

Profilaxis frente al virus respiratorio sincitial en el periodo 2011-2012 en el servicio de neumología pediátrica de tres hospitales terciarios españoles

G. García Hernández¹, C. Luna Paredes¹, M.M. Bosque García², G. Roca Gardeñas², R. Martín Pérez³, P. Caro Aguilera³

¹Sección de Neumología y Alergia Pediátricas. Hospital Universitario «12 de Octubre». Madrid. ²Servicio de Neumología Pediátrica. Hospital «Parc Taulí». Sabadell (Barcelona). ³Servicio de Neumología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil «Carlos Haya». Málaga

Resumen

Introducción: Los niños con neumopatías crónicas presentan más morbilidad que los pretérmino si se sobreinfectan por el virus respiratorio sincitial (VRS) y, en algunas ocasiones, podrían beneficiarse de la profilaxis, incluso más que los niños con cardiopatías. El objetivo de este estudio era describir las características y la tasa de hospitalización por VRS en pacientes pediátricos con neumopatía crónica que habían recibido profilaxis con palivizumab (PVZ).

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes con neumopatía de base que habían recibido profilaxis con PVZ en el periodo 2011-2012.

Resultados: De los 74 pacientes incluidos, el 55% eran niños. La edad media al inicio de la profilaxis en esta estación fue de $15,7 \pm 13,8$ meses. El 69% (51/74) recibieron profilaxis completa y el 31% (23/74) incompleta. Ningún paciente interrumpió la profilaxis por presentar reacciones adversas. La media de dosis administradas fue de $4,7 \pm 0,8$. El 27% (20/74) presentó, como mínimo, una reagudización respiratoria aguda y el 6,7% (5/74) un segundo episodio. En 2 pacientes el agente infeccioso responsable fue el VRS, y en 18 otros agentes. Los 2 pacientes con infección por el VRS requirieron ingreso hospitalario, y el 45,5% (8/18) de los pacientes del grupo afectado por otros agentes. La tasa global de hospitalización por infección por el VRS en la muestra de estudio fue del 2,7%.

Conclusiones: La tasa de hospitalización en nuestro estudio fue similar a la obtenida en otros realizados en pacientes con otras patologías de base a los que se les había administrado profilaxis con PVZ, lo que puede sugerir un efecto beneficioso en pacientes con neumopatías de base.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Virus respiratorio sincitial, palivizumab, hospitalización, neumopatías

Abstract

Title: Prophylaxis against respiratory syncytial virus in the 2011-2012 season in the Paediatric Neumology departments of three Spanish tertiary hospitals

Purpose: Children with chronic lung disease have more morbidity than preterm children with respiratory syncytial virus (RSV) overinfection and even compared to heart disease, and could benefit from this prophylaxis. The aim of this study is to describe the clinical and epidemiological characteristics and the RSV hospitalization rate in pediatric patients with chronic lung disease who received prophylaxis with palivizumab (PVZ) in the 2011-2012 RSV outbreak.

Patients and methods: Retrospective study was designed and patients with chronic lung disease who have received prophylaxis with PVZ in the previous RSV season were included.

Results: Of 74 patients included, 55% were males. Mean age at the beginning of prophylaxis in the season 2011-2012 was 15.7 ± 13.8 months. Sixty-nine percent (51/74) of them received complete prophylaxis with PVZ and 31% (23/74) received incomplete prophylaxis. None of the patients withdrew prophylaxis due to an adverse reaction. Mean administered doses were 4.7 ± 0.8 . From all, 27% (20/74) suffered at least one respiratory relapse, with or without hospitalization, and 6.7% (5/74) a second relapse. In only 2/20 of those with any relapse the responsible infectious agent was RSV. Both patients (100%) with RSV infection required hospitalization, while 45.5% (8/18) of the patients in the other group. Hospitalization rate due to RSV infection for our study sample was 2.7.

Conclusions: Hospitalization rate obtained in our study was within the range found in previous reports in patients with other chronic conditions who have received prophylaxis with PVZ which may suggest a health benefit in patients with chronic lung diseases.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Respiratory syncytial virus, palivizumab, hospitalization rate, chronic lung diseases

Fecha de recepción: 27/03/13. Fecha de aceptación: 18/04/13.

