


Prevención de la infección
respiratoria aguda grave
por virus sincicial respiratorio
en pediatría:

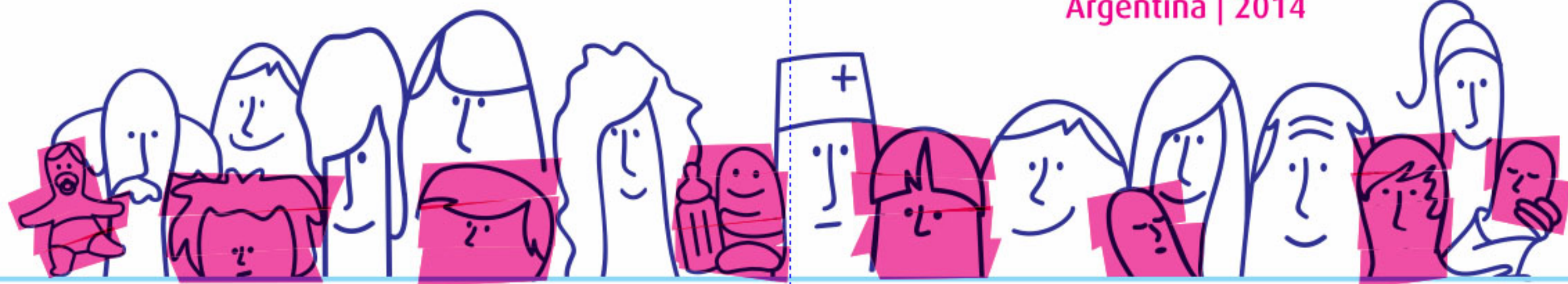
ANTICUERPO MONOCLONAL ESPECÍFICO
(PALIVIZUMAB)

Lineamientos Técnicos

Argentina | 2014



Av. 9 de Julio 1925 (C1073ABA)
Buenos Aires - República Argentina
0800 222 1002 - www.msal.gov.ar



Autoridades Nacionales

Sra. Presidenta de la Nación

Dra. Cristina Fernández de Kirchner

Sr. Ministro de Salud de la Nación

Dr. Juan Luis Manzur

Sr. Secretario de Promoción y Programas Sanitarios

Dr. Jaime Lazovski

Sra. Directora de la Dirección Nacional de Maternidad e Infancia

Dra. Ana María Speranza

Sra. Jefa Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles

Dra. Carla Vizzotti

Equipo Técnico-científico del ProNaCEI

Dra. Silvina Neyro

Coordinación General

Dra. Gloria Califano

Dra. Alejandra Gaiano

Dr. Cristián Biscayart

Dra. Nathalia Katz

Dr. Daniel Stecher

Lic. Analía Aquino

Asesoría Científica

Dra. Sandra Sagradini

Dra. María Eugenia Pérez Carrega

Coordinación de ESAVI

Contadora María Laura Hernández

Logística y distribución

Equipo Técnico-científico de la DINAMI

Dra. Carolina Ascitutto

Dra. Patricia Fernández

Dra. Isabel Kurlat

Lic. Ana Quiroga

Asesoría Científica

Equipo Técnico-científico del Programa Nacional de Cardiopatías Congénitas

Dra. Alejandra Villa

Dra. María Eugenia Olivetti

Asesoría Científica

Consultores

Dra. Gabriela Bauer (Hospital de Pediatría J.P. Garrahan)

Dr. Fernando Polack (Fundación INFANT)

Asesoría Científica

Dra. Adriana Cattaino (Comité de Estudios fetoneonatales, Sociedad Argentina de Pediatría)

Dra. Virginia D'Alessandro (Comité de Neumonología, Sociedad Argentina de Pediatría)

Dra. Diana Fariña (Hospital de Pediatría J.P. Garrahan)

Dra. Ángela Gentile (Sociedad Argentina de Pediatría)

Dra. Silvia González Ayala (Sociedad Argentina de Infectología Pediátrica)

Dra. Zulma Ortiz (UNICEF)

Dra. Fabiana Sardi (Comité de Infectología, Sociedad Argentina de Pediatría)

Participantes del consenso

1. INTRODUCCIÓN	5
2. FISIOPATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR VSR	5
3. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL PALIVIZUMAB	6
4. ASPECTOS POLÍTICOS Y TÉCNICOS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DEL USO DE PALIVIZUMAB EN ARGENTINA	6
4.1. Prioridad política y de Salud Pública	6
4.2. Situación epidemiológica de las infecciones respiratorias agudas por VSR en Argentina	7
4.3. Experiencia argentina en poblaciones de riesgo	13
4.4. Eficacia y seguridad del Palivizumab	14
4.5. Comparación con otras intervenciones	15
4.6. Criterios económicos y financieros	16
5. PROPÓSITOS Y OBJETIVOS DE LA IMPLEMENTACIÓN DEL PALIVIZUMAB (Propósitos, objetivos, población objetivo, meta, acciones, consideraciones especiales)	16
6. MODALIDAD DE IMPLEMENTACIÓN	19
RECOMENDACIONES TÉCNICAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE PALIVIZUMAB	21
BIBLIOGRAFÍA	25

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias representan mundialmente una de las primeras causas de consulta médica ambulatoria e internación, encontrándose a su vez entre las primeras causas de mortalidad infantil. La neumonía, la enfermedad tipo influenza y la bronquiolitis son las afecciones respiratorias de mayor frecuencia y gravedad.

En nuestro país, las infecciones respiratorias agudas (IRAs) también constituyen una de las primeras causas de mortalidad infantil (1), siendo además la principal causa de consulta e internación en todos los grupos etarios, fundamentalmente durante los meses de invierno y afectando en especial a los niños menores de 5 años y a los adultos mayores de 65 años de edad. Un alto porcentaje de estos cuadros corresponden a infecciones de origen viral, que pueden generar alta morbimortalidad en caso de comprometer a individuos con factores de riesgo.

La infección respiratoria aguda baja (IRAB) por virus sincicial respiratorio (VSR) es, a nivel mundial, un importante problema de salud pública. Este virus es el principal agente causal de IRAB en pediatría, siendo la bronquiolitis la forma clínica más frecuente de presentación en niños pequeños.

Una vez adquirida la infección, existen escasas opciones terapéuticas para controlar la enfermedad respiratoria por VSR. El tratamiento es sintomático y de sostén, ya que no se dispone de drogas antivirales efectivas.

Actualmente, la inmunización pasiva con el anticuerpo monoclonal específico (Palivizumab) constituye la intervención más importante para reducir la enfermedad grave por VSR en niños de alto riesgo debido a la ausencia aún de una vacuna efectiva y la posibilidad de realizar quimioprofilaxis.

2. FISIOPATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO

El virus sincicial respiratorio es un virus ARN, miembro del género *Pneumovirus* y perteneciente a la familia *Paramyxoviridae*. Se han identificados dos tipos de VSR (A y B), los cuales a menudo circulan en forma conjunta. El genoma viral del VSR codifica para diez proteínas, las cuales son detectables en las células infectadas por el virus. Éstas incluyen dos proteínas de superficie denominadas "F" y "G" que se encuentran en la envoltura del virus y cuyas funciones están identificadas. La proteína G facilita la adhesión del virus a la célula del huésped y la proteína F contribuye en la penetración celular del virus y la posterior propagación viral de célula a célula a través de la formación de sincios.

Los seres humanos son la única fuente de infección y la transmisión del virus se produce por contacto directo o cercano con secreciones contaminadas o a través de fomites.

El VSR suele producir brotes estacionales, comenzando a fines del otoño y persistiendo durante el invierno, en forma anual. Sin embargo, pueden surgir casos esporádicos durante todo el año.

Este virus genera infecciones respiratorias en individuos de cualquier grupo etario. En niños mayores y adultos suelen presentarse como infecciones leves y limitadas a las vías aéreas superiores. Sin embargo, en lactantes y niños pequeños, es el principal agente causal de bronquiolitis, así como también la primera causa viral de neumonía. La incidencia máxima de IRAB por VSR en este grupo etario se observa en lactantes entre los 2 y 6 meses de vida.

