

Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial

J. Figueras Aloy^a, J. Quero^b y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología^c

^aHospital Clínic. Institut Clínic de Ginecología, Obstetricia y Neonatología. Unidad Integrada de Pediatría.

Universitat de Barcelona. ^bHospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.

^cComité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología: E. Doménech, M.C. López Herrera, I. Izquierdo, A. Losada, J. Perapoch y M. Sánchez-Luna.

Los prematuros de 35 semanas o menos de gestación, con o sin enfermedad pulmonar crónica (EPC), y los lactantes con cardiopatía congénita grave tienen un mayor riesgo de infección y hospitalización por el virus respiratorio sincitial (VRS). Las medidas higiénicas y los anticuerpos monoclonales para el VRS son eficaces en la disminución de la hospitalización en estos pacientes. Su utilización: *a*) es muy recomendable en prematros de 28 semanas o menos de gestación al nacer, o nacidos entre las 29-32 semanas con menos de 6 meses al inicio de la estación del VRS o dados de alta durante la misma, o niños afectados de EPC en tratamiento en los últimos 6 meses, o de cardiopatía congénita grave. Los dos últimos grupos pueden recibir la profilaxis durante dos estaciones del VRS. *b*) Es recomendable en prematuros 32-35 semanas de gestación menores de 6 meses que presenten dos o más factores de riesgo: edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la estación VRS, lactancia materna de 2 meses o menos (por indicación médica), tener al menos un hermano de menos de 14 años, asistencia a guardería, antecedentes familiares de sibilancias, 4 personas o más adultas en el hogar o malformaciones de vías aéreas o enfermedad neuromuscular.

Palabras clave:

VRS. Bronquiolitis. Hospitalización. Prematuros. Anticuerpos monoclonales. Palivizumab.

RECOMMENDATIONS FOR THE PREVENTION OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTIONS

Premature babies \leq 35 weeks gestation, with or without chronic lung disease (CLD), and infants affected by severe congenital heart disease should be considered high risk population for RSV infection and hospitalization. Hygienic measures and RSV monoclonal antibodies (palivizumab) have been found useful in decreasing rates of RSV hospitalization in these patients. Guidelines for their administration include: *a*) strongly recommended use in

premature babies \leq 28 weeks gestation, or born between 29-32 weeks gestation and less than 6 months at start of RSV station or discharged along it, or affected by CLD in treatment during last 6 months or by severe congenital heart disease. Last two groups could be prophylaxed for two RSV seasons. *b*) Recommended use among premature babies between 32-35 weeks gestation and less than 6 months of age and presenting two or more risk factors: chronologic age $<$ 10 weeks at start of RSV station, breast-feeding \leq 2 months (physician prescription), sibling $<$ 14 years old, day-care assistance, family history of wheezing, \geq 4 adults at home, airways malformation or neuromuscular disease.

Key words:

RSV. Bronchiolitis. Hospitalization. Premature. Monoclonal antibodies. Palivizumab.

INTRODUCCIÓN

Las sociedades médicas pediátricas abogan cada vez más por implementar programas preventivos para proteger a los niños de enfermedades que pueden desencadenar consecuencias negativas a corto y medio plazo¹. En los últimos años, se ha asistido a un cambio en la actitud hacia la infección de las vías respiratorias bajas por el virus respiratorio sincitial (VRS). En ello ha influido sin duda la publicación en el año 2000 de las *Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial* elaboradas por el Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología (SEN)² y su revisión en el año 2002³. Transcurridos 5 años desde la publicación de las recomendaciones de la SEN y tras la reciente revisión de las recomendaciones por parte de la American Academy of Pediatrics⁴, se hace necesaria una actualización en función de la nueva evidencia científica publicada en este período. La prevención de la infección

Correspondencia: Dr. J. Figueras Aloy.

Servicio de Neonatología. Hospital Clínic. Barcelona.

Sabino de Arana, 1. 08028 Barcelona. España.

Correo electrónico: jfiguer@clinic.ub.es

Recibido en junio de 2005.

