



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

**e Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda (V):
prevención de la bronquiolitis aguda. Revisión de la evidencia
científica** ☆

**J. González de Dios^{a,*}, C. Ochoa Sangrador^b y Grupo de Revisión, del Proyecto aBREVIADO
(BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y ADecuación)** ♦

^aServicio de Pediatría, Departamento de Pediatría, Hospital de Torrevieja, Universidad Miguel Hernández, Alicante, España

^bServicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Concha, Zamora, España

Recibido el 19 de diciembre de 2009; aceptado el 21 de diciembre de 2009

Disponible en Internet el 24 de abril de 2010

PALABRAS CLAVE

Bronquiolitis/
prevención;
Revisión sistemática;
Conferencia de
consenso;
Pediatría

Resumen

Presentamos una revisión de la evidencia sobre la prevención de la bronquiolitis aguda. La prevención en la bronquiolitis aguda se deriva de tres enfoques básicos: tratamiento preventivo para disminuir las sibilancias recurrentes posteriores a un episodio bronquiolitis aguda, tratamiento preventivo para disminuir la frecuencia y gravedad de la bronquiolitis por virus respiratorio sincitial (VRS) en población de riesgo (prematuridad, displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita, etc.) y medidas preventivas generales para disminuir la infección nosocomial por VRS. Existe suficiente evidencia sobre la falta de eficacia de los corticosteroides inhalados, corticoides orales y montelukast. La inmunoglobulina intravenosa frente al VRS presenta un balance riesgo-beneficios desfavorable, máxime con la disposición de anticuerpos monoclonales. Palivizumab es eficaz como tratamiento preventivo frente a la infección por VRS en población de riesgo (prematuros de alto riesgo y cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas), pero no respecto a la frecuencia y la gravedad (ingreso en cuidados intensivos, necesidad de ventilación mecánica y mortalidad) de la bronquiolitis aguda. Los beneficios de palivizumab (reducción de ingresos) parecen merecer la pena frente a los perjuicios (no diferencias significativas en los efectos adversos), pero no sabemos si frente a los costes. Las medidas de control y prevención frente a la infección nosocomial por VRS

☆ Avalado por la Asociación Española de Pediatría (AEP), Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap), Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP), Sociedad Española de Urgencias Pediátricas (SEUP), Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP), Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica (SEICAP), Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP), Sociedad Española de Neonatología (SEN) y Sociedad Española de Cardiología Pediátrica (SECPC).

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javier.gonzalezdedios@gmail.com (J. González de Dios).

♦ El listado de Miembros del Grupo especificados en anexo 1 al final del documento

KEYWORDS

Viral bronchiolitis/
prevention;
Systematic review;
Consensus
development
conference;
Pediatrics

(aislamiento, lavado de manos, utilización de mascarillas, guantes, gorro y calzas) se apoyan en evidencias indirectas.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

**Consensus conference on acute bronchiolitis (v): prevention of acute bronchiolitis.
Review of scientific evidence**

Abstract

A review of the evidence on prevention of acute bronchiolitis is presented. Acute bronchiolitis prevention arises from three basic approaches: preventive treatment to reduce recurrent wheezing following an episode of acute bronchiolitis, preventive treatment to reduce the frequency and severity of RSV bronchiolitis in the population at risk (prematurity, bronchopulmonary dysplasia, congenital heart disease, etc.), and general preventive measures to reduce nosocomial infection with RSV. There is sufficient evidence on the lack of efficacy of inhaled corticosteroids, oral corticosteroids and montelukast. Intravenous RSV immunoglobulin has an unfavorable risk-benefit balance, particularly with the availability of monoclonal antibodies. Palivizumab is effective as preventive treatment of RSV infection in risk populations (high risk preterm infants and hemodynamically significant congenital heart disease), but not in the frequency and severity (ICU admission, need for mechanical ventilation and mortality) of the acute bronchiolitis. The benefits of palivizumab (less admissions) seem to be worth the adverse effects, but we do not know the cost-benefit ratio. The control and prevention measures of nosocomial transmission of RSV infection (isolation, hand washing, use of mask, gloves, cap and shoes) are based on indirect evidence.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Presentamos una revisión de la evidencia sobre prevención de la bronquiolitis aguda (BA). Esta revisión forma parte de la documentación elaborada para la «Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda», en el que se sustenta el estudio de idoneidad del proyecto titulado «Variabilidad e idoneidad del manejo diagnóstico y terapéutico de la BA aguda» (estudio «aBREVIADo»: BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y ADecuación). La metodología de la revisión ha sido publicada en un artículo previo de esta serie¹.

Introducción

La BA es la principal causa de ingreso por infección respiratoria de vías bajas en el niño menor de 2 años. El virus respiratorio sincitial (VRS) es el agente causal predominante, aunque otros virus están también implicados, tanto de forma aislada como en coinfección. El VRS es un virus RNA de cadena única, cuyo genoma está constituido por 10 genes y codifica 11 proteínas. Pese a su aparente simplicidad, el VRS pone en marcha mecanismos inmunopatogénicos complejos que han visto frustrado los intentos de desarrollar una vacuna para la prevención de esta enfermedad. El grado de afectación originado por el VRS es el resultado de una compleja interacción entre la agresión inducida directamente por el virus y el daño causado por la respuesta inmune, considerando además el papel que el propio virus tiene en la modulación de la respuesta inmunopatológica. Por otra parte, la infección no genera una respuesta inmunitaria que proteja frente a nuevas

reinfecciones. Desde un punto de vista práctico, el espectro clínico-patológico de esta afectación oscilará entre dos patrones: la enfermedad obstructiva (BA por VRS) y la enfermedad restrictiva (neumonía por VRS), con importantes implicaciones en la respuesta al tratamiento y en la propia prevención.

La morbilidad aguda de la BA (consultas en Atención Primaria y Urgencias, ingreso hospitalario, necesidad de ingreso en UCI y ventilación mecánica en las formas más graves) y el riesgo de mortalidad se incrementa en los niños de menor edad y en aquellos que tienen problemas médicos previos (prematuridad, cardiopatía congénita, displasia broncopulmonar, inmunodeficiencia, etc.), dado que son más susceptibles de tener enfermedad grave. Además de la morbi-mortalidad causada por el VRS, estudios epidemiológicos y experimentales realizados en los últimos años sugieren la capacidad de este virus para causar patología pulmonar crónica, que se manifiesta fundamentalmente en forma de sibilancias recurrentes (enfermedad reactiva de las vías aéreas postronquiolitis) y que puede persistir hasta una década después de la infección aguda²⁻⁴. Otros virus podrían desencadenar efectos similares.

La prevención en la BA se plantea desde tres enfoques esenciales:

- a) Tratamiento preventivo para disminuir las sibilancias recurrentes posteriores a un episodio de BA.
Es importante considerar que los niños menores de 3 años presentan una elevada incidencia y prevalencia de episodios de sibilancias recurrentes, con distintos

subgrupos que expresan diferentes respuestas inflamatorias ante agentes desencadenantes diversos, subgrupos que difieren en etiopatogenia e inmunopatología. Identificar el fenotipo sibilante ayudaría a tomar decisiones terapéuticas, aunque en ocasiones se solapan características de distintos fenotipos en un mismo paciente, por lo que no está clara su utilidad predictiva. En general se distinguen tres fenotipos epidemiológicos en lactantes con sibilancias recurrentes, según los datos obtenidos a partir de la cohorte de Tucson^{5,6}, que difieren en características, evolución y respuesta al tratamiento: sibilancias precoces transitorias (representa el 40–60%, cuyo principal factor de riesgo es la disminución de la función pulmonar al nacer), sibilancias persistentes no atópicas (el 20%, principalmente relacionado con infecciones virales) y sibilancias persistentes atópicas (el 20%, cuya principal característica es la atopia y la sensibilización precoz a alérgenos). En el caso de la enfermedad reactiva de las vías aéreas postbronquiolitis, se encuadraría en el fenotipo de sibilancias persistentes no atópicas. Este fenotipo se inicia antes del año de edad y los episodios se prolongan más allá de los 3–5 años. El comienzo de la clínica se relaciona con infecciones virales, principalmente rinovirus y VRS, aunque se relaciona también con otros de reciente descripción (p. ej. metaneumovirus). En este grupo la función pulmonar es normal en el momento del nacimiento y se deteriora posteriormente. Se ha descrito la existencia de hiperrespuesta bronquial a la metacolina y se asume que en este grupo podría existir una respuesta exagerada del sistema inmunitario, junto con alteraciones histológicas o funcionales de las vías aéreas.

En los lactantes que han presentado BA y tienen posteriormente sibilancias recurrentes nos enfrentamos a la incertidumbre de cómo actuar (a nivel del tratamiento agudo y del tratamiento de mantenimiento), pues no se dispone de marcadores biológicos que permitan predecir con certeza a cuál de los grupos fenotípicos descritos pertenece y distinguir a los lactantes con sibilancias recurrentes que van a ser futuros asmáticos atópicos. Para identificar a este grupo de lactantes se describió el índice predictivo de asma (IPA)⁷ o modificaciones de este⁸: los lactantes con más de 3 episodios de sibilancias al año, durante los primeros 3 años de vida, que además cumplieran con un criterio mayor o dos criterios menores, fueron denominados IPA positivos, con un valor predictivo positivo del 77% y un valor predictivo negativo del 68%, para desarrollar asma. Los lactantes con un IPA positivo tuvieron siete veces más riesgo de ser asmáticos en la edad escolar que aquellos con un índice negativo (OR=7,1; IC95%: 3,5–14,1). No obstante, no está clara la utilidad predictiva individual del IPA, por lo que con frecuencia tenemos que recurrir a ensayos terapéuticos.

Hasta el momento solo dos documentos de consenso^{9,10} han dedicado una atención específica al tratamiento del preescolar con sibilancias recurrentes, de acuerdo a su clasificación por fenotipos y/o al índice predictivo de asma. En general, las recomendaciones actuales sugieren que tanto el diagnóstico como la terapia iniciada en los niños de esta edad deben revisarse regularmente, de tal modo que si el beneficio no está claro, el tratamiento

debe suspenderse y considerar un diagnóstico o tratamiento alternativo. Muchos niños con síntomas leves pueden ser controlados de forma conservadora con una simple información de la naturaleza del proceso. La introducción escalonada de fármacos de rescate y preventivos sigue las mismas líneas que para los niños mayores. La respuesta al tratamiento parece ser distinta en función del predominio de células inflamatorias (eosinófilos o neutrófilos) en el árbol bronquial: los corticoides inhalados ofrecen mejor respuesta cuando el fenotipo inflamatorio es de predominio eosinofílico y los antagonistas de los receptores de los leucotrienos cuando el fenotipo inflamatorio es de predominio neutrofílico; sin embargo, tampoco está clara la utilidad de estos fenotipos sobre la predicción de éxito de los distintos tratamientos en un paciente concreto.

La decisión de cuándo iniciar un tratamiento de mantenimiento preventivo en niños menores de 3 años con sibilancias recurrentes resulta difícil^{11,12}, pues es posible que tratemos como asmáticos a preescolares que no lo son o, por el contrario, que no tratemos de forma apropiada a preescolares que si van a ser asmáticos, pensando que serán sibilantes transitorios. A estas edades se ha planteado el papel de los corticoides y de los inhibidores de los leucotrienos, así como de otras opciones terapéuticas (macrólidos, cromonas, etc.).

- b) Tratamiento preventivo para disminuir la frecuencia y gravedad de la BA por VRS en población de riesgo (premaduridad, displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita, etc.).

Junto a las medidas higiénicas básicas, en los últimos años, ha surgido un especial interés por la inmunoprolaxis parenteral (inmunoglobulinas IV y, principalmente, anticuerpos monoclonales frente al VRS). Respecto a las indicaciones de su uso se dispone de un amplio abanico de recomendaciones de sociedades científicas (con especial consideración a las de la American Academy of Pediatrics y la Sociedad Española de Neonatología)^{13–17}, sustancialmente congruentes en la voluntad de identificar factores de riesgo de BA grave, en relación con la disponibilidad de intervenciones preventivas de alto coste (principalmente palivizumab) y para las que se propone un uso racional.

No obstante, se observa cierta heterogeneidad en la utilización de palivizumab entre países, regiones y hospitales, debido principalmente a la diferente valoración de su eficiencia en los distintos grupos de riesgo. Por ello, su aplicación a la práctica clínica plantea retos al médico especialista (que debe integrar la evidencia científica al cuidado del paciente) y al gestor (que debe integrar la evidencia científica en la evaluación económica) y cuyo fin es lograr una terapia racional y coste-efectiva y la posibilidad de estratificar las indicaciones para hacer el uso más adecuado del medicamento^{18–20}.

Un reciente artículo en España, siguiendo el método Delphi, plantea un consenso multidisciplinar español sobre la profilaxis de la infección respiratoria por VRS²¹.

- c) Medidas preventivas generales para disminuir la infección nosocomial por VRS.

Desde la descripción del VRS como patógeno responsable principal de la BA en 1956, el tema de la infección nosocomial es bien reconocido y consistente en el

tiempo. La infección nosocomial por VRS es un problema con elevado coste económico, que afecta tanto en las unidades de hospitalización pediátrica como en las unidades de cuidados intensivos neonatales²².

Es bien reconocida la importancia de una labor educativa en este sentido (dirigida al personal sanitario y a la familia) y la importancia de las medidas de aislamiento en el paciente con BA ingresado, con la instauración de normas básicas reconocidas (restricción de visitas, lavado de manos, uso de guantes, etc.), pero no siempre establecidas con pruebas científicas sólidas.

Corticoides

Se ha postulado la introducción precoz de los corticoides inhalados con el objetivo de modificar la historia natural de las sibilancias recurrentes al asma e impedir el remodelado de las vías aéreas. Sin embargo, en recientes ECA²³⁻²⁵ se ha podido constatar que los corticoides inhalados administrados muy precozmente no modifican la historia natural del asma, aunque sí son capaces de controlar los síntomas de la enfermedad mientras se mantiene su administración.

Por el contrario, otros estudios en lactantes afectados de sibilancias postbronquiolitis o con episodios de sibilancias relacionados con infecciones virales, han cuestionado la utilidad de los corticoides. La evidencia que apoya el uso de los corticoides como fármacos preferentes para el tratamiento en los episodios de sibilancias recurrentes en lactantes pequeños es bastante limitada, debido a la heterogeneidad de los fenotipos. Sería fundamental distinguir los preescolares con sibilancias recurrentes relacionados con infecciones respiratorias virales de los preescolares con riesgo de sibilancias persistentes o asma, aunque esta distinción resulta problemática en muchos pacientes. En las sibilancias de preescolares desencadenadas exclusivamente por virus (enfermedad reactiva de las vías aéreas posbronquiolitis) no está claro que los corticoides inhalados sean eficaces. En las sibilancias de preescolares producidas por múltiples desencadenantes (incluido infecciones víricas) y/o con IPA positivo, se sugiere un uso prudente de los corticoides inhalados²⁶: un ensayo durante 3 meses y suspender sino se observa mejoría, en vez de subir de escalón terapéutico; si hay respuesta satisfactoria, retirarlos cuando el niño esté libre de síntomas y reintroducirlos si reaparecen de nuevo.