Si bien, en la mayoría de los casos, los niños infectados por VSR evolucionan con cuadros leves que comprometen la vía aérea superior, el 20-30% pueden desarrollar compromiso respiratorio bajo durante la primera infección (bronquiolitis o neumonía), que puede evolucionar en forma potencialmente grave (2), especialmente si la primoinfección ocurre durante los primeros doce meses de edad.

En este contexto, la mayor parte de los lactantes previamente sanos y sin factores de riesgo que padecen una IRAB por VSR no requieren internación o en caso de requerirla, es por períodos breves (menores a 5 días) (2). Se estima que sólo el 1-3% de los niños sanos se internan durante los primeros 12 meses de vida debido a IRAB por VSR. Sin embargo, se han definido grupos de riesgo (nacidos pretérmino, displasia broncopulmonar, cardiopatías congénitas con compromiso hemodinámico significativo) en los cuales se evidenció una mayor probabilidad de evolución grave y complicaciones, describiéndose un riesgo 4 a 5 veces mayor de hospitalización por infección respiratoria por VSR respecto de los niños sanos (2,3).

Por otro lado, se ha demostrado la asociación entre bronquiolitis por VSR y la presencia posterior de mayor predisposición a sibilancias recurrentes, anormalidades en la función pulmonar e hiperreactividad de las vías aéreas inferiores (4).

La respuesta inmune a las infecciones respiratorias por VSR no provee inmunidad completa frente a la enfermedad, siendo habituales las reinfecciones, aunque en general son menos agresivas.

3. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL PALIVIZUMAB

Palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que confiere inmunidad artificial contra el VSR mediante la administración pasiva de anticuerpos orientados contra el sitio antigénico A de la proteína F del VSR. Ha demostrado ser efectivo para inhibir la fusión celular inducida por el virus. La administración de volúmenes reducidos de este anticuerpo logra niveles séricos y tisulares protectores de anticuerpos neutralizantes.

Los estudios farmacocinéticos de palivizumab demostraron que su vida media es de aproximadamente 18-20 días, alcanzando concentraciones séricas elevadas dentro de las 48 horas (hs) de la administración de 15 mg/kg por vía intramuscular, y manteniéndose por encima del rango protector en los 30 días posteriores.

4. ASPECTOS POLÍTICOS Y TÉCNICOS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DEL USO DE PALIVIZUMAB EN ARGENTINA

4.1. PRIORIDAD POLÍTICA Y DE SALUD PÚBLICA

Las IRAs constituyen la cuarta causa de mortalidad infantil en Argentina (1). El VSR es, a su vez, el principal agente etiológico de IRAB en pediatría, siendo la bronquilitis la forma clínica más común de presentación en los niños pequeños.

En cuanto a las infecciones respiratorias por VSR en pediatría, éstas afectan a dos tercios de los lactantes durante su primer año de vida. La gran mayoría de los niños alcanzarán los 2-3 años de edad habiendo tenido al menos un episodio de infección respiratoria por VSR.

El amplio espectro clínico que esta entidad genera varía de episodios leves de compromiso de vías aéreas superiores a neumonía o bronquiolitis con riesgo de complicaciones e incluso de muerte.

Se ha determinado que existen poblaciones pediátricas en las cuales se evidenció un riesgo aumentado de morbilidad en contexto de infecciones respiratorias por VSR (5,6). Éstas incluyen a los niños prematuros, lactantes con diagnóstico de displasia broncopulmonar y cardiopatías congénitas con compromiso hemodinámico.

Ante esta situación, se considera fundamental implementar una estrategia integral, nacional, sustentable, universal, gratuita y obligatoria, con el objetivo de disminuir la morbimortalidad en los grupos de alto riesgo. Considerando que es causada por una patología prevenible mediante inmunización pasiva que es actualmente la principal causal viral de infección respiratoria grave en pediatría.

El Ministerio de Salud de la Nación ha desarrollado una “Estrategia Integral para la Prevención de Infecciones Respiratorias en prematuros de alto riesgo”. Sus objetivos (a través del Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles -ProNaCEI-) son fomentar la vacunación adecuada, oportuna, gratuita y obligatoria de todos los niños en esta condición y sus convivientes, a fin de disminuir en ellos el compromiso respiratorio por enfermedades inmunoprevenibles (tos convulsa, gripe y enfermedad neumocócica), y por ende la morbimortalidad por estas causas.

Para la prevención de infecciones respiratorias, como la tos convulsa y la gripe, durante los primeros seis meses de vida, es clave la vacunación oportuna y adecuada de todas las embarazadas, así como de los convivientes de prematuros menores de 1.500 gramos en caso de madre no vacunada durante el embarazo, o de nacimiento previo a las 27 semanas gestación (independientemente del estado de vacunación materno) por disminuir la posibilidad de pasaje transplacentario de anticuerpos.

La implementación de la administración de Palivizumab como una herramienta más dentro de la estrategia de abordaje integral del prematuro, así como la aplicación a niños portadores de cardiopatías congénitas complejas con repercusión hemodinámica, se basa en las siguientes consideraciones:

- La prevención de la enfermedad respiratoria aguda grave (IRAG) y sus complicaciones en pacientes pediátricos pertenecientes a los grupos de riesgo constituye una prioridad de salud pública.
- Los anticuerpos monoclonales específicos contra VSR (Palivizumab) son seguros y efectivos para prevenir la enfermedad respiratoria grave y sus complicaciones en estos niños.
- La introducción de esta estrategia es factible desde un punto de vista programático.
- El financiamiento sostenido puede garantizarse.

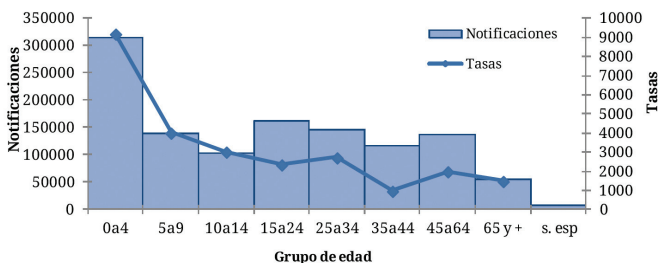
El trabajo conjunto e integrado de todas las áreas de los Ministerios de Salud (Inmunizaciones, Maternidad e Infancia, SUMAR y Cardiopatías Congénitas) será clave para lograr este ambicioso desafío.

4.2. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS POR VSR EN ARGENTINA

En Argentina, la IRA representa la principal causa de consulta ambulatoria e internación en todos los grupos etarios. El VSR es, históricamente, y en todo el país, el principal agente etiológico viral en niños sanos y con factores de riesgo (7).

En relación a los grupos etarios, la tasa más elevada de IRAG de nuestro país se encuentra en los menores de 5 años (Figura 1).

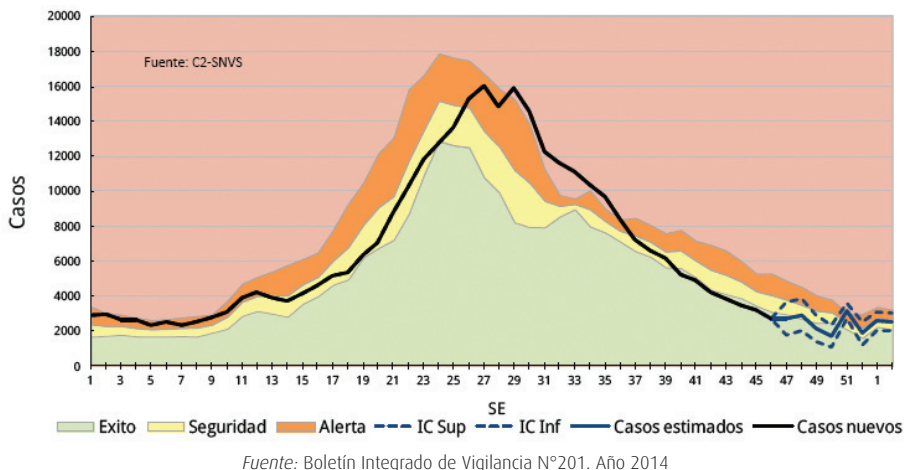
Figura 1. Notificaciones y tasas de IRAG por grupo de edad. Argentina 2013.



