

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i4.2908>

Guía de Práctica Clínica Mexicana para la Prevención de Infección por Virus Sincitial Respiratorio en Lactantes de Alto Riesgo

Mexican Clinical Practice Guide for Infection Prevention due to Respiratory Syncytial Virus in High-Risk Infants.

Sarbelio Moreno Espinosa,¹ Alicia Elizabeth Robledo Galván,² Daniel Ernesto Noyola Cherpitel,³ Moisés Quiles Corona,⁴ José Luis Mayorga Butrón,^{5,6} Nancy Evelyn Aguilar Gómez,^{5,6} Irma Alejandra Coronado Zarco,⁷ Humberto García Aguilar,⁸ Mario Soto Ramos,⁹ María Elena Martínez Bustamante,¹⁰ Julio Erdmenger Orellana,¹¹ Raúl Villegas Silva,¹² Héctor Hernán Ruiz Gutiérrez,¹³ Héctor Macías Avilés,¹⁴ Mario Rodríguez Vega¹⁵

Resumen

La infección por VSR sigue siendo la primera causa de hospitalización por infección de vías aéreas inferiores en niños en nuestro país y a nivel global. Se calculan más de 3.6 millones de hospitalizaciones por esta causa en todo el mundo y más de 26,000 defunciones anuales. La mayor incidencia de hospitalizaciones ocurre en lactantes menores de seis meses, y ciertos grupos son particularmente vulnerables, los cuales tienen un riesgo incrementado de hospitalizaciones y muerte asociadas a infección por VSR. Este grupo de pacientes, que será definido y tratado en este documento, es candidato a recibir estrategias de prevención que hayan demostrado disminuir el riesgo de un mal desenlace en salud.

ESTE documento constituye la Guía de Práctica Clínica (GPC) elaborada por iniciativa de la Academia Mexicana de Pediatría en colaboración con la Agencia Iberoamericana de Desarrollo y Evaluación de Tecnologías en Salud, con el objetivo de establecer recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible y consensuadas por un grupo interdisciplinario de expertos clínicos y metodológicos. Las meta este documento son brindar recomendaciones para disminuir el riesgo de infección por VSR tanto en la comunidad como en el ámbito hospitalario, principalmente en lactantes que tienen un riesgo incrementado de complicaciones y muerte. Este documento cumple con estándares internacionales de calidad, como los descritos por el Instituto de Medicina de Estados Unidos de América (EUA) (IOM, por sus siglas en inglés), el Instituto de Excelencia Clínica de Gran Bretaña (NICE, por sus siglas en inglés), la Red Colegiada para el Desarrollo de Guías de Escocia (SIGN, por sus siglas en inglés) y la Red Internacional de Guías de Práctica Clínica (G-I-N, por sus siglas en inglés). Se integró un Grupo de Desarrollo interdisciplinario de expertos clínicos y metodólogos con experiencia en revisiones sistemáticas de la literatura y el desarrollo de guías de práctica clínica. Se condujo un proceso de panel Delphi modificado para extraer la opinión de los expertos y lograr un nivel de consenso adecuado en cada una de las cinco recomendaciones clave contenidas en este documento.

Esperamos que este documento contribuya a apoyar la toma de decisiones de profesionales de la salud, elaboradores de políticas públicas, representantes de pacientes y sus cuidadores para lograr una mejor calidad en la atención y sobre todo disminuir la carga de la enfermedad por infección por VSR en este grupo vulnerable.

PALABRAS CLAVE: Virus sincitial respiratorio, anticuerpos monoclonales, Guía de Práctica Clínica; Revisiones Sistemáticas.

¹ Hospital Infantil de México Federico Gómez, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

² Academia Mexicana de Pediatría, Ciudad de México.

³ Centro de Investigación en Ciencias de la Salud y Biomedicina (CICSAB). Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México.

⁴ Federación Nacional de Neonatología de México. Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca, Guadalajara, Jalisco.

⁵ Instituto Nacional de Pediatría Secretaría de Salud, Ciudad de México.

⁶ Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Unidad de Posgrado, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México.

⁷ Unidad de cuidados intermedios al recién nacido, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

⁸ Departamento de Cardiología pediátrica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

⁹ Neumología pediátrica, Hospital Ángeles Chihuahua, Chihuahua, México.

¹⁰ Servicio de infectología, Centro Médico Nacional 20 de noviembre, Ciudad de México.

¹¹ Servicio de Cardiología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Instituto Nacional de Salud, Ciudad de México.

¹² Servicio de neonatología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

¹³ Servicio de Neumología pediátrica, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

¹⁴ Pediatra neonatólogo, práctica privada, Ciudad de México.

¹⁵ A2DAHT Iberoamerican Agency for Development & Assessment of Health Technologies, Project manager, Ciudad de México.

Correspondencia

Alicia Elizabeth Robledo Galván
aliciaerobledo@yahoo.com

Este artículo debe citarse como: Moreno-Espinosa S, Robledo-Galván AE, Noyola-Cherpitel DE, Quiles-Corona M, Mayorga-Butrón JL, Aguilar-Gómez NE, Coronado-Zarco IA, García-Aguilar H, Soto-Ramos M, Martínez-Bustamante ME, Erdmenger-Orellana J, Villegas-Silva R, Ruiz-Gutiérrez HH, Macías-Avilés H, Rodríguez-Vega M. Guía de Práctica Clínica Mexicana para la Prevención de Infección por Virus Sincitial Respiratorio en Lactantes de Alto Riesgo. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (4): 369-412.