Cabe diferenciar dos vías de administración de los corticoides en BA en la intervención preventiva, según los ECA publicados: principalmente corticoides nebulizados y, en algún caso, corticoides orales. En la [tabla 1](#) se exponen los resultados de todos los ECA sobre corticoides en el tratamiento preventivo de la BA.

Corticoides nebulizados

Volumen de la evidencia: existen 10 ECA con calidad media-baja (solo 4 estudios presentaron una calidad 4/5) y publicados entre 1988–2009. Todos los ECA previamente analizados en el apartado de tratamiento, salvo el publicado más recientemente²⁷.

Pacientes: el tamaño muestral de los estudios es pequeño (grupo intervención [GI] entre 22–83 y grupo control [GC]

entre 19–82 pacientes), salvo el estudio de Ermers et al (119 vs. 124)²⁷. Edad <24 meses en todos los casos (principalmente en <12 meses). Tres estudios especifican primer episodio de BA²⁸⁻³⁰, que son los estudios que permiten no considerar asma del lactante entre la población. Tres estudios consideran infecciones exclusivas por VRS^{27,29,30}. Nueve ECA en niños hospitalizados²⁷⁻³⁵ y uno en atención primaria³⁶.

Intervención: se han empleado distintos corticoides nebulizados, dosis e intervalos: 5 con budesonida (entre 1.000 mcg/12 h–200 mcg/12 h)^{28,29,32-34}, 3 beclometasona (entre 100 mcg/6 h–250 mcg/12 s)^{27,31,36}, 1 dexametasona (0,25 mg/6 h [con adrenalina])³⁰ y 1 fluticasona (150 mcg/12 h)³⁵. La duración del tratamiento osciló entre 7 días y 3 meses. El estudio de Bentur et al³⁰ solo aplica tratamiento durante el ingreso, pero mide hospitalizaciones y recurrencia de sibilancias en 3 meses.

Comparación: se ha comparado con placebo, en algún caso no tratamiento o tratamiento estándar.

Medidas principales: se ha empleado diferentes medidas de efecto, pero principalmente síntomas (sobre todo sibilancias) y rehospitalizaciones.

Tiempo: el tiempo de seguimiento ha sido entre 3–15 meses principalmente, en algún caso a 2 años³⁴.

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: cuatro ECA no encuentran diferencias. Tres ECA encuentran diferencias significativas a favor del GI, siendo las de más interés clínico: reducción de un 30% de reingreso por broncoespasmo a 16 semanas³² y reducción de un 25% de tratamiento inhalador a los 12³⁵ y 24 meses³⁴. El reciente estudio de Ermers et al²⁷ solo encuentra en niños no ventilados un modesto efecto en el número de días con sibilancias (no en el conjunto global). Dos ECA encuentran diferencias significativas en contra del GI: incremento de un 39,5% de reingresos a los 6 meses²⁸ y un 34% de incremento de síntomas a los 12 meses³³. Diferencias clínica y estadísticamente poco importantes y no consistentes.

La RS publicada en 2006 por Blom et al³⁷ revisa cinco ECA o cuasialeatorizados de buena calidad, en la que compara corticoides inhalados vs placebo en <2 años con BA (el tratamiento debía haberse iniciado durante la fase aguda de la infección y seguimiento mínimo de 3 meses) y apoya la ausencia de efecto de los corticoides inhalados para prevenir las sibilancias postbronquiolitis, si bien el número de participantes incluidos y la incapacidad para agrupar los resultados clínicos impide el poder hacer recomendaciones sólidas. El posterior estudio de Ermer et al²⁷ de mayor tamaño muestral y calidad apoya los datos de su falta de eficacia como tratamiento preventivo de las sibilancias recurrentes.

Castro Rodríguez et al³⁸ han publicado recientemente una RS con MA sobre el papel de los corticoides inhalados en los niños <5 años con sibilancias recurrentes y/o asma, en el que se analizan 29 ECA (3.592 pacientes). Para valorar las reagudizaciones se obtuvieron datos de 16 estudios (2.805 niños), encontrando una menor incidencia en el grupo de corticoides inhalados que en el grupo placebo (el 18 en comparación con el 32,1%; RR=59 (IC95%: 0,52–0,67), NNT (IC95%: 6–9). En el análisis de sensibilidad se comprueba que aunque los pacientes con sibilancias recurrentes muestran una significativa reducción de reagudizaciones, esta es significativamente menor que en el caso de

Tabla 1 Tabla simplificada de prevención: corticoides

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto*	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Corticoides nebulizados									
Carlsen³¹ 1988 Beclometasona, 100 mcg/6 h (2 sem) y 100 mcg/12 h (6 sem)	22	22	H	Tiempo 1. ^{er} episodio broncoconstricción (sem) Episodios broncoespasmo Tiempo broncodilatadores (sem)	4 9 20	DM DM DM	3,5 -4,5 -13	(p=0,035) (p<0,005) (p<0,005)	2/5 (c, d); mayoría no BA habituales (solo 20% VRS+), sino más bien asma del lactante (edad media elevada, 14-17 meses, y con episodios repetidos de broncoconstricción)
Reijonen³² 1996 Budesonida, 500 mcg/12 h (8 sem) y 250 mcg/12 h (8 sem)	34	32	H	≥1 episodio sibilancias a 16 sem ≥2 episodios sibilancias 16 sem Ingreso por broncoespasmo	47% 40% 43%	RAR RAR RAR	30% 21% 30%	8-53 2-43 10-50	2/5 (a, d); no diferencias significativas entre grupos cuando se excluyen pacientes atópicos
Richter²⁸ 1998 Budesonida 1 mg/12 h (5 días) y 0,5 mg/12 h (6 sem)	21	19	H	Cambio puntuación clínica (máx. 9) Días oxigenoterapia Prevalencia sibilancias 6 meses Reingreso p. respiratoria 6 meses	-1 3 79% 10,5%	DM RAR IAR	-1 -1 39,5%	(p=0,92) (p=0,65) -22-30 14-65	4/5 (a, b, c, d); <12 meses con primer episodio BA La única diferencia estadísticamente significativa es desfavorable a la intervención (más reingresos en el GI)
Fox³³ 1999 Budesonida 200 mcg MDI/12 h (8 sem)	26	28	H	Síntomas a los 12 meses Ingreso a los 12 meses	50 25%	IAR RAR	34% 5%	19-59 -19-28	3/5 (a, c, d); no explicación farmacológica para el empeoramiento en el GI, lo que no resulta consistente con otros estudios
Cade²⁹ 2000 Budesonida 1 mg/12 h (14 días)	83	82	H	Al menos un episodio sintomático en 12 meses Readmisión por problemas respiratorios en 12 meses	99% 18%	RAR RAR	0% 2%	-3-3 -14-10	4/5 (a, c, d, e); <12 meses con primer episodio BA VRS+. No diferencias ni a corto ni a largo plazo. Financiado por industria
Callen Blecua³⁶ 2000 Beclometasona, 250 mcg/12 h (3 meses)	47	47	AP	Episodios de sibilancias 15 meses > 3 episodios sibilancias 15 meses	66% 21%	IAR RAR	3% 7%	-16-22 -9-22	3/5 (a, b, d); no modifica los episodios de sibilancias durante los 3 meses de tratamiento ni durante los 12 meses de seguimiento
Kajosaari³⁴ 2000 Budesonida 500 mcg/8 h (7 días) Budesonida 500 mcg/8 h (2 meses)	40 36	41 41	H H	Tto inhalador asma a 2 años Tto inhalador asma a 2 años	37% 37%	RAR RAR	19% 24,3%	-0,6-38 5-43	1/5 (d); en lactantes muy pequeños (media de 2,6 meses) y con dosis de budesonida elevadas para la práctica habitual. Criterio de definición de asma poco objetivo
Wong³⁵ 2000 Fluticasona 150 mcg/12 h MDI (3 meses)	24	24	H	Tos nocturna Días con síntomas en 12 meses Uso broncodilatadores/ corticoides	86% 83,5% 33%	IAR IAR RAR	2% 0,5% 25%	(p>0,05) (p>0,05) 3-47	4/5 (a, c, d, e); la única diferencia estadísticamente significativa encontrada (menor uso de broncodilatadores/ corticoides) tiene un interés clínico relativo y no consistente con el resto de resultados. Financiado por industria
Bentur³⁰ 2005 Dexametasona 0,25 mg+adrenalina 1 mg/6 h (hasta alta)	29	32	H	Cambios puntuación clínica ingreso-alta Hospitalizaciones a 3 meses Recurrencia sibilancia a 3 meses	6,1 44% 53%	DM RAR RAR	5,8 2,4% 1,4%	(p>0,05) -22-27 -23-26	4/5 (a, b, c, d); 3-12 meses con primer episodio BA VRS+. La única diferencia significativa (tiempo de ingreso menor en prematuros tratados con dexametasona) debe interpretarse con cautela en el análisis de subgrupos y condicionado por un tamaño muestral muy pequeño

Tabla 1 (continuación)

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto*	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Ermers²⁷ 2009 Beclometasona 200 mcg/12 h (3 meses)	119	124	H	Días con sibilancias (en 15 meses) Días con sibilancias (en 15 meses) en no ventilados Días con tos (en 15 meses)	6,3% 6,4% 26,2%	RAR RAR RAR	1,1% 2,1% 4,4%	(p=0,31) 1,7–2,4 3,7–5,0	5/5 (a, b, c, d, e); supera limitaciones de ECA anteriores, incluidas en la RS de Blom et al. Solo el grupo de niños con ITRS por VRS no ventilados presentan un modesto beneficio. Entre GI y GC no diferencias en niños con sibilancias (61 vs. 62%), tos (83 vs. 86%), uso de corticoides (25 vs. 26%) y uso de broncodilatadores (40 vs. 42%)
Corticoides orales									
Berger³⁹ 1998 Prednisolona 1 mg/kg/dosis cada 12 h (3 días)	20	18	U	Mejoría clínica 3 días Mejoría clínica a 7 días Síntomas respiratorios recurrentes a 2 años	83% 94% 28,4%	RAR RAR IAR	-3,3% -4,4% 7,1%	-28–21 -21–14 -41–27	3/5 (a, b, c); 1–18 meses con primer episodio BA
Bülow⁹³ 1999 Prednisolona 2 mg/kg/día (5 días)	73	74	H	Días hospitalización N.º medio noches con tos a las 6 semanas	4 7	RAR DM	0,4 1	(p>0,05) (p>0,05)	4/5 (a, b, c, d); población son lactantes ingresados por infección respiratoria VRS+, no solo BA, con distinta gravedad (incluido un 10% con CPAP)
Van Woensel⁴⁰ 2000 Prednisolona 1 mg/kg/día cada 12 h (7 días)	24	23	H	Diagnóstico asma al año Sibilancias durante 1.º año Sibilancias persistentes 5 años	64% 48% 31%	RAR IAR IAR	6% 2% 11,2%	(p>0,05) -26–30 -16–38	4/5 (a, b, c, d); <24 meses con primer episodio de BA VRS+. No efectivo para prevenir sibilancias posbronquiolitis a medio ni a largo plazo (incluso tendencia a empeorar)
Zhang⁴¹ 2003 Prednisolona 1 mg/kg/día (5 días)	28	24	H	Sibilancias a 1 mes Sibilancias a 12 meses Días hospitalización	83% 58% 5	RAR RAR DM	8% 8% 1	-14–30 -19–35 (p=0,7)	3/5 (a, b, d); <12 meses con primer episodio de BA

AP: atención primaria ambulatoria; BA: bronquiolitis aguda; CP: cohortes prospectivo; CR: cohortes retrospectivo; DAR: diferencia absoluta del riesgo; DBP: displasia broncopulmonar; DM: diferencia de medias; E: entorno asistencial; Ec: estudio ecológico; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EE: estimador de efecto; EPC: enfermedad pulmonar crónica; GI: grupo intervención; GC: grupo control; H: hospital; HR: hazard ratio; IAB: incremento absoluto del beneficio; IAR: incremento absoluto del riesgo; IO: índice de oxigenación; IV: índice ventilatorio; ns: no significativo; P: poblacional; Prev: prevalencia; Pvz: palivizumab; RDAI: Respiratory Distress Assessment Instrument; RGC: riesgo grupo control; RAB: reducción absoluta del beneficio; RAR: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción relativa del riesgo; SC: serie de casos; SG: semanas de gestación; SF: suero fisiológico; SS: suero salino; U: servicio de urgencias; VM: ventilación mecánica; VRS: virus respiratorio sincitial.

*En negrita se indican las diferencias estadísticamente significativas en la estimación de efecto.

los niños diagnosticados de asma. Una importante limitación del estudio es la falta de información sobre los criterios de inclusión de cada estudio, principalmente cómo se definió la existencia de asma o sibilantes recurrentes, lo que limita la interpretación del análisis de sensibilidad. Paradójicamente, no se encontraron diferencias entre los pacientes atópicos y no atópicos. Para las variables secundarias se muestra mejoría significativa en las escalas de valoración clínica, disminución en el uso de salbutamol y aumento de los parámetros FEV₁ y PEF en los pacientes que reciben corticoides frente a los que recibieron placebo. Según este estudio, los corticoides inhalados son útiles en lactantes y preescolares con sibilantes recurrentes/asma para reducir las reagudizaciones al comparar con placebo, independientemente de la edad, diagnóstico, presencia de atopia, modo de dispensación y tipo de corticoide utilizado; no obstante la aplicabilidad de estos resultados al seguimiento del lactante con BA es dudosa.

Consistencia entre estudios: la consistencia entre estudios es escasa. De los cinco ECA de mayor calidad ($\geq 4/5$) en 2 se obtiene algún resultado significativo a favor del GI^{27,35}, en otro en contra del GI²⁸ y en 2 ningún resultado significativo^{29,30}. El estudio de Fox et al³³ ofrece un efecto potencialmente perjudicial de budesonida como tratamiento preventivo, lo que no resulta consistente con otros estudios: no explicación farmacológica para el empeoramiento (posible error tipo I por mayor número de varones en este grupo, los cuales presenta más síntomas y precisan más broncodilatador). También el estudio de Richter et al²⁸ es desfavorable al GI (más reingresos por patologías respiratorias a los 6 meses). En la RS³⁷ solo el estudio de Wong et al³⁵ encuentra algún beneficio: menor uso de broncodilatadores/corticoides.

Precisión de las estimaciones: la precisión es escasa, por el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los ECA, salvo el estudio de Ermers et al²⁷, pero mejora en los resultados expuestos en la RS³⁷.

Estimación de sesgos: existe un riesgo alto de sesgos, derivados de la baja calidad de la mayoría de los estudios, así como de la posible interacción de casos de BA y de casos con asma del lactante, fisiopatológicamente diferentes. Dos estudios financiados por la industria farmacéutica^{29,35}.

Grado de relación con la pregunta clínica: la evidencia existente puede considerarse indirecta debido al tipo y magnitud del efecto observado, mayoritariamente basado en pequeños cambios a medio plazo (12–24 meses, y en relación con reingresos y síntomas), pero no consistente en todos los ECA. Los pacientes parecen apropiados, aunque en algunos trabajos pueden haberse incluido niños con asma (solo 3 de los 10 ECA incluían primeros episodios), y en todo caso serían representativos de los pacientes atendidos principalmente a nivel hospitalario. Los tipos de corticoides, así como sus dosis y pautas de administración son muy heterogéneos.

