

# Consenso de expertos sobre las recomendaciones de profilaxis con palivizumab para el Virus Sincitial Respiratorio en niños en Colombia

Clara Esperanza Galvis<sup>1</sup>, Gloria Troncoso<sup>2</sup>, Sergio Agudelo-Pérez<sup>3,\*</sup>, Héctor Romero<sup>4</sup>, Andrea Parra Buitrago<sup>5</sup>, Iván Felipe Gutiérrez<sup>6</sup>

## Resumen

La infección por virus sincitial respiratorio constituye una significativa carga de morbilidad y mortalidad en niños de alto riesgo. La profilaxis con palivizumab es considerada la principal estrategia para prevenir las infecciones graves en este grupo poblacional. Con el objetivo de establecer recomendaciones para su uso en Colombia, se llevó a cabo un consenso de expertos siguiendo un proceso basado en las recomendaciones de la National Institutes of Health (NIH). En este proceso participó un panel de seis expertos, quienes revisaron estudios que incluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos controlados, estudios observacionales y guías clínicas, enfocados en niños menores de dos años tratados con palivizumab. La evaluación de la calidad de la evidencia y la formulación de recomendaciones se realizaron siguiendo las metodologías propuestas por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford y el sistema GRADE. Se desarrollaron recomendaciones para la profilaxis con palivizumab en subgrupos de pacientes de alto riesgo, incluyendo neonatos prematuros, prematuros moderados-tardíos, pacientes con displasia broncopulmonar, fibrosis quística, síndrome de Down y trastornos innatos de la inmunidad. Este proceso permitió generar recomendaciones clínicamente relevantes y fundamentadas en la evidencia, con el propósito de mejorar la práctica clínica en el país.

**Palabras clave:** Virus Sincitial Respiratorio, Palivizumab, Recién Nacido Prematuro, Displasia Broncopulmonar, Síndrome Down, Fibrosis Quística.

## Expert Consensus on Recommendations for Palivizumab Prophylaxis for Respiratory Syncytial Virus in Children in Colombia

### Abstract

Respiratory syncytial virus infection constitutes a significant burden of morbidity and mortality in high-risk children. Palivizumab prophylaxis is considered the primary strategy to prevent severe infections in this population. To establish recommendations for its use in Colombia, an expert consensus was conducted following a process based on the National Institutes of Health (NIH) guidelines. A panel of six experts participated in this process, reviewing studies that included systematic reviews, meta-analyses, randomized controlled trials, observational studies, and clinical guidelines, focusing on children under two years treated with palivizumab. The quality of evidence assessment and recommendation formulation were conducted following methodologies proposed by the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine and the GRADE system. Recommendations were developed for palivizumab prophylaxis in subgroups of high-risk patients, including premature neonates, moderate-to-late preterm infants, patients with bronchopulmonary dysplasia, cystic fibrosis, Down syndrome, and innate immune disorders. This process allowed for the generation of clinically relevant and evidence-based recommendations aimed at improving clinical practice in the country.

**Keywords:** Respiratory Syncytial Virus, Palivizumab, Preterm Neonate, Bronchopulmonary Dysplasia, Down Syndrome, Cystic Fibrosis.

## Introducción

A nivel mundial, para el año 2019, el Virus Sincitial Respiratorio (VSR) causó aproximadamente 33 millones de episodios de infección respiratoria aguda (IRA), 3.6 millones de hospitalizaciones y 101,400 muertes en niños menores de cinco

años<sup>1</sup>. El 99% de las muertes ocurrieron en países con ingresos económicos bajos y medios<sup>1,2</sup>. Colombia registró una tasa de incidencia de 47.2 (29.9 - 73.9) por 1,000 niños año, con 176,453 casos estimados entre 1996 y 2016<sup>2</sup>. Datos más recientes, muestran por ejemplo que, para Bogotá, en el año 2022 el VSR fue el agente etiológico identificado en el 17.5%

1 Asociación Colombiana de Neonatología (ASCON). <https://orcid.org/0000-0001-7442-3928>  
2 Fundación Cardio Infantil – Instituto de Cardiología. Asociación Colombiana de Neonatología. <https://orcid.org/0000-0002-1980-5656>  
3 Universidad de La Sabana. Fundación CardioInfantil – Instituto de Cardiología. Hospital Regional – Hospital Universitario de La Samaritana. <https://orcid.org/0000-0001-9154-4529>  
4 Hospital Infantil. Fundación Universitaria de La Salud. Universidad del Bosque. <https://orcid.org/0000-0002-5755-2696>  
5 Hospital Pablo Tobón Uribe y Clínica Universitaria Bolivariana. Universidad Bolivariana y Universidad CES. <https://orcid.org/0009-0002-9665-5791>  
6 VIRALNETLAM. Universidad del Bosque y Universidad Sanitas. <https://orcid.org/0000-0002-9614-2040>

\* Autor para correspondencia:  
Correo electrónico: [sergioagpe@unisabana.edu.co](mailto:sergioagpe@unisabana.edu.co)

Recibido: 16/05/2024; Aceptado: 09/07/2024

Cómo citar este artículo: C.E. Galvis, *et al.* Consenso de expertos sobre las recomendaciones de profilaxis con palivizumab para el Virus Sincitial Respiratorio en niños en Colombia. *Infectio* 2024; 28(3): 178-189

de todas las muertes por IRA baja y en el 82.7% como coinfección con otros virus<sup>3</sup>. Adicionalmente, para el año 2023, Colombia reportó un porcentaje de positividad del 33.5% para VRS en todas las muertes por IRA baja en niños menores de cinco años<sup>4</sup>.

Adicionalmente, la infección respiratoria por VSR está asociada a costos directos e indirectos elevados para los sistemas de salud, pacientes y familiares. Por ejemplo, algunos datos provenientes de Colombia, Malasia, China, México y Estados Unidos estiman costos de atención entre USD\$4,371 y USD\$26,120, siendo mayor en pacientes con antecedentes de comorbilidades y nacimiento prematuro<sup>5,6</sup>. Además, de este grupo de países, el mayor costo de atención por paciente lo presentó Colombia (USD\$709.66)<sup>6</sup>. De igual forma, en Colombia, para el año 2018, se invirtieron USD\$64,443,616 anuales en la atención de pacientes con infección por VSR, costo que representó el 0.7% del gasto total en salud<sup>7</sup>.

Por otro lado, la infección por VSR en la población pediátrica, especialmente durante el período neonatal, conlleva consecuencias para la salud a mediano y largo plazo, tales como sibilancias recurrentes, asma y morbilidad respiratoria persistente hasta la edad adulta<sup>8-12</sup>. Esta situación también incrementa la carga en los sistemas de salud en términos de atención requerida.

Existen varios factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad grave por VSR que conllevan a ingreso a cuidados intensivos, ventilación mecánica y muerte. Estos incluyen antecedentes de prematuridad (<35 semanas de edad gestacional), displasia broncopulmonar (DBP), cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica significativa (CCRHS), enfermedades neuromusculares, pulmonares o malformaciones de las vías respiratorias que dificulten la capacidad de eliminar secreciones de vías respiratorias, síndromes genéticos, enfermedades respiratorias relevantes (por ejemplo, fibrosis quística) y errores innatos de la inmunidad<sup>13-15</sup>.

Actualmente, el palivizumab es el único medicamento aprobado para la prevención de la infección severa, reducir secuelas y complicaciones a mediano y largo plazo por VSR en grupos de pacientes de alto riesgo<sup>16-19</sup>. El Palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado desarrollado específicamente para neutralizar el virus respiratorio sincitial (VRS). Originado a partir de un anticuerpo monoclonal murino, reconoce y se une a la proteína de fusión (F) del VRS, una región altamente conservada entre las cepas A y B del virus. La proteína F es esencial para la patogenicidad del VRS, ya que facilita la fusión del virus con la membrana celular del huésped, permitiendo la entrada del material genético viral y la subsecuente replicación y propagación de la infección. Este anticuerpo se une específicamente a la proteína F, bloqueando la fusión del virus con las células del huésped y, por tanto, impidiendo tanto la infección inicial como la diseminación de célula a célula del VRS<sup>20</sup>.