Fuente: Boletín Integrado de Vigilancia N°202. Año 2014

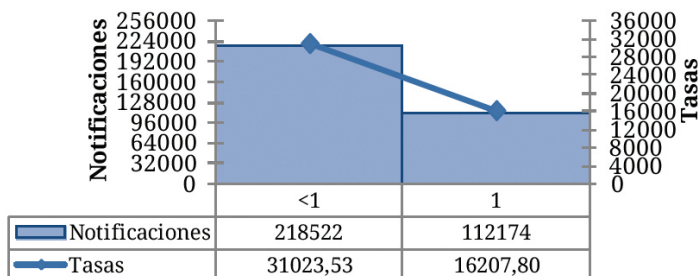
La bronquiolitis, a su vez, es una de las formas clínicas más frecuentes de presentación de las IRA en los niños pequeños. En cuanto a las notificaciones de casos de bronquiolitis en menores de dos años, la curva se presentó en el límite entre zona de seguridad y alerta durante las primeras 14 semanas de 2013, y posteriormente en zona de seguridad. Según las estimaciones realizadas a la semana epidemiológica (SE) 45 y considerando el intervalo de confianza superior, las notificaciones se presentarían en zona de alerta a partir de la SE 26, con un descenso en el número de casos desde la SE 30 (Figura 2).

Figura 2. Corredor endémico semanal de bronquiolitis en menores de 2 años. Argentina 2013 (Históricos 5 años: 2008-2012).



En relación con los dos grupos de edad existentes para este evento, los menores de un año son los que presentan la mayor tasa de notificación e internación por bronquiolitis (Figura 3).

Figura 3. Notificaciones y tasas de bronquiolitis (por 100.000 habitantes) por grupo etario. Argentina 2013.



Fuente: Boletín Integrado de Vigilancia N°202. Año 2014

A partir de los datos obtenidos de la vigilancia epidemiológica por notificación al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS), en sus modalidades clínica y laboratorial, se analiza la situación correspondiente a IRA específicamente por VSR.

Durante el año 2013, según los casos notificados hasta la SE 52 en términos acumulados, de las 28.432 muestras positivas para virus respiratorios, 17.655 correspondieron a VSR (**62,1%**) (Tabla 1), seguido por el conjunto de virus Influenza (25,34%).

En cuanto al total de muestras estudiadas durante 2013, 71.474 corresponden a pacientes que requirieron hospitalización, con 24.712 resultados positivos y hallazgo de VSR en el **67% de los casos**. Con respecto a los pacientes ambulatorios, desde la SE 21 a 52 se analizaron 7.013 muestras, de las cuales 3.356 resultaron positivas, y de estas el **32,7 %** corresponden al VSR (Tabla 1).

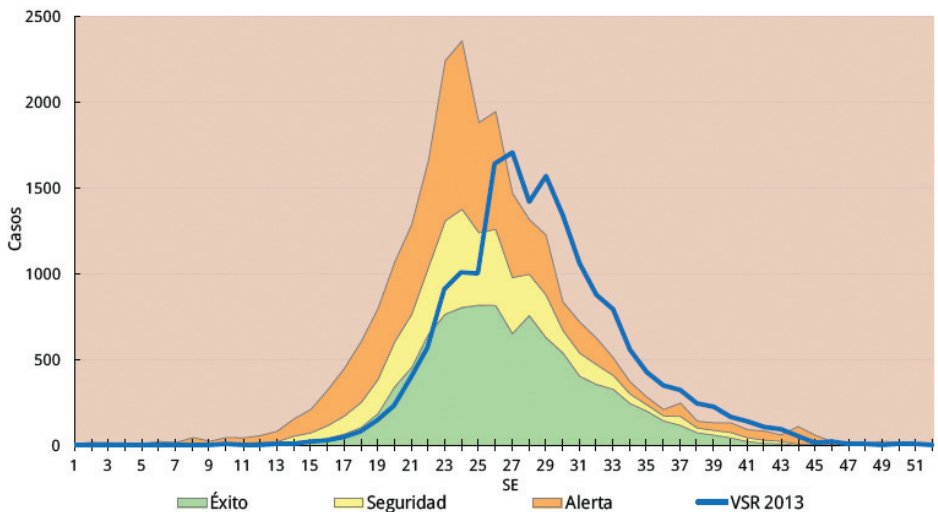
Tabla 1. Muestras estudiadas y positivas para VRS pacientes internados y ambulatorios. Argentina 2013.

	Muestras analizadas	Muestras positivas	Influenza Total	Influenza A	VSR
Internados	71474	24712	4825	4414	16551
Ambulatorios SE 21 a 52	7013	3356	2041	1905	1098
Total 2013	78766	28432	7207	6592	17655

Fuente: SNVS-SIVILA

Evaluando el corredor endémico semanal de VRS para 2013, si bien en términos absolutos el VSR fue el que presentó mayor porcentaje de positividad, en relación a la mediana correspondiente al período de 2008-2012 la notificación de los casos de IRA por VSR se encontró en el límite entre zona de seguridad y alerta desde la SE 23, con un pico de 1.704 casos en la SE 27, a partir de la cual desciende el número de casos por semana. Sin embargo la curva se mantiene en zona de brote para el período comprendido entre las SE 28 a 43 (Figura 4).

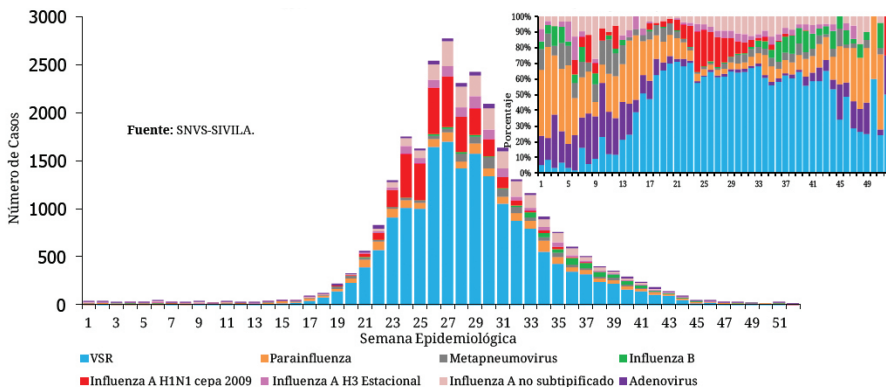
Figura 4. Corredor endémico semanal de VSR. Argentina 2013 (Histórico 5 años: 2008 a 2012).



Fuente: Boletín integrado de vigilancia N°202. Año 2014

Al analizar la distribución temporal, por SE, de los casos positivos para virus respiratorios durante el año 2013, la proporción de VSR se incrementó en forma evidente desde la SE 19 (con 870 casos en promedio por semana), con un pico de 1.704 casos por semana en la SE 27. El 83,22% de los casos por VSR se presentaron entre las SE 20 y la SE 33. (Figura 5).

Figura 5. Distribución temporal de virus respiratorios por semana epidemiológica (n= 28.432) Argentina 2013



Fuente: Boletín Integrado de Vigilancia N°202. Año 2014

El análisis de la distribución temporal de virus respiratorios en años previos, evidencia un perfil similar, predominando el VSR (Figura 6 y 7).

Figura 6. Distribución temporal de virus respiratorios por semana epidemiológica (n= 21.017) Argentina 2011.