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: los pacientes son representativos de los atendidos en el medio hospitalario, si bien la duración del tratamiento osciló entre el tiempo de ingreso y hasta 3 meses. Especial validez en los tres estudios que especifican primer episodio de BA^{28–30}, que son los estudios que permiten no considerar asma del lactante entre la población; en estos ECA no se encuentran diferencias significativas o, bien, son desfavorables a la

intervención²⁸. Los resultados de los ECA individuales y de la RS³⁷ no apoyan el uso de corticoides nebulizados como tratamiento de mantenimiento preventivo para la enfermedad de las vías aéreas postbronquiolitis.

Balance riesgo-beneficio-coste: en 3 ECA se estudian los efectos adversos, que son escasos y poco significativos. No obstante existe un predominio de riesgos (exposición a medicación innecesaria, con potenciales efectos adversos) frente a beneficios (posibilidad de mejoría en el seguimiento de algunos pacientes, pero datos contradictorios y no consistentes). No disponemos de estudio de costes.

Estimación del impacto de futuros estudios: parece necesaria la realización de estudios con una mejor definición de pacientes (< 12 meses con primer episodio de BA y excluir posible asma del lactante), intervención (principalmente budesonida a dosis habituales 200–400 mcg/12 h) y variables clínicas de interés (recurrencia sibilancias, uso de medicación de rescate y reingresos) a largo plazo (mejor > 2 años) y con mayor tamaño muestral. El estudio de Ermers et al²⁷, publicado tras la revisión sistemática, cumple buena parte de estas premisas.

Probablemente, el fondo del problema estriba en que hay que tomar una decisión terapéutica en un momento concreto (primero o segundo año de vida) en el que no disponemos de todos los datos como para catalogar con exactitud al niño asmático. Por la importante prevalencia de este grupo de lactantes y preescolares con sibilancias recurrentes con enfermedad reactiva de las vías aéreas postbronquiolitis es muy conveniente poder hacer recomendaciones precisas. Ante el hecho de que las últimas guías de práctica clínica cuestionan la indicación del corticoide inhalado profiláctico en este grupo de niños, y ante la incapacidad para predecir la respuesta en un niño concreto, si los hallazgos observados por la RS de Castro Rodríguez et al³⁸ fueran aplicables a los lactantes con sibilantes recurrentes ya instaurados cabría valorar su propuesta de realizar una prueba terapéutica, pero solo cuando dicha recurrencia esté ya establecida.

Corticoides orales

Volumen de la evidencia: existen 4 ECA con calidad media (2 estudios presentaron una calidad de 3/5 y 2 de 4/5) y publicados entre 1998–2003. Todos estos ECA previamente analizados en el apartado de tratamiento, que se analizan por incluir medidas de efecto a medio-largo plazo.

Pacientes: el tamaño muestral de los estudios es pequeño (GI entre 20–73 y GC entre 18–74). Edad < 24 meses. Tres estudios especifican primer episodio de BA^{39–41}, que son los estudios que permiten no considerar asma del lactante entre la población. Dos estudios consideran infecciones exclusivas por VRS, en un caso solo BA⁴⁰ y en otro con cualquier tipo de infección respiratoria⁴². Tres ECA en niños hospitalizados^{40–42} y uno en urgencias³⁹.

Intervención: prednisolona en todos los ECA, entre 1–2 mg/kg/día cada 12 o 24 h. La duración del tratamiento entre 3–7 días.

Comparación: con placebo o con tratamiento estándar.

Medidas principales: síntomas respiratorios recurrentes (principalmente sibilancias/asma).

Tiempo: seguimiento durante un año^{41,42}, 2 años³⁹ y 5 años⁴⁰.

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: ninguno de los 4 ECA encuentra diferencias significativas en las variables analizadas.

Consistencia entre estudios: suficiente en contra de la intervención.

Precisión de las estimaciones: escasa, condicionada por el tamaño muestral.

Estimación de sesgos: riesgo de sesgos derivados del bajo tamaño muestral y de la posible interacción de casos de BA y de casos con asma del lactante (si esto último solo acaece en un ECA⁴², pues el resto de ECA consideran como criterio de inclusión ser el primer episodio de BA).

Grado de relación con la pregunta clínica: la evidencia existente puede considerarse parcialmente directa, pues bien definida la población (generalmente lactantes hospitalizados con primer episodio de BA), intervención (prednisona oral entre 3–7 días) y medidas de interés (principalmente, síntomas respiratorios recurrentes: sibilancias/asma), si bien los 4 ECA son de baja calidad y pequeño tamaño muestral.

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: los pacientes corresponden a lactantes hospitalizados. Los corticoides orales no son útiles como tratamiento de mantenimiento preventivo para la enfermedad de las vías aéreas postbronquiolitis.

Balance coste-beneficio-riesgo: solo en un ECA se estudian los efectos adversos, no presentes. Predominio de riesgos (exposición a medicación innecesaria, con potenciales efectos adversos) frente a beneficios (ausente). No estudio de costes.

Estimación del impacto de futuros estudios: poco probable, ya que la ausencia de efecto de los corticoides orales en el tratamiento preventivo, hace que las líneas de investigación se dirijan a los corticoides nebulizados.

Inhibidores de leucotrienos (montelukast)

Montelukast es el único fármaco de este grupo terapéutico con el que se han realizado algunos estudios en menores de tres años. Aunque la eficacia de los antagonistas de los receptores de los leucotrienos es contradictoria, hay razones para pensar que pueden ser útiles en esta edad, en la que la mayoría de las sibilancias están asociadas a infecciones víricas de las vías respiratorias, donde se libera gran cantidad de leucotrienos que, además de actuar como potentes broncoconstrictores, favorecen la inflamación neutrofílica en la vía aérea y la hiperreactividad bronquial. Constituyen una alternativa a los corticoides inhalados en niños con asma leve y podrían utilizarse (solos o combinados con corticoides) para disminuir las exacerbaciones inducidas por virus.

En la [tabla 2](#) se exponen los resultados de todos los ECA sobre montelukast en el tratamiento preventivo de la BA.

Volumen de la evidencia: existen dos ECA realizados por el mismo grupo investigador, uno con calidad media-baja y pequeño tamaño muestral publicado en 2003⁴³ y otro con calidad media-alta y mayor tamaño muestral publicado en 2008⁴⁴ (con resultados contradictorios).

Pacientes: el tamaño muestral de los 2 ECA es diferente: el inicial con 65 en GI y 65 en GC⁴³ frente al posterior con 327 y 324 en los dos GI (montelukast 4 mg/día y 8 mg/día,

respectivamente) y 328⁴⁴ en GC. La edad de los pacientes era de 3–36 meses con primer episodio de BA⁴³ o de 3–24 meses con primer o segundo episodio de BA⁴⁴. Los 2 ECA eran con niños hospitalizados.

Intervención: se comparó montelukast, 5 mg/día⁴³ o bien, 2 grupos de intervención con 4 u 8 mg/día⁴⁴, vía oral y durante 28 días.

Comparación: placebo.

Medidas principales: las medidas principales fueron ausencia de síntomas durante 24 h⁴³ o bien días libres de síntomas en 4 semanas (fase de intervención) y 20 semanas (fase de seguimiento)⁴⁴. Como variables secundarias se consideran exacerbaciones, uso de corticoides, etc.

Tiempo: se realizó un seguimiento durante la fase de intervención (4 semanas) y durante la fase de seguimiento (bien 12 semanas⁴³ o 20 semanas⁴⁴).

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: en el ECA inicial se observó una diferencia estadísticamente significativa en la ausencia de síntomas durante 24 h en los cinco ítems en la fase de intervención (el 22% en el GI en comparación con el 4% en el GC), con una reducción de 18 días/100 tratados (IC95%: 15,5–20,4), lo que equivale a tratar 5,5 días para obtener 1 día libre de síntomas⁴³. No se encontraron diferencias significativas en el ECA posterior, de mayor calidad y tamaño muestral y que mejoraba las limitaciones del estudio anterior⁴⁴. En el análisis post hoc de 523 pacientes con síntomas persistentes ($\leq 30\%$ días libres de síntomas en semanas 1–2) sí se apreciaron diferencias entre los GI y GC en las semanas 3–24 en el porcentaje de días libres de síntomas: 5,7 (0,0–11,3) entre el tratamiento a 4 mg/día y el GC y 5,9 (0,1–11,7) entre el tratamiento a 8 mg/día y el GC; dado que hubo pérdidas postaleatorización altas (24%), las diferencias significativas encontradas en el análisis post-hoc deben ser confirmadas en futuros estudios⁴⁴.

Consistencia entre estudios: el ECA más actual, de mayor calidad y tamaño muestral⁴⁴, contradice los resultados del primer ECA⁴³.

Precisión de las estimaciones: la precisión solo fue correcta en el ECA de mayor tamaño muestral⁴⁴.

Estimación de sesgos: hay un riesgo alto de sesgos en el primer ECA⁴³, por la baja calidad, pequeño tamaño muestral y elevadas pérdidas en el período postintervención (33,1%). El riesgo de sesgos fue bajo en el segundo ECA⁴⁴, por elevadas pérdidas en el período postintervención (24%). Ambos estudios estaban financiados por la industria farmacéutica.

Grado de relación con la pregunta clínica: la evidencia existente puede considerarse parcialmente directa, pues está bien definida la población (generalmente lactantes hospitalizados con primer o segundo episodio de BA), intervención (montelukast oral a distintas dosis) y medidas de interés (principalmente ausencia de síntomas), especialmente tras la publicación del ECA más actual.

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: los pacientes son representativos de los atendidos en el medio hospitalario, planteando la intervención con diferentes dosis de montelukast. Con la información clínica disponible no se puede aconsejar su uso para prevenir la enfermedad de vías respiratorias postbronquiolitis.

Balance riesgo-beneficio-coste: en los 2 ECA se estudian los efectos adversos: todas las dosis de tratamiento fueron bien toleradas y con efectos adversos similares al GC. Hay un

Tabla 2 Tabla simplificada de prevención: montelukast

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto*	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Montelukast									
Montelukast vs. placebo									
Bisgaard⁴³ 2003	65	65	H	Ausencia síntomas en 24 h	4%	IAB	18%	(p=0,015)	2/5 (b, c); falta de potencia estadística (pocos casos estudiados). No se describe adecuadamente cómo se calculó el tamaño de la muestra. Muchas pérdidas, sobre todo en el periodo postintervención (33,1%). No análisis por intención de tratar. Financiado por MSD 4/5 (a, b, c, d); estudio del mismo grupo, que mejora limitaciones de estudio anterior. En el análisis posthoc de 523 pacientes con síntomas persistentes ($\leq 30\%$ DLS en semanas 1–2) sí se apreciaron diferencias entre los GI y GC en las semanas 3–24 en el porcentaje de DLS: 5,7 (0,0–11,3) entre GI1 y GC y 5,9 (0,1–11,7) entre GI2 y GC. Dado que pérdidas postaleatorización altas (24%), las diferencias significativas encontradas en el análisis posthoc deben ser confirmadas en futuros estudios. Financiado por MSD
Montelukast				Exacerbaciones	18%	RAR	11%	–0,3–23,6	
5 mg/día (28 días)				Uso corticoides	15%	RAR	10%	–1,2–20,4	
				Días sin tto con beta-2	89%	RAB	14%	–4,9–28,5	
				Noches sin tto con beta-2	89%	IAB	7%	–1,7–17	
Bisgaard⁴⁴ 2008	327	328	H	Porcentaje medio días libres de síntomas (DLS) en 4 semanas	37%	IAB	1,6%	(p > 0,05)	
GI1: Montelukast				Porcentaje medio días libres de síntomas (DLS) en 20 semanas	58,2%	IAB	2,6%	(p > 0,05)	
4 mg/día (28 días)				Exacerbaciones	33,3%	RAR	1,9%	(p > 0,05)	
				Uso corticoides	19,2%	IAR	3,3%	(p > 0,05)	
GI2: Montelukast	324	328	H	Porcentaje medio días libres de síntomas en 4 semanas	37%	IAB	1,5%	(p > 0,05)	
8 mg/día (28 días)				Porcentaje medio días libres de síntomas (DLS) en 20 semanas	58,2%	IAB	2,5%	(p > 0,05)	
				Exacerbaciones	33,3%	RAR	1,6%	(p > 0,05)	
				Uso corticoides	19,2%	IAR	0,2%	(p > 0,05)	

AP: atención primaria ambulatorio; BA: bronquiolitis aguda; CP: cohortes prospectivo; CR: cohortes retrospectivo; DAR: diferencia absoluta del riesgo; DBP: displasia broncopulmonar; DM: diferencia de medias; E: entorno asistencial; Ec: estudio ecológico; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EE: estimador de efecto; EPC: enfermedad pulmonar crónica; GI: grupo intervención; GC: grupo control; H: hospital; HR: hazard ratio; IAB: incremento absoluto del beneficio; IAR: incremento absoluto del riesgo; IO: índice de oxigenación; IV: índice ventilatorio; ns: no significativo; P: poblacional; Prev: prevalencia; P vz: palivizumab; RDAI: Respiratory Distress Assessment Instrument; RGC: riesgo grupo control; RAB: reducción absoluta del beneficio; RAR: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción relativa del riesgo; SC: serie de casos; SG: semanas de gestación; SF: suero fisiológico; SS: suero salino; U: servicio de urgencias; VM: ventilación mecánica; VRS: virus respiratorio sincitial.

*En negrita se indican las diferencias estadísticamente significativas en la estimación de efecto.

balance entre ausencia de beneficios (confirmado en el segundo ECA, de mayor calidad) y ausencia de riesgos, por lo que la ausencia de eficacia y los costes asociados condicionan la decisión terapéutica en la prevención de la enfermedad reactiva vías aéreas postbronquiolitis.

Estimación del impacto de futuros estudios: sería deseable la realización de ECA independiente de la industria farmacéutica que confirme estos hallazgos y que valore los resultados de su utilización en lactantes con BA, a diferencia del asma.

Otras intervenciones

En relación con el papel que puedan desempeñar otro tipo de fármacos, si tenemos en cuenta que la inflamación de tipo neutrofílico es la que predomina en este tipo de pacientes, es posible que fármacos como los *macrólidos*, por su efecto antiinflamatorio, puedan contribuir al tratamiento eficaz de determinados pacientes. Si bien es cierto que no se dispone de pruebas que justifiquen el uso universal de macrólidos en pacientes con sibilancias recurrentes⁴⁵ su efecto inmunomodulador se ha descrito en diferentes estudios resumidos. En lactantes con sibilancias recurrentes, la administración de claritromicina ha demostrado conseguir una reducción de la concentración de IL 1 β , IL-10 y TNF- α en la mucosa nasofaríngea⁴⁶.

Ni las *cromonas* ni la *teofilina* son fármacos recomendados en este grupo de edad. Tampoco los agonistas beta-2-adrenérgicos de acción prolongada están indicados, salvo en los casos en los que la necesidad de administrar broncodilatadores sea muy frecuente y haya buena respuesta, en particular si los pacientes son atópicos.