Correspondencia: G. García Hernández. Sección de Neumología y Alergia Pediátricas. Hospital Universitario «12 de Octubre». Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. Correo electrónico: ggarcia.hdoc@salud.madrid.org

Introducción

El virus respiratorio sincitial (VRS) es una de las causas más frecuentes de infección de las vías respiratorias inferiores en lactantes y niños pequeños¹. La mayoría presentan la primera infección por VRS antes de los 2 años de edad, y el 0,5-2% requiere hospitalización por dificultad respiratoria y/o necesidad de oxigenoterapia. Otros motivos habituales de hospitalización por VRS, aunque los casos no requieren oxigenoterapia, son la deshidratación o la mala tolerancia a los líquidos. La morbimortalidad por dicha infección es mayor en los niños con alguna patología de base, como nacimiento prematuro, displasia broncopulmonar (DBP), cardiopatías congénitas con repercusión hemodinámica y neumopatías crónicas².

El palivizumab (PVZ) es un anticuerpo IgG monoclonal desarrollado mediante biotecnología recombinante. Actúa inhibiendo de forma específica el epitopo del sitio antigénico A de la glucoproteína F presente en la superficie del virus, evitando así que el virus se una a la célula huésped y promueva la fusión de las células infectadas. De este modo, se evita la formación del sincitio celular que caracteriza a esta infección³.

Algunos ensayos clínicos, controlados con placebo, han demostrado que la inmunoprofilaxis con PVZ disminuye de forma significativa la tasa de hospitalización por infección por el VRS en niños con las patologías de base anteriormente citadas⁴. En el caso de niños con cardiopatía congénita, el tratamiento con PVZ durante 5 meses supuso una reducción del 45% en las hospitalizaciones por VRS, una reducción relativa del 56% en el total de días de hospitalización por VRS por cada 100 niños, y una reducción del 73% en el total de días de hospitalización por VRS con un aumento de oxígeno suplementario por cada 100 niños. En el caso de niños prematuros (<35 semanas) o con DBP, el tratamiento con PVZ redujo en un 55% la hospitalización por VRS (un 10,6% con placebo frente a un 4,8% con PVZ)^{5,6}. En estudios epidemiológicos y de cohortes se ha observado que los pacientes con enfermedades subyacentes, como anomalías cromosómicas (especialmente la trisomía 21), enfermedades neuromusculares e inmunodeficiencias, también presentaban reducción de la tasa de hospitalización⁷⁻⁹. En el estudio prospectivo y observacional CARESS (Canadian RSV Evaluation Study for Synagis®) se examinó el uso de PVZ, el cumplimiento y los ingresos en niños con una patología de base persistente. La tasa global de hospitalización por VRS en este grupo fue del 1,38%¹⁰, similar a la de estudios previos¹¹⁻¹⁵.

En el reciente estudio FIVE¹⁶, prospectivo, observacional, multicéntrico y de ámbito nacional, se determinó el porcentaje de ingresos por infección por el VRS en niños con una enfermedad subyacente, y se compararon las características clínicas y el pronóstico sobre el total de niños menores de 5 años hospitalizados. Un total de 1.753 niños con infección por el VRS fueron hospitalizados en el periodo de estudio. De ellos, 264 presentaron enfermedades subyacentes. Se determinó que la presencia de patologías de base supone, además de una mayor tasa de hospitalización por VRS, un factor de riesgo para requerir ingre-

sos hospitalarios más largos, desarrollar infecciones por el VRS más graves y un mayor número de ingresos en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCI-P). Sin embargo, supone un factor de riesgo independiente en cuanto a la mortalidad^{17,18}.

En función de todos estos conocimientos, se han desarrollado indicaciones específicas para la profilaxis de la infección aguda por el VRS con PVZ, entre las que se incluyen las neumopatías crónicas¹⁹⁻²³. Sin embargo, las infecciones respiratorias graves por el VRS son una importante causa de morbimortalidad para la población pediátrica, y el uso de PVZ como profilaxis es valorable en otros pacientes pediátricos con otras neumopatías de base.

El objetivo de este estudio era describir la tasa de hospitalización debida a una infección por el VRS positiva en pacientes con neumopatías de base que habían recibido profilaxis con PVZ durante la temporada 2011-2012, atendidos en el servicio de neumología pediátrica de tres hospitales terciarios españoles, así como la utilización del medicamento y sus posibles efectos beneficiosos en la práctica clínica habitual.

