentes, por lo que *a posteriori* se ajustaron los factores de confusión. El porcentaje de hospitalización se redujo del 13.25 al 3.95%. Después de ajustar por los factores de confusión, el grupo no inmunizado mostró una RM de 3.86 (IC 95%: 2.83-5.25) y fue el único factor independientemente asociado a la hospitalización por VSR. Por otro lado, no se observó un efecto en la mortalidad, el ingreso a UCIP ni la necesidad de ventilación mecánica²⁸.

Del año 2000 al año 2004 se abrió un registro de uso de anticuerpos monoclonales contra el VSR en niños con CCHS y cardiopatías congénitas cianógenas. Se incluyeron 1,500 niños, de los cuales el 47% nacieron con más de 35 SDG. El cumplimiento con las cinco dosis fue del 71-87%. Por otro lado, la tasa de hospitalización fue del 1.9%: entre los sujetos con CCHS fue del 1.6% y en los niños con cardiopatía cianógena fue del 2.1%²⁹. Estas tasas son mucho menores que el 9.7% observado en los niños que no recibieron la inmunización del estudio de Feltes, et al.²⁶.

Checchia, et al.³⁰ realizaron una revisión sistemática con metaanálisis para evaluar la eficacia del palivizumab. Se incluyeron 10 estudios con más de 15,000 sujetos y se revisaron aquellos que comparaban la inmunización con anticuerpos monoclonales contra la no inmunización. Se reportó una eficacia del 65% frente a la hospitalización por VSR, que resultó mayor entre los RN pretérmino sin DBP (84%). La eficacia en los niños con cardiopatía congénita fue del 48%.

También se evaluó la efectividad del palivizumab en otros grupos de riesgo, como son los niños con alteración neuromuscular o con síndrome de Down, así como el nivel de recomendación para su uso en estas poblaciones. La revisión sistemática que se realizó para el consenso europeo reportó un nivel de evidencia 2c y una fortaleza de la recomendación C para los niños con síndrome de Down, al igual que para los niños con fibrosis quística. Para los niños con inmunodeficiencias y trastornos neuromusculares, la evidencia fue de 4 con una fortaleza de la recomendación C³¹.

Costo-efectividad

Existen varias evaluaciones de costo-efectividad a escala internacional para el caso del palivizumab. La revisión de Olchasky, et al.³² es muy clara con relación a los diferentes estudios en diferentes poblaciones. En ella se incluyeron siete estudios: cinco patrocinados por la industria farmacéutica y dos sin declaración de patrocinador. En cuatro estudios se detectó un alto riesgo de sesgos, y en tres un riesgo medio. Como medida de efectividad se utilizaron los años de vida ganados ajustados a calidad (AVAC). Se observó que la razón de costo-efectividad incremental (RCEI) varía de acuerdo con cada condición predisponente evaluada, y que existe una relación inversa con la edad gestacional: en los niños mayores, la razón de costo incremental es mayor. La única condición en que la evaluación del uso de palivizumab puede ser costo-ahorradora es en niños de 32-35 SDG con dos o más factores de riesgo adicionales. Sin embargo, se observó una gran dispersión en la RCEI, que podía ser de hasta US\$800,000.

El único estudio mexicano que evalúa la razón de costo-efectividad del palivizumab incluyó RN pretérmino de 29 SDG y de 29-32 SDG. Los resultados muestran que las RCEI por año de vida ganado fueron de \$25,029 y \$29,637, mientras que las RCEI por AVAC fueron de \$17,532 y \$20,760 para los niños de menos de 29 y de 29-32 SDG, respectivamente. Los autores consideraron que este medicamento es una alternativa costo-efectiva para los RN menores de 32 SDG³³.