Inmunoglobulinas

Estudios realizados hace más de 30 años en investigación con animales sugerían que la inmunización pasiva con inmunoglobulinas podría ser un método de prevención frente a la infección por VRS. A lo largo de la siguiente década se inició el desarrollo de inmunoglobulinas enriquecidas con anticuerpos frente VRS para uso humano (IgIV-RespiGam[®]), con capacidad de neutralizar in vitro las cepas subtipo A y B del virus.

En la [tabla 3](#) se exponen los resultados de todos los ECA sobre inmunoglobulinas en el tratamiento preventivo de la BA.

Volumen de la evidencia: existen 3 ECA, de diferente calidad y publicados entre 1993–98. Dos estudios^{47,48} realizados por el mismo grupo de trabajo.

Pacientes: el tamaño muestral de los estudios es adecuado: GI entre 79–250 y GC entre 89–260. Un ECA considera ≤ 24 meses con factor de riesgo de prematuridad y/o DBP⁴⁹, otro ≤ 48 meses con cardiopatía congénita⁴⁸ y el tercero ≤ 48 meses con cardiopatía, prematuridad y/o DBP⁴⁷. Los tres ECA en niños hospitalizados.

Intervención: IgIV a 750 mg/kg (15 ml/kg) cada mes; el ECA de Groothuis et al⁴⁷ también considera un grupo de IgIV a dosis bajas (150 mg/kg).

Comparación: placebo (albúmina 1% IV)⁴⁹ o no tratamiento^{47,48}.

Medidas principales: hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS^{48,49} o infecciones respiratorias inferio-

res por VRS⁴⁷. Las medidas secundarias son días de hospitalización, UCI, ventilación mecánica, etc.

Tiempo: seguimiento durante la fase de intervención y durante la fase de seguimiento tras la última administración (30 días⁴⁹, 16 semanas⁴⁸ o segunda estación epidémica⁴⁷).

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: en el ECA de Simoes et al⁴⁸ no se encuentran diferencias significativas (en el análisis de subgrupos, la única diferencia significativa es la reducción de hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS en < 6 meses) y se desaconseja expresamente su uso en cardiopatías cianógenas. Los otros 2 ECA detectan diferencias significativas en la menor hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS, con reducción del riesgo entre el 5,5⁴⁹–12,8%⁴⁷ (en este último estudio solo cuando se usa IgIV a dosis estándar, no a la dosis baja), así como en la intensidad de la enfermedad por VRS.

La RS de Wang et al⁵⁰ del año 2000 (actualmente retirada de la Colaboración Cochrane) recogía estos 3 ECA con IgIV policlonal y también el Impact Study con anticuerpos monoclonales IM (palivizumab), lo que dado el gran tamaño muestral y potencia del ECA con palivizumab⁵¹, distorsionaba los propios datos de la IgIV exclusivamente. Los datos significativos de esta RS eran menor hospitalización (OR=0,48; [IC95%: 0,37–0,64]; NNT=17) y menor ingreso en UCI (OR: 0,47 (0,20–0,77); NNT=50). En esta RS ya se destacaba la importante variación en la tasa de hospitalización basal de los estudios (menor a medida que pasa el tiempo), entre el 20,2% de Groothuis et al⁴⁷ en el año 1993 y el 10,6% del Impact Study⁵¹ en el año 1998.

Consistencia entre estudios: dos de los 3 ECA encuentran resultados favorables a la intervención con IgIV^{47,49}, pero en todos los estudios se destacan los inconvenientes de la infusión IV y sobrecarga de volumen. Destacar que el ECA de Simoes et al⁴⁸ realiza la expresa recomendación de no usar en cardiopatías cianógenas (por sus efectos adversos).

Precisión de las estimaciones: correcta en los 2 ECA de mayor tamaño muestral^{48,49}.

Estimación de sesgos: riesgo intermedio de sesgos, pues no definidos los criterios de ingreso (medida principal del ECA) y porque todos los ECA están financiados, parcial o totalmente, por MedImmune, empresa fabricante de la IgIV. Asimismo, el autor principal de la RS había participado en Impact Study y era consultor de laboratorios MedImmune y Abbot.

Grado de relación con la pregunta clínica: la evidencia existente puede considerarse parcialmente directa, pues bien definida la población (generalmente lactantes ≤ 48 meses hospitalizados con algún factor de riesgo de infección por VRS: prematuridad, DBP y/o cardiopatía), intervención (IgIV a similar dosis) y medidas de interés (principalmente hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS).

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: los pacientes son representativos de lactantes de riesgo frente a la infección por VRS atendidos en el medio hospitalario. Su aplicabilidad está condicionada por los efectos adversos de la administración IV de la inmunoglobulina policlonal y la disponibilidad de anticuerpos monoclonales IM.

Balance riesgo-beneficio-coste: en los 3 ECA se estudian los efectos adversos y en todos se destacan los problemas relativos a la infusión IV y la sobrecarga de volumen (15 ml/kg), especialmente en los pacientes con DBP. El ECA de Simoes et al⁴⁸ describe mayor incidencia de episodios cianóticos en

Tabla 3 Tabla simplificada de prevención: inmunoglobulina

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto*	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Inmunoglobulina intravenosa									
Inmunoglobulina vs. placebo									
Groothuis⁴⁷ 1993	81	89	H	Infecciones respiratorias inf por VRS	22,4%	RAR	-13,8%	(p=0,01)	2/5 (a, d); secuencia de aleatorización no descrita y solo cegamiento para seguimiento telefónico. Efectos adversos leves, pero mayor problema con el acceso intravenoso. Diferencias significativas con IgIV alta dosis; en el caso de IgIV baja dosis solo diferencia en días de UCI. Financiado parcialmente por MedImmune
IgIV 750 mg/kg/mes				Reducción infección VRS mod-grave		RRR	72%	(p=0,03)	
				Hospitalización	20,2%	RAR	-12,8%	(p=0,02)	
				Días de hospitalización	128	DM	-85	(p=0,002)	
IgIV 150 mg/kg/mes	79	89	H	Infecciones respiratorias inf por VRS		RRR	27%	(p=0,35)	
				Reducción infección VRS mod-grave		RRR	53%	(p=0,13)	
				Hospitalización				(p>0,05)	
				Días de hospitalización				(p>0,05)	
PREVENT Study Group⁴⁹ 1997	250	260	H	Hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS	13,5%	RAR	-5,5%	0,1-10,8	
IgIV 750 mg/kg/mes						NNT	18	9-100	
				Días hospitalización (por 100 niños)	129	DM	-69	(p=0,045)	
				Días hospitalización (por ingreso)*	9,5	DM	-2	(p>0,05)	
				Días oxigenoterapia (por 100 niños)	85	DM	-51	(p=0,007)	
				Días oxigenoterapia (por ingreso)*	6,3	DM	-2,1	(p>0,05)	
				Necesidad VM (por 100 niños)	1,9%	DM	0,1%	(p>0,05)	
				Necesidad VM (por ingreso en UCI)*	14,2%	DM	10,8%	(p>0,05)	
				Necesidad UCI (por 100 niños)	4,6%	DM	-1,4%	(p>0,05)	
				Necesidad UCI (por ingreso)*	34%	DM	6%	(p>0,05)	
				Días UCI (por 100 niños)	50	DM	-22	(p>0,05)	
				Días UCI (por ingreso en UCI)*	3,7	DM	-0,2	(p>0,05)	
				Días con LRI ≥ 3: (por 100 niños)	106	DM	-57	(p=0,049)	
				Días con LRI ≥ 3: (por ingreso)*	7,8	DM	-1,7	(p>0,05)	
Simoes⁴⁸ 1998	202	214	H	Hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS	15%	RAR	-5%	-1,8-10,9	4/5 (a, b, c, d); no definidos los criterios de ingreso (medida principal del ECA) e insuficiente expresión de la magnitud de efecto en la variable principal (se expresa la RRR, y se obvia la RAR y NNT) Para las medidas secundarias los resultados se expresan como incidencia acumulada y como número de eventos por cada 100 pacientes, lo que puede inducir a confusión. Cuando se realiza el análisis por pacientes ingresados se comprueba que las diferencias son menos marcadas*. Destacan las complicaciones secundarias a la sobrecarga de volumen infundida, principalmente en DBP. El balance riesgo-beneficios es desfavorable respecto a palivizumab. Liderado por MedImmune
									3/5 (a, b, d); solo cegamiento para seguimiento telefónico

Tabla 3 (continuación)

Comparación Autor año Inmunoglobulina intravenosa	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto*	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
IgIV 750 mg/kg/mes				Días hospitalización (por 100 niños) ^a	107	DM	-35	(p=0,15)	No definidos los criterios de ingreso (medida principal del ECA) e insuficiente expresión de la magnitud de efecto en la variable principal (se expresa la RRR, y se obvia la RAR y NNT). Para las medidas secundarias los resultados se expresan como incidencia acumulada y como número de eventos por cada 100 pacientes, lo que puede inducir a confusión. Cuando se realiza el análisis por pacientes ingresados se comprueba que las diferencias son menos marcadas* Mayor incidencia de episodios cianóticos en cardiopatías cianógenas (28 vs. 8,5% GC; p=0,009), por lo que se desaconseja en esta población. La única diferencia significativa es la reducción de hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS en <6 meses. Financiado por MedImmune
				Días hospitalización (por ingreso)**	7,1	DM	-0,2	(p ?)	
				Necesidad VM (por 100 niños) ^a	2%	DM	-1%	(p=0,51)	
				Necesidad VM (por ingreso en UCI)**	19%	DM	5%	(p ?)	
				Días VM (por 100 niños) ^a	55	DM	-9	(p=0,59)	
				Días VM (por ingreso en UCI)**	3,9	DM	0.5	(p ?)	
				Necesidad UCI (por 100 niños) ^a	5%	DM	-3%	(p=0,23)	
				Necesidad UCI (por ingreso)**	31%	DM	7%	(p ?)	
				Días UCI (por 100 niños) ^a	68	DM	-18	(p=0,24)	
				Días UCI (por ingreso en UCI)**	14,5	DM	-1,9	(p ?)	
				Días con LRI ≥ 3: (por 100 niños) ^a	86	DM	-29	(p=0,54)	
				Días con LRI ≥ 3: (por ingreso)**	5,87	DM	-0,4	(p ?)	
				Mortalidad (por 100 niños) ^a	6,1%	DM	0,3	(p>0,05)	
			Mortalidad (por ingreso en UCI)**	37%	DM	25%	(p ?)		

AP: atención primaria ambulatoria; BA: bronquiolitis aguda; CP: cohortes prospectivo; CR: cohortes retrospectivo; DAR: diferencia absoluta del riesgo; DBP: displasia broncopulmonar; DM: diferencia de medias; E: entorno asistencial; Ec: estudio ecológico; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EE: estimador de efecto; EPC: enfermedad pulmonar crónica; GI: grupo intervención; GC: grupo control; H: hospital; HR: hazard ratio; IAB: incremento absoluto del beneficio; IAR: incremento absoluto del riesgo; IO: índice de oxigenación; IV: índice ventilatorio; ns: no significativo; P: poblacional; Prev: prevalencia; Pvz: palivizumab; RDAI: Respiratory Distress Assessment Instrument; RGC: riesgo grupo control; RAB: reducción absoluta del beneficio; RAR: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción relativa del riesgo; SC: serie de casos; SG: semanas de gestación; SF: suero fisiológico; SS: suero salino; U: servicio de urgencias; VM: ventilación mecánica; VRS: virus respiratorio sincitial.

*En negrita se indican las diferencias estadísticamente significativas en la estimación de efecto.

**Datos calculados sobre los niños que ingresan (de donde se obtienen los resultados).

^aDatos dados por el ECA.

cardiopatías cianógenas (el 28 vs. 8,5% GC; $p=0,009$), por lo que lo contraindica específicamente en estos pacientes.

El balance entre beneficios (disminución hospitalización) y riesgos (acceso IV, sobrecarga de volumen, crisis de cianosis en cardiopatas, etc.) es desfavorable, máxime con la disponibilidad de anticuerpos monoclonales. Existen estudios de evaluación económica: aunque palivizumab es una medicación más cara que la IgIV, se prefiere por su perfil de eficacia y seguridad. Asimismo, es preferible la vía IM de los anticuerpos monoclonales que la vía IV de la inmunoglobulina frente VRS, máxime en una medicación que se pauta mensualmente durante la época epidémica.

Estimación del impacto de futuros estudios: Improbable, dado que la investigación sobre IgIV frente al VRS se ha relegado frente al campo de los anticuerpos monoclonales (palivizumab y otros).

Anticuerpos monoclonales (palivizumab)

La gravedad de la BA⁵² y la mortalidad⁵³ se encuentran relacionadas con la presencia de factores de riesgo (prematuros con o sin enfermedad pulmonar crónica, cardiopatas y/o inmunodeficientes). Las controversias sobre las medidas preventivas han sido especialmente valoradas en la inmunoprofilaxis pasiva (bien con inmunoglobulina policlonal hiperinmune (Respigam[®]) o bien con palivizumab (Synagis[®]) que, por su elevado coste, se debería indicar de forma muy selectiva a población de alto riesgo^{54,55}, que es donde se detecta una tasa de ingreso más alta y la gravedad de la enfermedad es mayor (estimada por el porcentaje de ingresos en cuidados intensivos, la necesidad de ventilación mecánica, duración de la oxigenoterapia y tiempo de estancia)⁵². Pero, globalmente, la mayor parte de las BA son leves, pueden manejarse a nivel ambulatorio, y solo un pequeño porcentaje (variable entre las series publicadas) precisarán ingreso. Un problema asociado es que no existe consenso respecto a los criterios de ingreso de los lactantes con BA (criterio de eficacia habitual) y se detecta una importante variabilidad en la práctica clínica; asimismo, la mayoría de los lactantes hospitalizados por BA por VRS no pertenecen a un grupo de alto riesgo y no se beneficiarían de las pautas recomendadas de inmunoprofilaxis pasiva⁵⁶.

La inmunoprofilaxis pasiva más utilizada frente a la BA es el palivizumab (anticuerpos antiglicoproteína F monoclonales murinos humanizados frente al VRS) que, al ser un fármaco biotecnológico de elevado coste, plantea siempre retos al médico (en términos de eficacia, seguridad y efectividad), al paciente (en términos de satisfacción y aceptabilidad) y al gestor (en términos de eficiencia, accesibilidad y equidad)^{19,57}. En este sentido, el palivizumab ha sido valorado principalmente en los grupos de riesgo: lactantes con antecedente de prematuridad, con o sin enfermedad pulmonar crónica asociada, y lactantes con cardiopatías congénitas.

a) Ensayos clínicos:

En la [tabla 4](#) se exponen los resultados de todos los ECA sobre palivizumab en el tratamiento preventivo de la BA. **Volumen de la evidencia:** existen solo 2 ECA, ambos con calidad alta (5/5) y con similar diseño: el publicado en 1998 en lactantes prematuros (con o sin DBP)⁵¹ y el

publicado en 2003 en lactantes con cardiopatías congénitas (hemodinámicamente significativas)⁵⁸.

Pacientes: el tamaño muestral es importante: 1.002 pacientes en GI y 500 en GC en el estudio Impact (prematuros <35 SG y ≤6 meses de vida y prematuros con DBP y ≤24 meses de vida y que han requerido tratamiento médico en los últimos 6 meses)⁵¹; 639 en GI y 642 en GC en el ECA de Feltes et al (≤24 meses con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa en el que no se ha realizado cirugía correctora o solo se ha realizado una cirugía paliativa)⁵⁸. Los dos ECA son en niños hospitalizados.