Para generar recomendaciones adecuadas para la administración de palivizumab en diferentes países, es crucial entender la circulación estacional del VSR. En los países con estaciones definidas, las recomendaciones pueden seguir patrones estacionales. Sin embargo, en países tropicales como Colombia, donde no hay estaciones marcadas y la circulación del VSR y la incidencia de infecciones ocurren a lo largo de todo el año con picos en épocas de lluvia, las recomendaciones deben adaptarse a estas condiciones específicas<sup>21,22</sup>.

Por tanto, es importante evaluar y adaptar las recomendaciones de uso de palivizumab a cada región. El objetivo de este consenso de expertos fue direccionar y recomendar la inmunoprofilaxis con palivizumab en los niños en Colombia basados en la mejor evidencia disponible.

## Materiales y Métodos

Se realizó un consenso de expertos para evaluar la literatura y emitir recomendaciones orientadas al uso de profilaxis con palivizumab en Colombia contra el Virus Sincitial Respiratorio en niños. Para el desarrollo del consenso se siguieron las recomendaciones de la *National Institutes of Health* (NIH)<sup>23</sup>.

### Panel de expertos

El panel se conformó con la selección de seis expertos temáticos con experiencia en el manejo de pacientes en el campo del consenso. Estos incluyeron cuatro neonatólogos, un neumólogo pediatra y un infectólogo pediatra, miembros de la Asociación Colombiana de Neonatología, Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica (ACNP) y Asociación Colombiana de Infectología (ACIN).

El panel de expertos elaboró las preguntas clínicas para ser respondidas en el consenso. Dos expertos del panel guiaron y condujeron la búsqueda de la literatura y selección de los artículos según los criterios establecidos, apoyando a los demás expertos en el análisis de la literatura. El panel realizó la investigación bibliográfica, seleccionó los artículos relevantes y elaboró las tablas de evidencia. En estas, se extrajo los datos bibliográficos, objetivo y metodología del estudio, población, intervenciones estudiadas y resultados. Todo el panel en reuniones sincrónicas escuchó a los relatores expertos, redactó el documento final y lo discutió con los participantes.

### Búsqueda y selección de la literatura

La búsqueda se realizó entre junio y agosto de 2023, también se incluyó una revisión sistemática del 2024 sobre las actualizaciones que había de palivizumab en pacientes con error innato de la inmunidad. Se condujo la búsqueda en las bases de datos electrónicas Medline (Pubmed), Lilacs, WoS, SCOPUS, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Se restringió al idioma inglés y español. Se seleccionó el artículo con el diseño que mejor respondiera a la pregunta, teniendo en cuenta revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos controlados, estudios observacionales (cohorte, casos y controles y corte transversal) y guías clínicas. Se incluyeron

estudios en niños menores de dos años que evaluaran el uso de palivizumab para profilaxis o prevención de infección por VSR comparado con placebo u otra intervención.

### **Consenso Delphi**

El consenso de las recomendaciones para el uso de palivizumab se obtuvo a partir de la opinión de los expertos por la metodología Delphi. Se planearon tres rondas con la siguiente metodología. Para enviar y recolectar la información se utilizó el correo electrónico. En la primera ronda se envió una encuesta estructurada con base en las preguntas definidas por los expertos y la recomendación de uso de palivizumab a cada pregunta. Las preguntas se hicieron tipo Likert (totalmente de acuerdo, de acuerdo, ni acuerdo ni en desacuerdo, en desacuerdo, totalmente en desacuerdo) para el consenso del grado de acuerdo. Se estableció que para generar el consenso era necesario que las respuestas “de acuerdo” y “totalmente de acuerdo” con la recomendación fueran iguales o mayores al 80% de los expertos participantes. Después de cada ronda se envió una retroalimentación acerca de la opinión de cada experto.

### **Evaluación de evidencia y recomendaciones**

Para establecer los niveles de evidencia y el grado de recomendación de las diferentes intervenciones evaluadas se utilizó la metodología basada en la propuesta del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford<sup>24</sup>. De igual modo, también se utilizó la adaptación de esta propuesta por el grupo de trabajo del Centro Cochrane Iberoamericano (<http://www.cochrane.es>) y los niveles originales de Oxford y/o GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para clasificar la calidad de la evidencia y desarrollar recomendaciones para la práctica clínica, incluyendo la indicación de la fuerza de estas recomendaciones.

## **Resultados**

Se obtuvieron recomendaciones para la profilaxis con palivizumab en niños de alto riesgo de infección grave por VSR en Colombia. Para evaluar la evidencia y generar estas recomendaciones, se definieron subgrupos de pacientes, que incluyeron neonatos prematuros y prematuros tardíos, pacientes con displasia broncopulmonar, fibrosis quística, síndrome de Down y errores innatos de la inmunidad (Tabla 1).

### **Inmunoprofilaxis con palivizumab en neonatos prematuros**

Las recomendaciones en las guías de práctica clínica para el uso de palivizumab en neonatos prematuros varían considerablemente, especialmente en lo que respecta a la indicación según la edad gestacional<sup>25</sup>. El metaanálisis de la colaboración Cochrane (2013) analizó los datos de tres ensayos clínicos controlados que evaluaron el uso de palivizumab en neonatos prematuros, con un total de 2,831 pacientes, comparados con el uso de placebo. La profilaxis con palivizumab

se asoció con una reducción significativa en la hospitalización por VSR (RR 0.49, IC 95% 0.37 – 0.64) y en el ingreso a la unidad de cuidado intensivo después del alta de la unidad neonatal (RR 0.5, IC 95% 0.3 – 0.81), sin incrementar los eventos adversos. Sin embargo, su uso no tuvo impacto en la mortalidad. La principal limitación del estudio fue la ausencia de análisis por subgrupos según edad gestacional<sup>26</sup>. La revisión sistemática realizada por Simoes (2018) demostró que la administración de palivizumab en neonatos prematuros  $\leq 35$  semanas sin displasia broncopulmonar (DBP) se asocia con una reducción global del 72% en las hospitalizaciones durante el primer año posterior al alta de la unidad neonatal<sup>27</sup>.

En un ensayo clínico controlado aleatorizado multicéntrico, con la participación de 133 centros y 1,502 prematuros de menos de 35 semanas de edad gestacional, la aplicación de palivizumab redujo en un 55% la tasa de hospitalización y los días de estancia hospitalaria. Asimismo, la intervención mostró una reducción en los días de hospitalización por enfermedades moderadas/graves del tracto respiratorio inferior y en el ingreso a la unidad de cuidados intensivos<sup>28</sup>.

El estudio observacional pivotal IMPact (1998), mostró que la efectividad de palivizumab es similar en los neonatos menores de 29 semanas frente a los de 32 a 35 semanas de edad gestacional [28]. El estudio español FLIP-2 (1998) observó que no recibir palivizumab en neonatos con una edad gestacional de 32 a 35 semanas de edad gestacional constituye un factor de riesgo independiente para la hospitalización por VSR (OR: 0.25, IC 95% 0.13–0.49)<sup>29</sup>. En un estudio longitudinal prospectivo, llevado a cabo en 2014, en el que se incluyeron 108 neonatos menores o iguales de 28 semanas, se evaluó la efectividad y seguridad de seis dosis mensuales de palivizumab durante el pico estacional, en comparación con la aplicación de placebo. El esquema redujo la tasa de hospitalización por VSR en un 86% (10.2% vs 1.6%, valor  $p=0.002$ ) en los primeros seis meses después del alta y de 78% (15.7% vs 3.9%, valor  $p = 0.004$ ) en los primeros 12 meses posteriores al alta, el ingreso a cuidado intensivo de 7.1% a 0.8% (valor  $p=0.01$ ) en los 12 meses después del alta de la unidad<sup>30</sup>. El estudio SENTINEL1 (2020), realizado en neonatos pretérmino de 29 a 35 semanas de edad gestacional que no recibieron inmunoprofilaxis con palivizumab, reportó una tasa de admisión a la unidad de cuidados intensivos del 45% y de ventilación mecánica del 19%. Los menores de seis meses fueron la población principalmente afectada, con un 84% de ingresos a la UCI pediátrica y un 91% de requerimientos de ventilación mecánica secundarios a la infección por VSR después del alta de la unidad<sup>31</sup>.