Aceptado para su publicación en junio de 2005.

por VRS se fundamenta en medidas higiénicas y en la disponibilidad de una nueva molécula, el palivizumab⁵, anticuerpo IgG monoclonal humanizado que inhibe específicamente el epitopo del sitio antigénico A de la glucoproteína F, muy estable en todos los serotipos del VRS. Aunque se están produciendo algunos avances en el desarrollo de nuevas vacunas y moléculas en contra del VRS, no se dispone todavía de ninguna de ellas⁶.

El VRS es la causa principal de infecciones de las vías aéreas inferiores en niños menores de 2 años⁷, especialmente bronquiolitis y neumonía⁸. Se calcula que entre el 11 y el 19% de los niños menores de un año enfermarán de bronquiolitis⁹ y que el 15% de ellos requerirá hospitalización¹⁰. La mortalidad de los niños hospitalizados se calcula en 1-2%¹¹. En España, se ha estimado que el VRS motiva de 15.000 a 20.000 visitas de urgencia/año¹² y de 7.000 a 14.000 hospitalizaciones/año, con una estancia media de 5,9 días¹³. El número de muertes por VRS puede oscilar entre 70 y 250/año. La infección por VRS no genera una respuesta inmunitaria protectora para las subsiguientes infecciones por lo que son frecuentes las reinfecciones, no existiendo un tratamiento eficaz^{14,15}, a pesar de avances recientes¹⁶. La incidencia de la infección por VRS es muy variable^{17,18}, aunque los estudios en nuestro entorno¹⁹ y los estudios realizados en países próximos²⁰ muestran una alta incidencia de hospitalización por VRS en lactantes a término y pretérmino en la época epidémica, consistentes con estudios previos²¹⁻²⁴.

Aunque el VRS infecta a toda la población pediátrica, es en determinados grupos de población de riesgo donde provoca una infección respiratoria que progresa más frecuentemente a las vías respiratorias inferiores, provocando un cuadro de mayor gravedad, con mayor necesidad de oxigenoterapia, mayor número de ingresos en cuidados intensivos y mayor necesidad de ventilación mecánica que en la población pediátrica general. Estos grupos de riesgo son principalmente niños pretérmino con edad gestacional (EG) inferior o igual a 35 semanas durante su primer año de vida, niños con neumopatías crónicas (enfermedad pulmonar crónica o displasia broncopulmonar, fibrosis quística), niños con cardiopatías congénitas, inmunodeprimidos y trasplantados²⁵⁻²⁸. El sistema inmunitario de los prematuros de EG \leq 28 semanas no produce IgA protectoras hasta pasados unos meses de su nacimiento, siendo éste el motivo para aconsejar la inmunoprofilaxis hasta los 12 meses. El intervalo de inmunodeficiencia es más reducido en los prematuros comprendidos entre 29 y 32 semanas de EG, por lo que en ellos la inmunoprofilaxis se extiende hasta los 6 meses. Entre 32 y 35 semanas de EG existe una gran indefinición por falta de estudios clínicos específicos, lo que ha provocado una gran variabilidad en el uso de palivizumab en esta población, abarcando desde una ausencia casi absoluta de uso en algunas regiones hasta una utilización más generalizada^{4,29,30}. Estos prematuros mayores han mostrado frecuencias de reingre-

so por VRS iguales o superiores a los pacientes menores de 32 semanas de EG³¹ y una utilización mayor de los recursos sanitarios posteriormente a la infección³². Publicaciones recientes han mostrado la idoneidad de limitar el uso generalizado de palivizumab en el segmento 32 a 35 semanas de EG³³, abogando por una mejor definición de los factores de riesgo asociados que suponen un incremento en el riesgo de hospitalización de estos pacientes y así subsegmentar a este segmento de población tan grande³⁴⁻³⁶. En nuestro medio estos factores han sido estudiados mediante un estudio multicéntrico caso-control (FLIP) y se han descrito cinco factores de riesgo altamente significativos: edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la estación, lactancia materna ausente o inferior a 2 meses, tener al menos un hermano en edad escolar, igual o más de 4 adultos residiendo en la casa y antecedentes familiares de sibilancias³⁷. El PICNIC Study Group en Canadá también ha mostrado otros factores de riesgo significativos para la infección por VRS: nacer en la primera parte de la estación, pequeños para su edad gestacional, asistencia a guarderías, más de 2 fumadores en el hogar, hacinamiento en el hogar (> 5 personas), hermanos en edad escolar y ser varón³⁸.