Sánchez-Luna, et al.³⁴, en España, realizaron un estudio de costo-utilidad para evaluar la eficiencia de la administración de palivizumab en RN pretérmino de 32-35 SDG. Los resultados indicaron que el uso de palivizumab en esta población ocasiona la ganancia de 0.0731 AVAC, y la razón de costo-utilidad incremental fue de €19,697.69 desde la perspectiva del pagador. Sin embargo, cuando se evaluó la razón de costo-utilidad incremental desde la perspectiva de la sociedad, esta bajó a €17,153.16 por cada AVAC ganado. También en España se realizó un estudio de costo-utilidad tomando en cuenta el retraso de la cirugía cardíaca y la probabilidad de que la infección por VSR ocasione asma. La razón de costo incremental por cada año de AVAC fue de €15,748, y por cada año de vida ganado fue de €24,936. El análisis de sensibilidad reportó que hasta €30,000 se considera una buena relación de costo-efectividad³⁵.

Las evaluaciones económicas en salud han tomado cada vez mayor importancia para los decisores debido a que ayudan a determinar si vale la pena invertir en una estrategia de salud. La decisión de si es una buena intervención en salud va en línea con el producto interno bruto y con la línea de costo-efectividad que traza cada país. Así, cada país debe realizar las evaluaciones, puesto que su epidemiología y sus recursos pueden ser diametralmente opuestos a los de otra región; además, debe tomarse en cuenta la perspectiva social. Estas evaluaciones económicas son necesarias, pero no pueden ser el único punto de referencia para la toma de decisiones, por lo que se requiere una gran interacción con las sociedades pediátricas para que los niños de más alto riesgo sean beneficiados, sobre todo en escenarios de escasos recursos, como son las economías emergentes y los países en vías de desarrollo.

Guías de práctica clínica

A escala mundial es claro cómo el palivizumab, por ser un medicamento de alto costo, ha sido regulado por determinados países. El mejor ejemplo es los Estados Unidos, donde la *American Academy of Pediatrics* (AAP) revisa sus guías periódicamente³⁶. Esta asociación médica es la más influyente en el mundo y un referente. Sin embargo, no todos los países desarrollados han adoptado sus recomendaciones. En Europa recientemente se publicó una revisión sistemática para emitir un posicionamiento sobre la utilización de palivizumab, con recomendaciones diferentes

a las de la AAP, lo que hace posible que más niños sean elegibles para recibir este anticuerpo³¹.

En México llama la atención que, a pesar de ser históricamente un país pionero en la introducción de inmunizaciones, no se tenga regulado el uso del palivizumab en las guías de práctica clínica. En las guías de neumonía viral grave, esta terapia ni siquiera se menciona como opción para prevenir la infección por VSR, aunque sí se mencionan los grupos de alto riesgo y se coloca a este virus como primer agente causal de neumonía grave³⁷.

Posición de la *American Academy of Pediatrics*

En 2012, las recomendaciones para administrar palivizumab de acuerdo con la AAP eran las siguientes:

1. Lactantes ≤ 28 SDG menores de 12 meses de edad al inicio de la temporada de VSR (iniciada la profilaxis, mantener hasta el fin de la temporada).
2. Neonatos de 29-32 SDG menores de 6 meses de edad al inicio de la temporada de VSR (iniciada la profilaxis, mantener hasta el fin de la temporada).
3. Neonatos de 32-35 SDG menores de 3 meses de edad al inicio de la temporada; los nacidos durante la temporada de VSR con ≥ 1 de los siguientes factores de riesgo:
 - a. Guardería.
 - b. Al menos un contacto u otros niños < 5 años en la misma casa. Productos múltiples no entran en esta categoría.
4. Niños < 2 años con cardiopatía cianógena o complicada.
5. Niños < 2 años con enfermedad pulmonar crónica, dentro de los 6 meses de inicio de la temporada de VSR.
6. Niños con malformaciones congénitas de vías aéreas o neuromusculares que comprometan el manejo de secreciones.

En 2014, la AAP revisó las recomendaciones y consideró que el efecto del palivizumab era limitado en la carga de la enfermedad. Basándose en las tasas de hospitalización de RN pretérmino, la AAP disminuyó la edad gestacional a la cual se recomienda la administración de palivizumab. Con la revisión de la AAP en 2014, las indicaciones se redujeron a las siguientes³⁶:

1. Recomendaciones para el primer año de vida:
 - RN ≤ 29 SDG y < 12 meses.
 - No se recomienda a RN ≥ 29 SDG.
 - RN pretérmino ≤ 32 SDG con displasia broncopulmonar o enfermedad crónica pulmonar.