Dos estudios en Colombia han abordado el uso de palivizumab en neonatos prematuros. Piñeros (2021) en un estudio observacional multicéntrico realizado en seis ciudades, evaluó la efectividad y seguridad de inmunoprofilaxis con

palivizumab administrada en cinco dosis antes del inicio de la temporada de VSR. Este estudio incluyó 600 neonatos prematuros de 32 semanas o menos. En la cohorte de pacientes, el 1.8% fue hospitalizado por una infección debida al VRS. La mortalidad global por IRA fue del 1.2%, mientras que la mortalidad específica por VSR en lactantes sometidos a profilaxis fue del 0.2%<sup>32</sup>. Galvis (2022), en una cohorte de 222 neonatos, evaluó el impacto de palivizumab en neonatos menores de 35 semanas de edad gestacional durante los primeros seis meses de vida. El 88.7% de los neonatos recibió dos dosis de palivizumab, el 79.7% recibió tres dosis, el 34.7% recibió una cuarta dosis y el 25.2% recibió una quinta dosis. El grupo que presentó una mayor tasa de hospitalización fue el que recibió solo una dosis de palivizumab en comparación con los demás grupos ( $p = 0.04$ )<sup>33</sup>.

Los estudios previos han demostrado la eficacia del palivizumab en neonatos prematuros de menos de 32 semanas de gestación. Sin embargo, los recién nacidos pretérmino moderado – tardío (33 – 35 semanas de edad gestacional) sin comorbilidades también representan un grupo de riesgo significativo para infecciones severas por VSR. Estos neonatos presentan una mayor tasa de hospitalización, ingreso a unidad de cuidado intensivo y requerimientos de ventilación mecánica, especialmente en los primeros seis meses de vida<sup>34</sup>. A largo plazo, se observa un incremento en los episodios de sibilancias recurrentes, asma e impacto negativo en la calidad de vida<sup>35</sup>, lo que imponen una carga económica significativa a los sistemas de salud<sup>36</sup>.

Manzoni (2022) realizó una evaluación de la efectividad de la inmunoprofilaxis con palivizumab contra la hospitalización por infección por VSR en lactantes prematuros moderado-tardíos en entornos de la vida real, con el objetivo de evaluar la utilidad y eficacia de la intervención. El estudio incluyó un total de seis estudios con datos de niños menores de dos años, observando que la exposición a palivizumab se asocia con una reducción en la hospitalización por infección por VSR y una carga menor asociada a la hospitalización<sup>37</sup>.

Los modelos predictivos basados en factores de riesgo identifican a los recién nacidos prematuros de 33-35 semanas de gestación con una alta probabilidad de infección severa por VSR. Los factores de riesgo propuestos incluyen el nacimiento cercano a la temporada de VSR, la exposición al humo de tabaco de segunda mano, la convivencia permanente con hermanos menores de cinco años que asisten a jardines o guarderías, condiciones de hacinamiento, sexo masculino y la terapia neonatal con surfactante<sup>38,39</sup>. El riesgo de infección severa por VSR se da principalmente en los primeros tres meses de vida<sup>40</sup>.

En este contexto, han surgido varias herramientas de calificación de riesgo basadas en los factores de riesgo para identifi-

car a los prematuros moderado-tardíos con alta probabilidad de hospitalización por VSR y poder orientar la recomendación de profilaxis con palivizumab. Estas herramientas proponen tres factores de riesgo principales: nacimiento cercano a la temporada estacional del VSR, exposición al humo de tabaco de segunda mano y convivencia permanente con familiares menores de cinco años que asisten a colegios, jardines o guarderías<sup>39,41-43</sup>. En el estudio de Blanken (2018), se clasificó a los prematuros tardíos en tres categorías de riesgo según el puntaje de la herramienta de clasificación: bajo riesgo ( $\leq 19$  puntos), moderado riesgo (20-45 puntos) y alto riesgo (50-56 puntos). El riesgo de hospitalización por VSR es mayor en el grupo de alto riesgo en comparación con el de bajo riesgo (OR 10.1, IC 95% 7.9-12.9), con un número necesario a tratar (NNT) de 15.3<sup>44</sup>.

En Latinoamérica, y particularmente en Colombia, se está llevando a cabo el proceso de validación de una herramienta de puntuación de riesgo internacional diseñada para identificar a los neonatos que se beneficien de la inmunoprofilaxis. Esta herramienta, que utiliza datos de niños colombianos, ha demostrado una capacidad predictiva con un área bajo la curva (AUC) de 0.751, considerando factores de riesgo como el tabaquismo materno y la exposición a hermanos y/o guarderías. Además, en entornos no estacionales como Colombia, la edad gestacional se ha demostrado como un sustituto adecuado para evaluar el riesgo en relación con el inicio estacional del VSR.

#### ***Inmunoprofilaxis con palivizumab en pacientes con Displasia Broncopulmonar***

Los pacientes prematuros con displasia broncopulmonar (DBP) tienen un mayor riesgo de hospitalización general, ingreso en unidades de cuidados intensivos pediátricos y necesidad de ventilación mecánica debido a infección por VSR<sup>45-47</sup>.

El estudio IMPact-RSV mostró que las tasas de hospitalización por VSR en niños con DBP fueron similares en el primer y segundo año de vida, con una tasa general del 2.9%. La gravedad de las hospitalizaciones no varió significativamente entre estos periodos y disminuyó con la edad, especialmente después de los 24 meses<sup>28</sup>. A largo plazo, los niños con DBP presentan un mayor riesgo de complicaciones, incluyendo disminución de la función pulmonar, sibilancias recurrentes e hipertensión pulmonar<sup>11,18,48,49</sup>.

Con respecto a la eficacia del palivizumab en pacientes con DBP, una revisión sistemática (2023) evaluó datos de pacientes con diagnóstico de DBP menores de 24 meses de edad, con el objetivo de determinar la efectividad del palivizumab en este grupo. El estudio mostró que los pacientes que recibieron palivizumab presentaron una tasa de hospitalización por VSR significativamente menor en comparación con aquellos que recibieron placebo (7.9% vs 12.8%, valor  $p < 0.001$ )<sup>50</sup>.

El estudio de Chi (2014) evaluó la reducción en las tasas de hospitalización por VSR con el uso de palivizumab frente al placebo. Se encontró una reducción del 86% (10.2% frente a 1.6%, valor  $p=0.002$ ) en las tasas de hospitalización dentro de los seis meses posteriores al alta y del 78% (15.7% vs 3.9%, valor  $p=0.004$ ) dentro de los 12 meses posteriores al alta. Comparado con el grupo de control, la tasa de atención en la UCI disminuyó significativamente del 7.1% al 0.8% (valor  $p = 0.024$ ) dentro de los seis meses posteriores al alta y del 7.9% al 0.8% (valor  $p = 0.014$ ) dentro de los 12 meses posteriores al alta. Cabe anotar que el estudio utilizó un esquema de seis dosis debido a la no estacionalidad en Taiwán [30]. En Corea (2010), un estudio retrospectivo encontró que las tasas de hospitalización fueron significativamente menores ( $p < 0.001$ ) en los pacientes que recibieron palivizumab (4.0%) en comparación con aquellos que no lo recibieron (22.6%)<sup>51</sup>. En un estudio de cohorte llevado a cabo en niños españoles menores de 2 años con diagnóstico de DBP (2003), se demostró que aquellos que recibieron profilaxis con palivizumab tenían aproximadamente cuatro veces menos probabilidades de experimentar hospitalización (5.5% versus 19.7%,  $p < 0.007$ )<sup>52</sup>.