Pacientes y métodos

El diseño del estudio es observacional, retrospectivo y multicéntrico. Para la identificación de pacientes, se realizó una revisión sistemática de todas las historias clínicas de los pacientes controlados durante la temporada 2011-2012 en el servicio de neumología pediátrica de tres hospitales terciarios españoles, y se estableció como criterio de inclusión en el estudio haber recibido profilaxis con PVZ (15 mg/kg/mes por vía i.m.) durante dicha temporada por indicación médica.

Los niños con una enfermedad neumológica excluidos según criterio clínico de la profilaxis frente al VRS no fueron incluidos en el estudio.

Los datos de los pacientes fueron incluidos en el registro según la Ley Orgánica 15/1999, de protección de datos, y tratados sin identificación posible, por lo que no se requirió comité ético.

Los datos recogidos de los pacientes fueron los siguientes: fecha de nacimiento, sexo, antecedentes de prematuridad y edad gestacional, tipo de neumopatía de base, fecha y número de dosis de PVZ administradas, motivo de inmunoprofilaxis incompleta, reagudizaciones respiratorias e ingresos hospitalarios por bronquitis/bronquiolitis por VRS.

En caso de haber presentado una infección respiratoria aguda sugestiva de VRS y haberse realizado un aspirado nasofaríngeo para la determinación de VRS, se incluyó el resultado obtenido. En los pacientes en que constaba un ingreso hospitalario se recogieron los siguientes datos clínicos: agente infeccioso (VRS positivo/negativo), días de estancia media hospitalaria, necesidad de ingreso en la UCI-P y necesidad de ventilación mecánica.

Análisis estadístico

Los datos se presentan como frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, y como media \pm desviación estándar y/o

rango para las variables cuantitativas. La relación entre dos o más variables categóricas se analizó mediante el test de la χ^2 o mediante el test exacto de Fisher. La comparación de variables continuas (o categóricas ordinales) entre dos grupos se realizó mediante el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. La comparación de variables continuas (o categóricas ordinales) entre más de dos grupos se realizó mediante el test no paramétrico de Kruskal-Wallis. Se fijó el nivel de significación en un valor de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS versión 17.0 (SPSS, Chicago, Estados Unidos).

Resultados

En el estudio se incluyeron 74 pacientes que habían recibido profilaxis con PVZ, de los que 41 (55%) eran niños y 33 (45%) niñas. Respecto a la edad de gestación, el 24,3% eran niños prematuros menores de 29 semanas de gestación (SG), un 2,7% tenían entre 29 y 32 SG, y el 73% eran mayores de 32 SG.

Todos los niños incluidos presentaban, al menos, una neumatía de base, tal como se recoge en la tabla 1. El 25,7% (19/74) presentaba malformaciones traqueobronquiales y pulmonares congénitas, el 24,3% (18/74) fibrosis quística (FQ) u otras enfermedades con alteración del aclaramiento mucociliar, el 16,2% (12/74) enfermedades neuromusculares (ENM), el 14,9% (11/74) DBP, el 10,8% (8/74) alguna enfermedad sistémica, el 5,4% (4/74) asma o sibilancias recurrentes, y el 2,7% (2/74) una enfermedad pulmonar grave (una bronquiolitis obliterante postinfección por adenovirus y VRS, y una neumatía secundaria a reflujo gastroesofágico con oxigenoterapia nocturna). En la tabla 2 se desglosa, de forma más concreta, las neumatías de base detectadas en los pacientes.

Respecto al momento de administración de la profilaxis, la edad media de inicio durante el periodo 2011-2012 fue de $15,7 \pm 13,8$ meses, aunque algunos de los pacientes habían recibido profilaxis en los años precedentes (tabla 3).

De igual modo, en el 69% de los pacientes (51/74) se logró una profilaxis completa con 5 o más dosis de PVZ, aunque la media total de dosis recibidas por todos los pacientes de la muestra fue de $4,7 \pm 0,8$. Ningún paciente de la muestra del estudio interrumpió la profilaxis por efectos adversos y, en la mayoría de los casos en que no se logró una profilaxis completa se debió a una pérdida del seguimiento de los pacientes (43%).