Intervención: se administró palivizumab IM, 15 mg/kg una vez al mes y durante 5 meses (octubre-marzo).

Comparación: placebo.

Medidas principales: las medidas principales fueron hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS. Como medidas secundarias se consideraron: días hospitalización, días oxigenoterapia, necesidad y días de ventilación mecánica, necesidad y días de UCI, mortalidad.

Tiempo: seguimiento durante 150 días (hasta 30 días después de última dosis).

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: en Impact Study⁵¹ la hospitalización en el GI es el 4,8% en comparación con el 10,6% en el GC; reducción absoluta del riesgo (RAR): el 5,8% (IC95%: 2,8–8,8), reducción relativa del riesgo (RRR): el 55% (IC95%: 38–72) y NNT=17 (IC95%: 11–36). En Feltes et al⁵⁸ la hospitalización en el GI es el 5,3% en comparación con el 9,7% en el GC; RAR: 4,4 (IC95%: 1,7–7,3), RRR: 45 (IC95%: 23–67) y NNT=23 (IC95%: 14–67). En ambos estudios para las medidas secundarias los resultados se expresan como incidencia acumulada y como número de eventos por cada 100 pacientes, lo que puede inducir a confusión; cuando se realiza el análisis por pacientes ingresados (en los que se constatan las variables secundarias) se comprueba que las diferencias son menos marcadas⁵⁸ o, incluso, contrapuestas⁵¹: en el GI se ingresa menos, pero estos están más graves.

Consistencia entre estudios: los resultados de ambos estudios, realizados con el mismo diseño y patrocinio, son consistentes en sus resultados. Sin embargo, en Impact Study⁵¹ los dos únicos pacientes ingresados que fallecen están en el GI y se constata que entre los grupos de mayor riesgo (<32 SG y con DBP) resulta menos efectivo. De forma similar, en el ECA de Feltes et al⁵⁸ entre los grupos de mayor riesgo (cardiopatías cianógenas) resulta menos efectivo.

Precisión de las estimaciones: la precisión de los estudios es correcta, dado el amplio tamaño muestral de ambos ECA para la medida principal de efecto, pero no para otras medidas de importancia clínica.

Estimación de sesgos: podrían existir algún sesgo relacionado con la no definición de los criterios de ingreso (medida principal del ECA), así como del concepto «hemodinámicamente significativo» en el estudio de Feltes et al⁵⁸. Ambos estudios están financiados por MedImmune, empresa fabricante del palivizumab.

Grado de relación con la pregunta clínica: la evidencia existente puede considerarse parcialmente directa debido a la correcta definición de pacientes y de la intervención, así como por la calidad de los ECA y tamaño muestral. El único inconveniente es la no definición de los

Tabla 4 Tabla simplificada de prevención (ECA): palivizumab

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto*	IC95%(p)	Calidad. Comentarios
Palivizumab Palivizumab vs. placebo Impact Study⁵¹ 1998 P vz 15 mg/kg IM, 1 vez al mes (5 meses)	1002	500	H	Hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS	10,6%	RAR	-5,8%	2,8-8,8	5/5 (a, b, c, d, e); en ≤ 24 meses con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa. No definidos los criterios de ingreso (medida principal del ECA), el concepto «hemodinámicamente significativo» e insuficiente expresión de la magnitud de efecto en la variable principal (se expresa la RRR, y se obvia la RAR y NNT). Los resultados clínicamente importantes (mortalidad y/o gravedad de la infección por VRS) se han considerado como medidas secundarias. Para las medidas secundarias los resultados se expresan como incidencia acumulada y como número de eventos por cada 100 pacientes, lo que puede inducir a confusión. Cuando se realiza el análisis por pacientes ingresados* se comprueba que las diferencias son menos marcadas. Entre los grupos de mayor riesgo (cardiopatías cianógenas) resulta menos efectivo. Financiado por MedImmune
				Días hospitalización (por 100 niños) ^a		NNT	17	11-36	
				Días hospitalización (por ingreso)**	62,6	DM	-26,2	(p<0,001)	
				Días oxigenoterapia (por 100 niños) ^a	5,9	DM	1,7	(p>0,05)	
				Días oxigenoterapia (por ingreso)**	50,6	DM	-20,3	(p<0,001)	
				Necesidad VM (por 100 niños) ^a	4,8	DM	1,5	(p>0,05)	
				Necesidad VM (por ingreso en UCI)**	0,2%	DM	0,5%	(p>0,05)	
				Necesidad VM (por ingreso en UCI)**	7%	DM	47%	(p<0,05)	
				Días VM (por 100 niños) ^a	1,7	DM	6,7	(p>0,05)	
				Días VM (por ingreso con VM)**	8,5	DM	3,5	(p>0,05)	
				Necesidad UCI (por 100 niños) ^a	3,0%	DM	-1,7%	(p = 0,026)	
				Necesidad UCI (por ingreso)**	28%	DM	-1%	(p>0,05)	
				Días UCI (por 100 niños) ^a	12,7	DM	0,6	(p>0,05)	
				Días UCI (por ingreso en UCI)**	4,2	DM	6,3	(p>0,05)	
				Mortalidad (por 100 niños) ^a	1%	DM	-0,6%	(p>0,05)	
Mortalidad (por ingreso)**	0%	DM	4,1%	(p>0,05)					

<i>Feltes</i> ⁵⁸ 2003	639	648	H	Hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS	9,7%	RAR	-4,4%	1,7-7,3	5/5 (a, b, c, d, e); en ≤ 24 meses con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa. No definidos los criterios de ingreso (medida principal del ECA), el concepto «hemodinámicamente significativo» e insuficiente expresión de la magnitud de efecto en la variable principal (se expresa la RRR, y se obvia la RAR y NNT). Los resultados clínicamente importantes (mortalidad y/o gravedad de la infección por VRS) se han considerado como medidas secundarias. Para las medidas secundarias los resultados se expresan como incidencia acumulada y como número de eventos por cada 100 pacientes, lo que puede inducir a confusión. Cuando se realiza el análisis por pacientes ingresados* se comprueba que las diferencias son menos marcadas. Entre los grupos de mayor riesgo (cardiopatías cianógenas) resulta menos efectivo. Financiado por MedImmune
Pvz 15 mg/kg IM, 1 vez al mes (5 meses)						NNT	23	14-67	
				Días hospitalización (por 100 niños) ^a	129	DM	-71,6	(p = 0,03))	
				Días hospitalización (por ingreso)**	13,3	DM	-2,5	(p > 0,05)	
				Días oxigenoterapia (por 100 niños) ^a	10,4	DM	-5,2	(p > 0,05)	
				Días oxigenoterapia (por ingreso)**	101,5	DM	-73,6	(p = 0,014)	
				Necesidad VM (por 100 niños) ^a	2,2%	DM	-0,9%	(p > 0,05)	
				Necesidad VM (por ingreso en UCI)**	58,3%	DM	3,2%	(p < 0,05)	
				Días VM (por 100 niños) ^a	54,7	DM	-48,2	(p > 0,05)	
				Días VM (por ingreso con VM)**	25,3	DM	-20,1	(p > 0,05)	
				Necesidad UCI (por 100 niños) ^a	3,7%	DM	-1,7%	(p > 0,05)	
				Necesidad UCI (por ingreso)**	38,1%	DM	0,1%	(p > 0,05)	
				Días UCI (por 100 niños) ^a	71,2	DM	-55,3	(p > 0,05)	
				Días UCI (por ingreso en UCI)**	7,3	DM	-4,3	(p > 0,05)	
				Mortalidad (por 100 niños) ^a	4,2%	DM	-0,9%	(p > 0,05)	
				Mortalidad (por ingreso)**	¿?	DM	¿?		

Ver siglas en el pie de la [tabla 1](#).

*En cursiva se indican las diferencias estadísticamente significativas en la estimación de efecto.

**Datos calculados sobre los niños que ingresan (de donde se obtienen los resultados).

^aDatos dados por el ECA.

criterios de ingreso (medida principal de los ECA), el que los resultados clínicamente importantes (mortalidad y/o gravedad de la infección por VRS) se han considerado como medidas secundarias, así como la insuficiente expresión de la magnitud de efecto en la variable principal (se expresa la RRR, y se obvia la RAR y NNT) y secundarias (eventos por 100 pacientes en lugar de eventos por pacientes ingresado).

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: según los resultados de los 2 ECA, palivizumab parece útil como tratamiento preventivo para disminuir la hospitalización por VRS en lactantes con factores de riesgo (prematuros con o sin DBP y en recién nacidos con cardiopatías hemodinámicamente significativas). Cabe recordar que el NNT en Impact Study⁵¹ es de 17 pacientes prematuros (IC95%: 11–36) y en el ECA de Feltes et al⁵⁸ es de 23 lactantes cardiopatas (IC95%: 16–67), y que estos resultados son peores en los pacientes más graves: prematuros <32 SG, prematuros con DBP y cardiopatías cianógenas. Sin duda, el aumento del NNT empeora el análisis coste-efectividad del producto en estudio; este aspecto no se aborda en ninguno de los ECA realizados con palivizumab, pero dado que el objetivo principal en ambos estudios es que los pacientes tratados ingresen menos, en buena parte lo que parece buscarse es una reducción de costes. La evaluación económica es esencial a la hora de la aplicabilidad de este anticuerpo monoclonal.

Balance riesgo-beneficio-coste: en los 2 ECA se estudian los efectos adversos, sin diferencias significativas entre los GI y GC. La única diferencia significativa observada ha sido en el ECA de Feltes et al⁵⁸: mayor presencia de graves eventos adversos en el GC (63,1%) que en el GI (55,4%), aunque no se detalla en el texto a qué se refiere y si tuvo relación con la aplicación de la medicación.

Los beneficios del palivizumab parecen merecer la pena frente a los perjuicios (no diferencias significativas en los efectos adversos), pero no sabemos si frente a los costes (no se aborda en los ECA). El balance riesgo-beneficios estará muy condicionado por los costes elevados de este anticuerpo monoclonal (existen numerosos estudios de evaluación económica con resultados contradictorios) y la potencial necesidad de redefinir las indicaciones de uso en aquellas poblaciones de mayor riesgo.

Estimación del impacto de futuros estudios: sería deseable la realización de ECA independiente de la industria farmacéutica que confirmen estos hallazgos y que valoren los resultados especialmente dependientes de los criterios de ingreso y de la tasa basal de hospitalización por BA en la región de estudio (de donde se obtienen los cálculos de RRA, NNT y estudios de coste-efectividad y coste-beneficio, fundamentales en un fármaco de elevado coste).

b) Estudios observacionales:

En la *tabla 5* se exponen los resultados de todos los estudios observacionales sobre palivizumab en el tratamiento preventivo de la BA.

Tras la publicación del Impact-RSV Study Group en 1998⁵¹ (único ECA realizado hasta la fecha sobre la eficacia del palivizumab en la prevención del ingreso por BA VRS+ en prematuros con o sin displasia broncopulmonar) y del ECA de Feltes et al en 2003⁵⁸ (único ECA realizado hasta la

fecha sobre la eficacia del palivizumab en la prevención del ingreso por BA de lactantes con cardiopatía congénita), se han derivado distintos estudios que muestran las diferencias existentes entre la eficacia de los ECA y la menor efectividad descrita en la mayoría de los estudios observacionales, así como la gran importancia que en estos resultados tiene el diferente riesgo basal de hospitalización por infección VRS en cada estudio (que varía ampliamente en las series, entre un el 3–45%).

Volumen de la evidencia: siete trabajos comparan la incidencia de ingreso por infección respiratoria aguda (IRA) baja, BA o enfermedad respiratoria con o sin infección por VRS en cohortes antes y después de la introducción de palivizumab^{59–65}. Tres estudios comparan la incidencia de cohortes coetáneas tratadas o no tratadas^{61,66,67}. Cuatro trabajos evalúan el riesgo de ingreso por infección por VRS en cohortes con pautas de tratamiento adecuadas o inadecuadas o en días protegidos respecto no protegidos^{64,68–70}. Ocho estudios evalúan el riesgo de ingreso en cohortes tratadas sin GC^{71–78}. Dos estudios valoran la efectividad de palivizumab en el control de brotes nosocomiales en UCI neonatales^{79,80}. Dos estudios evalúan series de pacientes con BA, valorando el riesgo de ingreso o ingreso en UCI en función de haber recibido previamente o no palivizumab^{81,82}. Un estudio valora si existe diferencia en la carga viral de los pacientes que ingresan con infección por VRS en función de haber recibido previamente o no palivizumab⁸³. Una revisión sistemática valora el coste-efectividad de la administración de la primera dosis de palivizumab antes del alta hospitalaria neonatal en comparación con ambulatoria⁸⁴, no encontrando estudios que respondan a esta cuestión.

Pacientes: la mayoría de los trabajos incluyen muestras de prematuros o niños con enfermedad pulmonar crónica, aunque algunos incorporan cardiopatas^{70,77}, fibróticos quísticos⁵⁹ o población general^{64,65,81,82}. Un estudio analiza pacientes con fibrosis quística⁵⁹ y tres estudios pacientes con cardiopatía congénita^{70,72,77}. El tamaño muestral de los trabajos es variado, presentando algunos de ellos limitaciones relacionadas con el escaso número de eventos (ingresos); no obstante, diversas cohortes de prematuros multicéntricas son lo suficientemente grandes para ofrecer estimaciones precisas del riesgo de ingreso. Parte de las diferencias en los resultados son atribuibles al mayor o menor riesgo de la cohortes estudiadas.

Exposición: las cohortes expuestas reciben palivizumab, una inyección mensual durante la epidemia de infección por VRS (según el área geográfica; la mayoría de noviembre a marzo). La inclusión en las cohortes se hace habitualmente por indicaciones de riesgo relacionadas con la prematuridad o la asociación de enfermedad pulmonar crónica, existiendo una gran variación entre países y épocas en los criterios de indicación. Algunas cohortes expuestas incluyen pacientes que no cumplen criterios de indicación de palivizumab y algunas cohortes control pacientes con criterios de indicación que no lo recibieron. El número de dosis depende del mes de incorporación a la cohorte. Algunos estudios analizan el impacto a nivel poblacional del inicio del programa de profilaxis con palivizumab, considerando en las cohortes expuestas sujetos con y sin la intervención^{61,64,65}.