- Cardiopatías hemodinámicamente significativas. Los niños que más se beneficiarían son aquellos con una cardiopatía acianógena y que requieren tratamiento para insuficiencia cardíaca congestiva y necesitarán cirugía cardíaca, y los niños con hipertensión pulmonar de moderada a grave.
- Alteración neuromuscular o pulmonar que ocasiona problemas para el aclaramiento de secreciones.
- Inmunocompromiso profundo en temporada de VSR.
- Considerar en niños con fibrosis quística con evidencia clínica de enfermedad crónica pulmonar y desnutrición.

2. Para el segundo año de vida, las recomendaciones son las siguientes:

- Displasia broncopulmonar que requiera tratamiento con oxígeno, diuréticos o corticosteroides.
- Inmunocompromiso profundo en temporada de VSR.
- Pueden considerarse niños con fibrosis quística con manifestaciones pulmonares graves o con relación de peso para la talla < P10.

Después de la publicación de estas recomendaciones, diferentes grupos comenzaron a evaluar su impacto y se reportaron resultados controversiales. El estudio SENTINEL1, un estudio observacional prospectivo de octubre de 2014 a abril de 2015, se planteó como objetivo caracterizar las hospitalizaciones de RN pretérmino de 32-35 SDG sin DBP ni CCHS, que no recibieron profilaxis con palivizumab, de acuerdo con las recomendaciones de la AAP³⁸; además, para ser elegibles debían ser menores de 12 meses de edad. El estudio se realizó en 43 lugares de los Estados Unidos. Se tamizaron 702 sujetos hospitalizados por VSR, incluyendo 207 para el análisis: 89 de 29-32 SDG y 123 de 33-35 SDG. El 68% de los pacientes requirió ingreso a la UCIP y el 44%, precisó ventilación mecánica. Para el análisis, los niños se dividieron en tres grupos de acuerdo con su edad gestacional: 29-32 SDG, 32-34 SDG y > 35 SDG. El grupo de niños con mayor frecuencia de casos de hospitalización, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a la UCIP fue el de 29-32 SDG, seguido del de 33-34 SDG. Se estimó la RM en la UCIP por infección por VSR, tomando como referencia al grupo de > 35 SDG. Los niños de 29-34 SDG mostraron una RM de 1.62-2.97, con una RM de 1.81-3.72 para ventilación mecánica. Estos riesgos fueron máximos en los primeros 3 meses de vida, independientemente de la edad gestacional. Se identificó que la media del costo por hospitalización fue de US\$55,000 y la mediana fue de US\$27,461,

dependiendo de la gravedad de la enfermedad. Este fue el primer estudio para evaluar las recomendaciones de la AAP. Los autores consideraron que los desenlaces clínicos y económicos identificados podrían haber sido prevenibles con las recomendaciones de la AAP de 2012, y que regresar a ellas podría dar beneficios en salud y económicos.

Rajah, et al.³⁹ evaluaron el porcentaje de niños hospitalizados por infección por VSR de 29-34 SDG, antes y después del cambio de la recomendación de la AAP, en un solo centro de los Estados Unidos. Las hospitalizaciones por VSR en RN pretérmino aumentaron del 7.1 al 9.8%, determinado por el incremento en los niños de 3-6 meses de edad del 1.4 al 3.8%. La mediana de los costos de atención directos pasó de US\$19,947 (RIC: 6,524-57,040) a US\$31,339 (RIC: 10,597-88,911). Es importante señalar que, de acuerdo con las recomendaciones de la AAP de 2014, solo el 1% de los pacientes hospitalizados eran elegibles para la administración de palivizumab. Sin embargo, con las recomendaciones de 2012, el 64% habría sido elegible. Por otra parte, un estudio publicado por Zembles, et al.⁴⁰ no detectó diferencias en las tasas de hospitalización por VSR en RN de 29-35 SDG sin comorbilidad. Sin embargo, al tratarse de un tamaño de muestra pequeño, los autores concluyen que se requieren estudios multicéntricos o metaanálisis que permitan una mejor evaluación de la recomendación de la AAP de 2014 para la aplicación del palivizumab.