Abstract

Respiratory syncytial virus infection continues to be the leading cause of hospitalization due to lower respiratory tract infection in children in our country and globally. There are estimated to be more than 3.6 million hospitalizations for this cause worldwide and more than 26,000 deaths annually. The highest incidence of hospitalizations occurs in infants younger than 6 months, and certain groups are particularly vulnerable and have an increased risk of hospitalizations and death associated with respiratory syncytial virus infection. This group of patients that will be defined and treated in this document is a candidate to receive prevention strategies that have been shown to reduce the risk of a poor health outcome.

This Clinical Practice Guideline is an initiative of the Mexican Academy of Pediatrics in collaboration with the Ibero-American Agency for the Development and Assessment of Health Technologies, with the objective of establishing recommendations based on the best available evidence and agreed upon by an interdisciplinary group of clinical and methodological experts. The goals of this document are to provide recommendations to reduce the risk of respiratory syncytial virus infection both in the community and in the hospital setting, primarily in infants who have an increased risk of complications and death. This document complies with international quality standards, such as those described by the United States Institute of Medicine (IOM), the Great Britain Institute of Clinical Excellence (NICE), the Collegiate Network for Scottish Guideline Development (SIGN) and the International Guidelines Network (G-I-N). An interdisciplinary Development Group of clinical experts and methodologists with experience in systematic literature reviews and the development of clinical practice guidelines was formed. A modified Delphi Panel process was conducted to extract expert opinion and achieve an appropriate level of consensus on each of the five key recommendations contained in this document.

We hope that this document contributes to supporting the decision-making of health professionals, public policy makers, patient representatives and their caregivers to achieve better quality of care and, above all, reduce the burden of disease due to syncytial virus infection. respiratory in this vulnerable group.

KEYWORDS: Respiratory syncytial virus, Monoclonal antibodies, Clinical Practice Guideline, Systematic Review.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus sincitial respiratorio (VSR) sigue siendo la principal causa de hospitalizaciones por infección de vías respiratorias bajas en niños. A diferencia de otros agentes infecciosos que han visto un impacto positivo por programas de inmunización, la carga de la enfermedad y el impacto que tiene el VSR ha permanecido sin cambios en los últimos años.¹

Una revisión publicada por Shi *et al.* estimó un total de 33 millones de casos de infección de vías

aéreas inferiores por VSR en 2015, 3.2 millones de hospitalizaciones y 59,600 muertes en menores de cinco años. También que 28% de todos los episodios de infecciones de vías respiratorias bajas agudas fueron asociadas a VSR y de 13 a 22% de todas las muertes por infección de vías respiratorias bajas a nivel global. En población de menores de seis meses, se calcularon 1.4 millones de admisiones hospitalarias y 27,300 muertes hospital.² En México, en pacientes en menores de cinco años con neumonía, hasta en 81% se ha detectado algún virus respiratorio y en 23% de estos el agente causal fue VSR.³

Shi *et al.* condujeron una revisión sistemática para identificar los fenotipos de pacientes que tienen un riesgo incrementado de presentar hospitalización asociado a infección de vías respiratorias bajas por VSR. Los autores incluyeron 20 estudios en niños menores de cinco años. Los factores de riesgo que mostraron una asociación significativa fueron prematuridad (RM (razón de momios) 1.96 (IC 95%: 1.44; 2.67), bajo peso al nacer (RM 1.91; IC 95%: 1.45; 2.53), sexo masculino (RM 1.23; IC 95%: 1.13; 1.33), tabaquismo materno (RM 1.36; IC 95%: 1.24; 1.50), antecedentes de atopia (RM 1.47; IC 95%: 1.16; 1.87), ausencia de lactancia materna (RM 2.24; IC 95%: 1.56; 3.20) y hacinamiento (RM 1.94; IC 95%: 1.29; 2.93).⁴

Bylsma *et al.* condujeron una RS en la que incluyeron 42 estudios para evaluar los factores de riesgo en niños menores de cinco años asociados a mortalidad por infección por VSR en Estados Unidos de América (EUA). Los resultados mostraron que la mortalidad en niños sanos va en un rango de 0.04 a 0.55%. Se reportaron un incremento de mortalidad y hospitalizaciones entre niños con prematuridad, pacientes admitidos a las unidades de cuidados intensivos (UCI) y en pacientes atendidos en instituciones públicas.⁵

Geoghengan *et al.* condujeron un estudio para evaluar la carga de la enfermedad en países de bajos ingresos e incluyeron la información de 84,840 neonatos. Los resultados mostraron que 65.5% de los pacientes con infección de vías respiratorias bajas mostraron un diagnóstico positivo para VSR. Los autores concluyeron que la insuficiencia respiratoria severa asociada a VSR se asocia de manera importante y casi exclusiva a prematuridad y enfermedades cardiopulmonares en países industrializados, en países en vías de desarrollo hay un aumento del riesgo de peor pronóstico por la presencia de complicaciones y el pobre acceso a servicios de salud de alta calidad.⁶