Tabla 5 Tabla simplificada de prevención (estudios observacionales): palivizumab

Comparación Autor año	CE	CC	D	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto*	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Efectividad de palivizumab en estudios observacionales									
Prevenición contagio nosocomial UCIN									
Cox ⁷⁹ 2001	8		SC	Riesgo adquisición de VRS		IA	0%		2/5; dos exitus no relacionados entre tratados
Abadesso ⁸⁰ 2004	19	41	SC	Riesgo adquisición de VRS	10,5%	RAR	10,5%		2/5; no estimable el efecto atribuible a Pvz
Antes-después palivizumab									
Singleton ⁶⁴ 2003									
Cohorte completa									
< 36 SG de alto riesgo									
> 36 SG									
	–	–	CR	Ingresos IRA /1.000 RN/año	312	RAR	–96		3/5; nativos de Alaska (alto riesgo de BA) < 36 SG de bajo riesgo y 36 SG; cohorte de referencia no detallada; disminución de 1.ª IRA VRS+ pero aumento del total de ingresos por IRA Alto riesgo: candidatos a Pvz No se aportan datos de ingresos total IRA
	60	41	CR	Ingreso 1.ª IRA VRS+	43,9%	RR	0,34	0,17–0,68	
	1.805	1.740	CR	Ingreso 1.ª IRA VRS+	14,8%	RR	0,96	0,82–1,13	
				Ingresos 1.ª IRA VRS+/1000 RN/año	154	RAR	10		
Pedraz ⁶² 2003	1.583	1.919	CR	Ingreso por IRA baja	20%	RAR	10,9%	8,5–13,2%	2/5; ≤32 SG; financiado por Abbott; criterios de Pvz SEN 2000–02; bajo riesgo en grupo control de IRA baja VRS– (sugiere registro diferencial de casos VRS+)
				Ingreso por IRA baja VRS–	5,2%	RAR	1,5%	0–3,1%	
				Ingreso por IRA baja VRS+	13,2%	RAR	9,3%	7,4–11,2%	
Singleton ⁶⁵ 2006									
< 1 año									
< 1 año prematuros									
	–	–	Ec	Ingresos IRA baja/1.000 RN/año	284	RR	0,99	(p=0,89)	1/5; no se detalla la población de referencia; criterio de tratamiento: ≤32 SG, 32–36 SG y > 36 SG con enfermedad pulmonar grave Los resultados sugieren un cambio en el perfil etiológico o en la detección del VRS
				Ingresos IRA VRS+/1.000 RN/año	178	RR	0,58	(p<0,001)	
	–	–	Ec	Ingresos IRA baja/1.000 RN/año	472	RR	0,90	(p=0,14)	
				Ingresos IRA VRS+/1.000 RN/año	317	RR	0,39	(p<0,001)	

Tabla 5 (continuación)

Comparación Autor año	CE	CC	D	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto*	IC95% (p)	Calidad. Comentarios				
Mitchell⁶¹ 2006 Riesgo medio post-pre	1.338	1.188	CP	Ingreso por infección VRS+	4,5%	RR	0,62	0,42–0,93	3/5; <36 SG; grupos de población (no indican los tratados globales); financiado por Abbott; diferencias a expensas de subgrupo alto riesgo				
	842	907	CP	Ingreso por infección VRS+	3,3%	RR	0,83	0,48–1,41					
	496	411	CP	Ingreso por infección VRS+	7,3%	RR	0,41	0,23–0,76					
	274	216	CP	Ingreso por infección VRS+	4,6%	RR	0,39	0,14–1,14					
Riesgo alto post-pre									Riesgo medio: 33–35 SG; alto: <33 SG;				
Riesgo alto tratados/no tratados									33-los tratados globales); financiado por Abbott;				
Grimaldi⁶⁰ 2007	108	88	CR	Ingreso por BA VRS+	14,8%	RAR NNT	13,7% 6	6,7–20,7% 4–11	2/5; ≤30 SG, sin DBP, edad <6 meses; criterios de Pvz de estudio IMpact				
Giebels⁵⁹ 2008	35	40	CR	Ingreso por enf. Respiratoria	17,5%	RR	0,49	0,14–1,75	2/5; fibrosis quística; <18 meses al diagnóstico; cohortes heterogéneas				
Tratados vs. no tratados coetáneos													
Henckel⁶⁶ 2004													
Prematuros ≤32 SG sin EPC	75	567	CR	Ingreso por BA VRS+	3,9%	RAR	1,2%	–2,8–5,2%	Criterio de indicación de tratamiento no claro, con cumplimiento irregular; implantación de Pvz el 2.º año; 1.º año discrecional				
Enfermedad pulmonar crónica	151	44	CR	Ingreso por BA VRS+	6,8%	RAR	0,5%	–8,1–9					
Lacaze-Masmonteil⁹⁴ 2004	376	2.370	CP	Ingreso por infección VRS+	7,2%	RR	0,85	0,56–1,3	4/5; prematuros ≤33 SG; cohortes heterogéneas; análisis no ajustados por lo que no es valorable la ausencia de reducción del riesgo en grupo tratado; posible aumento de IRA VRS negativas; financiado por Abbott				
				Ingreso por cualquier causa	27,4%	RR	1,59	1,39–1,82					
				Ingreso por IRA baja	15%	RR	1,9	1,6–2,6					
				Ingreso por IRA baja VRS–	5,8%	RR	3,65	2,8–4,7					
Mitchell⁶¹ 2006	1.338	1.318	CP	Ingreso por infección VRS+	3,8%	RR	0,73	0,47–1,13	3/5; <36 SG; financiado por Abbott; Calgary (tratados) vs. Edmonton de 1999–2002				
				Riesgo medio (33–35 SG)	842	834	CP	Ingreso por infección VRS+		2,1%	RR	1,27	0,69–2,33
				Riesgo alto (<33 SG; ≤35+EPC)	496	425	CP	Ingreso por infección VRS+		7%	RR	0,43	0,23–0,79
Pautas correctas vs. incorrectas													
Parnes⁶⁸ 2003	1.577	472	CP	Ingreso 1.ª infección por VRS	4,4%	RAR	2%	(p=0,02)	2/5; <32 SG 46,6%; 32–35 SG 45,2%; >35 SG 8,1%; UCIN: 46%; EPC 24%; cardiopatía 5%; fibrosis quística (1%)				

Resch ⁶⁹ 2006	90	148	CP	Ingresos por infección VRS+	8,1%	RAR	4,8%	-1-10,5%	1/5; prematuros >29 y ≤32 SG tratado con P vz; bajo riesgo de ingreso; no se menciona si tratado en mes previo al ingreso
Medrano ⁷⁰ 2007	647	113	CP	Ingresos por IRA VRS+	7,08%	RR	3,05	2,14-4,35	4/5; cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas; financiado por Laboratorios Abbott
Días protegidos vs. no protegidos									
Singleton ⁶⁴ 2003	335	-	CP	Ingresos 1.ª IRA VRS+/1000 d	1,07	RR	0,52	0,28-0,93	3/5; nativos de Alaska (alto riesgo de BA); protegidos: <1 mes de la dosis
Otras comparaciones									
Prais ⁸² 2005	167	129	CR	Ingreso en UCI por BA VRS+	81,4%	RAR	7,7%	(p=0,127)	1/5; ingresos en UCIP de Israel; Escaso impacto de P vz en los ingresos en UCI; Los casos con VM eran un 16% tras P vz
				Ingresos con criterios AAP de P vz	17%	RAR	0%		
Mansbach ⁸¹ 2007	32	561	CP	Ingreso desde urgencias	39%	RR	1,4	0,97-1,9	2/5; cohortes heterogeneas; solo el 49% de los que cumplían criterios recibieron P vz; la peor evolución no puede atribuirse a P vz
				Tratados corticoides en urgencias	15%	RAR	-16%	(p=0,02)	
				Ingreso en UCI	3%	RAR	0%		
Tratados con P vz sin control									
Sorrentino ⁷⁸ 2000	1.839		CP	Ingreso 1.ª infección por VRS		IA	2,3%		2/5; financiado MedImmune Inc.; <32 SG 57,4%: (26); antecedente UCIN: 51,5%; EPC (21,9%), cardiopatía (2,2%)
				Ingreso enf. respiratorias VRS-		IA	8,1%		
G.H. Benazuza ⁷³ 2002	283		CP	Ingreso por BA		IA	10,6%	6,8-14,3%	3/5; ≤32 SG 86,9%; DBP 38,4%; cardiopatías 5,9%
				Ingreso por BA VRS+		IA	3,9%	1,4-6,3%	
Oh ⁷⁵ 2002	480		CP	Ingreso por IRA baja VRS+		IA	2,4%		2/5; ≤32 SG <6 meses o DBP <2 años
Parnes ⁶⁸ 2003									
Global	2.116		CP	Ingreso 1.ª infección por VRS		IA	2,4%		2/5; financiado MedImmune.
<32 SG	986		CP	Ingreso 1.ª infección por VRS		IA	4,5%		<32 SG 46,6%; 32-35 SG 45,2%; >35 SG 8,1%; UCIN: 46%; EPC 24%; cardiopatía 5%; fibrosis quística: 1%
32-35 SG	957		CP	Ingreso 1.ª infección por VRS		IA	1,6%		
EPC	508		CP	Ingreso 1.ª infección por VRS		IA	5,8%		
Romero ⁷⁶ 2003									
1998-1999 (Sorrentino 2000)	1.839		CP	Ingreso 1.ª infección por VRS		IA	2,3%		2/5; financiado MedImmune Inc. Centros EE. UU. (por años: 9, 12, 50 y 116)
1999-00	2.830		CP	Ingreso 1.ª infección por VRS		IA	2,4%		<32 SG 40-57,8% (por años 57,4; 57,8; 46 y 40%); EPC (22,8-24%); cardiopatía 4,3-5,7%; antecedente de UCIN (en 1998-99 51,5%; 2000-01: 46%)
2000-01	2.116		CP	Ingreso 1.ª infección por VRS		IA	2,9%		
2001-2002									Entre el 20-33% de los ingreso UCI
	5.091		CP	Ingreso 1.ª infección por VRS		IA	1,5%		

Tabla 5 (continuación)

Comparación Autor año	CE	CC	D	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto*	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Naver ⁷⁴ 2004	390		CP	Ingreso infección por VRS		IA	4,1%		2/5; <26 SG
Saji ⁷⁷ 2005	108		CR	Ingreso infección por VRS		IA	4,6%		2/5; cardiopatas; cianosis 25%, congestión pulmonar 21,3% e hipertensión pulmonar 7,4%; colaboración en recogida de datos de Abbott
Boivin ⁷¹ 2007	116		CP	BA		IA	31%		3/5; <33 SG 64,7%; 33–35 SG 14,7%; EPC 6%; cardiopatas 6%; financiado por MedImmune
				Ingreso por BA		IA	3,4%		
				BA VRS+		IA	6,9%		
				Ingreso por BA VRS+		IA	0,8%		
Medrano ⁷⁰ 2007	760		CP						4/5; cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas; financiado por Laboratorios Abbott
Global				Ingreso por IRA		IA	10,4%	8,2–12,6%	
				Ingreso por IRA VRS+		IA	3,6%		
Cohen ⁷² 2008									2/5; financiado por MedImmune
Total cardiopatías	1.500		CP	Ingreso 1. ^a infección por VRS		IA	1,9%		Cardiopatías congénita; de 2000–04 riesgo global por años: 4,3; 2,8; 1,4 y 1,5%
Cardiopatía acianóticas	1.072		CP			IA	1,6%		Cianóticas por años: 19,6, 23,7, 19,3 y 37,5%; hemodinámicamente inestables 2002–03: 32,7%; 2003–04 50,9%
Cardiopatía acianóticas	428		CP			IA	2,6%		

AP: atención primaria ambulatoria; BA: bronquiolitis aguda; CP: cohortes prospectivo; CR: cohortes retrospectivo; DAR: diferencia absoluta del riesgo; DBP: displasia broncopulmonar; DM: diferencia de medias; E: entorno asistencial; Ec: estudio ecológico; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EE: estimador de efecto; EPC: enfermedad pulmonar crónica; GI: grupo intervención; GC: grupo control; H: hospital; HR: hazard ratio; IAB: incremento absoluto del beneficio; IAR: incremento absoluto del riesgo; IO: índice de oxigenación; IV: índice ventilatorio; ns: no significativo; P: poblacional; Prev: prevalencia; Pvz: palivizumab; RDAI: Respiratory Distress Assessment Instrument; RGC: riesgo grupo control; RAB: reducción absoluta del beneficio; RAR: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción relativa del riesgo; SC: serie de casos; SG: semanas de gestación; SF: suero fisiológico; SS: suero salino; U: servicio de urgencias; VM: ventilación mecánica; VRS: virus respiratorio sincitial.

*En cursiva se indican las diferencias estadísticamente significativas en la estimación de efecto.

Comparación: la comparación se realiza con niños no tratados o incorrectamente tratados con palivizumab. En los estudios de base poblacional la comparación se hace entre áreas o épocas sin programa de profilaxis^{61,64,65}.

Medidas principales: la mayoría de los estudios han considerado como medida de efecto los episodios de hospitalización con infección por VRS, con o sin criterios clínicos de IRA; solo en 7 de ellos se han recogido el conjunto de hospitalizaciones por IRA, con o sin VRS^{62,64,65,67,71,73,78}. Pocos estudios han detallado la frecuencia de BA^{60,66,71,73} y solo uno los episodios ambulatorios⁷¹. Los trabajos en los que la medida de efecto es el primer ingreso por IRA baja en menores de 1–2 años podrían ser representativos del riesgo de ingreso por BA, ya que es la forma clínica más habitual en esos episodios. La consideración como medida de efecto de los ingresos por cualquier enfermedad respiratoria en la que se haya detectado VRS, implica un alto riesgo de error, ya que pueden perderse numerosos episodios de hospitalización sin determinación de VRS o con VRS negativo. Teniendo en cuenta que la medida de efecto es la hospitalización y no el diagnóstico de BA o la adquisición del virus, parece lógico tratar de detectar cambios en el perfil etiológico o en la detección del VRS, relacionados con la profilaxis. Las BA por VRS pueden constituir en torno a un 35–50% de todas las BA hospitalizadas, por lo que cualquier cambio en esta proporción tiene interés a la hora de valorar la efectividad de la profilaxis, especialmente si queremos asegurarnos que el registro diferencial de las infecciones por VRS influya en los resultados. A pesar de que la mayoría de los trabajos no ofrecen información al respecto, al menos en dos estudios se sugiere un aumento de las IRA con VRS negativo o no identificado^{64,67}.

Tiempo: la mayoría de los estudios presentan seguimientos de las cohortes a lo largo de las estaciones de infección por VRS (otoño-invierno), presentando algunos de ellos datos de cohortes de varios años agrupadas o por separado.

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: en los estudios que evalúan la reducción del riesgo tras la introducción del programa de profilaxis con palivizumab, con respecto controles históricos, se ha observado una reducción de ingresos por infección por VRS en niños prematuros de un 40–60%, con RAR muy variadas en función del nivel de riesgo de las cohortes. La disminución relativa del riesgo es similar a la observada en los ensayos clínicos; aunque en términos absolutos la magnitud del efecto es discreta, especialmente en ciertos países.

El efecto para el conjunto de IRA bajas o BA, varía entre una disminución del riesgo (equivalente al efecto observado con los casos por VRS⁶²) a un mantenimiento o incluso aumento del riesgo^{64,65}. En los trabajos que comparan cohortes tratadas con no tratadas coetáneas, dos estudios muestran un riesgo similar o incluso mayor en los tratados, debido, probablemente, al mayor riesgo basal de las cohortes tratadas^{66,67}. Una comparación entre áreas de población similares con o sin programa de profilaxis solo encuentra una disminución del riesgo en un análisis del subgrupo de prematuros de alto riesgo (< 33 SG; 33–35 SG con enfermedad pulmonar crónica)⁶¹.