Dada la controversia que ocasionaron las recomendaciones de la AAP sobre la utilización del palivizumab, otros países han desarrollado sus propias guías para la administración del fármaco. España, por ejemplo, recomienda su administración de acuerdo con las siguientes consideraciones⁴¹:

- En los primeros 12 meses de vida en prematuros \leq 28 SDG y 6 días.
- Para los niños de entre 29 SDG 0 días y 31 SDG 6 días, se daría la profilaxis si la edad al inicio de la estación de VSR fuera menor de 6 meses.
- Los prematuros de 32-34 SDG 6 días recibirían la profilaxis de forma excepcional solo si, al inicio de la temporada, son menores de 10 semanas de edad y cuentan con, al menos, un hermano que acude a la guardería o la escuela.
- Los recién nacidos con DBP que requieran continuar con manejo farmacológico o de oxígeno suplementario o CCHS deben recibir la profilaxis, incluso en el segundo año.

Debido a la heterogeneidad de las recomendaciones nacionales y la controversia de las recomendaciones

de la AAP, se llevó a cabo una reunión de expertos en Europa para realizar una revisión sistemática y emitir recomendaciones sobre el uso del palivizumab desde una perspectiva de países con ingresos altos (o países desarrollados) (Tabla 3). Estas recomendaciones difieren de las de la AAP de 2014 en los siguientes puntos³¹:

- Se considera a los prematuros de 29-31 SDG y hasta 6 meses de edad para el inicio de la temporada de VSR.
- Se considera a los prematuros de 32-36 SDG 6 días con un puntaje de riesgo elevado (50-56 puntos)¹⁵.
- Niños con síndrome de Down menores de 24 meses de edad.
- Niños con fibrosis quística menores de 12 meses de edad.
- Para los niños con manifestaciones pulmonares graves o peso < P10 se recomienda para el segundo año.

Postura de los autores

Como se puede apreciar en la revisión de la literatura, existe suficiente evidencia para recomendar la utilización de palivizumab en los grupos de alto riesgo. Para el buen uso de este medicamento, uno de los elementos básicos es el conocimiento de la estacionalidad del VSR. Aun cuando la evidencia en la literatura propone administrar seis dosis, la mayoría de los estudios se realizaron con cinco dosis. En México, de acuerdo con lo reportado, se debería comenzar la inmunización en octubre y terminarla en febrero. Sin embargo, se podría considerar una sexta dosis, tomando en cuenta los nuevos análisis de costo-efectividad. Otra variable que se debe considerar es la epidemiología de los grupos de riesgo. Se sabe que, para México, en 2010 se estimó una tasa de nacimientos pretérmino menor del 10%, y nacieron alrededor de 3,500 niños con 28 SDG o menos⁴². Esta variable es sumamente importante para estimar el impacto presupuestal que el gobierno tendría que absorber en caso de adoptarse esta estrategia; sin embargo, aún no ha sido estimada (en el estudio de Salinas, et al.³³ solo se estimó la relación de costo-efectividad). Es claro que estas estrategias pueden salvaguardar el trabajo de todo el equipo de salud que se realiza en la etapa crítica del RN pretérmino y que, después de la inversión de los cuidados de alta especialidad e insumos, puede perderse debido a una enfermedad infecciosa.

Los niños con CCHS son un grupo peculiar. Una de las primeras diferencias es que, en México, las cirugías curativas se realizan a una edad mayor, con frecuencia

después de los 2 años. En este país hay pocos centros hospitalarios que realizan cirugía cardíaca correctiva, por lo que una infección por VSR puede hacer que esta se demore.