Tanto la difusión de las medidas higiénicas como la inmunoprofilaxis con palivizumab han conseguido que el número de pacientes prematuros con EG \leq 32 semanas que requieren ingreso hospitalario por VRS haya decrecido y así se ha constatado en los estudios del Grupo IRIS (diferencia en el número de hospitalizaciones de hasta el 70%)¹⁵. Diversos estudios han mostrado importantes diferencias en las tasas de hospitalización entre el período anterior y posterior a la disponibilidad de palivizumab, con tasas de ingreso en pacientes que recibieron inmunoprofilaxis más bajas que las esperadas del 2,9%³⁹⁻⁴².

Recientes publicaciones muestran un vínculo entre el VRS y el posterior desarrollo de hiperreactividad bronquial o sibilancias de repetición en aquellos niños que sufrieron una infección por VRS en las vías respiratorias inferiores a edad temprana⁴³⁻⁴⁶ y que sugieren que las estrategias de prevención del VRS pueden tener importancia en el posterior desarrollo de sibilancias de repetición^{47,48}. Los últimos hallazgos han demostrado la existencia de VRS en tejidos a los 100 días de haber padecido una infección por VRS, por lo que una hipótesis que se plantea es si el VRS remanente en algunas células reservorio⁴⁹ sería una de las causas capaz de desencadenar los subsiguientes episodios de hiperreactividad bronquial^{50,51}. Son esperanzadores los resultados del primer año de seguimiento del estudio multicéntrico internacional sobre la hiperreactividad bronquial en prematuros menores de 35 semanas de EG, que muestran una reducción del número de episodios de hiperreactividad bronquial y hospitalizaciones respiratorias en aquellos pacientes que habían recibido inmunoprofilaxis para el VRS frente a los que no la habían recibido⁵².

Teniendo en cuenta que no hay datos contundentes de eficacia en la prevención de mortalidad o morbilidad mayor, que el ingreso hospitalario no siempre indica gravedad de la infección (aunque implica costes económicos y sociales añadidos) y que el coste de la inmunoprofilaxis es elevado, todas las recomendaciones elaboradas en diferentes países proponen algún tipo de restricción respecto a las indicaciones aprobadas en la ficha técnica del producto. Las publicaciones referentes a la relación coste-beneficio^{33,53-56} no facilitan la identificación precisa de los grupos de niños con mayor riesgo en los que el palivizumab tendría un mejor beneficio fármaco-económico.

RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VRS

Medidas higiénicas

Se recomienda establecer programas educativos y de divulgación sobre la infección por VRS y las barreras higiénicas, destinados a los padres y al personal sanitario. En el ambiente familiar las medidas preventivas incluyen no exponer al niño al humo del tabaco ni a entornos contagiosos (p. ej., guarderías, grandes almacenes, salas de espera, fiestas infantiles, habitación compartida con un hermano mayor). También es importante insistir en el lavado de manos, especialmente durante los períodos en que los contactos de los niños de alto riesgo presentan infecciones respiratorias o cuando estos niños están expuestos a adquirir infecciones respiratorias por contagio de hermanos que asisten a la guardería o a la escuela. Se evitará la exposición a personas resfriadas y se preconizará la utilización de pañuelos desechables. La educación familiar sobre los factores de riesgo tendrá lugar sobre todo antes del alta y durante las visitas de seguimiento en la época del VRS. Se recomienda señalar las medidas higiénicas de forma explícita en el informe de alta hospitalaria de los niños de alto riesgo.