La comparación de pacientes con pautas de palivizumab correctas o incorrectas muestra una disminución del efecto asociado al incumplimiento o retraso de las dosis (en torno al 50%)^{64,68,69}. Otros estudios que han valorado la utilidad de palivizumab en la prevención del contagio nosocomial de la infección UCI neonatales o la diferente evolución de ingresos por BA previamente tratadas, no ofrecen información de interés. Un trabajo ha recogido el potencial impacto de la profilaxis sobre la casuística de ingresos en UCI pediátricas, encontrando que la mayoría de los pacientes con BA que requieren ingreso en UCI y ventilación mecánica no cumplen criterios de tratamiento con palivizumab⁸².

Por último, las diferentes cohortes publicadas de niños prematuros o con cardiopatía congénita, tratados con palivizumab, sin grupo control, han encontrado incidencias acumuladas de ingreso variadas, en función del diferente nivel de riesgo de las muestras incluidas. La mayoría de los trabajos se limitan a describir los ingresos por infección por VRS, con intervalo de resultados entre el 0,8–4,6%. Algunas series que presentan estaciones sucesivas encuentran riesgos decrecientes, que parecen debidos a la progresiva inclusión de niños de menor riesgo en las cohortes tratadas⁷⁶. Considerando tres estudios con estimaciones del riesgo de ingreso por IRA o BA por cualquier causa, los casos por VRS representan entre una cuarta parte y un tercio del total^{71,73,78}. Además, las BA que originan ingreso hospitalario suponen menos del 10% de las BA que presentan estos pacientes⁷¹.

En nuestro país, el estudio IRIS ha encontrado en la cohorte de prematuros de ≤ 32 SG tratada con palivizumab una reducción de riesgo de ingreso por infección por VRS, con respecto a la cohorte histórica, superior a la del ensayo clínico original (riesgo de ingreso en la cohorte tratada: el 3,9%; en la cohorte control histórica: el 13,2%). No obstante, podría haber diferencias epidemiológicas o en las características de los ingresos con el estudio IMPACT, ya que en el ensayo clínico el riesgo de ingreso por enfermedad respiratoria no relacionada con el VRS era en el GC del 14% (en comparación con el 10% por VRS), mientras que en el estudio IRIS los ingresos no relacionados con el VRS solo alcanzaban en el GC el 5,2% (en comparación con el 13,2% por VRS).

En Andalucía, el estudio del Grupo de Hospitales Benazusa, encuentra en una cohorte de recién nacidos tratados con palivizumab un riesgo de ingreso por BA por VRS del 3,9% (para los ingresos por BA no relacionadas con el VRS el riesgo fue del 6,5%). En un estudio retrospectivo realizado años antes en la misma área geográfica⁸⁵, se había encontrado un riesgo para el conjunto de BA del 10,6% en prematuros de < 32 SG y del 9,8% en cardiopatías con hiperaflujo pulmonar.

El estudio CIVIC ha encontrado en niños españoles con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, mayoritariamente tratados con palivizumab, un riesgo de ingreso por infección por VRS del 3,2% (el 2,32% entre los casos con profilaxis completa y el 7,08% entre los que tuvieron profilaxis incompleta; no obstante, no detallan si el ingreso se produjo en periodo de cobertura de la profilaxis), inferior al observado en el ensayo clínico original (5,3%).

Consistencia entre estudios: teniendo en cuenta las diferencias metodológicas existentes entre los diferentes estudios resulta difícil valorar la consistencia de los resultados observados. No obstante, podemos considerar relativamente consistentes los resultados de las estimaciones de riesgo de ingreso por infecciones por VRS. Existen importantes diferencias, cuando lo que se consideran son el conjunto de BA o IRA bajas.

Precisión de las estimaciones: las estimaciones de riesgos parecen suficientemente precisas, si exceptuamos algunos trabajos con escaso tamaño muestral^{59,60,69}. Solo las cohortes tratadas con alto riesgo de ingreso previo

(<33 SG o con enfermedad pulmonar crónica) presentan una reducción significativa del riesgo de ingreso por infección por VRS^{60-62,64,65}. En dos estudios no se observó reducción significativa del riesgo^{66,67}, por ser la reducción muy discreta⁶⁶ o comparar cohortes heterogéneas⁶⁷. Se ha encontrado un significativo mayor riesgo en los pacientes en los que había transcurrido más de un mes de la última dosis⁶⁴; de otros 2 estudios en los que solo se comparó la incidencia acumulada en función de que la pauta fuera en conjunto correcta solo uno encontró diferencias significativas, aunque este análisis puede resultar inapropiado^{68,69}.

Estimación de sesgos: los estudios incluidos en esta revisión presentan un alto riesgo de diferentes tipos de sesgos. Tras la publicación de los ensayos clínicos originales sobre eficacia de palivizumab en prematuros y cardiopatas, no contamos con ningún estudio de diseño experimental que haya reproducido los resultados inicialmente observados, ni que haya tratado de demostrar la eficacia de palivizumab, considerando otras medidas de efecto. La falta de asignación aleatoria de la intervención evaluada limita la validez de los resultados. Los trabajos en los que se comparan muestras antes y después de la implantación del programa de profilaxis, tanto si es en grupos de pacientes como en muestras poblacionales, no pueden controlar los cambios epidemiológicos espontáneos, ni modificaciones en otras medidas preventivas o en los hábitos asistenciales que pueden influir en los resultados. Los estudios que han evaluado muestras coetáneas expuestas o no a palivizumab, ofrecen resultados sesgados en contra de palivizumab, por el mayor nivel de riesgo de los pacientes a los que se indicó la profilaxis. Tan solo un trabajo ha realizado una comparación coetánea entre poblaciones similares; encontrando exclusivamente diferencias en el subgrupo de más alto riesgo.

Por otra parte, como se ha comentado anteriormente, al considerar en muchos estudios como medida de efecto los ingresos asociados a infección VRS, pueden perderse numerosos episodios de hospitalización sin determinación de VRS o con VRS negativo. Teniendo en cuenta que la medida de efecto es la hospitalización y no el diagnóstico de BA o la adquisición del virus, parece lógico tratar de detectar cambios en el perfil etiológico o en la detección del VRS relacionados con la profilaxis en los pacientes que ingresan. Hubiera sido deseable contar con procedimientos objetivos y exhaustivos de detección de BA en las cohortes, al margen de la identificación etiológica, lo que apoyaría la validez de los resultados, especialmente si tenemos en cuenta los numerosos estudios que ha

promovido la empresa que produce o comercializa palivizumab^{61,62,67,68,71,72,77,78}.

Grado de relación con la pregunta clínica: la evidencia aportada por estos estudios debe ser considerada indirecta, ya que, aunque la población e intervención que se han evaluado son apropiadas, la medida de efecto habitual es una medida intermedia y potencialmente sesgada. Para que el riesgo de ingreso por infección por VRS pueda ser considerado una medida válida de infección grave debería acompañarse de un efecto proporcional en otras variables relacionadas con gravedad (complicaciones, ingreso en UCI, ventilación mecánica o mortalidad) y controlar posibles sesgos de clasificación, controlando otras IRA bajas o BA no relacionadas con VRS.

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: entre los trabajos revisados se recogen muestras de pacientes que son representativos de nuestro entorno, aunque existen dudas por la gran variedad de criterios empleados en la indicación de tratamiento entre países o sistemas sanitarios. En cuanto a la aplicabilidad de los resultados, considerando las limitaciones metodológicas de los estudios y las dudas sobre la adecuación de las medidas de efecto empleadas, estos estudios no ofrecen información de interés para juzgar el impacto clínico de la profilaxis, al margen de la concordancia con lo observado en los ensayos clínicos originales. Las estimaciones de efectividad podrían ser aplicables a grandes prematuros o pacientes con cardiopatías complejas pero existen dudas sobre su aplicabilidad a niños con riesgo medio (33-35 semanas de gestación).

Balance coste-beneficio-riesgo: en los estudios valorados no se ofrece información sobre la relación coste-beneficio de la profilaxis con palivizumab. Las cohortes revisadas no presentan efectos adversos mayores asociados. La magnitud del efecto en términos absolutos, menor en muchos países que lo observado en los ensayos clínicos originales, deberá ser tenida en cuenta en los estudios de coste-beneficio.

Estimación del impacto de futuros estudios: parece necesaria la realización de estudios de ámbito poblacional y promovidos desde instituciones públicas, empleando procedimientos objetivos y exhaustivos de detección de BA, tanto ingresadas como no, de cualquier etiología, valorando la gravedad de los pacientes e incluyendo en el análisis medidas alternativas como formas complicadas y mortalidad. Por otra parte, teniendo en cuenta las dudas sobre la conveniencia de tratar prematuros nacidos entre 33-35 semanas y el variado criterio seguido en múltiples países, sería conveniente reproducir un estudio con diseño experimental en este grupo de pacientes.

El campo de investigación en anticuerpos monoclonales ya está desarrollando nuevos fármacos que superen al palivizumab en inmunogenicidad, tolerancia, seguridad y propiedades farmacocinéticas y, probablemente también, en precio. El propio laboratorio que ha investigado palivizumab ya ha lanzado los primeros datos de ECA en fase I y II sobre motavizumab⁸⁶.

Ninguna de las tres GPC más importantes sobre BA recomiendan el uso rutinario de palivizumab, sino condicionado a diferentes factores de riesgo: la AAP

concreta en prematuros (<35 SG), enfermedad pulmonar crónica o cardiopatía congénita⁸⁷; SIGN es más restrictiva y lo indica en <12 meses con extrema prematuridad, cardiopatía congénica cianógena, significativa enfermedad pulmonar (congénita o adquirida) e inmunodeficiencia⁸⁸; en la tercera GPC no se especifica en concreto la población de riesgo en la que estaría indicada⁸⁹.

Medidas preventivas frente a la infección nosocomial

La infección nosocomial por VRS continúa siendo un problema importante. El tiempo de supervivencia del VRS en las manos es generalmente de menos de una hora, pero en las superficies de los materiales (cunas, estetoscopio, etc.) puede exceder las 24 h.

En los pacientes hospitalizados (con BA en general, pero por VRS en particular) son importantes las medidas de aislamiento y de prevención de la transmisión de la infección. En la revisión de la literatura se confirma que las medidas de control y prevención de transmisión hospitalaria de la infección (aislamiento, lavado de manos, utilización de mascarilla, guantes, gorro y calzas), no se apoyan en diseños robustos (ECA) y la mayoría de los estudios no presentan suficiente poder para detectar diferencias significativas que demuestren que reducen la transmisión nosocomial⁹⁰. La mayoría de estas recomendaciones se apoyan en evidencias indirectas, pues no parece ético realizar estudios aleatorios controlados en técnicas bien establecidas en la reducción de infecciones cruzadas (ej. lavado de manos).

Las 3 GPC⁸⁷⁻⁸⁹ consideran que el lavado de manos es la medida más efectiva para la prevención de la infección nosocomial por VRS. La AAP especifica que el lavado de manos debe realizarse antes y después del contacto con el paciente, después de tocar objetos en contacto con el paciente y tras quitarse los guantes⁸⁷. Otras medidas son recomendadas específicamente por solo alguna guía, tal como la mascarilla⁸⁹, batas desechables⁸⁸ o el aislamiento del paciente y la restricción de visitas⁸⁸.

Algunas recomendaciones, basadas en la experiencia clínica y el consenso, son:

- Aislamiento: habitación para enfermos con VRS+, evitar visitas, personal de enfermería común.
- Lavado de manos con agua y jabón (de 15–30 segundos) y estetoscopio antes y después del contacto con cada paciente y tras retirar guantes. También es posible el lavado con preparados con contenido alcohólico, frotando palma contra palma y dedos/muñecas hasta que estén secas.
- Uso de guantes (no reemplaza el lavado de manos), y considerar bata y mascarilla (si previsible contacto directo con paciente), que se deben quitar antes de salir de la habitación.
- Educación sanitaria continuada.

Las medidas aquí comentadas deberían ser de aplicación generalizada en las plantas de hospitalización a todo paciente con BA, con o sin VRS identificado, considerando el riesgo de contagio, tanto de VRS (no detectado por las pruebas de diagnóstico rápido), como de otros virus implicados.

Existen experiencias aisladas sobre el uso de palivizumab en brotes de infección nosocomial por VRS en unidades de cuidados intensivos neonatales^{79,80,91,92}, pero es preciso disponer de ECA controlados antes de extender su recomendación.

Las tres GPC⁸⁷⁻⁸⁹ consideran también la importancia de evitar la inhalación pasiva de tabaco, como un factor agravante de la situación respiratoria del paciente, que puede conducir a su hospitalización, y el apoyo a la lactancia materna como factor protector.

Conflicto de intereses

Todos los autores implicados en la elaboración de este documento han realizado una declaración explícita de los conflictos de intereses por escrito. No constan conflictos de intereses que puedan influir en el contenido de este documento. No obstante, algunos autores (JFS, JMEB y SLLA) han declarado su participación en ponencias, congresos y proyectos patrocinados por distintas empresas de la industria farmacéutica relacionadas con el tema tratado (ALK-Abello, GSK y MSD fundamentalmente).

Financiación

Financiado con una beca de la Fundación-Hospital Torreveja (código de protocolo: BECA0001).

Anexo 1. Miembros del Grupo de Revisión (del Proyecto aBREVIADo (por orden alfabético))

Jesús M. Andrés de Llano, Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial de Palencia, Palencia

María Aparicio Rodrigo, Centro de Salud Entrevías, Área 1 de Atención Primaria, SERMAS, Madrid

Ana Fe Bajo Delgado, Servicio de Pediatría, Hospital Virgen Concha Zamora

Albert Balaguer, Servicio de Pediatría, Hospital General de Catalunya, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona

Antonio Bonillo, Servicio de Pediatría, Hospital de Torrecárdenas, Almería

José Cristóbal Buñuel Álvarez, Centro de Salud, ABS Girona-4, ICS, Gerona

Andrés Canut Blasco, Sección Microbiología, Hospital Santiago Apóstol, Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, Vitoria

José María Eiros Bouza, Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Facultad de Medicina de Valladolid, Valladolid

Jordi Fàbrega Sabaté, Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

José Elviro Fernández Alonso, Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial de Palencia, Palencia

Mercedes Fernández Rodríguez, Centro de Salud EAP Potes, SERMAS, Madrid

Santiago Lapeña López de Armentia, Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial de León, León

Javier López Ávila, Centro de Salud San Bernardo Oeste, Salamanca

Cristina Molinos Norriella, Servicio de Pediatría, Hospital de Cabueñes, Gijón

Gloria Orejón de Luna, Centro de Salud General Ricardos, Área 11 de Atención Primaria, SERMAS, Madrid

Svetlana Todorcevic, Servicio de Pediatría, Hospital Materno Infantil de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria

Documentalistas

María García-Puente Sánchez, Hospital de Torrevieja, Alicante

Beatriz Muñoz Martín, Complejo Asistencial, Zamora.