Con la información disponible, se considera que, desde el punto de vista biológico y epidemiológico, existe suficiente evidencia para recomendar la utilización de palivizumab en las poblaciones de alto riesgo. Debido a que se ha realizado un solo estudio económico en México, se deberá estudiar la relación costo-efectividad en la población de alto riesgo. La decisión de incluir este medicamento en forma generalizada en la medicina pública quedará a cargo de cada institución de salud.

Lo que no se considera adecuado es que no se discuta el uso sistemático de palivizumab en México con los datos epidemiológicos con que se cuenta en el país sobre el VSR y los datos demográficos de las poblaciones de riesgo.

Las instituciones de salud deberían reconsiderar incluir en las guías de práctica clínica la utilización de palivizumab, ya que no hay duda sobre su eficacia y seguridad. Inicialmente, se considera que deben incluirse, al menos, los RN ≤ 29 SDG sin comorbilidad, los RN ≤ 35 SDG con CCHS o DBP, los niños con DBP menores de 24 meses de edad y los niños con CCHS menores de 24 meses de edad. Se podría dejar para un análisis secundario a los RN de 29-35 SDG sin comorbilidad y a otros grupos de riesgo, como los niños con síndrome de Down o con fibrosis quística, de acuerdo con los estudios económicos y de impacto presupuestal.

Las recomendaciones generales para los hospitales donde se atiende a niños prematuros, con DBP o con cardiopatías congénitas, y que consideren el inicio de la inmunización con palivizumab, son las siguientes:

- Se deben tener datos de contacto de todos los pacientes que inician la inmunoprofilaxis, para lograr la adherencia adecuada y brindar seguimiento al paciente.
- Todo hospital que atienda embarazos de alto riesgo debe asegurar una constante educación de su personal médico, de enfermería y administrativo sobre los riesgos del VSR, los métodos de transmisión y las medidas de prevención.
- Cada institución debe generar información epidemiológica local de infecciones de vías respiratorias bajas, con énfasis en el VSR.
- Los hospitales deben desarrollar un programa educativo dirigido a los padres, enfocado en los riesgos del VSR y la importancia de la prevención.

– Los pacientes con patologías complejas y un riesgo elevado deberán llevar un seguimiento con un equipo interdisciplinario que, a su vez, tendrá que evaluar y prevenir posibles complicaciones cardiovasculares, respiratorias e infecciosas, incluyendo el VSR.

Se recomienda el uso de palivizumab en las siguientes poblaciones:

- Todo paciente prematuro \leq 29 SDG sin comorbilidad y menor de 12 meses.
- Considerar a los prematuros de 29-31 SDG y hasta 6 meses de edad para el inicio de la temporada de VSR.
- Considerar a los prematuros de 32-36 SDG 6 días con un puntaje de riesgo elevado (50-56 puntos)¹⁵.
- Todo paciente prematuro \leq 35 SDG con DBP o CCHS.
- Considerar a pacientes con DBP menores de 12 meses y en el segundo año si requieren continuar medicados con oxígeno, esteroides o diuréticos.
- Pacientes con CCHS menores de 12 meses, preferentemente con cardiopatías acianógenas y tratamiento para insuficiencia cardíaca congestiva, que van a requerir manejo quirúrgico, o con hipertensión pulmonar moderada a grave.
- Pacientes menores de 12 meses con alteración neuromuscular o pulmonar crónica.
- Pacientes con inmunodeficiencia profunda menores de 24 meses.

La profilaxis se debe iniciar en noviembre y terminar en marzo; en caso de iniciarla en diciembre o enero, no se debe extender más allá de marzo.

Esta recomendación, que se apega a la política restrictiva de la AAP de 2014, se ha realizado debido a que, en México, no existe un estándar de atención para el uso del palivizumab. La intención es comenzar a utilizarlo en los escenarios con mayor nivel de evidencia, con excepción de los niños con inmunodeficiencia profunda, de quienes, en general, se esperaría un número muy bajo y un impacto presupuestal no elevado. En contraste, los niños con síndrome de Down sin otra comorbilidad supondrían un impacto presupuestal alto. Para estos grupos de riesgo, en México, se requiere que se realicen estudios económicos, que si bien no son el único aspecto que debe tomarse en cuenta, sí son necesarios para evaluar la asequibilidad de la profilaxis con palivizumab.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

El consultor externo fue financiado de forma irrestricta por la compañía ABBVIE Farmacéuticos, S.A. de C.V.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo técnico recibido por parte de un consultor externo para la culminación de este trabajo.