#### **Inmunoprofilaxis con palivizumab en pacientes con Fibrosis quística**

Los desenlaces de los estudios sobre la eficacia del palivizumab en pacientes con fibrosis quística (FQ) se categorizaron en tres grupos: 1) Ingresos hospitalarios, necesidad de oxígeno suplementario, ingreso a cuidado intensivo y mortalidad; 2) Tasa de colonización por patógenos bacterianos (*Pseudomonas aeruginosa* y/o *Staphylococcus aureus*); 3) Pruebas de función pulmonar.

En cuanto a los ingresos hospitalarios, Kua (2017) realizó una revisión sistemática de estudios experimentales y observacionales, evaluando la eficacia del palivizumab en la reducción de hospitalizaciones en niños menores de dos años con FQ. La revisión incluyó diez estudios con 3,891 pacientes y mostró que cinco estudios indicaron una reducción en la tasa de hospitalización por infección por VSR en pacientes que recibieron palivizumab. Sin embargo, la evaluación económica no compensó los costos de administración del medicamento. El riesgo de sesgo de los estudios incluidos fue de moderado a serio, limitando sus hallazgos. De los estudios ingresados a la revisión sistemática, solo uno fue un ensayo controlado aleatorizado, el cual no observó diferencias en la tasa de hospitalización por infección por VSR, la necesidad de oxigenoterapia y la muerte en pacientes tratados con placebo frente a palivizumab<sup>53</sup>.

El metaanálisis de Sánchez-Solis (2015) encontró una diferencia significativa en la tasa de ingreso hospitalario entre los niños menores de dos años que recibieron palivizumab (0.018, IC 95% 0.0077–0.048) y los controles sin profilaxis (0.126, IC 95% 0.086–0.182), con un número necesario para

tratar de nueve pacientes. La diferencia de la tasa de ingreso hospitalario fue significativa entre ambos grupos (valor  $p < 0.001$ ) a favor del grupo que recibió la intervención con palivizumab, situación que persistió cuando se realizó el análisis de sensibilidad con solo los tres estudios que incluyeron pacientes tratados y no tratados (valor  $p=0.01$ )<sup>54</sup>.

La revisión sistemática de Cochrane (2014) incluyó un ensayo clínico doble ciego con 186 pacientes y con un esquema de terapia establecida de cinco dosis de palivizumab mensual a 15 mg/kg de palivizumab frente a inyecciones de placebo. No encontró diferencias significativas en la necesidad de hospitalización (RR 1.02, IC 95% 0.06–16.09) ni en la necesidad de oxígeno suplementario (RR 3.06, IC 95% 0.13–74.2) entre palivizumab y placebo<sup>55</sup>.

Mitchell (2018) comparó la incidencia de hospitalización relacionada con enfermedades respiratorias e infección por VSR en pacientes con diferentes indicaciones para profilaxis con palivizumab, incluyendo 427 pacientes con fibrosis quística (FQ). Para el análisis de los desenlaces, se compararon tres grupos de pacientes: aquellos con indicación estándar (SI) (prematuros  $\leq 35$  semanas de edad gestacional, cardiopatía hemodinámicamente significativa y displasia broncopulmonar); un segundo grupo con enfermedades médicas complejas, como enfermedades neuromusculares, inmunodeficiencias, insuficiencia pulmonar y anomalías congénitas de las vías respiratorias; y un tercer grupo de pacientes con FQ. Se incluyeron 23,228 pacientes, de los cuales 19,452 (83.8%) estaban en el grupo SI, 3,349 (14.4%) en el grupo de enfermedades médicas complejas y 427 (1.8%) con FQ. La incidencia de infección por VSR en pacientes con FQ fue similar a la de los otros grupos (1.1%, 1.5% y 2.0%, respectivamente). No hubo diferencias significativas al comparar la primera infección por VSR en pacientes con FQ frente a aquellos con indicación estándar (HR 2.0, IC 95% 0.5–8.3) y con comorbilidades médicas (HR 2.4, IC 95% 0.6–9.8). En los niños con FQ, el riesgo de hospitalización por VSR fue comparable al de los otros grupos con indicación para profilaxis. Cabe destacar que una limitación del estudio fue la ausencia de un grupo control sin palivizumab<sup>56</sup>.

Bjornson (2018) evaluó la efectividad del palivizumab en pacientes menores de 2 años en términos de reducción de hospitalizaciones por VSR y hospitalizaciones relacionadas con enfermedades respiratorias. La intervención consistió en la administración mensual de palivizumab en intervalos de 16 a 35 días entre la primera y la segunda inyección, y de 25 a 35 días entre las inyecciones subsiguientes durante las respectivas temporadas de VSR. Se analizaron los datos de 267 pacientes, de los cuales el 68.5% ( $n=183$ ) recibieron tratamiento con palivizumab y el 32.5% ( $n=84$ ) no recibieron terapia. El promedio de dosis de palivizumab fue de 4.4. No se observaron diferencias significativas en la hospitalización

por VSR (OR 0.43, IC 95% 0.10–1.80). Sin embargo, hubo menores probabilidades de hospitalización relacionada con enfermedades respiratorias en los pacientes tratados con palivizumab (OR 0.23, IC 95% 0.11–0.49). Además, los pacientes que recibieron palivizumab tuvieron una menor duración de estancia hospitalaria (2.39 días; df 7;  $p=0.048$ ). No se encontraron diferencias en la severidad de la infección en términos de ingreso a cuidados intensivos y necesidad de soporte respiratorio entre los dos grupos<sup>57</sup>.

El estudio de Metz (2017), además de analizar los desenlaces en la prevención de infecciones por VSR y hospitalizaciones, evaluó también la mortalidad en niños con fibrosis quística en un centro de referencia en Austria. Todos los pacientes fueron seguidos durante al menos dos temporadas consecutivas de VSR. Se incluyeron 51 pacientes con diagnóstico de fibrosis quística, de los cuales únicamente dos requirieron hospitalización. Sin embargo, estos dos pacientes sumaron un total de siete hospitalizaciones relacionadas con VSR, con una edad media de 12.4 años. Ninguna de estas hospitalizaciones requirió ingreso en una unidad de cuidados intensivos. La duración promedio de la estancia hospitalaria fue de 12.3 días. No se observaron diferencias en las tasas de hospitalización por VSR entre los pacientes que recibieron palivizumab y el grupo control. Tampoco se reportó mortalidad durante el período de seguimiento<sup>58</sup>.

En relación con las pruebas de función pulmonar en niños con fibrosis quística, el estudio de Fink (2019), en una cohorte retrospectiva de 4,267 pacientes con fibrosis quística, comparó la administración de palivizumab (37% de los pacientes) frente a ninguna intervención (63%) para determinar la eficacia del palivizumab en la mejora del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) a los 7 años. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos (grupo palivizumab 98.2 [IC 95%: 96.9 – 99.5] vs no palivizumab 97.3 [IC 95%: 96.1 – 98.5])<sup>59</sup>.

Asimismo, el estudio de Groves evaluó la efectividad del palivizumab en términos de seguimiento a largo plazo de la función pulmonar. Se comparó una cohorte de pacientes nacidos antes de la implementación de la profilaxis con palivizumab (grupo control) con pacientes nacidos después de la implementación de la profilaxis con palivizumab (grupo intervención). Se incluyeron un total de 98 pacientes, de los cuales 45 recibieron palivizumab, con una edad media de la primera dosis de 99.4 días y un número medio de dosis recibidas de 5.1. En las pruebas de función pulmonar, no se evidenció una diferencia significativa en el FEV1 predicho a los 6 años entre ambos grupos<sup>60</sup>.

Finalmente, en relación con la colonización por patógenos, la revisión sistemática de Robinson (Cochrane) evaluó la infección por *Pseudomonas aeruginosa*, no encontrando

diferencias significativas entre los grupos de intervención y placebo (RR 1.19, IC 95% 0.58–2.44)<sup>55</sup>. El estudio de Fink también reportó que no hubo diferencias en la eficacia de la administración de palivizumab en el tiempo hasta el primer cultivo positivo para *Pseudomonas aeruginosa* y en la tasa de hospitalización en los primeros ocho años de vida<sup>59</sup>.