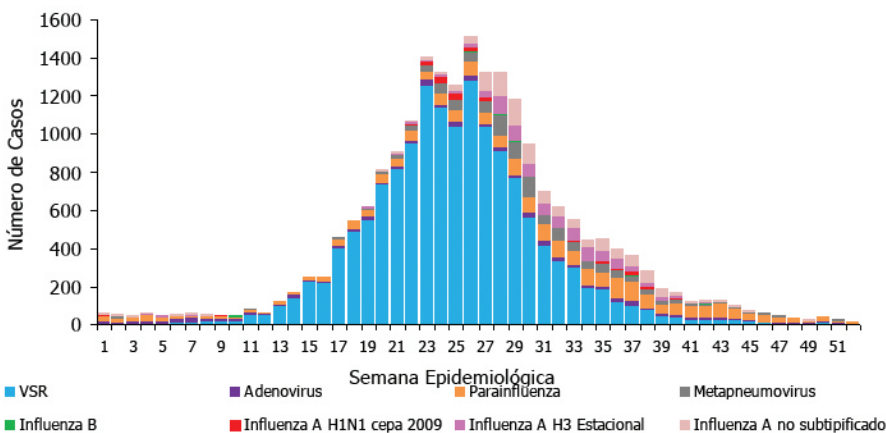
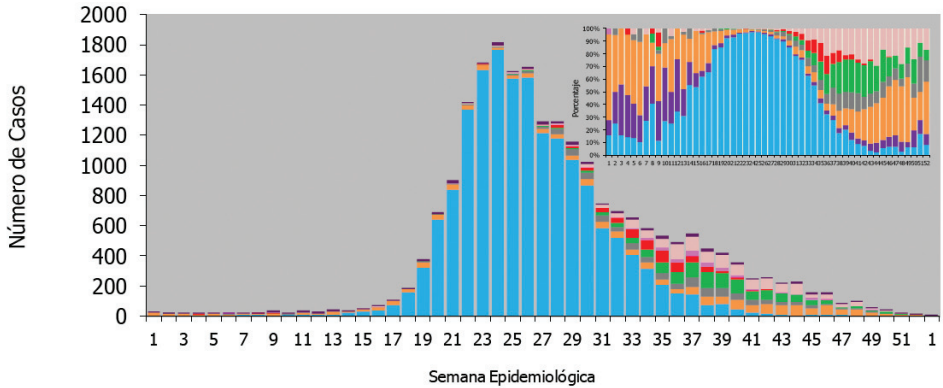
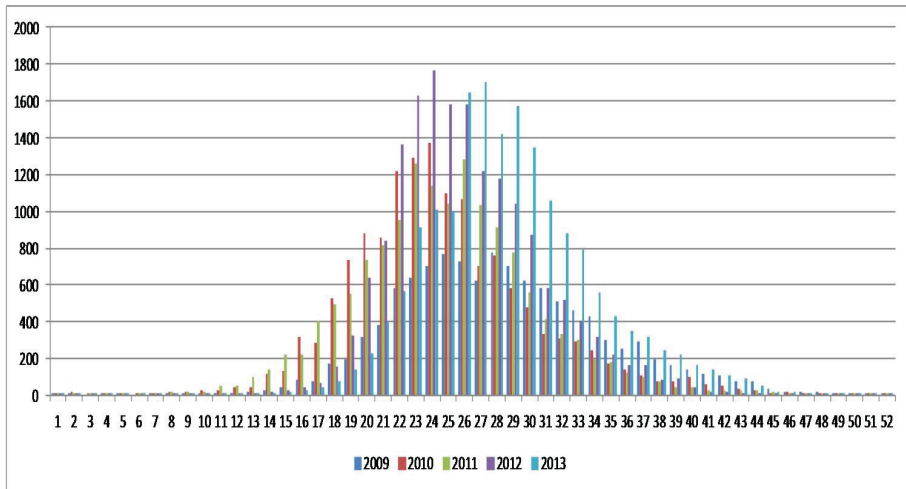


Figura 7. Distribución temporal de virus respiratorios por semana epidemiológica (n= 22.828) Argentina 2012.



Al realizar un análisis retrospectivo de casos de IRA por VSR del período 2009-2013, se puede concluir que la mayor cantidad de casos se concentran entre las SE 17 y 35, sin cambios significativos por año. Esto permite clasificar a este período como el de mayor riesgo (Figura 8).

Figura 8. Distribución temporal de casos de VSR por semana epidemiológica. Argentina 2009-2013.

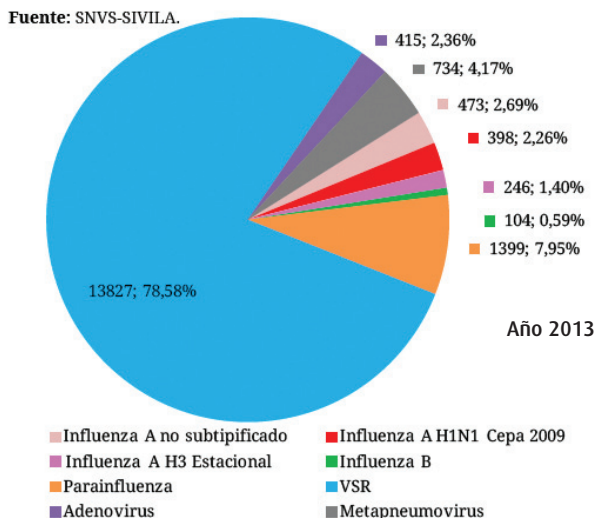


Fuente: SIVILA

En cuanto al análisis por grupo etario, los menores de dos años representan el grupo con mayor cantidad de casos de IRA con identificación viral.

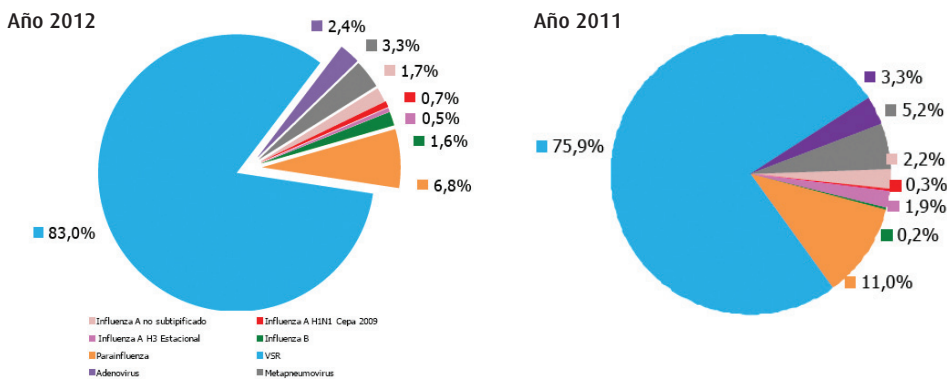
El análisis específico de esta población revela que hubo 17.596 casos positivos, predominando VSR con el 78,58%, seguido por el grupo de los virus Influenza con 6,94% durante el año 2013. Este predominio se observa también en los años previos (Figura 9 y 10).

Figura 9. Porcentaje de positivos (n=17.596), según tipo de virus, en menores de 2 años, sobre 42.608 muestras estudiadas. Argentina 2013.



Fuente: Boletín Integrado de Vigilancia N°202. Año 2014

Figura 10. Porcentaje de positivos, según tipo de virus, en menores de 2 años. Argentina 2011-2012.



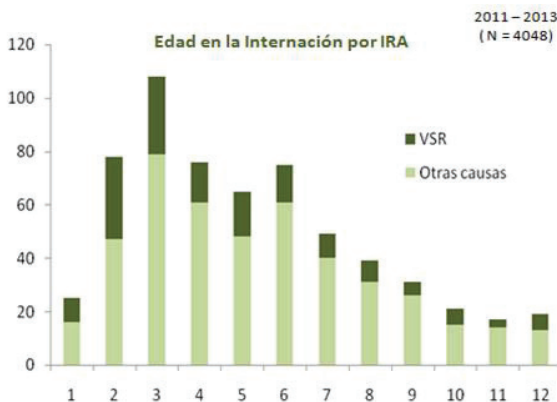
4.3. EXPERIENCIA ARGENTINA EN POBLACIONES DE RIESGO

En lo que respecta a las poblaciones de riesgo de Argentina, se desarrollaron diversos estudios en dos centros locales entre los años 1998 y 2004, con el objetivo de evaluar el impacto de la infección por distintos virus respiratorios, y particularmente por VSR en prematuros con y sin displasia broncopulmonar (DBP). Durante este período no se disponía aún de una estrategia de acceso a la profilaxis con palivizumab. Como resultados, puede concluirse que la prevalencia de internación por VSR fue superior en estos grupos no sólo respecto de la población pediátrica general de nuestro país, sino también de lo reportado por la literatura internacional para poblaciones de prematuros comparables (10 a 13,5%) (8,9). Las tasas de internación por VSR oscilaron entre 18 y 36 % en los distintos años estudiados (7,10,11). Alrededor de un tercio de los niños internados requirió asistencia respiratoria mecánica para el tratamiento de la IRA.