Si ingresa un enfermo de VRS en el hospital se recordará que el virus es excretado con las secreciones respiratorias durante 6-7 días y sobrevive unas 7 h en las superficies y 1-2 h en tejidos. El contagio es más por contacto que respiratorio y se conoce que distancias de 2 m pueden ser protectoras. La divulgación de estos conocimientos junto con las medidas de control como el lavado de manos⁵⁷, el uso de mascarillas y de batas, el reagrupamiento de los enfermos y la limitación de visitas externas y de toda actividad programada (cirugía, ingresos para estudio, etc.) en caso de existir un brote por VRS son de gran importancia en la profilaxis y el control de las infecciones nosocomiales.

Administración de palivizumab

Indicaciones

De acuerdo con la evidencia científica actual, la profilaxis con palivizumab se considera:

Muy recomendable. En:

1. Niños menores de 2 años afectados de enfermedad pulmonar crónica que han requerido tratamiento (suplementos de oxígeno, broncodilatadores, diuréticos o corticoides) en los 6 meses anteriores al inicio de la estación del VRS o que son dados de alta durante la misma (evidencia nivel I*).

2. Niños menores de 2 años afectados de cardiopatía congénita con alteración hemodinámica significativa (en tratamiento por insuficiencia cardíaca, con hipertensión pulmonar moderada o grave o con hipoxemia)^{58,59} (evidencia nivel I).

3. Niños prematuros nacidos a las 28 semanas de gestación o menos que tengan 12 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS o dados de alta durante la misma (evidencia nivel I).

4. Niños prematuros nacidos entre las 29 y 32 semanas de gestación que tengan 6 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS o sean dados de alta durante la misma (evidencia nivel I).

Recomendable. En:

1. Niños prematuros nacidos entre las 32 y 35 semanas de gestación y menores de 6 meses al comienzo de la estación o dados de alta durante la misma (evidencia nivel I) que presenten dos o más de los siguientes factores de riesgo⁶⁰ (evidencia nivel II-1):

- Edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la estación.
- Ausencia de lactancia materna o de duración inferior a 2 meses (por indicación médica).
- Tener al menos un hermano en edad escolar (< 14 años).
- Asistencia a guardería.
- Antecedentes familiares de sibilancias.
- Condiciones de hacinamiento en el hogar (≥ 4 personas adultas).
- Malformaciones de vías aéreas o enfermedad neuromuscular⁴.

La recomendación para este grupo de prematuros depende de los recursos económicos disponibles, debido a que se han publicado diversos estudios sobre coste/efectividad del palivizumab^{33,56,61}, según los cuales el ahorrar

*Evidencia nivel I: obtenida a partir de, al menos, un ensayo controlado, aleatorizado y adecuadamente diseñado.

Evidencia nivel II-1: obtenida a partir de ensayos controlados bien diseñados pero sin aleatorización. Evidencia nivel II-2: obtenida a partir de estudios analíticos de cohortes bien diseñadas o caso-control, preferiblemente procedentes de más de un centro o grupo de investigación. Evidencia nivel II-3: evidencia obtenida a partir de múltiples series con o sin intervención, o resultados espectaculares en experimentos no controlados.

Evidencia nivel III: obtenida a partir de opiniones de autoridades reconocidas, experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.

un ingreso hospitalario en este grupo podría tener un mayor coste que el propio ingreso, en función de los costes hospitalarios y de la utilización de otras medidas preventivas.

2. *Infecciones nosocomiales.* Aun siendo una infección epidémica estacional⁶², en el medio hospitalario el VRS puede aparecer durante todo el año provocando en algunos casos infecciones nosocomiales. No hay datos claros sobre la protección que el palivizumab ofrece en los brotes de infección nosocomial por VRS. En esta circunstancia es esencial extremar las medidas de aislamiento y control⁵⁷, y puede considerarse la utilización de palivizumab si existen tres o más niños afectados de VRS, adelantando su administración a los neonatos ingresados tributarios de recibirlo tras el alta. También puede ser útil la vía intravenosa, con la utilización de los filtros adecuados y según el protocolo de uso compasivo de fármacos hospitalarios, para tratar de alcanzar niveles inmunoprotectores más rápidamente⁶³.