Independientemente de si la profilaxis fue completa o no, el 27% (20/74) de los pacientes desarrolló un cuadro de reagudización respiratoria posterior a ésta (un 26,7% catarro de las vías altas y un 60% infecciones del tracto respiratorio inferior), y el 6,7% (5/74) presentó un segundo cuadro asociado a una rehospitalización en la unidad. El diagnóstico final en estos pacientes fue de neumonía (33,3%), infección respiratoria descendente (33,3%) y catarro de vías altas (33,3%). Se desconocía este dato en 2 pacientes.

De los 20 pacientes que presentaron una reagudización respiratoria, en 2 (2,7%) el agente infeccioso responsable fue el VRS, y ambos tuvieron que ser hospitalizados (100%), frente a

TABLA 1

Clasificación de las patologías de base

Neumatía	n	%
Malformaciones traqueobronquiales y pulmonares congénitas	19	25,7
Fibrosis quística y otras enfermedades con alteración del aclaramiento mucociliar	18	24,3
Enfermedades neuromusculares	12	16,2
Displasia broncopulmonar	11	14,9
Enfermedad sistémica	8	10,8
Asma/sibilancias recurrentes	4	5,4
Enfermedad pulmonar grave y/o trasplante de pulmón	2	2,7
Total	74	100

los 8 (44,5%) cuyo agente causal de la reagudización respiratoria no fue el VRS, y tuvieron que ser hospitalizados.

Uno de los 2 pacientes con VRS había recibido 2 dosis de PVZ y el otro 1 dosis. En ambos casos, la infección e ingreso se produjo a los pocos días de la profilaxis (4 y 17 días, respectivamente); la estancia media hospitalaria fue de 10,5 días, sin necesidad de ingreso en la UCI-P ni de recibir ventilación mecánica. El paciente que sólo recibió 1 dosis de PVZ falleció por un empeoramiento de la enfermedad basal, sin llegar a ingresar en la UCI-P ni requerir ventilación mecánica.

Respecto a los 8 pacientes con infección aguda no VRS que requirieron hospitalización, en la tabla 4 se indica la patología de base detectada. La estancia media hospitalaria para estos pacientes fue de $20,2 \pm 19,7$ días. Un paciente con enfermedad sistémica de base (displasia campomélica y enfermedad neuromuscular por hipotonía axial) requirió ingreso en la UCI-P y soporte respiratorio con ventilación mecánica.

De los 20 pacientes que presentaron una reagudización respiratoria, 5 (25%) sufrieron una segunda reagudización. En ningún caso se obtuvo un resultado positivo para el VRS en estos pacientes. De los pacientes con una segunda reagudización, 3 (60%) requirieron hospitalización, con una estancia media hospitalaria de $10 \pm 6,1$ días. Ninguno de ellos requirió ingreso en la UCI-P ni precisó ventilación mecánica (tabla 4).

La tasa global de hospitalización debida a una infección aguda por el VRS en la muestra de estudio fue del 2,7%. Ninguno requirió ingreso en la UCI-P ni precisó ventilación mecánica.

Discusión

El uso de PVZ como profilaxis frente al VRS está recomendado tanto por la Sociedad Española de Neonatología (SEN) como por la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica^{19-21,23}, y se ha publicado la recomendación de uso del producto en la revisión de recomendaciones formuladas por la Academia Americana de Pediatría (AAP)²⁴. Sin embargo, algunos estudios recientes han indicado la existencia de poblaciones especiales

TABLA 2
Tipos de enfermedad basal en la muestra de estudio que recibieron profilaxis con palivizumab