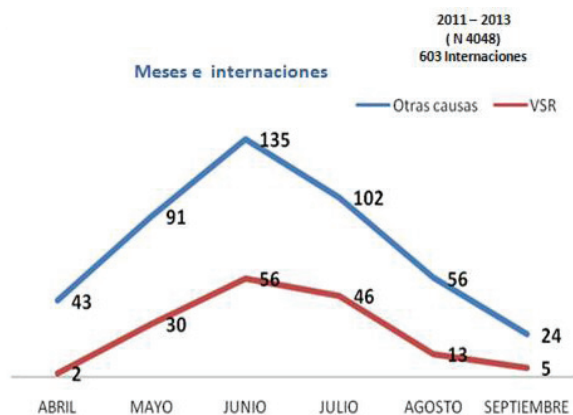
En cuanto a la población de niños menores de dos años de edad portadores de cardiopatías congénitas complejas, la tasa de internación en aquellos cardiopatas que presentaban inestabilidad hemodinámica fue de 21% en un estudio local realizado en el Hospital de Pediatría J. P. Garrahan de Buenos Aires, lo que también refleja un impacto considerable sobre estos niños (6).

La Dirección de Maternidad e Infancia del Ministerio de Salud de la Nación Argentina desarrolló a partir del año 2007 una estrategia piloto, multicéntrica, dirigida a la prevención de internaciones por infección respiratoria en lactantes prematuros. El objetivo de la misma fue favorecer el acceso a una droga de alto costo, como es el Palivizumab, en un marco inicial controlado que permitiera la evaluación de los resultados en términos de efectividad e impacto (12). Esta estrategia fue destinada a lactantes prematuros con muy bajo peso al nacer (MBPN) y con edad gestacional menor de 32 semanas, que fueran asistidos en los consultorios de seguimiento de recién nacidos de riesgo del sector público. A partir del año 2011 fue expandida a todas las provincias del país alcanzándose una cobertura de alrededor del 70 % de la población objetivo planteada inicialmente, habiendo recibido el anticuerpo, en la mayoría de los casos, durante los meses de mayo a agosto con vigilancia de la población hasta fin de septiembre. Con el desarrollo de esta estrategia, en los últimos tres años se evidenció una prevalencia de internación por IRA del 15,5% y de internación por VSR de 3,8% sobre un total de 4048 prematuros incluidos. Las figuras 11 y 12 resumen la edad de estos niños y los meses en que ocurrieron las internaciones.

Figura 11. Internaciones por IRA, por grupo etario, 2011-2013. Prematuros con MBPN y menos de 32 semanas de edad gestacional.



Fuente: Dirección Nacional de Maternidad e Infancia

Figura 12. Estacionalidad de las internaciones. Argentina 2011-2013.

Fuente: Dirección Nacional de Maternidad e Infancia

4.4. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PALIVIZUMAB

Palivizumab fue licenciado por la Administración de Drogas y Alimentos (Food and Drug Administration -FDA-) de los Estados Unidos de Norteamérica en el año 1998 y por la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency -EMA-) en el año 1999, para ser utilizado en la prevención de la IRAG causada por VSR en pacientes pediátricos con alto riesgo de desarrollar complicaciones. Esta aprobación estuvo basada en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que evidenció que la profilaxis con Palivizumab **redujo en un 55% las internaciones por IRAB por VSR** respecto del grupo placebo, en pacientes de alto riesgo (9). Se demostró, además, la disminución en los días de internación, en los requerimientos de oxígeno suplementario y de cuidados intensivos, impactando significativamente en la disminución de la morbilidad causada por esta patología (9). A partir de estos hallazgos, desde el año 1998, la Academia Americana de Pediatría emite recomendaciones para el uso de Palivizumab (13), sobre las cuales se han realizado varias revisiones basadas en la evidencia creciente, la última de ellas en el año 2009 (3).

En el contexto de estas revisiones, en el año 2003, se incorporó la recomendación de indicar profilaxis contra VSR en niños menores de dos años de edad portadores de cardiopatías congénitas con compromiso hemodinámico (14), basándose en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que evidenció una **disminución del 45% en las tasas de internación por IRAB por VSR**, así como un menor tiempo de internación en este grupo (15).

Palivizumab ha demostrado ser eficaz y bien tolerado al ser administrado en dosis de 15 mg/kg por vía intramuscular, en cada aplicación (9,15). Sin embargo, es fundamental sostener una adherencia óptima y mensual a la aplicación del producto en función de mantener anticuerpos plasmáticos anti-VSR en concentraciones adecuadas durante el período de circulación viral. La eficacia de la profilaxis depende de la adherencia estricta.

En la actualidad, se dispone de un anticuerpo monoclonal específico contra VSR (Palivizumab / Synagis®) aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.) para su uso en niños pertenecientes a los grupos de riesgo previamente enunciados.

4.5. COMPARACIÓN CON OTRAS INTERVENCIONES

Las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de las IRAB por VSR han demostrado ser subóptimas, utilizándose con éxito variable y basadas exclusivamente en medidas sintomáticas y de sostén (3).

Se han llevado a cabo numerosos estudios evaluando la efectividad de la terapia broncodilatadora y corticoidea en niños que padecen bronquilitis por VSR, con resultados disímiles.

La terapia antiviral contra VSR se centró en el uso de Ribavirina aerosolizada, que ha demostrado actividad *in vitro* contra VSR. Esta droga ha sido registrada en Argentina y aprobada inicialmente para IRAB en pacientes de alto riesgo, basado en estudios de eficacia que incluían un número limitado de pacientes. El uso de esta droga evidenció, como único beneficio, un aumento reducido, aunque estadísticamente significativo, en la saturación de oxígeno durante la infección aguda. Estudios posteriores han demostrado que su eficacia es controversial.

La terapia con gammaglobulina hiperinmune endovenosa contra VSR demostró reducción en la excreción viral en niños con IRA moderada por VSR, pero no redujo las tasas de hospitalización.

Debido a que no existe un tratamiento efectivo para la enfermedad por VSR, las estrategias de prevención deben ser optimizadas. Estas consisten en medidas educativas destinadas a la familia y personal de salud en contacto con pacientes de riesgo.

A tal fin, en los niños pertenecientes a grupos de riesgo deben priorizarse las siguientes medidas generales de prevención, en conjunto con la administración de Palivizumab:

- **Promover y sostener la lactancia materna:** los lactantes alimentados con lactancia materna tienen menor riesgo de enfermar y sufrir complicaciones por IRA por VSR, debido a las propiedades inmunológicas de la leche humana. En este contexto, se demostró que la protección que confiere la leche materna contra la IRAG por VSR, así como contra las secuelas a largo plazo (ej. sibilancias recurrentes), es particularmente mayor en las lactantes mujeres pertenecientes a grupos de riesgo, grupo de mayor vulnerabilidad (16).

Otras medidas generales incluyen:

- Realizar un adecuado lavado de manos
- Evitar la contaminación ambiental con humo (ej. humo de cigarrillo)
- Evitar el hacinamiento
- Realizar controles mensuales con pediatra de cabecera y concurrir a controles programados en consultorios de seguimiento de prematuros de alto riesgo o en centros de alta complejidad destinados al seguimiento de esta población.
- Vacunar en forma adecuada y oportuna a estos niños, con las vacunas de calendario y vacunas especiales que tengan indicación según patología de base
- Fomentar la vacunación adecuada y oportuna de embarazadas contra la tos convulsa y la gripe
- Fomentar la vacunación antigripal de convivientes de niños prematuros menores de 1.500 gramos al nacimiento, hasta los 6 meses de vida, en caso de madre no vacunada durante el embarazo o nacimiento previo a las 27 semanas de gestación (independientemente del estado de vacunación materno)
- Fomentar la vacunación contra la tos convulsa (triple bacteriana acelular -dTpa-), en convivientes de prematuros con peso al nacimiento menor de 1.500 gramos y madre no vacunada durante el embarazo, o nacimiento previo a las 27 semanas de gestación (independientemente del estado de vacunación materno)

- Promover el cumplimiento del Calendario Nacional de Vacunación en todos los convivientes y contactos cercanos (ej. cuidadores)
- Realizar la consulta temprana ante la presencia de síntomas compatibles con IRA

El **palivizumab** es una herramienta importante dentro de este abordaje integral para la prevención de enfermedades respiratorias en grupos de alto riesgo.