No está indicado el palivizumab en el tratamiento de la enfermedad por VRS una vez establecida (evidencia nivel D), aunque se han descrito algunas experiencias de su uso en pacientes infectados, sobre todo inmunodeprimidos y trasplantados, pero por el momento no se dispone de ensayos clínicos que aporten una evidencia clara para su uso en estos pacientes^{25,63}.

No contraindican la aplicación de palivizumab las enfermedades intercurrentes. Si un niño sometido a inmunoprofilaxis adquiere la infección por VRS, aquella no debe interrumpirse pues las reinfecciones son posibles (evidencia nivel III).

Calendario de aplicación

Adelantarse a la epidemia y no esperar a que se haya extendido es una de las pautas más importantes para conseguir una adecuada protección de los pacientes, ya que algunos estudios muestran que parece necesario más de una dosis para conseguir niveles inmunoprotectores⁶⁴. Es importante el cumplimiento adecuado del calendario de administración de la inmunoprofilaxis ya que la efectividad es menor en aquellos pacientes que no cumplieron escrupulosamente el calendario. Una vez iniciada la profilaxis debe continuarse durante toda la estación⁴.

Dado que en nuestro medio la patología por VRS suele iniciarse a finales de octubre-noviembre, se recomienda iniciar la profilaxis a mediados de octubre y continuarla con una aplicación mensual hasta el final del período epidémico (mediados de febrero, 5 dosis), para obtener una cobertura inmunitaria hasta marzo (evidencia nivel III). Excepcionalmente, si la epidemia se alarga, podría administrarse una sexta dosis. En los recién nacidos tributarios de inmunoprofilaxis que deban ser dados de alta durante la estación del VRS, se recomienda la administración de la primera dosis de palivizumab 3-5 días an-

tes del alta y mensualmente durante lo que quede de estación del VRS.

Condiciones de administración

La prescripción y dispensación es siempre a través de la farmacia hospitalaria. De esta forma, además de asegurar la correcta utilización, se consigue una concentración de pacientes en fechas predeterminadas que puede conducir a un ahorro del producto, por utilización completa de los viales. Se tendrá un especial cuidado en evitar los contactos con otros niños afectados de procesos respiratorios. Por ello es recomendable un horario y dependencias que minimicen el riesgo de contagio.

El almacenaje y transporte del palivizumab debe realizarse entre 2 y 8 °C, sin congelar. Una vez reconstituida la solución de palivizumab, se dejará como mínimo 20 min a la temperatura ambiente y se administrará durante las 3 h siguientes a la preparación. La dosis mensual será de 15 mg/kg, por vía intramuscular.

Vacunación concomitante

La inmunoprofilaxis con palivizumab no afecta al calendario vacunal ordinario, que será seguido con normalidad, y tampoco interfiere en la vacunación antigripal que puede administrarse a partir de los 6 meses de edad.

Seguridad

Los estudios efectuados durante los últimos años⁶⁴⁻⁶⁸ no sugieren cambios sensibles en su perfil de seguridad, apartando las dudas que pudieran haber surgido a raíz de una publicación⁶⁹ en la que no se demostró relación de causalidad entre las muertes y la administración de palivizumab, como ya informó la Agencia Española del Medicamento⁷⁰. La administración de palivizumab no parece aumentar la gravedad de una infección por VRS adquirida en la siguiente estación a su administración profiláctica⁶⁸. La seguridad en la administración de palivizumab por vía intravenosa intercalando filtros ha sido mostrada en estudios recientes, siendo útil para pacientes de extremado bajo peso o que por algún motivo reciben el producto mientras permanecen ingresados en la unidad neonatal⁶³.