<i>Tipo de neumopatía</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>Tipo de neumopatía</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Fibrosis quística	18	24,3	Malformación adenomatosa quística	1	1,4
Displasia broncopulmonar	13	17,6	Laringomalacia congénita	1	1,4
Asma/sibilancia	4	6,8	Hipertensión pulmonar	1	1,4
Síndrome de Down	3	4,1	Hipotonía por asfixia neonatal	1	1,4
Hernia diafragmática	3	4,1	Hipotonía en estudio	1	1,4
Atresia de esófago tipo III	3	4,1	Hipoplasia pulmonar	1	1,4
Síndrome de Prader-Willi	2	2,7	Hipoplasia vermis-cerebelosa	1	1,4
Parálisis de cuerdas vocales	2	2,7	Hiperreactividad bronquial	1	1,4
Laringotraqueomalacia	2	2,7	Hijo de madre con miastenia <i>gravis</i>	1	1,4
Artrogriposis	2	2,7	Fístula traqueoesofágica	1	1,4
Treacher Collins traqueostomizado	1	1,4	Estenosis subglótica tipo II	1	1,4
Traqueomalacia	1	1,4	Estenosis esofágica sin fístula	1	1,4
Traqueobroncomalacia	1	1,4	ENM por hipotonía axial	1	1,4
Sospecha de metabolopatía (enfermedad de depósito liposomal)	1	1,4	Enfisema lobar congénito	1	1,4
Síndrome de West	1	1,4	Displasia espondilotorácica	1	1,4
Síndrome VACTERL	1	1,4	Displasia campomélica	1	1,4
Síndrome de Noonan	1	1,4	Cromosomopatía	1	1,4
Parálisis laríngea	1	1,4	Bronquiolitis obliterante postinfección por adenovirus y VRS	1	1,4
Neumopatía secundaria a ROE con oxígeno nocturna	1	1,4	Atrofia muscular espinal	1	1,4
Neumopatía secundaria a una fístula traqueoesofágica	1	1,4	Asfixia en el parto con afectación neurológica	1	1,4
Neumopatía intersticial no especificada	1	1,4	Encefalopatía	1	1,4

ENM: enfermedad neuromuscular; VRS: virus respiratorio sincitial.

TABLA 3
Edad de los pacientes al inicio de la profilaxis con palivizumab, en el periodo 2011-2012, según la patología de base

<i>Patología de base</i>	<i>Edad de inicio (meses)</i>				
	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Asma/sibilancias recurrentes	4	17	6,4	8	23
Displasia broncopulmonar	11	23,3	26,4	11	102
Enfermedad sistémica	8	13,5	6,3	6	23
Enfermedad neuromuscular	12	11,7	9,5	2	32
Fibrosis quística y otras enfermedades con alteración del aclaramiento mucociliar	18	13,8	9,6	1	30
Malformaciones traqueobronquiales y pulmonares congénitas	19	13,5	8,5	2	30
Enfermedad pulmonar grave y/o trasplante de pulmón	2	43,5	4,9	40	47
Total	74	15,7	13,8	1	102

DE: desviación estándar.

de riesgo de sufrir una reagudización respiratoria grave por VRS, por lo que se debería realizar una revisión en la población española con el fin de identificar si, en el caso de que se detecten estos casos entre la población pediátrica española, se ha realizado algún tipo de profilaxis. Así, por ejemplo, varios estudios han encontrado que los pacientes con afección neuromuscular¹⁸, síndrome de Down²⁵, fibrosis quística^{26,27} o inmunodeficiencias^{28,29} presentan un alto riesgo de hospitalización

por infección por el VRS. Un estudio prospectivo, llevado a cabo en Tennessee durante 4 años, en el que se analizaron 3.378 hospitalizaciones por VRS, señaló que un 22,8% de los casos se produjeron en pacientes con síndrome de Down y ENM, mientras que sólo un 12% se produjo en prematuros³⁰.

Los niños incluidos en nuestro estudio padecían distintas patologías de base que les predisponían a presentar reagudi-

TABLA 4

Número de reagudizaciones respiratorias según la neumopatía de base y las características del ingreso hospitalario

Primera reagudización (se desconocen los días de hospitalización para algunos pacientes)

Patología de base	Total	Pacientes con reagudizaciones (n)	Urgencias (n)	Hospitalización (n)	Días de hospitalización (media)	¿Ingreso en la UCI?	Días de UCI-P (media)	Ventilación mecánica	No VRS	VRS (+)
Malformaciones traqueobronquiales y pulmonares congénitas	19	3	3	0	0	0	0	0	3	0
Fibrosis quística y otras enfermedades con alteración del aclaramiento mucociliar	18	7	4	3	12,3	0	0	0	7	0
Enfermedad neuromuscular	12	3	0	3	15	0	0	1	1	1
Displasia broncopulmonar	11	2	2	0	0	0	0		2	
Enfermedad sistémica	8	2	0	2	34,5	1	6	1	2	0
Asma/sibilancias recurrentes	4	2	0	2	0	0	0	0	1	1
Enfermedad pulmonar grave y/o trasplante de pulmón	2	1	1	0	0	0	0	0	1	0
Segunda reagudización										
Malformaciones traqueobronquiales y pulmonares congénitas	19	1	1	0	0	0	0	0	1	0
Fibrosis quística y otras enfermedades con alteración del aclaramiento mucociliar	18	3	1	2	13,5	0	0	0	3	0
Enfermedad neuromuscular	12	1	0	1	3	0	0	0	1	0
Displasia broncopulmonar	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Enfermedad sistémica	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Asma/sibilancias recurrentes	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Enfermedad pulmonar grave y/o trasplante de pulmón	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0