Es fundamental tener presente la importancia de implementar en forma adecuada *todas las medidas de prevención* enumeradas previamente, así como realizar un **adecuado seguimiento** clínico de prematuros y cardiopatas, en función de impactar en forma significativa e integral en la disminución del riesgo (12).

4.6. CRITERIOS ECONÓMICOS Y FINANCIEROS

Si bien la costo-efectividad de la utilización de palivizumab en la prevención de IRAG por VSR ha resultado controversial en varios estudios, diversos análisis de costo-efectividad realizados en diferentes países del mundo sugieren que la inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales contra VSR en pacientes prematuros extremos, con displasia broncopulmonar y portadores de cardiopatías con inestabilidad hemodinámica es intervención costo-efectiva comparado con la no intervención al ser administrado durante los meses de mayor circulación de VSR (17), porque **disminuye las tasas de hospitalización y complicaciones producidas por esta patología en niños pertenecientes a grupos de riesgo, así como los costos asociados a las mismas** (18-24).

Dos estudios realizados en nuestro medio en los que se estimó el costo-efectividad de la intervención mostraron también variabilidad en los resultados, atribuible a las diferencias en el impacto de la infección por VSR relacionadas con factores biológicos y sociales de los niños. Los costos de evitar una internación ascendieron a US\$ 15.358 en el primero y US\$ 13.198 en el segundo. El número necesario a tratar en el primer estudio fue de 7,9 y en el segundo, en el que se incluyeron variables de riesgo biológico y social, osciló entre 4,5 y 25, correspondiendo los menores valores de 6,6 y 4,5 a pacientes con y sin DBP, con mayor riesgo económico y social, respectivamente, y el mayor de los valores a niños sin DBP y sin esos riesgos (10,25).

El inicio o la continuación de la profilaxis mensual durante los meses **no incluidos en el período de mayor circulación viral de VSR, no ha demostrado ser una estrategia costo-efectiva** ni ofrecer ventajas adicionales a sus receptores.

Ningún estudio de costo-efectividad ha evaluado el impacto de esta estrategia en la disminución de las complicaciones a largo plazo relacionadas a la infección por VSR en este grupo de pacientes. Dentro de éstas se incluyen principalmente las sibilancias recurrentes y la hiperreactividad bronquial, causas frecuentes de consulta, morbilidad y reinternación en estos niños. La prevención de la infección respiratoria por VSR contribuiría a disminuir también estos episodios, favoreciendo el costo efectividad de esta estrategia.

5. PROPÓSITOS Y OBJETIVOS DE LA IMPLEMENTACIÓN DEL PALIVIZUMAB

Propósitos

- Fortalecer el abordaje integral y seguimiento de los niños prematuros de alto riesgo y portadores de cardiopatías congénitas.
- Disminuir la morbilidad secundaria a la enfermedad respiratoria aguda grave por VSR, a través de la administración de anticuerpos monoclonales específicos, en niños de alto riesgo, en quienes ha demostrado mayor eficacia y seguridad.

Objetivos

- Disminuir incidencia, internación y complicaciones inmediatas y mediatas (sibilancias recurrentes, hiperreactividad bronquial y disminución de la funcionalidad respiratoria) de la IRAG por VSR en niños de alto riesgo de Argentina.

Población objetivo

Se definió a los siguientes grupos de riesgo como población objetivo para la inmunización pasiva con *Palivizumab*:

- Prematuros menores de **32 semanas** de edad gestacional o con peso al nacimiento menor a **1.500 gramos**, hasta los **6 meses** de edad cronológica al inicio de la temporada de administración del anticuerpo.
- Prematuros con diagnóstico de displasia broncopulmonar y **requerimiento de oxígeno suplementario** hasta los **12 meses** de vida al inicio de la temporada de administración del anticuerpo.
- Niños menores de **12 meses** con cardiopatías congénitas que presenten inestabilidad hemodinámica significativa* al inicio de la temporada de administración del anticuerpo.

* Incluye las siguientes cardiopatías congénitas:

- 1) *Cardiopatías con shunt de izquierda a derecha con insuficiencia cardíaca, recibiendo medicina cardiológica y en espera de turno quirúrgico:*
 - Comunicación interventricular (CIV) grande, Canal aurículo-ventricular (AV), Tronco arterioso, Anomalia total del retorno venoso (ATRV) pulmonar, Doble salida de ventrículo derecho (DSVD) con hiperflujo
- 2) *Cardiopatías cianóticas que requieran cirugía o inter-estadios:*
 - Ventrículo único en todas sus estadios y variantes, Hipoplasia de corazón izquierdo, Atresia tricuspídea, Atresia pulmonar con septum intacto
 - Fallot con anastomosis sistémico pulmonar
- 3) *Cardiopatías operadas con defecto residual y repercusión hemodinámica*

Meta

Administrar el anticuerpo al **100%** de la población objetivo en forma mensual, durante los meses conocidos como de mayor circulación viral.

Acciones

La autoridad nacional en salud de Argentina administrará anticuerpos monoclonales contra VSR a la población de niños definidos como **grupos de riesgo** y que se encuentren **ambulatorios**, durante los meses correspondientes al período de mayor circulación viral.

El cronograma de administración se compone de **4 dosis** de anticuerpos que deberán ser aplicados **una vez por mes** con el siguiente esquema:

- 1° **dosis** de Palivizumab: lo más tempranamente posible a partir de la última semana de **abril**.
- 2° **dosis** de Palivizumab: al mes de la 1° dosis (mes de **junio**).
- 3° **dosis** de Palivizumab: al mes de la 2° dosis (mes de **julio**).
- 4° **dosis** de Palivizumab: al mes de la 3° dosis (mes de **agosto**).

Estas recomendaciones son dinámicas, serán monitoreadas en forma permanente y se ajustan en función de la situación epidemiológica nacional.

Consideraciones especiales

• Prematuros

Los niños prematuros deben recibir los anticuerpos en caso de cumplir criterios de inclusión según **edad cronológica**, si tienen el **alta hospitalaria**, durante los meses correspondientes al período de mayor circulación de VSR.

Los niños pertenecientes a grupos de riesgo, que nazcan durante estos meses deberán recibir la primera dosis de palivizumab durante la semana previa al alta. Posteriormente recibirán las dosis correspondientes durante los meses de circulación de VSR, y según el mes de nacimiento se le administrarán de una a cuatro dosis.

Los niños prematuros que ingresen por edad gestacional, peso y grupo etario al cronograma de aplicación de palivizumab, deberán cumplir con **todas las dosis correspondientes** a la temporada de circulación viral, independientemente de la edad que presenten al finalizar la misma.

En los niños pertenecientes a este grupo que se encuentren internados durante el período de circulación viral, deberán extremarse las medidas necesarias para evitar el contacto con pacientes, personal de salud o familiares que pudieran estar infectados por el virus. **No se indicará inmunización pasiva.**

• Cardiopatías congénitas

Los niños portadores de cardiopatías congénitas que resuelvan la situación clínica de inestabilidad hemodinámica durante la temporada de circulación viral, interrumpirán el cronograma al alcanzar estabilizarse.

• En ambos casos (prematuros y cardiopatas)

En caso de pertenecer a grupos de riesgo con indicación de palivizumab, y de programarse el alta de estos niños durante los meses correspondientes a la circulación de VSR, debe aplicarse la primera dosis de Paivizumab **durante la semana previa al egreso hospitalario** y continuar el esquema de profilaxis en forma ambulatoria durante el período de circulación viral.

Palivizumab puede ser administrado en forma simultánea con cualquiera de las vacunas correspondientes por edad, e incluidas en el Calendario Nacional.

POBLACIÓN	ACCIONES
<p>Niños pertenecientes a grupos de riesgo y que se encuentren ambulatorios al inicio de la temporada de circulación de VSR.</p> <p>Se aplicará en el sector público, bajo registro nominal y en función de la planificación.</p>	<p>Administrar 1 a 4 dosis de 15mg/kg en forma mensual.</p> <p>Vía de administración: intramuscular.</p> <p>Cronograma de administración:</p> <p>1° dosis de Palivizumab: a partir de la última semana de abril, lo más precozmente posible.</p> <p>2° dosis de Palivizumab: al mes de la 1° dosis (mes de junio).</p> <p>3° dosis de Palivizumab: al mes de la 2° dosis (mes de julio).</p> <p>4° dosis de Palivizumab: al mes de la 3° dosis (mes de agosto).</p> <p>Vida media de los anticuerpos: aproximadamente 18-20 días.</p>

Cada jurisdicción generará las acciones que considere acorde y óptimas para favorecer el acceso de la población objetivo al inmunobiológico en forma oportuna (ej: un día en forma semanal, una semana por mes), evitando oportunidades perdidas de administración y minimizando la pérdida del producto.