Gentile *et al.* publicaron un estudio prospectivo en 15,451 pacientes con infección de vías respiratorias bajas, donde 45% fue positivo para algún virus respiratorio, el VSR contó para 81.3%, influenza 7.6%, parainfluenza 6.9% y adenovirus 4.3%. El VSR mostró una frecuencia de letalidad de 1.7%, la cual fue más frecuente en los neonatos prematuros, menores de seis meses de edad, antecedentes de padecimientos respiratorios, desnutrición, cardiopatías congénitas y enfermedades neurológicas crónicas.⁷

En general, el programa de desarrollo de estrategias de inmunización contra VSR consiste en el desarrollo de inmunización activa y pasiva, se ha propuesto la inmunización materna de mujeres embarazadas a base de vacunas proteicas usando las dos subunidades conteniendo la proteína pre-F estabilizada o partículas virales conteniendo la proteína F. Para niños, la inmunización activa con vacunas con virus vivos atenuados, vacunas quiméricas o vacunas empleando vectores recombinantes, han sido las principales propuestas. Las vacunas en base a mRNA (ácido ribonucleico mensajero) están en fase de desarrollo en la actualidad.¹

En cuanto a la inmunización activa de la infección por VSR, en la actualidad las vacunas bivalentes disponibles son recombinantes y contienen la proteína de prefusión F. En EUA, ambas vacunas fueron aprobadas en el 2023 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés).⁸ Los estudios para la aprobación de la vacuna documentan una eficacia de 51.3% (29.4 a 66.8%) contra las consultas por infección respiratoria baja por VSR, y de 56.8% (10.1 a 80.7%) en las hospitalizaciones por infección respiratoria baja por VSR.

La vacuna ha demostrado ser segura para su uso en la mujer embarazada y está recomendada como una dosis única de 0.5 mL de forma intramuscular en mujeres embarazadas entre las 32 y

36 semanas de gestación. Está recomendada su aplicación los dos meses previos al inicio de la estación de VSR, hasta los dos a tres meses antes de finalizar la estación respiratoria, entre los meses de septiembre y enero. Puede administrarse concomitantemente con otras vacunas durante el embarazo como las vacunas contra tétanos, difteria y pertussis acelular (Tdap), influenza y COVID-19, independientemente del tiempo transcurrido entre ellas.⁹

Dentro de las estrategias de inmunización pasiva, palivizumab es un anticuerpo monoclonal aprobado en casi todo el mundo desde hace varios años y que ha demostrado en estudios clínicos una disminución del riesgo de hospitalización asociada a la infección por VSR de aproximadamente 51% en pacientes de alto riesgo y de la admisión a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) en 50%. Las indicaciones varían en todo el mundo y es importante contar con lineamientos basados en evidencia que hagan recomendaciones claras que beneficien a esta población en niños con riesgo incrementado de presentar complicaciones asociadas a la infección por VSR. Otra alternativa de inmunización pasiva que está en desarrollo es el anticuerpo monoclonal nirsevimab, que tiene una vida media más prolongada, con una monodosis para toda la temporada invernal.⁹

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal que se dirige a la conformación de prefusión de la glicoproteína F del VSR. Tiene una vida media larga y una potente actividad neutralizante (afinidad *in vitro* hasta 100 veces mayor que el palivizumab y semivida de eliminación de 69 días).⁸ Se espera que una dosis de nirsevimab brinde protección durante al menos cinco meses, de modo que sólo se necesita una dosis al comienzo de la temporada del VSR. Como estrategia para la inmunización pasiva nirsevimab, fue aprobado por la FDA de EUA en 2023.¹⁰ La AAP recomienda su uso para todo niño sano menor de ocho meses que entra a su primera

estación respiratoria de VSR, y en pacientes de 8 a 19 meses que tienen riesgo aumentado de enfermedad severa por VSR, y que inician su segunda estación de circulación de VSR, a dosis de 200 mg. En niños que nacen durante la estación respiratoria, se recomienda que reciban el anticuerpo en su primera semana de vida.¹⁰

Los estudios realizados han demostrado que es un medicamento eficaz y seguro, con resultados combinados de los estudios de fase IIb y III documentando una reducción de 79.5% en las atenciones médicas por infección respiratoria baja por VSR (95%IC=65.9-87.7), de 77.3% en las hospitalizaciones por infección respiratoria baja por VSR (95%IC=50.3-89.7), y de 86.0% para la enfermedad muy severa por VSR (95%IC=62.5-94.8).¹⁰

En concordancia con la visión y la misión de la Academia Mexicana de Pediatría, este documento hace una revisión de las distintas estrategias para profilaxis de la infección de VSR en distintos escenarios y con pacientes de características distintas pero que comparten el presentar un riesgo incrementado de desarrollar complicaciones y una mortalidad incrementada asociados a la infección por VSR. Esperamos que este documento brinde apoyo a los tomadores de decisiones clínicas, profesionales de la salud, pacientes y realizadores de políticas públicas y tenga un impacto positivo en nuestra población pediátrica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Grupo de desarrollo de la Guía (GDG)