UCI: unidad de cuidados intensivos; UCI-P: UCI pediátrica; VRS: virus respiratorio sincitial.

zaciones respiratorias. Veinte pacientes (27% del total) presentaron una reagudización de suficiente entidad como para acudir a un centro hospitalario; 10 de ellos (un 13,5% del total) requirieron ingreso, uno en la UCI.

La tasa de hospitalización asociada a VRS+ en nuestro estudio fue del 2,7% (2/74). En otros estudios se han obtenido tasas de hospitalización con el uso de la profilaxis similares: un 4,8% en el estudio IMPACT (prematuros y DBP)⁵, o un 5,3% en pacientes con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa en el estudio de Feltes et al.⁶ De estos 2 pacientes VRS+, uno padecía asma/sibilancias recurrentes y fue ingresado 4 días después de recibir la segunda dosis de PVZ. Hay que tener en cuenta que el periodo de incubación de la infección por el VRS es de 5-8 días, y en este caso la administración de la segunda dosis se produjo después de haber pasado más de 1 mes de la primera. Cinco niños (un 6,75% del total) tuvieron una segunda reagudización, e ingresaron 2 (un 2,7% del total), ninguno por VRS. Por tanto, los resultados sugieren que la profilaxis con PVZ podría beneficiar a este subgrupo de pacientes. A pesar de que sólo 51 niños (69%) habían completado la profilaxis con PVZ, nuestros resultados no difieren de los de

estudios previos¹¹⁻¹⁵. En ningún caso se produjo abandono del tratamiento por la aparición de efectos secundarios.

Recientemente se ha publicado un estudio Delphi sobre el uso de PVZ en niños con una enfermedad respiratoria severa, realizado por un grupo nacional de neumólogos pediátricos³¹. A pesar de los resultados obtenidos, nuestro estudio carece del número de pacientes suficiente para evaluar el efecto en cada una de las patologías. Es deseable que se lleven a cabo estudios analíticos prospectivos en los que se incluyan niños con distintas neumopatías de base para poder establecer la efectividad de la profilaxis con PVZ en las diferentes patologías.

Conclusiones

En las recomendaciones actuales sobre el uso de PVZ en la profilaxis de la infección por el VRS, se incluye a niños prematuros y con cardiopatías^{19,32}. Sin embargo, los niños con neumopatías crónicas presentan más morbilidad que los pretérmino si se sobreinfectan por el VRS, y en algunas ocasiones incluso más que los cardiopatas, por lo que podrían beneficiarse del mismo tipo de profilaxis.