La administración de Palivizumab se realizará *únicamente* **presentando la indicación médica que incluya peso actualizado del prematuro o cardiópata.**

Este contacto con el sistema de salud deberá considerarse una oportunidad para captar e incorporar a todo niño perteneciente a grupos de riesgo dentro del abordaje integral y seguimiento oportuno de prematuros y cardiópatas, en caso de no recibirlo previamente.

6. MODALIDAD DE IMPLEMENTACIÓN

Para lograr los objetivos, las provincias, sus departamentos y municipios identificarán, adecuarán las estrategias y actividades propuestas desde el nivel local.

- **Concertación de alianzas estratégicas (Referentes locales de la Dirección Nacional de Maternidad e Infancia, Referentes locales del Programa de Cardiopatías Congénitas, Dirección de hospitales, Responsables de la atención primaria de la salud, Especialidades médicas involucradas: cardiólogos infantiles, neumonólogos infantiles, neonatólogos, personal de los vacunatorios o cualquier integrante del sistema de salud que preste cuidado integral y seguimiento de prematuros de alto riesgo y cardiópatas) a nivel nacional,** provincial, departamental, municipal y local, de apoyo en todo el proceso de organización, planificación, ejecución y evaluación de la implementación.
- **Identificación y captación temprana** de la población objetivo a nivel de las maternidades, médicos especialistas y centros de referencia que asistan a niños pertenecientes a los grupos de riesgo.
- Se generarán **acciones intensivas** no sólo para la captación inicial de la población objetivo, sino también para el seguimiento de la misma, generando **búsquedas activas** que aseguren la administración mensual del inmunobiológico durante la temporada de circulación viral a todo niño perteneciente a grupos de riesgo, con el objetivo de lograr una prevención óptima y adecuada.
- **Planificación y programación de la implementación de la administración de palivizumab,** con la elaboración de un plan estratégico en el que se defina población objeto y se planifique, en función de esto, las necesidades de insumos.
- **Promoción de la estrategia** en el marco de la articulación, movilización social y estrategias de comunicación.
- **Monitoreo** de la estrategia mediante el registro nominal de los niños ingresados a la misma y constancia de aplicación en un carnet específico destinado a tal fin, que deberá adjuntarse al carnet de vacunación (Figura 13).

Figura 13. Constancia de aplicación de palivizumab en prematuros y cardiópatas

ADJUNTAR al Carnet de Vacunación

PREMATUROS Y CARDIÓPATAS 

CRONOGRAMA DE APLICACIÓN DE PALIVIZUMAB

Mes de aplicación	Fecha de aplicación	Lote	Firma y sello
Mayo			
Junio			
Julio			
Agosto			

VACUNA SEXTUPLE ACELULAR (Prematuros <37 semanas y <1500 gramos)

Séxtuple acelular	Fecha de aplicación	Lote	Firma y sello
1ª dosis (2 meses)			
2ª dosis (4 meses)			
3ª dosis (6 meses)			

Conviviente de prematuros < 1.500 gramos

Conviviente	Vacuna antigripal y triple bacteriana acelular (dTpa)		
	Fecha de aplicación	Lote	Firma y sello
Padre	antigripal		
	dTpa		
Madre	antigripal		
	dTpa		
Otros convivientes			

Si tu bebé es prematuro: CUIDALO.
Llévalo a sus controles de salud en los Consultorios de Seguimiento.

Dirección Nacional de
Maternidad e Infancia

- **Supervisión y evaluación**, como mecanismo de control de la gestión de todo el proceso de planificación y ejecución. Seguimiento de los pacientes que reciben el anticuerpo, con el fin de evaluar el impacto de la estrategia.

RECOMENDACIONES TÉCNICAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE PALIVIZUMAB

DISPONIBILIDAD DE ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA EL VIRUS SINCIAL RESPIRATORIO EN ARGENTINA

En la actualidad, Palivizumab se encuentra licenciado y disponible para su uso en Argentina (Synagis®). El mismo, es un anticuerpo monoclonal específico contra el VSR con formulación liofilizada para su administración por vía intramuscular.

Este producto se encuentra disponible en el mundo, habiendo demostrado seguridad y eficacia en la prevención de IRAG por VSR en pacientes con factores de riesgo.

El Ministerio de Salud de la Nación ha decidido incorporar el Palivizumab a la “Estrategia Integral de Prevención de Infecciones Respiratorias en prematuros de alto riesgo” y en niños portadores de cardiopatías con inestabilidad hemodinámica significativa, según las recomendaciones consensuadas con las Sociedades Científicas, UNICEF y líderes de opinión de la República Argentina. Las mismas incluyeron:

- Promover y fortalecer el abordaje integral, control y seguimiento oportuno de prematuros de alto riesgo y cardiopatas y, en contexto de esta estrategia, fomentar la prevención de infecciones respiratorias agudas, importante causa de morbimortalidad.
- Incentivar la lactancia materna y promover la vacunación acorde y oportuna de los grupos de riesgo y sus convivientes.
- Implementar la estrategia de prevención de IRAG por VSR mediante la administración de Palivizumab en prematuros de alto riesgo, displásicos con requerimiento de oxígeno suplementario y cardiopatas, con el objetivo de disminuir la incidencia y complicaciones de esta patología, en niños de Argentina.
- Generar compromiso y trabajo multidisciplinario para el seguimiento oportuno de estos niños.

a. Composición y características del producto

Anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado dirigido a un epítipo en el sitio antigénico A de la proteína de fusión del VSR. Se compone por secuencias de aminoácidos humanos en un 95% y murinos en un 5%.

La solución reconstituida de Palivizumab contiene:

- Palivizumab 100 mg.
- Histidina: 8,7 mg
- Glicina: 0,3 mg
- Manitol: 67,5 mg

Diluyente: agua destilada estéril para inyección

RECORDAR

Frasco ampolla de 100 mg: **diluir en 1 mL de agua destilada**
Las ampollas de agua destilada que se proveerán como diluyente serán de **5 mL**

Vida media: aproximadamente 18-20 días.

b. Forma farmacéutica y conservación

Producto liofilizado estéril para su reconstitución y administración por vía intramuscular, en la región anterolateral del muslo.

Debe conservarse a entre 2 y 8 °C. No exponer a temperaturas menores a 2 °C a la formulación liofilizada, ni a la solución (una vez reconstituida).

c. Reconstitución

Palivizumab se suministra como un producto liofilizado que debe reconstituirse con agua estéril para su aplicación intramuscular. No debe mezclarse con ningún otro diluyente que no sea agua estéril para inyección.

Instrucciones para reconstituir y administrar el Palivizumab:

- Retirar la lengüeta de la tapa del frasco ampolla
- Limpiar el tapón de goma con alcohol al 70%
- Agregar lentamente **1 mililitro** de agua destilada estéril para inyección en el frasco ampolla de **100 mg**.

RECORDAR

Frasco ampolla de 100 mg: **diluir en 1 mL de agua destilada**
Las ampollas de agua destilada que se proveerán como diluyente serán de **5 mL**

- Inclinar ligeramente el frasco y girarlo suavemente para evitar la formación de espuma, **durante 30 segundos**
- **No sacudir ni agitar enérgicamente**
- Dejar reposar a temperatura ambiente por un **mínimo de 20 minutos**, evitando así la formación de espuma
- El aspecto de la solución reconstituida debe ser claro o levemente opalescente
- La administración del producto reconstituido debe realizarse lo antes posible después de su extracción del frasco ampolla
- Una vez reconstituido, no administrar si se observan partículas suspendidas o si la solución está de-colorada
- Descartar todo sobrante del producto reconstituido que no sea utilizado dentro de las 6 hs posteriores

Palivizumab, no contiene conservantes, por este motivo debe administrarse **dentro de las 6 hs** posteriores a su reconstitución

Es fundamental optimizar el uso de este recurso planificando en forma eficiente la captación de prematuros y cardiópatas que recibirán el insumo durante la jornada.

d. Dosis y vía de administración

Dosis: 15 mg/kg de peso corporal por dosis, en un máximo de **4 dosis: una dosis por mes** durante los 4 meses correspondientes a la mayor circulación viral (mayo-agosto).