Bibliografía

1. Nabel GJ. Designing tomorrow's vaccines. *N Engl J Med.* 2013;368:551-60.
2. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet.* 2015;385:430-40.
3. Battles MB, Mclellan JS. Respiratory syncytial virus entry and how to block it. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17:233-45.
4. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child.* 1986;140:543-6.
5. Manjarrez ME, Rosete DP, Rincón M, Villalba J, Cravioto A, Cabrera R. Comparative viral frequency in Mexican children under 5 years of age with and without upper respiratory symptoms. *J Med Microbiol.* 2003;52:579-83.
6. Munywoki PK, Koech DC, Agoti CN, Bett A, Cane PA, Medley GF, et al. Frequent asymptomatic respiratory syncytial virus infections during an epidemic in a rural Kenyan household cohort. *J Infect Dis.* 2015; 212:1711-8.
7. Moreira LP, Watanabe ASA, Camargo CN, Melchior TB, Granato C, Bellei N. Respiratory syncytial virus evaluation among asymptomatic and symptomatic subjects in a university hospital in Sao Paulo, Brazil, in the period of 2009-2013. *Influenza Other Respir Viruses.* 2018;12:326-30.
8. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med.* 2001;344:1917-28.
9. Shi T, Mcallister DA, Brien KLO, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD; RSV Global Epidemiology Network. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet.* 2017;390:946-58.
10. Ortiz-Hernández AA, Nishimura KK, Noyola DE, Moreno-Espinosa S, Gamiño A, Galindo-Fraga A, et al. Differential risk of hospitalization among single virus infections causing influenza-like illnesses. *Influenza Other Respir Viruses.* 2019;13:36-43.
11. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med.* 2015;372:835-45.
12. Wong-Chew RM, García-León ML, Noyola DE, Perez Gonzalez LF, Gaitan Meza J, Vilaseñor-Sierra A, et al. Respiratory viruses detected in Mexican children younger than 5 years old with community-acquired pneumonia: a national multicenter study. *Int J Infect Dis.* 2017;62:32-8.
13. Vizcarra-Ugalde S, Rico-Hernández M, Monjarás-Ávila C, Bernal-Silva S, Garrocho-Rangel ME, Ochoa-Pérez UR. Intensive care unit admission and death rates of infants admitted with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in Mexico. *Pediatr Infect Dis.* 2016;35:1199-203.
14. Gouyon J, Roze J, Guillermet-Fromenti C, Glorieux I, Adamon L, Di Maio L, et al. Hospitalizations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in preterm infants at <33 weeks gestation without bronchopulmonary dysplasia: the CASTOR study. *Epidemiol Infect.* 2013;141:816-26.
15. Blanken MO, Paes B, Anderson EJ, Lanari M, Sheridan-Pereira M, Buchan S, et al. Risk scoring tool to predict respiratory syncytial virus hospitalisation in premature infants. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53:605-12.
16. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics.* 2013;132:341-8.
17. Fixler DE. Respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease: a review. *Pediatr Cardiol.* 1996;17:163-8.
18. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr.* 2000;137:865-70.
19. Sánchez-Luna M, Medrano C, Lirio J; RISK-21 Study Group. Down syndrome as risk factor for respiratory syncytial virus hospitalization: a prospective multicenter epidemiological study. *Influenza Other Respir Viruses.* 2017;11:157-64.