La Academia Mexicana de Pediatría integró un grupo de trabajo multicolaborativo e interdisciplinario compuesto por miembros activos de la misma, con una amplia trayectoria académica y clínica en diversas especialidades como pediatría, neumología, neonatología, cuidados intensivos neonatales y pediátricos

e infectología; se incluyeron también expertos metodológicos con experiencia en el desarrollo de RS y GPC. El grupo base, también denominado como “core group”, se reunió en diversas ocasiones a través de plataformas “on line”, para acordar el plan de trabajo, los tiempos y la distribución de las responsabilidades, así como los aspectos importantes en la definición de alcances generales de la GPC y la lista de preguntas clínicas estructuradas. El 8 de noviembre del 2022 se llevó a cabo una reunión de presentación de la metodología general de la GPC con la finalidad de acordar el documento de alcances y la lista de preguntas clínicas estructuradas. Durante varios meses se llevaron a cabo reuniones periódicas a distancia video asistidas a través de plataformas electrónicas, con la finalidad de consensuar y analizar los resultados de las búsquedas sistematizadas y la redacción de las recomendaciones iniciales. **Figura 1**

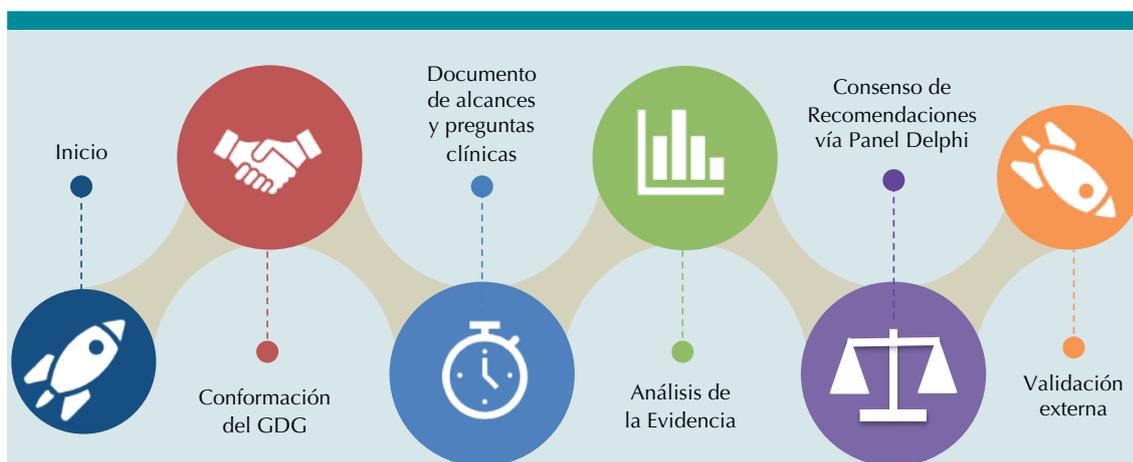
Preguntas clínicas estructuradas

Se establecieron las preguntas clínicas que abarcan los aspectos descritos en el documento de

alcances. Éstas abordan e identifican brechas en el conocimiento y temas clínicos relevantes de acuerdo a los miembros del GDG. De igual forma se consideraron nuevas terapéuticas y pruebas diagnósticas que están modificando el manejo de los pacientes en riesgo de presentar complicaciones asociadas a la infección de VSR. Se propuso que las preguntas clínicas fueran claras, precisas y específicas para facilitar la búsqueda y la identificación de la evidencia científica, y así evitar recomendaciones poco ajustadas a los problemas clínicos que plantea la GPC. Se empleó para ello el esquema PICO para el desarrollo de las preguntas, el cual considera incluir la “población”, la “intervención”, el “comparador” y el “desenlace clínico”, lo que facilita la búsqueda y la identificación de la evidencia científica (**Anexo A**).

Búsqueda exhaustiva de la evidencia científica

Se ensamblaron algoritmos y estrategias validadas internacionalmente para la identificación exhaustiva de la evidencia científica. Se identificaron y emplearon en las estrategias de



Modified from Mayorga J, Velasco L, Ochoa F. Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia, cerrando la brecha entre el conocimiento científico y la toma de decisiones clínicas. Documento de la serie MBE, 3 de 3. Gac Mex Oncol. 2015; 6 (6): 329–34.

Figura 1. Desarrollo global de la Guía de Práctica Clínica.

búsqueda los términos MeSH (*Medical Subject Headings*, por sus siglas en inglés) para obtener una estrategia de búsqueda sensible y específica, además de explícita para que sea reproducible en un futuro. De acuerdo a la naturaleza de la pregunta clínica a responder, se estableció el tipo de estudio que fuera más confiable para contestarla y, a partir de ahí, otros tipos de estudio que ayuden a dar respuesta, aunque con menos confianza, en los resultados siguiendo los modelos de clasificación de la evidencia.

La revisión bibliográfica inicial identificó diversas GPC relevantes sobre el tema. A partir de esto se llevó a cabo la identificación, la evaluación y la síntesis de la evidencia científica.