Buchs (2017) analizaron la efectividad del palivizumab en términos de tiempo a las primeras infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, la proporción de tasa de aislamiento de estos patógenos y las hospitalizaciones por infección aguda del tracto respiratorio inferior en población pediátrica con fibrosis quística durante sus primeros tres años de vida. Se incluyeron 41 pacientes en el grupo de palivizumab y 140 en el grupo control sin el medicamento. El 95% de los pacientes del grupo de intervención recibieron palivizumab solo durante el primer año de vida y el 27% durante dos años. La edad media en la primera inyección fue de 5.5 meses. En el primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*, la mediana de edad fue de 12.3 meses para el grupo control y de 10.4 meses para el grupo de intervención ( $p=0.95$ ). El primer aislamiento de *Staphylococcus aureus* fue a los 6.4 meses en el grupo control y a los 3.8 meses en el grupo de intervención ( $p = 0.191$ ). La proporción de niños con un aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* al menos una vez durante los primeros tres años de vida fue del 40% en el grupo de palivizumab y del 41.4% en el grupo control ( $p=0.384$ ). Con respecto a la proporción de aislamiento de *Staphylococcus aureus*, en el grupo sin palivizumab fue del 85% frente al 97% en el grupo de intervención ( $p = 0.001$ ). En el grupo de intervención, el 17.5% fueron hospitalizados por infección aguda del tracto respiratorio inferior frente al 22.9% en el grupo control ( $p=0.06$ )<sup>61</sup>.

El estudio de Groves, en el seguimiento a largo plazo de las tasas de colonización bacteriana por *Pseudomonas aeruginosa*, encontró que la mediana de tiempo hasta el primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en el grupo de palivizumab fue de 57 meses frente a 96 meses en el grupo control ( $p=0.025$ ). Al ajustar por género y genotipo, el riesgo relativo del primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* durante el período de estudio en el grupo de intervención frente al grupo control fue de 2.5 ( $p=0.001$ ). No se observaron diferencias en las tasas de infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* a los seis años entre los grupos<sup>60</sup>.

#### **Inmunoprofilaxis con palivizumab en pacientes con Síndrome de Down**

Takeuchi (2021), en Japón, diseñó un estudio cuasiexperimental de series temporales con el objetivo de evaluar si la implementación del programa de profilaxis universal con palivizumab en todos los niños con síndrome de Down impactaba en la reducción de la hospitalización por infecciones respiratorias agudas (IRA) bajas relacionadas con el VSR. Los

resultados del estudio indicaron que no hubo cambios significativos en la tasa de hospitalización antes y después de la implementación del programa ( $-1.07$ ; IC 95%  $-2.37$  a  $0.23$ , valor  $p=0.11$ )<sup>62</sup>.

El estudio de Paes (2014) evaluó a 600 pacientes con síndrome de Down que formaban parte de la base de datos prospectiva del registro canadiense de palivizumab (CARESS) entre 2006 y 2012. El objetivo fue determinar las tasas de hospitalización por infección respiratoria y hospitalización asociada a VSR en niños sanos menores de 2 años con síndrome de Down que recibieron palivizumab, en comparación con niños que cumplían las indicaciones estándar para la profilaxis del VSR en Canadá. El desenlace principal consistió en el tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización por VSR. Se realizaron análisis de subgrupos considerando a los pacientes sanos, con cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica, enfermedad cardíaca congénita insignificante (ICHD), enfermedad pulmonar crónica o con anomalías multisistémicas (MSA).

No se encontraron diferencias en la hospitalización por infección por VSR entre los pacientes con indicación estándar y los pacientes con síndrome de Down (HR 0.94, IC 95% 0.43–2.07). En cuanto a los subgrupos de pacientes con síndrome de Down, no hubo diferencias en el riesgo de hospitalización por VSR entre los niños con síndrome de Down y factores de riesgo frente a los niños con síndrome de Down sanos (HR 3.1, IC 95% 0.6–17). Asimismo, cuando se compararon los pacientes con síndrome de Down y cardiopatía con repercusión hemodinámica frente a los niños con síndrome de Down sanos, tampoco se encontraron diferencias significativas (HR 1.63, IC 95% 0.31–8.58)<sup>63</sup>.

Yi (2014) compararon la tasa de hospitalización por infecciones respiratorias agudas (IRA) bajas y por IRA relacionada con VSR en la cohorte canadiense CARESS en Alberta y Ontario en niños menores de dos años con síndrome de Down que recibieron profilaxis con palivizumab durante la temporada de VSR (184 pacientes/año observación) frente a una cohorte sin intervención obtenida de los registros públicos de Holanda (324 pacientes/año observación). En el grupo de tratamiento, los pacientes recibieron en promedio 4.3 ( $\pm 1.4$ ) dosis durante las temporadas de VSR. El análisis mostró que la tasa de incidencia de hospitalización por infección por VSR no presentó diferencias significativas entre los niños con síndrome de Down y los niños sanos (HR 0.94, IC 95% 0.43–2.07). Al comparar los subgrupos de pacientes con síndrome de Down, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de hospitalización entre los pacientes sanos y aquellos con factores de riesgo (HR 3.1, IC 95% 0.6–17) ni entre los pacientes con cardiopatía congénita no significativa (HR 1.63, IC 95% 0.31–8.58). Los factores que contribuyeron significativamente a las hospitalizaciones por infecciones respiratorias fueron la cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica significativa (IRR 2.84, IC 95% 1.80–4.51)<sup>64</sup>.

### ***Inmunoprofilaxis con palivizumab en pacientes con Error Innato de la Inmunidad***

Reicherz (2024), en una revisión sistemática de la literatura, evaluó la evidencia que respalda el uso de palivizumab en niños de 0 a 18 años con inmunodeficiencias primarias o adquiridas, excluyendo a pacientes con síndrome de Down y fibrosis quística. Los desenlaces principales fueron la hospitalización por VSR, la mortalidad relacionada con VSR y la hospitalización por infecciones respiratorias agudas (IRA). Se incluyeron seis estudios con un total de 625 pacientes. El estudio que más aportó pacientes fue el de Paes en la cohorte canadiense, seguido de un estudio en Japón con 167 pacientes. El 100% de los estudios incluidos fueron observacionales, y ninguno fue un ensayo clínico. La limitación principal del estudio de Paes, y de la mayoría de los estudios incluidos en la revisión, fue la ausencia de un grupo control sin palivizumab.

La revisión reportó una baja tasa de hospitalización por VSR (0–3.1%) en pacientes con inmunodeficiencias. En cuanto a la mortalidad, no se encontró información suficiente o hubo un subreporte. En conclusión, la revisión observó que no existe evidencia sólida del beneficio de palivizumab en estos niños. Sin embargo, se recomienda que el uso de palivizumab esté basado en las altas tasas de morbilidad que experimentan los pacientes con errores innatos de la inmunidad, y podría estar justificado en este grupo de pacientes debido a los riesgos graves asociados a la infección por VSR<sup>65</sup>.

Paes (2020), en la cohorte de registros canadienses del uso de palivizumab, evaluó la incidencia de hospitalización relacionada con enfermedades respiratorias y hospitalización específica por VSR en niños con errores innatos de la inmunidad que recibieron profilaxis contra VSR durante la temporada estacional, comparándolos con niños que recibieron profilaxis por indicaciones estándar (SI) y otros trastornos médicos complejos (CMD). En el análisis se incluyeron 214 niños con inmunodeficiencias primarias ( $n=63$ ), secundarias ( $n=137$ ) e inmunodeficiencias no clasificadas ( $n=14$ ). En promedio, los pacientes recibieron 4.4 inyecciones de palivizumab. Los resultados indicaron que no hubo diferencias significativas entre los tres grupos en términos del número de hospitalizaciones (SI =  $1.2 \pm 0.5$ , inmunodeficiencia =  $1.2 \pm 0.5$ , CMD =  $1.2 \pm 0.5$ ,  $F = 1.462$ ,  $gl = 2$ , valor  $p = 0.232$ ). Los pacientes con inmunodeficiencias tuvieron un riesgo similar de hospitalización por VSR en comparación con aquellos que recibieron profilaxis para CMD (HR  $<0.0005$ , valor  $p = 0.95$ ) y SI (HR  $<0.0005$ , valor  $p = 0.953$ ). En un análisis secundario, tampoco se observaron diferencias en la tasa de hospitalización por infección por VSR entre los grupos con inmunodeficiencia primaria y secundaria (HR 0.78, IC 95% 0.35–1.75). La principal limitación del estudio es la falta de un grupo control con placebo o sin profilaxis, lo que impide aclarar el beneficio real en este grupo de pacientes<sup>66</sup>.