Bibliografía

- Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375: 1.545-1.555.
- Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child*. 1986; 140: 543-546.
- Huang K, Incognito L, Cheng X, Ulbrandt ND, Wu H. Respiratory syncytial virus-neutralizing monoclonal antibodies motavizumab and palivizumab inhibit fusion. *J Virol*. 2010; 84: 8.132-8.140.
- Buckley BC, Roylance D, Mitchell MP, Patel SM, Cannon HE, Dunn JD. Description of the outcomes of prior authorization of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection in a managed care organization. *J Manag Care Pharm*. 2010; 16: 15-22.
- 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: 531-537.
- Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003; 143: 532-540.
- Fauroux B. Special populations. *Paediatr Respir Rev*. 2009; 10 Supl 1: 21-22.
- Paes B, Manzoni P. Special populations: do we need evidence from randomized controlled trials to support the need for respiratory syncytial virus prophylaxis? *Early Hum Dev*. 2011; 87 Supl 1: 55-58.
- Paes BA, Mitchell I, Banerji A, Lanctôt KL, Langley JM. A decade of respiratory syncytial virus epidemiology and prophylaxis: translating evidence into everyday clinical practice. *Can Respir J*. 2011; 18: e10-e19.
- Paes B, Mitchell I, Li A, Lanctôt KL. Respiratory hospitalizations and respiratory syncytial virus prophylaxis in special populations. *Eur J Pediatr*. 2012; 171: 833-841.
- Lacaze-Masmonteil T, Roze JC, Fauroux B. Incidence of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in high-risk children: follow-up of a national cohort of infants treated with palivizumab as RSV prophylaxis. *Pediatr Pulmonol*. 2002; 34: 181-188.
- Frogel M, Nerwen C, Cohen A, Van Veldhuisen P, Harrington M, Boron M, et al. Prevention of hospitalization due to respiratory syncytial virus: results from the Palivizumab Outcomes Registry. *J Perinatol*. 2008; 28: 511-517.
- Oh PI, Lanctôt KL, Yoon A, Lee DS, Paes BA, Simmons BS, et al. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: utilization and outcomes. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21: 512-518.
- Carbonell-Estrany X, Quero J. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20: 874-879.
- 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: 46S-54S.
- Calvo C, Moreno D, Viguria N, Ceballos IM, Martínez J, Tejero MA. Epidemiología y datos clínicos de la infección por VRS en niños hospitalizados: importancia de la patología de base. Estudio multicéntrico nacional (FIVE). En: 62 Congreso de la Asociación Española de Pediatría. Sevilla, 6-8 de junio de 2013 [abstract C082: págs. 83-84].
- Thorburn K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child*. 2009; 94: 99-103.
- Wilkesmann A, Ammann RA, Schildgen O, Eis-Hübinger AM, Müller A, Seidenberg J, et al. Hospitalized children with respiratory syncytial virus infection and neuromuscular impairment face an increased risk of a complicated course. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26: 485-491.
- Figueras J, Quero J. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 63: 357-362.
- Figueras J, López J, Medrano C, Bermúdez-Cañete R, Fernández Pineda L. Consenso multidisciplinar español sobre la profilaxis de la infección respiratoria pediátrica por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69: 63-71.
- Figueras J, Carbonell X. Recomendaciones de uso de palivizumab para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32 a 35 semanas de gestación. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 73: 98.e1-98.e4.
- Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis Aguda. Fundació Sant Joan de Déu, coordinador. Guía de práctica clínica sobre bronquiolitis aguda. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut; 2011. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS. N.º 2007/05.
- Medrano C, García-Guereta L, Fernández L, Malo Concepción P, Maroto Álvaro E, Santos de Soto J, et al. Consenso clínico sobre la profilaxis de la infección por virus respiratorio sincitial y el uso del palivizumab en cardiología pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 72: 432.e1-432.e13.
- Meissner HC, Long SS. 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: 1.447-1.452.
- Bloemers BL, Van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RJ, Broers CJ, Van den Ende K, et al. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective birth-cohort study. *Pediatrics* 2007; 120: e1076-e1081.
- Abman SH, Ogle JW, Butler-Simon N, Rumack CM, Accurso FJ. Role of respiratory syncytial virus in early hospitalizations for respiratory distress of young infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1988; 113: 826-830.
- Hiatt PW, Grace SC, Kozinetz CA, Raboudi SH, Treece DG, Taber LH, et al. Effects of viral lower respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1999; 103: 619-626.
- Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, Gala CL, Menegus ME, Suffin SC, et al. Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med*. 1986; 315: 77-81.
- Ljungman P, Ward KN, Crooks BN, Parker A, Martino R, Shaw PJ, et al. Respiratory virus infections after stem cell transplantation: a prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transpl*. 2001; 28: 479-484.
- Boyce TG, Mellen BG, Mitchell EF Jr, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr*. 2000; 137: 865-870.
- Gaboli M, De la Cruz OA, De Agüero MI, Moreno-Galdó A, et al. Use of palivizumab in infants and young children with severe respiratory disease: a Delphi study. *Pediatr Pulmonol*. 2013 [epub ahead of print].
- Figueras J, Carbonell Estrany X. Recomendaciones de uso de palivizumab para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32 a 35 semanas de gestación. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 73(2): 98.e1-98.e4