Las bases de datos que recopilan GPC fueron consultadas usando los términos MeSH en caso de que existieran, o en su defecto, términos médicos avalados en RS ya publicadas. Se consultaron para la identificación de Guías de Práctica Clínica: En el Reino Unido el *Guidelines Finder National Electronic Library for Health*, en España Guíasalud. Trip Database. Se consultaron también las bases de datos de las principales sociedades y academias del área de especialidad a nivel internacional en búsqueda de GPC publicadas. Se consultaron NICE (*National Institute for Clinical Excellence*, Instituto Nacional para la Excelencia Clínica del Reino Unido), SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, Red Escocesa Intercolegiada sobre Guías de Práctica Clínica), ICSI (*Institute for Clinical System Improvement*, Instituto para la mejora de los sistemas clínicos) en EUA, el Consejo Nacional Australiano de Salud e Investigación Médica de Australia (*National Health and Medical Research Council* de Australia), NZGG (*New Zealand Guidelines Group*, Grupo sobre Guías de Nueva Zelanda) y google scholar. Finalmente, se consultaron bases de datos de sociedades médicas reconocidas por su labor en la investigación y desarrollo de documentos basados en evidencia sobre VSR.

En la búsqueda exhaustiva de RS se ensamblaron distintas estrategias de búsquedas y se utilizaron diversas bases de datos generales y especializadas en RS. Se emplearon estrategias de búsquedas publicadas y validadas que hayan demostrado ser sensibles y específicas, así como los términos MeSH.

Se consultó *Cochrane Library*, *The Campbell Collaboration Library of Systematic Reviews*, *Centre for Reviews and Dissemination databases* (incluye DARE) *Centre for Reviews and Dissemination*, *National Institute for Health Research* (UK), MEDLINE, PubMed (*National Library of Medicine in the United States*) y EMBASE a través de Elsevier, NICE y el NIHR (*National Institute for Health Research* de UK) para identificar HTA de alta calidad.

Solamente en los casos donde las preguntas clínicas no encontraron una RS para ser respondidas o las GPC no hubieran identificado evidencia científica de alta calidad, se llevaron a cabo búsquedas exhaustivas de la literatura para identificar estudios clínicos que respondieran a esa pregunta.

Las bases de datos que se consultaron para identificar estudios clínicos publicados fueron: *The Cochrane Library*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE) (Issue 1 2023), Medline 1950 a 2023 (OVID) y Embase 1980 a 2023 (Elsevier) y google scholar.

Extracción de la evidencia y análisis

Después de que las distintas RS fueron evaluadas en su calidad e incorporadas al cuerpo de evidencia científica, se llevaron a cabo reuniones con el GDG para revisar el texto completo y así poder extraer los resultados. Se consideraron las medidas de asociación resultantes de los meta-análisis reportados en las GPC para determinar el tamaño

del efecto global, ya fuera la razón de momios (RM), el riesgo relativo (RR) o la diferencia de los promedios ponderados de los efectos (DPPE), de acuerdo a los distintos desenlaces definidos por el GDG. Para estudios de prueba diagnóstica se consideraron otras medidas de asociación tales como la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivos y negativos. En los casos de las preguntas clínicas, en donde no se encontraron RS publicadas de buena calidad, se llevó a cabo la RS para identificar los estudios clínicos pertinentes. En los casos donde las revisiones sistemáticas consultadas utilizaron el sistema GRADE se hará referencia a su sistema de clasificación de la evidencia en el texto. **Cuadro 1**

Consenso formal de expertos

El proceso de recabar la opinión de todos los expertos que formaron parte del GDG se llevó

a cabo bajo la conducción de un Panel Delphi modificado. Se les hizo llegar una invitación vía correo electrónico para revisar cada una de las recomendaciones clínicas sugeridas por el GDG, las cuales se colocaron en una plataforma digital diseñada para tal fin (Survey Monkey - <https://es.surveymonkey.com>). Se solicitó a los expertos que adjudicaran una calificación utilizando una “escala de Likert” de acuerdo al nivel de acuerdo que tuvieron con el contenido, aplicabilidad, redacción y actualidad de cada una de las recomendaciones clínicas. Ésta está compuesta por un límite inferior de 1 y uno superior de 9, el número 1 determina que el experto está “Totalmente en desacuerdo” con el planteamiento de la recomendación y el número 9 determina que el experto está “Totalmente de acuerdo” con la misma. Se solicitó a todos los miembros del GDG incluyeran un argumento clínico asociado a su respuesta cuantitativa con la finalidad de poder

Cuadro 1. Evaluación de Calidad de la Evidencia, SIGN 50.

Nivel de la Evidencia	
1++	Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis de ECAs, o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo.
1+	Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis bien desarrolladas o ECAs con bajo riesgo de sesgo.
1-	Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis de ECAs con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o casos y controles. Estudios de alta calidad de cohortes o de casos y controles con un riesgo muy bajo de sesgo y una alta probabilidad de que la asociación sea causal.
2+	Estudios de cohortes y casos y controles bien desarrollados con un riesgo bajo de sesgo y una alta probabilidad de que la asociación sea causal.
3	Estudios observacionales no analíticos, como series de casos y reportes de casos.
4	Opinión de los expertos.
Grados de Recomendación	
A	Por lo menos una revisión sistemática con o sin meta-análisis o ECA calificado como 1++, y directamente aplicable a la población en estudio, o un cuerpo de evidencia que consiste principalmente en estudios calificados como 1+, directamente aplicable a la población en estudio y que ha demostrado resultados consistentes.
B	Un cuerpo de evidencia que incluyen estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población en estudio y que ha demostrado resultados consistentes; o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Un cuerpo de evidencia que incluyen estudios clasificados como 2+, directamente aplicable a la población en estudio y que ha demostrado resultados consistentes; o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 1++.
D	Un cuerpo de evidencia clasificada como 3 o 4; o Evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2+.