## Recomendaciones del consenso

### Recomendaciones de uso de palivizumab en pacientes con displasia broncopulmonar

Se debe utilizar la definición de displasia broncopulmonar (DBP) según el consenso de expertos de la Asociación Colombiana de Neonatología (ASCON) y de la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica (ACNP). Hemos adoptado el término "enfermedad respiratoria post prematuridad" para definir a la población de pacientes con enfermedades respiratorias directamente asociadas con el nacimiento prematuro menor de 37 semanas, pero que no cumplen con la definición de DBP según lo establecido por la Asociación Americana del Tórax.

Las recomendaciones específicas a las cuales se llegó por el consenso de expertos, luego de revisar la evidencia, son presentadas en detalle junto con el nivel de calidad de la evidencia, en las Tablas 2 a 6. Una síntesis de los consensos alcanzados se muestra en la Figura 1.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que, para la elaboración de este consenso, no se realizaron experimentos con humanos o animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en el documento no aparecen datos que permitan identificar pacientes.

**Financiación.** El desarrollo del consenso contó con apoyo financiero de AztraZeneca. Los intereses o puntos de vista del patrocinador no influyeron en las recomendaciones aquí plasmadas.

**Conflicto de intereses.** Los autores SA, GT, CG, HR, AP, IG han recibido apoyo por charlas educativas por parte de AztraZeneca.

**Contribución de los autores.** Conceptualización del proyecto: CG, GT, SA, HR, AP, IG. Adquisición de los datos: CG, GT, SA, HR, AP, IG. Análisis o interpretación de los datos: CG, GT, SA, HR, AP, IG. Preparación del documento: CG, GT, SA, HR, AP, IG. Todos los autores contribuyeron, leyeron y aprobaron la versión del manuscrito enviado.



Figura 1. Resumen de las recomendaciones del consenso

Tabla 1. Herramienta de puntuación de factores de riesgo para bebés nacidos entre 32 y 35 semanas de edad gestacional

Variable	Puntaje
Nacimiento 3 meses antes a 2 meses después del inicio de la temporada de VSR (Si o No) *	6
Personas fumadoras en la casa y/o fumar durante el embarazo (ninguno, cualquiera o los dos)	Cualquiera: 5 Ambos: 11
Hermanos y/o asistencia a guardería (Ninguno, cualquiera o los dos)	Cualquiera: 14 Ambos: 39

Nota: adaptado de: Blanken MO, Paes B, Anderson EJ, Lanari M, Sheridan-Pereira M, Buchan S, Fullarton JR, Grubb E, Notario G, Rodgers-Gray BS, Carbonell-Estrany X. Risk scoring tool to predict respiratory syncytial virus hospitalisation in premature infants. *Pediatr Pulmonol*. 2018 May;53(5):605-612. doi: 10.1002/ppul.23,960. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29405612; PMCID: PMC6,099,524.

Puntaje – Bajo riesgo: ≤19; Riesgo moderado: 20-45; Alto riesgo: 50-56

\*Este factor de riesgo se modifica para Colombia ya que datos del Instituto Nacional de Salud (2010) han informado que la infección por VSR se comporta de forma endémica en Colombia con algunos picos de aumento de la incidencia y hospitalización entre los meses de Marzo– Julio y Agosto/Septiembre.

**Tabla 1.** Recomendaciones de dosificación e intervalos en la administración de palivizumab

Recomendación	Detalle	Recomendación	Calidad de la evidencia
Dosis	15 mg/kg por inyección intramuscular	Fuerte	Moderada - Alta
	Máximo de cinco dosis para todos los niños		
Intervalo entre dosis	30 días		
Nota sobre intervalos	El intervalo entre la primera y segunda dosis puede variar entre 21 a 30 días (primera a segunda dosis)		
	Las dosis posteriores pueden ser de 28 a 35 días		
Excepciones	a. Si un niño se somete a un baipás cardíaco y seguirá necesitando palivizumab después de la cirugía, se debe administrar una dosis tan pronto como sea posible después del baipás.		
	b. Si un niño se somete a oxigenación por membrana extracorpórea y continúa-requiriendo palivizumab, se debe administrar una dosis al finalizar el procedimiento.		
	c. Dosis adicional en áreas remotas se puede considerar una dosis adicional en áreas remotas del país donde los brotes de VSR pueden continuar por más tiempo de lo habituales prolongados de VSR		

**Tabla 2.** Recomendaciones de uso de palivizumab en neonatos prematuros y prematuros tardíos

	Recomendación	Calidad de la evidencia
Se recomienda la administración de palivizumab a todos los neonatos prematuros $\leq 32$ semanas de edad gestacional.	Recomendación de expertos	Baja
Se recomienda la administración de palivizumab a todos los neonatos prematuros tardíos de 32 semanas 1 día a 35 semanas 0 días que presenten al menos dos factores de alto riesgo	Recomendación de expertos	Moderada
Factores de riesgo:	• Asistencia a guardería	
	• Presencia de hermanos en el hogar, o vivir con niños menores de cinco años permanentemente en el mismo hogar	
	• Ausencia de lactancia materna	
	• Exposición al humo de tabaco en el hogar	
	• Madre fumadora durante el embarazo	
	• Antecedente de atopia familiar	
	• Educación materna de nivel primario o inferior	
Nota:	Existen escalas de puntuación de riesgo que se podrían usar como alternativa (cuadro 1). Si se utilizan estas escalas, para Colombia el nacimiento cercano o durante la temporada de VSR se reemplaza por la edad gestacional (menor de 35 semanas). Se recomienda aplicar el palivizumab con un puntaje de alto riesgo: 50 – 56 puntos.	

**Tabla 3.** Recomendaciones de uso de palivizumab en pacientes con displasia broncopulmonar

	Recomendación	Calidad de la evidencia
Se recomienda considerar la administración de palivizumab durante el primer año de vida a todo paciente prematuro con DBP o enfermedad respiratoria post prematuridad que tengan factores de alto riesgo y/o condiciones de riesgo que predispongan a infecciones graves y/o necesidad de hospitalización.	Fuerte	Alta
Se recomienda considerar administrar palivizumab en el segundo año de vida en todo paciente prematuro con DBP o enfermedad respiratoria post prematuridad que tengan factores de alto riesgo y/o condiciones de riesgo que predispongan a infecciones graves y/o necesidad de hospitalización, si aún requieren continuar con medicación como oxígeno, esteroides (orales o inhalados) o diuréticos.	Fuerte	Moderada
Se recomienda considerar la administración de palivizumab para niños menores de 24 meses de edad con enfermedad pulmonar crónica grave de otra etiología (por ejemplo, enfermedad pulmonar quística congénita, enfermedad pulmonar intersticial crónica, malformaciones pulmonares congénitas, anomalías congénitas de las vías respiratorias o afecciones neuromusculares que afectan la capacidad para eliminar las secreciones de las vías respiratorias) o que requieren apoyo respiratorio en el hogar (por ejemplo, oxígeno suplementario, ventilación mecánica, presión positiva continua en las vías respiratorias, traqueostomía), si requieren O2 suplementario continuo o ventilación asistida.	Recomendación opinión de expertos con fuerza de la recomendación: discrecional / débil	Moderada

**Tabla 4.** Recomendaciones de inmunoprofilaxis con palivizumab en pacientes con Fibrosis Quística

	Recomendación	Calidad de la evidencia
Se recomienda el uso de palivizumab en pacientes menores 24 meses con fibrosis quística que presenten evidencia clínica e imagenológica de enfermedad pulmonar severa y/o desnutrición.	Recomendación de expertos	Baja
Se sugiere valoración por neumología pediátrica para definir el uso de Palivizumab en este grupo de pacientes.		