Bibliografía

- González de Dios J, Ochoa Sangrador C. Grupo Revisor y Panel de Expertos de la Conferencia de Consenso del Proyecto aBREVIADo. Recomendaciones de la Conferencia de Consenso sobre Bronquiolitis aguda. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:221.e1-33.
- 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.
- Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999;354:541-5.
- Perez-Yarza EG, Moreno A, Lázaro P, Mejias A, Ramilo O. The association between respiratory syncytial virus infection and the development of childhood asthma: a systematic review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:733-9.
- Martínez F, Wright A, Taussig L, Holberg C, Halonen M, Morgan W, The Group Health Medical Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*. 1995;332:133-8.
- Taussig L, Wright A, Holberg C, Halonen M, Morgan W, Martínez F. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:661-75.
- Castro-Rodríguez J, Holberg C, Wrigth A, Martínez F. A Clinical Index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1403-6.
- Guilbert T, Morgan W, Zeiger R, Bacharier L, Boehmer S, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1282-7.
- Kuehni CE. Phenotype specific treatment of obstructive airways disease in infancy and childhood: new recommendations of the Swiss Paediatric Pulmonology Group. *Swiss Med Wkly*. 2005;135:95-100.
- Castillo J, De Benito J, Escribano A, Fernández M, García de la Rubia S, Garde J, et al. Grupo de trabajo de para el Consenso sobre Tratamiento del Asma Infantil. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:253-73.
- Pérez-Yarza E, Sardón Prado O, Korta Murua J. Sibilancias recurrentes en menores de tres años: evidencias y oportunidades. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:369-82.
- Úbeda Sansano I, Murcia García J, Castillo Laita J. Tratamiento de las sibilancias recurrentes/asma en el niño menor de 3 años de edad. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009;11:97-120.
- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee of Fetus and Newborn. Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab update on the use of RSV-IGIV. *Pediatrics*. 1998;102:1211-6.
- 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.
- Carbonell Estrany X, Quero Jimenez J, Standards Committee of the Spanish Society of Neonatology. Board of Directors of the Spanish Society of Neonatology. Recommendations for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *An Esp Pediatr*. 2000;52:372-4.
- Carbonell-Estrany X, Quero Jimenez J. Guidelines for respiratory syncytial virus prophylaxis. An update. *An Esp Pediatr*. 2002;56:334-6.
- Figueras Aloy J, Quero J, Domenech E, López Herrera MC, Izquierdo I, Losada A, et al. Recommendations for the prevention of respiratory syncytial virus infection. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63:357-62.
- Puigventós Latorre F, Comas Gallardo F, Delgado Sánchez O, Martínez López I. Utilización de evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias: el caso palivizumab. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:758.
- Danes Carreras I, Arnau De Bolos JM. Prophylaxis of respiratory syncytial virus infections with palivizumab. *An Esp Pediatr*. 2002;56:289-91.
- González de Dios J, Ochoa Sangrador C. Palivizumab y bronquiolitis: necesidad de aplicar la eficiencia para adecuar la práctica clínica a las pruebas científicas. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:478-9.
- Figueras Aloy J, López Sastre J, Medrano López C, Bermúdez-Cañete Fernández R, Fernández Pineda L, Bonillo Perales A, et al. Consenso multidisciplinar español sobre la profilaxis de la infección respiratoria pediátrica por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:63-71.
- Macartney KK, Gorelick MH, Manning ML, Hodinka RL, Bell LM. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the cost-effectiveness and cost-benefit of infection control. *Pediatrics*. 2000;106:520-6.
- Guilbert T, Morgan W, Zeiger R, Mauger D, Boehmer S, Szfler S, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*. 2006;354:1985-97.
- Bisgaard H, Sci D, Hermansen M, Loland L, Halkjaer L, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med*. 2006;354:1998-2005.
- Murray C, Woodcock A, Langley S, Morris J, Custovic A, IFWIN study team. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy IN-fants (IFWIN): Double-blind, randomised, controlled study. *Lancet*. 2006;368:754-62.
- Brand P, Baraldi E, Bisgaard H. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J*. 2008;32:1010-96.
- Ermers M, Rovers M, Van Voensel J, Kimpen J, Bont J, RSV Corticosteroid Study Group. The effect of high dose inhaled corticosteroids on wheeze in infants after respiratory syncytial virus infection: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*. 2009;338:b897.
- Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr*. 1998;132:849-53.
- Cade A, Brownlee KG, Conway SP, Haigh D, Short A, Brown J, et al. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 2000;82:126-30.
- Bentur L, Shoseyov D, Feigenbaum D, Gorichovsky Y, Bibi H. Dexamethasone inhalations in RSV bronchiolitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Paediatr*. 2005;94:866-71.
- Carlsen K, Leegaard J, Larsen S, Orstavik I. Nebulised beclomethasone dipropionate in recurrent obstructive episodes after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1988;63:1428-33.

32. Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, Remes K. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150:512-7.
33. Fox GF, Everard ML, Marsh MJ, Milner AD. Randomised controlled trial of budesonide for the prevention of post-bronchiolitis wheezing. *Arch Dis Child.* 1999;80:343-7.
34. Kajosaari M, Syvanen P, Forars M, Juntunen-Backman K. Inhaled corticosteroids during and after respiratory syncytial virus-bronchiolitis may decrease subsequent asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000;11:198-202.
35. Wong JY, Moon S, Beardsmore C, O'Callaghan C, Simpson H. No objective benefit from steroids inhaled via a spacer in infants recovering from bronchiolitis. *Eur Respir J.* 2000;15:388-94.
36. Callen Bleuca M, Aizpurua Galdeano P, Ozcoidi Erro I, Mancisidor Aguinalalde L, Guedea Adiego C, Busselo Ortega E, et al. Inhaled corticosteroids and wheezing post-bronchiolitis. *An Esp Pediatr.* 2000;52:351-5.
37. Blom D, Ermers M, Bont L, van Aalderen WM, van Woensel JB. Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD004881.
38. Castro-Rodríguez J, Rodrigo G. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics.* 2009;123:e519-25.
39. Berger I, Argaman Z, Schwartz SB, Segal E, Kiderman A, Branski D, et al. Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: short-term and long-term follow-up. *Pediatr Pulmonol.* 1998;26:162-6.
40. Van Woensel JB, Kimpen JL, Sprikkelman AB, Ouwehand A, van Aalderen WM. Long-term effects of prednisolone in the acute phase of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30:92-6.
41. Zhang L, Ferruzzi E, Bonfanti T, Auler MI, D'Avila NE, Faria CS, et al. Long and short-term effect of prednisolone in hospitalized infants with acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health.* 2003;39:548-51.
42. Bülow SM, N.M., Levin E, Friis B, Thomsen LL, Nielsen JE, et al. Prednisolone treatment of respiratory syncytial virus infection: a randomized controlled trial of 147 infants. *Pediatrics.* 1999;104:e147.
43. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:379-83.
44. Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, Azimi P, Halkas A, Malice M, et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:854-60.
45. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri L, Lasserson T, Gibson P. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;20:CD002997.
46. Mónica Fonseca A, Okada P, Bowlare K, Chávez Bueno S, Mejías A, Ríos A, et al. Effect of clarithromycin on cytokines and chemokines in children with an acute exacerbation of recurrent wheezing: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:457-63.
47. Groothuis JR, Simoes EA, Levin MJ, Hall CB, Long CE, Rodriguez WJ, et al. The Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. *N Engl J Med.* 1993;329:1524-30.
48. Simoes EA, Sondheimer HM, Top Jr. FH, Meissner HC, Welliver RC, Kramer AA, et al. The Cardiac Study Group. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. *J Pediatr.* 1998;133:492-9.
49. The PREVENT Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics.* 1997;99:93-9.
50. Wang EE, Tang NK. Immunglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000:CD001725.
51. 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.
52. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr.* 1995;126:212-9.
53. Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *J Infect Dis.* 2001;183:16-22.
54. Handforth J, Sharland M, Friedland JS. Prevention of respiratory syncytial virus infection in infants. *BMJ.* 2004;328:1026-7.
55. Heikkinen T, Valkonen H, Lehtonen L, Vainionpaa R, Ruuskanen O. Hospital admission of high risk infants for respiratory syncytial virus infection: implications for palivizumab prophylaxis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F64-8.
56. Meissner HC. Uncertainty in the management of viral lower respiratory tract disease. *Pediatrics.* 2001;108:1000-3.
57. González de Dios J, Ochoa Sangrador C. Palivizumab and bronchiolitis: need to apply the efficiency in order to join clinical practice to scientific studies. *Med Clin (Barc).* 2005;124:478-9.
58. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top Jr FH, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr.* 2003;143:532-40.
59. Giebels K, Marcotte JE, Podoba J, Rousseau C, Denis MH, Fauvel V, et al. Prophylaxis against respiratory syncytial virus in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43:169-74.
60. Grimaldi M, Gouyon B, Sagot P, Quantin C, Huet F, Gouyon JB. Palivizumab efficacy in preterm infants with gestational age < or =30 weeks without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42:189-92.
61. Mitchell I, Tough S, Gillis L, Majaesic C. Beyond randomized controlled trials: a "real life" experience of respiratory syncytial virus infection prevention in infancy with and without palivizumab. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41:1167-74.
62. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:823-7.
63. Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick LM, et al. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr.* 2007;151:34, e1-42, e1.
64. Singleton R, Dooley L, Bruden D, Raelson S, Butler JC. Impact of palivizumab prophylaxis on respiratory syncytial virus hospitalizations in high risk Alaska Native infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:540-5.
65. Singleton RJ, Bruden D, Bulkow LR, Varney G, Butler JC. Decline in respiratory syncytial virus hospitalizations in a region with high hospitalization rates and prolonged season. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:1116-22.
66. Henckel E, Luthander J, Berggren E, Kapadia H, Naver L, Norman M, et al. Palivizumab prophylaxis and hospitalization for respiratory syncytial virus disease in the Stockholm infant population, 1999 through 2002. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:27-31.
67. Lacaze-Masmonteil T, Seidenberg J, Mitchell I, Cossey V, Cihar M, Csader M, et al. Evaluation of the safety of palivizumab in the second season of exposure in young children at risk for severe respiratory syncytial virus infection. *Drug Saf.* 2003;26:283-91.

68. Parnes C, Guillermin J, Habersang R, Nicholes P, Chawla V, Kelly T, et al. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000–2001: results from The Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatr Pulmonol*. 2003;35:484–9.
69. Resch B, Gussenleitner W, Muller WD, Haas J. Observational study of respiratory syncytial virus-associated hospitalizations and use of palivizumab in premature infants aged 29–32 weeks. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25:120–2.
70. Medrano C, García-Guereta L, Grueso J, Insa B, Ballesteros F, Casaldaliga J, et al. Respiratory infection in congenital cardiac disease. Hospitalizations in young children in Spain during 2004 and 2005: the CIVIC Epidemiologic Study. *Cardiol Young*. 2007;17:360–71.
71. Boivin G, Caouette G, Frenette L, Carbonneau J, Ouakki M, De Serres G. Human respiratory syncytial virus and other viral infections in infants receiving palivizumab. *J Clin Virol*. 2007.
72. Cohen SA, Zanni R, Cohen A, Harrington M, Vanveldhuisen P, Boron ML. Palivizumab use in subjects with congenital heart disease: Results from the 2000–2004 Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatric Cardiology*. 2008;29:382–7.
73. Grupo de Hospitales Benazuza. Quimioprofilaxis con palivizumab en Andalucía. Resultados de la epidemia de VRS 2000–2001. *An Esp Pediatr*. 2002;56:293–7.
74. Naver L, Eriksson M, Ewald U, Linde A, Lindroth M, Schollin J. Appropriate prophylaxis with restrictive palivizumab regimen in preterm children in Sweden. *Acta Paediatr*. 2004;93:1470–3.
75. Oh PI, Lanctjt 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;21:512–8.
76. Romero J. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998–2002: results from four years of palivizumab usage. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:546–54.
77. Saji T, Nakazawa M, Harada K. Safety and efficacy of palivizumab prophylaxis in children with congenital heart disease. *Pediatr Int*. 2005;47:397–403.
78. Sorrentino M, Powers T, The Palivizumab Outcomes Study Group. Effectiveness of palivizumab: evaluation of outcomes from the 1998–1999 respiratory syncytial virus season. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:1068–71.
79. Cox RA, Rao P, Brandon-Cox C. The use of palivizumab monoclonal antibody to control an outbreak of respiratory syncytial virus infection in a special care baby unit. *J Hosp Infect*. 2001;48:186–92.
80. Abadesso C, Almeida HI, Virella D, Carreiro MH, Machado MC. Use of palivizumab to control an outbreak of syncytial respiratory virus in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2004;58:38–41.
81. Mansbach J, Kunz S, Acholonu U, Clark S, Camargo Jr CA. Evaluation of compliance with palivizumab recommendations in a multicenter study of young children presenting to the emergency department with bronchiolitis. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23:362–7.
82. Prais D, Danino D, Schonfeld T, Amir J. Impact of palivizumab on admission to the ICU for respiratory syncytial virus bronchiolitis: a national survey. *Chest*. 2005;128:2765–71.
83. DeVincenzo JP, Aitken J, Harrison L. Respiratory syncytial virus (RSV) loads in premature infants with and without prophylactic RSV fusion protein monoclonal antibody. *J Pediatr*. 2003;143:123–6.
84. Geskey JM, Ceneviva GD, Brummel GL, Graff GR, Javier MC. Administration of the first dose of palivizumab immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus in infants before hospital discharge: what is the evidence for its benefit? *Clin Ther*. 2004;26:2130–7.
85. Bonillo Perales A, Díez Delgado Rubio J, Ortega Montes A, Infante Marquez P, Jimenez Liria M, Batlles Garrido J, et al. Comparación con el ImpactRSV Study Group. Antecedentes perinatales y hospitalización por bronquiolitis. *An Esp Pediatr*. 2000;53:527–32.
86. Prado SM, Perret PC, Montecinos PL, Veloz BA, Le Corre PN, Habash AL, et al. Human metapneumovirus as hospitalization cause in children under 3 years old with acute respiratory infections during 2004. *Rev Chilena Infectol*. 2007;24:19–26.
87. American Academy of Pediatrics (AAP) Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118:1774–93.
88. SIGN. Bronchiolitis in children. A national clinical guideline. Available at: <http://www.sign.ac.uk>. 2006.
89. Bronchiolitis Guideline Team, Cincinnati Children’s Hospital Medical Center. Evidence based clinical practice guideline for medical management of bronchiolitis in infants year of age or less presenting with a first time episode. Cincinnati: Cincinnati Children’s Hospital Medical Center; 2005. [cited 22 August 2006]. Available from url: <http://www.cincinnatichildrens.org/NR/rdonlyres/0B7B99D7-DB3E-4186-B2FC-71539E23421E/0/bronchiolitisguideline.pdf>.
90. Groothuis J, Bauman J, Malinoski F, Eggleston M. Strategies for prevention of RSV nosocomial infection. *J Perinatol*. 2008;28:319–23.
91. Kilani RA. Respiratory syncytial virus (RSV) outbreak in the NICU: description of eight cases. *J Trop Pediatr*. 2002;48:118–22.
92. Heerens AT, Marshall DD, Bose CL. Nosocomial respiratory syncytial virus: a threat in the modern neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2002;22:306–7.
93. Bülow SN, Nir M, Levin E, Friis B, Thomsen L, Nielsen J, et al. Prednisolone treatment of respiratory syncytial virus infection: a randomized controlled trial of 147 infants. *Pediatrics*. 1999;104:e147.
94. Lacaze-Masmonteil T, Truffert P, Pinquier D, Daoud P, Goldfarb G, Vicaut E, et al. Lower respiratory tract illness and RSV prophylaxis in very premature infants. *Arch Dis Child*. 2004;89:562–7.