ECA: Estudio Clínico Aleatorio, Es importante resaltar que el grado de recomendación se relaciona a la fuerza de la evidencia en la cual se ha basado la recomendación clínica. No refleja la importancia clínica de la recomendación.
Modificado de Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). A guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2019. (SIGN publication no. 50). [November 2019]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>.

hacer ajustes a la recomendación en caso de que no se lograra un nivel de acuerdo satisfactorio entre los expertos. De las respuestas en la escala de Likert, se calculó la media con sus intervalos de confianza, la mediana, la moda, el recorrido de los rangos intercuartiles y el porcentaje de consenso para cada una de las recomendaciones. Se estableció como nivel mínimo de consenso una media de 7.0 y un porcentaje de al menos 70% de respuestas en el rango de 7 a 9 en la escala de Likert. Los miembros del GDG llevaron el control de la interacción entre los participantes, procesando la información y filtrando el contenido relevante, además de modificar las recomendaciones de acuerdo a los argumentos clínicos de todos los panelistas para poder enviar el nuevo texto a la siguiente ronda del Panel Delphi, para volver a ser evaluado por los mismos participantes de la ronda previa. **Figura 2**

Redacción de las recomendaciones

Los miembros del GN se reunieron de manera reiterada mediante las plataformas a distancia para revisar la evidencia que responde a cada una de las preguntas clínicas. Tanto la evidencia científica analizada, como la experiencia clínica

del GDG y la relación riesgo/beneficio fueron consideradas para la redacción de las recomendaciones, en donde fuimos especialmente cuidadosos para evitar ambigüedades (**Cuadro 2**). Se tomaron en cuenta las características organizacionales y los recursos con los que se cuentan tanto en hospitales públicos como privados en nuestro país. Una vez que se concluyó el Panel Delphi se llegó a un consenso de las recomendaciones clínicas. **Cuadro 3**

Recomendaciones clínicas y evidencia científica

La siguiente sección presenta las recomendaciones con respecto a los tópicos mencionados previamente.

Cuerpo de la evidencia

Se llevaron a cabo búsquedas para identificar Guías de Práctica Clínica en las bases de datos descritas anteriormente. Además, se implementaron estrategias de búsqueda exhaustiva de la literatura en Pubmed y Embase para identificar RS con o sin meta-análisis o estudios clínicos controlados de acuerdo a estrategias validadas internacionalmente.



Figura 2. Escala de Likert empleada en Panel Delphi modificado.

Cuadro 2. Tipos de Recomendación

Redacción de las recomendaciones	
Evidencia y consenso clínico	Recomendación
Consecuencias indeseables claramente superan los beneficios	Recomendación fuerte en contra
Consecuencias indeseables probablemente superen a los beneficios	Recomendación condicionada en contra
El balance entre consecuencias indeseables y beneficios clínicos está equilibrado o es incierto	Recomendación para realizar investigación y posiblemente recomendación condicionada para uso en estudios clínicos
Beneficios clínicos probablemente superen a las consecuencias indeseables	Recomendación condicionada
Beneficios clínicos claramente superan a las consecuencias indeseables	Recomendación fuerte
<i>“Recomendación Fuerte se puede hacer cuando hay confianza en que, para la mayoría de nuestros pacientes, la intervención o acción ofrece más beneficio que riesgo (o más riesgo que beneficio). La recomendación debe claramente dirigir y contener “debe/no debe” en la redacción de la misma.</i>	
<i>“Recomendaciones condicionadas”, pueden hacerse cuando la intervención o acción va a brindar más beneficio que riesgo, en la mayoría de los pacientes. Las recomendaciones condicionadas pueden incluir “se puede considerar” en la redacción de las recomendaciones.</i>	

Modificado de Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). A guideline developer’s handbook. Edinburgh: SIGN; 2019. (SIGN publication no. 50). [November 2019]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>

Cuadro 3. Resultados Panel Delphi

Estadística del Panel Delphi modificado										
Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Percentil25	Percentil75	Intervalos de Confianza IC 95%			Porcentaje de Consenso
8.7	0.49	9	8	9	8.5	9	0.34	8.38	9.05	100
8.9	0.38	9	8	9	9	9	0.26	8.60	9.12	100
8.7	0.49	9	8	9	8.5	9	0.34	8.38	9.05	100
8.7	0.49	9	8	9	8.5	9	0.34	8.38	9.05	100
8.9	0.38	9	8	9	9	9	0.26	8.60	9.12	100
8.9	0.38	9	8	9	9	9	0.26	8.60	9.12	100

Se calculó la media, desviación estándar, mediana, mínimo y máximo y el recorrido de los rangos intercuantiles; así como el porcentaje de acuerdo entre los miembros del Grupo de Desarrollo de la Guía. Aunque se estableció un 70% como un porcentaje adecuado de consenso. DE: Desviación estándar.