**Tabla 5.** Recomendaciones de inmunoprofilaxis con palivizumab en pacientes con síndrome de Down

	Recomendación	Calidad de la evidencia
Se recomienda la administración de palivizumab en pacientes con síndrome de Down únicamente cuando presenten cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica significativa y/o enfermedad pulmonar crónica y/o defecto en la inmunidad.	Fuerte	Moderada

**Tabla 6.** Recomendaciones de inmunoprofilaxis con palivizumab en pacientes con error innato de la inmunidad

	Recomendación	Calidad de la evidencia
Se recomienda el manejo conjunto con infectología e inmunología para la decisión e indicación de profilaxis con Palivizumab en menores de 24 meses, dado que el riesgo de infección grave, morbilidad y muerte por VSR en este grupo de pacientes es alto.	Recomendación de expertos	Baja

## Referencias

1. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022;399:2047–64. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00478-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00478-0).
2. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30938-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30938-8).
3. Instituto Nacional de Salud C. Boletín Epidemiológico Semanal. Bogotá: 2022.
4. Insituito Nacional de Salud C. Boletín Epidemiológico Semanal. [https://www.ins.gov.co/Buscador-Eventos/\\_layouts/15/DocIdRedirAspx?ID=AVM XRNAJRR5T-1354320881-991](https://www.ins.gov.co/Buscador-Eventos/_layouts/15/DocIdRedirAspx?ID=AVM XRNAJRR5T-1354320881-991) 2023:1–34.
5. Bowser D, Gervasio R, Glaser E, Harihan D, Rowlands K, Buckley L, et al. 1526. The economic impact of respiratory syncytial virus (RSV) in infants in the United States: systematic literature review. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:S764–S764. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa439.1706>.
6. Rocha-Filho CR, Ramalho GS, Martins JW, Lucchetta RC, Pinto ACPN, da Rocha AP, et al. Economic burden of respiratory syncytial and parainfluenza viruses in children of upper-middle-income countries: a systematic review. *J Pediatr (Rio J)* 2023;99:537–45. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2023.05.003>.
7. Buendía JA, Patiño DG. Costs of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations in Colombia. *Pharmacoecon Open* 2021;5:71–6. <https://doi.org/10.1007/S41669-020-00218-7>.
8. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpfen JLL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368:1791–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211917>.
9. Scheltema NM, Nibbelke EE, Pouw J, Blanken MO, Rovers MM, Naaktgeboren CA, et al. Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:257–64. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30055-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30055-9).
10. Chirkova T, Rosas-Salazar C, Gebretsadik T, Jadhao SJ, Chappell JD, Peebles RS, et al. Effect of Infant RSV Infection on Memory T Cell Responses at Age 2–3 Years. *Front Immunol* 2022;13. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.826666>.
11. Rosas-Salazar C, Chirkova T, Gebretsadik T, Chappell JD, Peebles RS, Dupont WD, et al. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study. *Lancet* 2023;401:1669–80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00811-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00811-5).
12. Everard ML. The relationship between respiratory syncytial virus infections and the development of wheezing and asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:56–61. <https://doi.org/10.1097/01.ALL.0000200506.62048.06>.
13. Nguyen-Van-tam JS, O'leary M, Martin ET, Heijnen E, Callendret B, Fleischhackl R, et al. Burden of respiratory syncytial virus infection in older and high-risk adults: a systematic review and meta-analysis of the evidence from developed countries. *Eur Respir Rev* 2022;31. <https://doi.org/10.1183/16000617.0105-2022>.
14. Nicholson EG, Piedra PA. Premature Infants With Respiratory Syncytial Virus (RSV): The Need for Both Maternal and Pediatric RSV Prevention Strategies. *J Infect Dis* 2020;222:1070–2. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/JIAA034>.
15. Brady MT, Byington CL, Davies HD, Edwards KM, Jackson MA, Maldonado YA, et al. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014;134:415–20. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2014-1666>.
16. 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* 2020;33:35–44. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.12.001>.
17. Brady MT, Byington CL, Davies HD, Edwards KM, Jackson MA, Maldonado YA, et al. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014;134:415–20. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2014-1665>.
18. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:137–41. <https://doi.org/10.1164/RCCM.200406-7300C>.
19. Sheridan-Pereira M, Murphy J, Sloan J, Crispino G, Leahy A, Corcoran JD, et al. Respiratory Syncytial Virus Preterm (32–36 Completed Weeks of Gestation) Risk Estimation Measure for RSV Hospitalization in Ireland: A Prospective Study. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:19–24. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000918>.
20. YOUNG J. Development of a potent respiratory syncytial virus-specific monoclonal antibody for the prevention of serious lower respiratory tract disease in infants. *Respir Med* 2002;96:S31–5. <https://doi.org/10.1053/rmed.2002.1298>.
21. Rodríguez C, Rodríguez DA, Cárdenas A, Quilaguy I, Mayorga L, Falla L, et al. Infección por virus sincitial respiratorio y por adenovirus en una población de niños colombianos menores de 3 años hospitalizados por infección respiratoria aguda baja. *Revista Médica Sanitas* 2013;16:16–24.
22. Organización Panamericana de Salud, Organización Mundial de La Salud. *Sistemas de Vigilancia de Influenza y Otros Virus Respiratorios en las Américas* 2017. Washington, D.C.: 2017.
23. Ferguson JH. The NIH consensus development program. *Jt Comm J Qual Improv* 1995;21:332–6.
24. University of Oxford. <https://www.cebm.net/category/open-evidence-reviews/>. The Centre for Evidence-Based Medicine n.d.
25. Reeves RM, van Wijhe M, Lehtonen T, Stona L, Teirlinck AC, Fernandez LV, et al. A Systematic Review of European Clinical Practice Guidelines for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis. *J Infect Dis* 2022;226:S110–6. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/JIAC059>.
26. 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. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006602.pub4>.
27. Simões EAF, Bont L, Manzoni P, Fauroux B, Paes B, Figueras-Aloy J, et al. Past, Present and Future Approaches to the Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. *Infect Dis Ther* 2018;7:87–120. <https://doi.org/10.1007/S40121-018-0188-Z>.
28. 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;102:531–7.
29. Group Im-RS. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102:531–7.
30. Chi H, Hsu C-H, Chang J-H, Chiu N-C, Hung H-Y, Kao H-A, et al. A Novel Six Consecutive Monthly Doses of Palivizumab Prophylaxis Protocol for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection in High-Risk Preterm Infants in Taiwan. *PLoS One* 2014;9:e100981. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100981>.
31. Anderson EJ, Devincenzo JP, Simões EAF, Krilov LR, Forbes ML, Pannaraj PS, et al. SENTINEL: Two-Season Study of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations among U.S. Infants Born at 29 to 35 Weeks' Gestational Age Not Receiving Immunoprophylaxis. *Am J Perinatol* 2020;37:421–9. <https://doi.org/10.1055/S-0039-1681014>.
32. Piñeros JG, de la Hoz-Valle J, Galvis C, Celis A, Ovalle O, Sandoval CC, et al. Effectiveness of palivizumab immunoprophylaxis in infants with respiratory syncytial virus disease in Colombia. *J Infect Dev Ctries* 2021;15:1708–13. <https://doi.org/10.3855/JIDC.12561>.
33. Galvis C, Colmenares A, Cabrales L, Ibatá L, Marulanda J, Ovalle O, et al. Impact of immunoprophylaxis with palivizumab on respiratory syncytial virus infection in preterm infants less than 35 weeks in Colombian hospitals. *Pediatr Pulmonol* 2022;57:2420–7. <https://doi.org/10.1002/ppul.26051>.
34. Anderson EJ, Carbonell-Estrany X, Blanken M, Lanari M, Sheridan-Pereira M, Rodgers-Gray B, et al. Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Disease Among 33–35 Weeks' Gestational Age Infants Born During Multiple Respiratory Syncytial Virus Seasons. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2017;36:160–7. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001377>.
35. Carbonell-Estrany X, Pérez-Yarza EG, García LS, Guzmán Cabañas JM, Bória EV, Ateniiza BB. Long-Term Burden and Respiratory Effects of Respiratory Syncytial Virus Hospitalization in Preterm Infants—The SPRING Study. *PLoS One* 2015;10:e0125422. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125422>.
36. Palmer L, Hall CB, Katkin JP, Shi N, Masaquel AS, McLaurin KK, et al. Respiratory outcomes, utilization and costs 12 months following a respiratory syncytial virus diagnosis among commercially insured late-preterm infants. *Curr Med Res Opin* 2011;27:403–12. <https://doi.org/10.1185/03007995.2010.542744>.
37. Manzoni P, Baraldi E, Luna MS, Tziella C. Real-World Studies of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations among Moderate/Late Preterm Infants Exposed to Passive Immunoprophylaxis with Palivizumab. *Am J Perinatol*