20. Beckhaus AA, Castro-Rodriguez JA. Down syndrome and the risk of severe RSV infection: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;142:e20180225.
21. Chan M, Park JJ, Shi T, Torres FM, Bont L, Nair H, et al. The burden of respiratory syncytial virus (RSV) associated acute lower respiratory infections in children with Down syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2017;7:1-10.
22. Sánchez-Solis M, Gartner S, Bosch-Gimenez V, Garcia-Marcos L. Is palivizumab effective as a prophylaxis of respiratory syncytial virus infections in cystic fibrosis patients? A meta-analysis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43:298-303.
23. Manzoni P, Paes B, Lancôt KL, Dall'Agnola A, Mitchell I, Calabrese S, et al. Outcomes of infants receiving palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada and Italy: an international, prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:2-8.
24. Gamiño-Arroyo AE, Moreno-Espinosa S, Llamosas-Gallardo B, Ortiz-Hernández AA, Guerrero ML, Galindo-Fraga A, et al. Epidemiology and clinical characteristics of respiratory syncytial virus infections among children and adults in Mexico. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11:48-56.
25. 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;102:531-7.
26. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to RSV in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143:532-40.
27. Parnes C, Guillermin J, Habersang R, Nicholes P, Chawla V, Kelly T, Palivizumab Outcomes Registry Study Group, et al. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000-2001: results from the palivizumab outcomes registry. *Pediatr Pulmonol*. 2003;35:484-9.
28. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J, IRIS Study Group. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:823-7.
29. Cohen SA, Zanni R, Cohen A, Harrington M, VanVeldhuisen P, Boron ML, Palivizumab Outcomes Registry Group. Palivizumab use in subjects with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2008;29:382-7.
30. Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Xu Y, Fahrback 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. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12:580-8.
31. Luna MS, Manzoni P, Paes B, Baraldi E, Cossey V, Kugelman A, et al. Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatr Respir Rev*. 2018;S1526-0542:30139-8.
32. Olchasky N, Hansen R, Pope E, D'Cruz B, Fergie J, Goldstein M, et al. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus: examining the evidence around value. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5:ofy031.
33. Salinas EG, Martínez VS, Reyes LA, Garduño EJ, Muñoz HO, Granados GV, et al. Cost-effectiveness analysis of the use of palivizumab in the prophylaxis of preterm patients in Mexico. *Salud Publica Mex*. 2012;54:47-59.
34. Sanchez-Luna M, Burgos-Pol R, Oyagüez I, Figueras-Aloy J, Sanchez-Solis M, Martín-Torres F, et al. Cost-utility analysis of palivizumab for respiratory syncytial virus infection prophylaxis in preterm infants: update based on the clinical evidence in Spain. *BMC Infect Dis*. 2017;17:687.
35. Schmidt R, Majer I, García Román N, Rivas Basterra A, Grubb E, Medrano López C. Palivizumab in the prevention of severe respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease; a novel cost-utility modeling study reflecting evidence-based clinical pathways in Spain. *Health Econ Rev*. 2017;7:47.
36. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134:e620-38.
37. Cenetec. Neumonía viral grave; 2017. Disponible en: <http://cenetec-difusion.com/gpc-sns/?p=3130>.
38. Anderson EJ, Krilov LR, Devincenzo JP, Checchia PA, Halasa N, Simões EA, et al. SENTINEL1: an observational study of respiratory syncytial virus hospitalizations among U.S. infants born at 29 to 35 weeks' gestational age not receiving immunoprophylaxis. *Am J Perinatol*. 2017;34:51-61.
39. Rajah B, Sánchez PJ, Garcia-Maurino C, Leber A, Ramilo O, Mejias A. Impact of the Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis against respiratory syncytial virus infection: a single center experience. *J Pediatr*. 2017;181:183-8.e1.
40. Zembles TN, Bushee GM, Willoughby RE. Impact of American Academy of Pediatrics palivizumab guidance for children ≥29 and <35 weeks of gestational age. *J Pediatr*. 2019;209:125-9.
41. Aloy JF, Carbonel EX, Comité de Estándares de la SENeo. Actualización de las recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología para la utilización del palivizumab como profilaxis de las infecciones graves por el virus respiratorio sincitial. *An Pediatr*. 2015;82:199.e1-199.e2.
42. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379:2162-72.