Los términos MESH empleados para identificar la evidencia científica fueron los siguientes:

(respiratory syncytial viruses[MeSH Subheading]) OR (human respiratory syncytial virus[MeSH Terms]) OR (infections, respiratory syncytial virus[MeSH Terms]) OR (respiratory syncytial virus[MeSH Terms]) OR (respiratory syncytial virus[MeSH Terms]) OR (respiratory syncytial

virus infections[MeSH Terms]) OR (respiratory syncytial viruses[Text Word]) para Pubmed y ('human respiratory syncytial virus'/exp OR 'human respiratory syncytial virus') AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) para EMBASE. Se encontraron 91 RS en Pubmed y 400 RS en Embase con las estrategias de búsqueda emplea-

das. Se llevaron a cabo estrategias de búsqueda específicas para algunas de las intervenciones terapéuticas para complementar la información y se encontraron RS adicionales.

RECOMENDACIONES Y EVIDENCIA CIENTÍFICA

Pregunta 1: ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a una morbi-mortalidad incrementada secundaria a infección por VSR en población pediátrica?

Recomendación. Algunas condiciones en recién nacidos y lactantes han demostrado ser factores de riesgo asociados a una mayor tasa de hospitalización y mortalidad por infección por VSR.

La prematurez (<32 SDG) es un factor de riesgo bien establecido para presentar complicaciones asociadas a la infección por VSR y un mayor riesgo de rehospitalizaciones durante el primer año.

La displasia broncopulmonar también es un factor de riesgo para que los pacientes presenten complicaciones por infección por VSR como una mayor tasa de hospitalizaciones y mayor mortalidad.

Las cardiopatías congénitas con alteración hemodinámica significativa son también condiciones que imponen un riesgo aumentado para presentar complicaciones derivadas de la infección por VSR como enfermedad grave y hospitalización.

(Nivel de evidencia 2++ Grado de recomendación B) (Recomendación fuerte)

Revisión de la literatura y análisis. A nivel mundial, el VSR es el patógeno más común identificado en niños pequeños con infección del tracto respiratorio inferior (ITRI), así como una causa importante de ingresos hospitalarios.¹¹ La carga mundial de las ITRI asociadas al VSR se

estima en 33 millones anuales, lo que da lugar a más de tres millones de hospitalizaciones y 59,600 muertes hospitalarias en niños menores de cinco años.¹² En lactantes menores de seis meses, las ITRI asociadas al VSR representan alrededor de 1.4 millones de hospitalizaciones y 27,300 muertes hospitalarias.¹²

Se estima que anualmente aproximadamente 2.1 millones de niños menores de cinco años requieren atención médica como pacientes hospitalizados o ambulatorios por la infección por VSR. Entre los pacientes ambulatorios, 60% (1.3 millones) tiene entre dos y cinco años de edad, y 40% restante tiene entre el nacimiento y los dos años de edad.¹³ Los lactantes durante el segundo mes de vida tienen la tasa más alta de hospitalización por VSR, una tasa que es casi el doble en comparación al siguiente grupo de mayor riesgo (lactantes en el primer mes posterior al nacimiento).¹³ Anualmente, el VSR es responsable de aproximadamente 500,000 visitas a urgencias, 1.5 millones de consultas ambulatorias y 50,000 hospitalizaciones en niños menores de 24 meses de edad.¹⁴

El VSR representa un problema de salud pública en niños menores de cinco años. Un estudio publicado en 2013 evaluó la tendencia de hospitalizaciones asociadas a infección por VSR y el uso de ventilación mecánica en EUA del año 2000 a 2009 analizando una base de datos electrónica compilada por la Agencia de Investigación y Calidad del Cuidado de la Salud de ese mismo país. Los autores evaluaron los años 2000, 2003, 2006 y 2009 de manera separada y se analizaron 544,828 casos en total. Los resultados del análisis mostraron que la incidencia de hospitalizaciones asociadas a VSR disminuyeron de 17.9 (2000) a 14.9 (2009) por 1000 personas anualmente entre niños de < 2 años de edad ($p < 0.001$), sin embargo, hubo un incremento de 34% en la hospitalización de niños de alto riesgo, de 5.9% (2000) a 7.9% (2009) ($p < 0.001$) y

del uso de ventilación mecánica de 1.9% (2000) a 2.3% (2009) ($p < 0.008$).¹⁴

En los EUA, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han estimado que aproximadamente 40,000 bebés son hospitalizados anualmente debido al VSR. Una publicación reciente de la Red de Vigilancia de Nuevas Vacunas (NVSN) de los CDC indicó que en el período de vigilancia 2015 a 2016, las hospitalizaciones por VSR en los Estados Unidos fueron 2.9 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2.8-3.1) por 1000 niños menores de cinco años y 14.7 (IC95%, 13.6-15.9) por 1000 lactantes menores de seis meses, observándose la tasa más alta entre los lactantes de un mes (25.1 por 1000; IC95%, 21.1-29.3). (5) En otro estudio basado en los datos de la muestra nacional de pacientes hospitalizados (NIS) de 2011 a 2019, las hospitalizaciones infantiles por VSR fueron 56,927 (rango, 43,945-66,155) y la tasa de hospitalización infantil por VSR en 2019 fue de 17.2 (IC95%, 15.5-19.0) por cada 1,000 nacidos vivos.⁵