Estas recomendaciones deben revisarse a medida que se conozcan resultados de la libre utilización de los anticuerpos monoclonales y de los estudios farmacoeconómicos correspondientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martín-Ancel A, Iriondo M, Fina A, Roqués V, García del Río M, López-Sastre JB, et al. Sobre recomendaciones, protocolos y guías clínicas. *An Esp Pediatr.* 2001;55:99-100.
2. Carbonell-Estrany X, Quero Jiménez J, Comité de Estándares de la SEN. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Esp Pediatr.* 2000;52:372-4.

3. Carbonell-Estrany X, Quero Jiménez J, Comité de Estándares de la SEN. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial: Revisión. *An Esp Pediatr.* 2002;56:334-6.
4. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics.* 2003;112:1442-6.
5. 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.
6. Muñoz FM, Piedra PAP, Glezen WP. Safety and immunogenicity of respiratory syncytial virus purified fusion protein-2 vaccine in pregnant women. *Vaccine.* 2003;21:3465-7.
7. Ducoffre G, Cauchi P, Hendrickx E. Respiratory Syncytial virus epidemiology in Belgium in 1998, 1999 y 2000. *J Perinat Med.* 2001;29 Suppl I, Part 2:352.
8. Collins PL, McIntosh K, Chanock RM. Respiratory syncytial virus. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Chanock RM, Melnick JL, Monath TP, et al, editors. *Field's virology.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. p. 1313-51.
9. Black-Payne C. Bronchiolitis. En: Hilman BC, editor. *Pediatric respiratory disease: Diagnosis and treatment.* Philadelphia: Saunders; 1993. p. 205-18.
10. Editorial. Respiratory syncytial virus: A community problem. *BMJ.* 1979;2:457-8.
11. Institute of Medicine Committee on Issues and Priorities for New Vaccine Development Prospects for immunising against respiratory syncytial virus. En: *New Vaccine Development Establishing Priorities.* Washington: National Academy of Sciences Press; 1988. p. 397-409.
12. Colinas J, Rodríguez del Corral C, Gómez P, Fierro A, Muro JM, Jiménez E. Bronquiolitis. Revisión de 153 casos y estudio comparativo del tratamiento con ribavirina. *An Esp Pediatr.* 1997;46:143-7.
13. Vicente D, Montes M, Cilla G, Pérez-Yarza EG, Pérez-Trallero E. Hospitalization for respiratory syncytial virus in the paediatric population in Spain. *Epidemiol Infect.* 2003;131:867-72.
14. García-García ML, Ordobás M, Calvo C, González-Álvarez MI, Aguilar J, Arregui A, et al. Infecciones virales de vías respiratorias inferiores en lactantes hospitalizados: etiología, características clínicas y factores de riesgo. *An Esp Pediatr.* 2001;55:101-7.
15. Simoes EAF. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet.* 1999;354:847-52.
16. Domachowske JB, Rosenberg HF. Advances in the treatment and prevention of severe viral bronchiolitis. *Pediatric Annals.* 2005;34:35-41.
17. Heikkinen T, Valkonen H, Lehtonen L, Vainionpää R, Ruuskanen O. Hospital admission of high risk infants for respiratory syncytial virus infection: Implications for palivizumab prophylaxis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2005;90:64-8.
18. Pedersen O, Herskind AM, Kamper J, Nielsen JP, Kristensen K. Rehospitalization for respiratory syncytial virus infection in infants with extremely low gestational age or birthweight in Denmark. *Acta Paediatr.* 2003;92:240-2.
19. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J, and the IRIS Study Group. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:823-7.
20. Lanari M, Giovannini M, Giuffrè L, Marini A, Rondini G, Rossi GA, et al, and the investigators of the RADAR Study Group. Prevalence of respiratory syncytial virus infection in Italian infants hospitalized for acute lower respiratory tract infections, and association between respiratory syncytial virus infection risk factors and disease severity. *Pediatr Pulmonol.* 2002;33:458-65.
21. Carbonell-Estrany X, Quero J, Bustos G, Cotero 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. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:592-7.
22. Carbonell-Estrany X, Quero J and the IRIS Study Group. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants younger born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:874-9.
23. Bonillo A, Díez-Delgado J, Ortega A, Infante P, Jiménez MR, Batlles J, et al. Antecedentes perinatales y hospitalización por bronquiolitis. Comparación con el Impact-RSV Study Group. *An Esp Pediatr.* 2000;53:537-2.
24. Sorrentino M, Powers T, and the Palivizumab Outcomes Study Group. Effectiveness of palivizumab; evaluation of outcomes from the 1998 to 1999 respiratory syncytial virus season. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:1068-71.
25. Boeckh M, Berrey MM, Bowden RA, Crawford SW, Balsley J, Corey L. Phase I evaluation of the respiratory syncytial virus-specific monoclonal antibody palivizumab in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *JID.* 2001;184:350-4.
26. Cody Meissner H. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:40-5.
27. Kneyber MCJ, Moons KGM, De Groot R, Moll HA. Prediction of duration of hospitalization in respiratory syncytial virus infection. *Pediatric Pulmonol.* 2002;33:453-7.
28. Greenhough A, Cox S, Alexander J, Lenny W, Turnbull F, Burgess S, et al. Health Care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child.* 2001;85:463-8.
29. Redatto dal Consiglio Direttivo della Società Italiana di Neonatologia. Raccomandazioni della Società Italiana di Neonatologia per la prevenzione delle malattie da virus respiratorio sinciziale (VRS). Aggiornamento 2004. *Acta Neonatologica.* 2004;1:1-11.
30. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on the Recommended Use of Monoclonal Anti-RSV Antibody (Palivizumab). *CCDR.* 2003;29(ACS-7,8):1-16.
31. Horn SD, Smout RJ. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *J Pediatr.* 2003;143:133-41.
32. Sampalis JS. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. *J Pediatr.* 2003;143:150-6.
33. Wegner S, Vann JJ, Liu G, Byrns P, Cypra C, Campbell W, et al. Analyses of palivizumab treatment in a cohort of at-risk children: Evidence from the North Carolina Medicaid Program. *Pediatrics.* 2004;114:1612-9.
34. Simoes EAF. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr.* 2003;143:118-26.
35. Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio JA, Schechtman KB, Strunk R, Storch G, et al. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics.* 2005;115:e7-e14.
36. Welliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr.* 2003;143:112-7.

37. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J, for the IRIS Study Group. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33-35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:815-20.
38. Law B, Langley JM, Allen U, Paes B, Lee DSC, Mitchell I, et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study of Predictors of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection for Infants Born at 33 through 35 Completed Weeks of Gestation. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:806-14.
39. Palivizumab Outcomes Registry Study Group. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000-2001: Results from the palivizumab outcomes registry. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35:484-9.
40. Romero JR. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998 to 2002: Results from four years of palivizumab usage. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:46-54.
41. Oh P, Lanctot KL, Yoon A, Lee DSC, Paes BA, Simmons BS, et al; on behalf of the COMPOSS investigators. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: Utilization and outcomes. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:512-8.
42. Cohen AH, Resch B. Experience with palivizumab prophylaxis for preventing RSV disease. *J Resp Dis Pediatr.* 2000;2 Suppl: 24-9.
43. Stein RT, Sherill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Tausig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet.* 1999;354:541-5.
44. 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.
45. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1501-7.
46. Piedimonte G. The association between respiratory syncytial virus infection and reactive airway disease. *Respiratory Medicine.* 2002;96 Suppl B:25-9.
47. Martinez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22:76-82.
48. Mejías A, Chávez-Bueno S, Ríos AM, Saavedra-Lozano J, Fonseca Aten M, Hatfield J, et al. Anti-respiratory syncytial virus (RSV) neutralizing antibody decrease lung inflammation, airway obstruction, and airway hyperresponsiveness in a murine RSV model. *Antimicrob Ag Chemother.* 2004;48:1811-22.
49. Schwarze J, O'Donnell DR, Rohwedder A, Openshaw PJM. Latency and persistence of respiratory syncytial virus despite T cell immunity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:801-5.
50. Mejías A, Chávez-Bueno S, Ríos AM, Fonseca-Aten M, Gómez AM, Jafri HS, et al. Asma y virus respiratorio sincitial. Nuevas oportunidades de intervención terapéutica. *An Pediatr (Barc).* 2004;61:252-60.
51. Mejías A, Ramilo O. Asma y virus respiratorio sincitial ¿Mito o realidad? *An Esp Pediatr.* 2002;57:199-204.
52. Simoes EAF, Carbonell-Estrany X, Kimpen J, Rieger CHL, Morris D, Pollack P, et al. Palivizumab use decrease risk of recurrent wheezing in preterm children. In 14th European Respiratory Society Annual Congress. Edited by Glasgow, Scotland; 2004 [Abstract 1349].
53. Shireman TI, Braman KS. Impact and cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis for Kansas Medicaid's-high-risk children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156: 1251-5.
54. Kamal-Bahl S, Doshi J, Campbell J. Economic analyses of respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:1034-41.
55. Klassen TP. Economic evaluations of immunoprophylaxis in infants at high risk for respiratory syncytial virus. Shedding light or creating confusion? *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:1180-1.
56. Roeckl-Wedmann I, Liese JG, Grill E. Economic evaluation of possible prevention of RSV-related hospitalisations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr.* 2003;162:237-44.
57. Lam BCC, Lee J, Lau YL. Hand Hygiene Practices in a Neonatal Intensive Care Unit: A Multimodal Intervention and Impact on Nosocomial Infection. *Pediatrics.* 2004;114:e565-e71.
58. Feltes TF, Cabalka AK, Cody Meissner H, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, et al, for the Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr.* 2003;143:532-40.
59. Suárez P, Malo P, Maroto E, Santos de Soto J. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial en pacientes con cardiopatía congénita. Disponible en: http://www.secardioped.org/pdfs/profilaxis_virus- vrs.htm
60. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, IRIS Study Group, Law B and PICNIC Study Group. Identifying risk factors for severe respiratory syncytial virus among infants born after 33 through 35 completed weeks of gestation. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23:1-9.
61. Vogel AM, McKinlay MJ, Ashton T, Lennon DR, Harding JE, Pinnock R, et al. Cost-effectiveness of palivizumab in New Zealand. *J Pediatr Child Health.* 2002;38:352-7.
62. Grimaldi M, Gouyon B, Michaut F, Huet F, Gouyon JB, for the Burgundy Perinatal Network. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis: Epidemiologic variations associated with the initiation of palivizumab in severely premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:1081-5.
63. Saez-Llorens X, Moreno MT, Ramilo O, Sánchez PJ, Top FH, Connor EM, for the MEDI-493 Study Group. Safety and pharmacokinetics of palivizumab Therapy in Children Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:707-12.
64. Wu SY, Bonaparte J, Pyati S. Palivizumab use in very premature infants in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics.* 2004;114:e554-e6.
65. Subramanian KN, Weisman L, Rhodes T, Ariagno R, Sánchez PJ, Steichen J, et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:110-5.
66. Mohan AK, Braun M, Ellenberg S, Hedje J, Coté TR. Deaths among children less than two years of age receiving palivizumab: An analysis of comorbidities. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23:342-5.
67. Fenton C, Scott LJ, Plosker GL. Palivizumab: A review of its use as prophylaxis for serious respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Drugs.* 2004;6:177-97.
68. Lacaze-Masmonteil T, Seidenberg J, Mitchell I, Cossey V, Cihar M, Csader M, et al, and the Second Season Safety Study Group. Evaluation of the safety of palivizumab in the second season of exposure in young children at risk for severe respiratory syncytial virus infection. *Drug Safety.* 2003;26:283-91.
69. Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. *Pediatrics.* 2002;110:e53.
70. Agencia Española del Medicamento. Comunicado sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios: Nota Informativa sobre la seguridad de palivizumab. Ref: 2002/11, 2 de Diciembre de 2002. Disponible en: <http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/palivizumab.asp>