- 2022;39:S7–13. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1757279>.
38. Lanari M, Prinelli F, Adorni F, Di Santo S, Vandini S, Silvestri M, et al. Risk factors for bronchiolitis hospitalization during the first year of life in a multicenter Italian birth cohort. *Ital J Pediatr* 2015;41. <https://doi.org/10.1186/S13052-015-0149-Z>.
  39. 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. <https://doi.org/10.1002/ppul.23960>.
  40. Ozkan H, Celebi S, Koksall N, Hacimustafaoğlu M, Koc E, Tezer H, et al. Risk Factors for Respiratory Syncytial Virus Infections in Moderate/Late Premature Infants in Turkey: A Prospective Multicenter Epidemiological Study. *Am J Perinatol* 2021;38:1540–6. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713928>.
  41. Blanken MO, Koffijberg H, Nibbelke EE, Rovers MM, Bont L. Prospective validation of a prognostic model for respiratory syncytial virus bronchiolitis in late preterm infants: a multicenter birth cohort study. *PLoS One* 2013;8. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0059161>.
  42. Simões EAF, Carbonell-Estrany X, Fullarton JR, Liese JG, Figueras-Aloy J, Doering G, et al. A predictive model for respiratory syncytial virus (RSV) hospitalisation of premature infants born at 33–35 weeks of gestational age, based on data from the Spanish FLIP Study. *Respir Res* 2008;9. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-9-78>.
  43. Sampalis JS, Langley J, Carbonell-Estrany X, Paes B, O'Brien K, Allen U, et al. Development and validation of a risk scoring tool to predict respiratory syncytial virus hospitalization in premature infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Med Decis Making* 2008;28:471–80. <https://doi.org/10.1177/0272989X08315238>.
  44. 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. <https://doi.org/10.1002/PPUL.23960>.
  45. Chaw PS, Hua L, Cunningham S, Campbell H, Mikolajczyk R, Nair H, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Infections in Children With Bronchopulmonary Dysplasia: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis* 2020;222:S620–7. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz492>.
  46. Homaira N, Oei JL, Mallitt KA, Abdel-Latif ME, Hilder L, Bajuk B, et al. High burden of RSV hospitalization in very young children: a data linkage study. *Epidemiol Infect* 2016;144:1612–21. <https://doi.org/10.1017/S0950268815003015>.
  47. Carbonell-Estrany X, Quero J, Bustos G, Coterio A, Doménech E, Figueras-Aloy J, et al. Rehospitalization because of respiratory syncytial virus infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation: a prospective study. IRIS Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:592–7. <https://doi.org/10.1097/00006454-200007000-00002>.
  48. Piedimonte G. The association between respiratory syncytial virus infection and reactive airway disease. *Respir Med* 2002;96 Suppl B:S25–9.
  49. Carpenter TC, Stenmark KR, Boeckh MJ, Gern JE. Predisposition of infants with chronic lung disease to respiratory syncytial virus-induced respiratory failure: a vascular hypothesis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23. <https://doi.org/10.1097/01.INF.0000108191.13799.09>.
  50. Gonzales T, Bergamasco A, Cristarella T, Goyer C, Wojdyla M, Oladapo A, et al. Effectiveness and Safety of Palivizumab for the Prevention of Serious Lower Respiratory Tract Infection Caused by Respiratory Syncytial Virus: A Systematic Review. *Am J Perinatol* 2023. <https://doi.org/10.1055/A-1990-2633>.
  51. Chang SG, Park MS, Yu JE. Outcomes of palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus infection in preterm children with bronchopulmonary dysplasia at a single hospital in Korea from 2005 to 2009. *J Korean Med Sci* 2010;25:251–6. <https://doi.org/10.3346/JKMS.2010.25.2.251>.
  52. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:823–7. <https://doi.org/10.1097/01.INF.0000086403.50417.7C>.
  53. Kua KP, Lee SWH. Systematic Review of the Safety and Efficacy of Palivizumab among Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. *Pharmacotherapy* 2017;37:755–69. <https://doi.org/10.1002/phar.1936>.
  54. 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. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2013.09.003>.
  55. Robinson KA, Odelola OA, Saldanha JJ. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD007743. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007743.pub5>.
  56. Mitchell I, Wong SK, Paes B, Ruff M, Bjornson C, Li A, et al. Respiratory syncytial virus prophylaxis in cystic fibrosis: the Canadian registry of palivizumab data (2005–2016). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018;37:1345–52. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3256-0>.
  57. Bjornson C, Chan P, Li A, Paes B, Lanctôt KL, Mitchell I. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in infants with cystic fibrosis: is there a need? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018;37:1113–8. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3225-7>.
  58. Metz J, Eber E, Resch B. Respiratory Syncytial Virus Infection-associated Hospitalization Rates in Infants and Children With Cystic Fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:545–8. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001501>.
  59. Fink AK, Graff G, Byington CL, Loeffler DR, Rosenfeld M, Saiman L. Palivizumab and Long-term Outcomes in Cystic Fibrosis. *Pediatrics* 2019;144. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3495>.
  60. Groves HE, Jenkins L, Macfarlane M, Reid A, Lynn F, Shields MD. Efficacy and long-term outcomes of palivizumab prophylaxis to prevent respiratory syncytial virus infection in infants with cystic fibrosis in Northern Ireland. *Pediatr Pulmonol* 2016;51:379–85. <https://doi.org/10.1002/PPUL.23376>.
  61. Buchs C, Dalphin ML, Sanchez S, Perceval M, Coutier L, Mainguy C, et al. Palivizumab prophylaxis in infants with cystic fibrosis does not delay first isolation of *Pseudomonas aeruginosa* or *Staphylococcus aureus*. *Eur J Pediatr* 2017;176:891–7. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2926-8>.
  62. Takeuchi M, Kawakami K. Universal palivizumab prophylaxis for children with Down syndrome in Japan: analysis with interrupted time-series. *Hum Vaccin Immunother* 2021;17:1235–8. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1809265>.
  63. Paes B, Mitchell I, Yi H, Li A, Lanctôt KL. Hospitalization for respiratory syncytial virus illness in Down syndrome following prophylaxis with palivizumab. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000019>.
  64. Yi H, Lanctôt KL, Bont L, Bloemers BLP, Weijerman M, Broers C, et al. Respiratory syncytial virus prophylaxis in Down syndrome: a prospective cohort study. *Pediatrics* 2014;133:1031–7. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2013-3916>.
  65. Reichertz F, Abu-Raya B, Akinseye O, Rassekh SR, Wiens MO, Lavoie PM. Efficacy of palivizumab immunoprophylaxis for reducing severe RSV outcomes in children with immunodeficiencies: A systematic review. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2024. <https://doi.org/10.1093/JPIDS/PIAE004>.
  66. Paes BA, Saleem M, Li A, Lanctôt KL, Mitchell I. Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in Immunocompromised Children: Outcomes From the Canadian RSV Evaluation Study of Palivizumab Registry Over Twelve Seasons (2005–2017). *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:539–45. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002665>.