Cálculo de dosis (en mililitros):

CÁLCULO DE LA DOSIS MENSUAL DE PALIVIZUMAB A APLICAR, EN MILILITROS (FRASCO AMPOLLA DE 100 mg):

$$\frac{15 \text{ mg} \times \text{peso del niño (kg)}}{100 \text{ mg/mL}}$$

Los volúmenes que **superen 1 mL** deben inyectarse en **dosis divididas**.

Vía: se administra únicamente por **vía intramuscular**. Preferentemente en la región anterolateral del muslo.

Formulación: Frasco ampolla de 100 mg.

RECORDAR

Frasco ampolla de 100 mg: **diluir en 1 mL de agua destilada**
Las ampollas de agua destilada que se proveerán como diluyente serán de **5 mL**

e. Eficacia y seguridad

La seguridad y eficacia de este producto fueron establecidas en lactantes de alto riesgo (displasia broncopulmonar, prematuridad y niños con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa), al ser administrado en dosis de 15 mg/kg, mensualmente.

f. Efectos adversos

Las reacciones adversas informadas en los estudios pediátricos realizados en lactantes prematuros con o sin displasia broncopulmonar fueron similares en los grupos con palivizumab y con placebo.

La mayoría de las reacciones adversas fueron transitorias, y leves a moderadas. A continuación se describen los efectos adversos evidenciados en estudios realizados en prematuros, displásicos y niños con cardiopatías congénitas, según frecuencia.

Efectos adversos frecuentes (>1/100 a >1/10)

- eritema en el sitio de inyección
- fiebre
- irritabilidad

Efectos adversos infrecuentes (> 1/1000 a <1/100)

- Respiratorio: rinitis, infección de vías aéreas superiores, tos, sibilancias
- Piel y partes blandas: exantema inespecífico, dolor en el sitio de inyección
- Gastrointestinal: diarrea, vómitos, constipación
- Otros: astenia, somnolencia

g. Contraindicaciones

Palivizumab está contraindicado ante:

- hipersensibilidad conocida al producto o a alguno de sus excipientes
- hipersensibilidad conocida a otros anticuerpos monoclonales humanos

h. Advertencias y Precauciones

Después de la administración de Palivizumab se han informado reacciones alérgicas, incluyendo casos aislados de shock anafiláctico, así como también reacciones de hipersensibilidad aguda grave con la primera administración o con dosis subsiguientes. En estos casos se sugiere discontinuar permanentemente la aplicación del producto.

Precauciones

- Pacientes con plaquetopenia o trastornos de la coagulación, debido a la vía administración intramuscular.

i. Uso simultáneo con otras vacunas o fármacos

No se evidenció interferencia en la respuesta a las vacunas ante la administración simultánea o diferida. Puede coadministrarse con vacunas del calendario nacional.

Aunque no se han realizado estudios sobre interacciones farmacológicas, hasta la fecha no se han descripto interacciones.

En un estudio de Fase III que evaluó seguridad y eficacia de Palivizumab como profilaxis contra la IRAG por VSR en niños de alto riesgo (9), la proporción de pacientes en ambas ramas (Palivizumab vs placebo) que recibieron simultáneamente las vacunas de la infancia, tratamientos broncodilatadores o corticoterapia fueron similares, no observándose aumento de las reacciones adversas en los pacientes que recibían dichos agentes, en ninguno de los dos grupos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Estadísticas Vitales. Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS), Argentina 2012. Disponible en: <http://www.deis.gov.ar/>. Consultado el 22/01/2014.
2. American Academy of Pediatrics. Respiratory Syncytial Virus. Red book 2012. 29° Edición, Elk Grove. Pag: 609-618.
3. Committee on Infectious Diseases. From the American Academy of Pediatrics: Policy statements--Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2009;124(6):1694-701.
4. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpfen JLL, Bonat L; Dutch RSV Neonatal Network. Respiratory Syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med* 2013; 368: 1791-9.
5. García CG, Bhore R, Soriano Fallas A, Trost M, Chason R, Ramilo O, Mejías A. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non- RSV bronchiolitis. *Pediatrics* 2010;126:e1453-60.
6. Andres S, Bauer S, Rodríguez S, Novali L, Micheli D, Fariña D. Hospitalization due to respiratory syncytial virus infection in patients under 2 years of age with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr (Rio J)* 2012;88(3):246-5.
7. Klein MI, Coviello S, Bauer G, Benitez A, Serra ME, Schiatti MP, Delgado MF, Melendi GA, Novalli L, Pena HG, Karon RA, Kleeberger SR, Polack FP. The Impact of Infection with Human Metapneumovirus and Other Respiratory Viruses in Young Infants and Children at High Risk for Severe Pulmonary Disease. *J Infect Dis.* 2006;193(11):1544-51.
8. Groothuis J, Gutiérrez K, Louer B. Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1988;82:199-20
9. 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
10. Fariña D, Rodríguez SP, Bauer G, Novali L, Bouzas L, González H, Gilli C, Laffaire E. Respiratory syncytial virus prophylaxis: cost-effective analysis in Argentina. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(4):287-91.
11. Bauer G, Dussel V, Fariña D, Rodriguez S. Infección por virus sincicial respiratorio en poblaciones vulnerables: riesgo biológico vs riesgo social. *Arch Argent Pediatr* 2005;103:198-204.
12. Bauer, Gabriela, Bossi Lucrecia, Santoalla, Marisa y col. Impacto de un programa de prevención de infecciones respiratorias en lactantes prematuros de alto riesgo: estudio prospectivo y multicéntrico. *Arch Argent Pediatr.* 2009;107(2):111-8.
13. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. *Pediatrics* 1998;102(5):1211-6.
14. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn Infections. Revised Indications for the Use of Palivizumab and Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Intravenous for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus. *Pediatrics* 2003;112:1442-6.
15. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, Connor EM, Sondheimer HM ; 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(4):532-40.

16. Klein MI, Bergel E, Gibbons L, Coviello S, Bauer G, Benitez A, Serra ME, Delgado MF, Melendi GA, Rodríguez S, Kleeberger SR, Polack FP. Differential gender response to respiratory infections and to the protective effect of breast milk in preterm infants. *Pediatrics* 2008;121(6):e1510-6.
17. Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technol Assess* 2011;15(5): ii-iv,1-124.
18. Weiner LB, Masaquel AS, Polak MJ, Mahadevia PJ. Cost effectiveness analysis of palivizumab among pre-term infant populations covered by Medicaid in the United States. *J Med Econ.* 2012;15(5):997-1018.
19. Resch B, Sommer C, Nuijten MJ, Seidinger S, Walter E, Schoellbauer V, Mueller WD. Cost- effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus infection in high-risk children, based on long-term epidemiologic data from Austria. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(1):e1-8.
20. Neovius K, Buesch K, Sandström K, Neovius M. Cost-effectiveness analysis of palivizumab as respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants in Sweden. *Acta Paediatr.* 2011; 100(10):1306-14.
21. Salinas-Escudero G, Martínez-Valverde S, Reyes-López A, Garduño-Espinosa J, Muñoz-Hernández O, Granados-García V, Rely K. Cost-effectiveness analysis of the use of palivizumab in the prophylaxis of preterm patients in Mexico. *Salud Pública Mex.* 2012;54(1):47-59.
22. Bentley A, Filipovic I, Gooch K, Büsch K. A cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants in the United Kingdom. *Health Econ Rev.* 2013;3(1):18-30.
23. Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A. Immunoprophylaxis against syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: asystematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2008;12(36):iii, ix-x, 1-86.
24. Morris SK, Dzolganovski B, Beyene J, Sung L. A meta-analysis of the effect of antibody therapy for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection. *BMC Infectious Diseases* 2009; 9:106-14.
25. Rodríguez SP, Fariña D, Bauer G. Respiratory syncytial virus prophylaxis in a high-risk population in Argentina: a cost-effectiveness analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(7):660-1.