La mortalidad entre lactantes y niños con VSR varía en la literatura publicada. Una revisión reciente de casos globales de infección respiratoria aguda grave por VSR reportó una mortalidad hospitalaria de 0.1% entre niños de uno a cinco años en países industrializados y de 9.3% entre lactantes de 6 a 11 meses en países de bajos ingresos.⁵ La infección por VSR tiene más probabilidades de tener un desenlace grave en niños con ciertas patologías médicas crónicas preexistentes, lo que resulta en una mayor tasa de hospitalización (*odds ratio* [OR], 6.25) y un mayor riesgo de muerte (2 a 37% en comparación con <1% en niños sin comorbilidades).¹¹

En un estudio prospectivo para establecer la frecuencia y características de niños mexicanos hospitalizados por VSR (1,252 niños de 2012 a 2015) publicado en 2019. El VSR, se detectó en 43.7% de los niños ingresados con ITRI, en 43.3% de los ingresados en la unidad de cuida-

dos intensivos (UTI) y en 36.4% de los fallecidos. Los lactantes con infección por VSR suelen tener menor edad, se les diagnosticó bronquiolitis con mayor frecuencia y tenían menos probabilidades de tener comorbilidades que aquellos con ITRI diferente de VSR. Entre los lactantes con VSR, el ingreso en la UTI se asoció con la presencia de comorbilidades, el diagnóstico de neumonía y la edad temprana. Cuatro (0.73%) de los 547 lactantes con infección por VSR fallecieron; la muerte fue más común en aquellos con comorbilidades que en los lactantes previamente sanos (3.8 frente a 0.2%, respectivamente; $p = 0.02$).¹⁵ **Cuadro 4**

La pandemia de COVID-19 ha cambiado drásticamente la epidemiología de otras infecciones respiratorias virales tanto en niños como en adultos.^{16,17} La infección por VSR tiene distribución mundial y causa brotes anuales predecibles, sin embargo, en el año 2020 se saltó una temporada completa durante el primer año de la pandemia de COVID-19. Posteriormente, en los años 2021 y 2022 la relajación de las intervenciones no farmacéuticas (distanciamiento social, uso de mascarillas y el cierre prolongado de las escuelas) implementadas durante la pandemia de COVID-19, resultó en un pico de incidencia fuera de la estacionalidad clásica previa a la pandemia y para la temporada de los años 2022 a 2023, con un ascenso pronunciado de los casos y un inicio más temprano de la temporada.¹⁸ Este cambio en la estacionalidad dificultó la coordinación para el inicio de la administración de la inmunoprofilaxis con palivizumab en los niños de mayor riesgo, registrando un aumento en la tasa de hospitalización en este grupo.¹⁸ La falta de circulación y exposición al VSR durante más de un año ha resultado en una reducción de la neutralización de anticuerpos contra VSR en mujeres embarazadas y lactantes y, por lo tanto, un mayor número de niños susceptibles al VSR. Este fenómeno debe ser considerado en la vigilancia y planificación de futuras estrategias de prevención.

Cuadro 4. Características de pacientes con VSR asociado con LRTI admitidos y no admitidos a UCI

	Admisiones a UCI (n = 26)	No admitido a UCI (n = 521)	P
Sexo			
Femenino	10 (38.5%)	215 (41.3%)	0.78
Masculino	16 (61.5%)	306 (58.7%)	
Edad en meses (mediana, IQR)	2.4 (1.6 a 7.5%)	6.3 (2.5 a 12.0%)	<0.001
Enfermedad subyacente ^a	10 (38.5%)	68 (13.1%)	<0.001
Prematurez	6 (23.1%)	40 (7.7%)	0.02
Displasia broncopulmonar	1 (3.8%)	12 (2.3%)	0.47
Asma	1 (3.8%)	13 (2.5%)	0.49
Enfermedad cardíaca congénita	3 (11.5%)	10 (1.9%)	0.04
Síndrome de Down	0 (0%)	4 (0.8%)	1.0
Exposición al humo de tabaco	2 (7.7%)	92 (17.7%)	0.28
Hermanos < 5 años	4 (15.4%)	176 (33.8%)	0.05
Atiende guardería	0 (0%)	14 (2.7%)	1.0
Contacto con otros enfermos	11 (42.3%)	207 (39.9%)	0.57
Uso de antibióticos durante hospitalización	21 (80.8%)	344 (66.0%)	0.12
Ventilación mecánica	23 (88.5%)	0 (0%)	<0.001
Duración de hospitalización en días (mediana, IQR)	13 (8 a 16.2 %)	4 (3 a 6%)	<0.001
Alta con diagnóstico de ITRI			0.007
Bronquiolitis ^b	2 (7.7%)	287 (55.1%)	
Neumonía ^b	24 (92.3%)	198 (38.0%)	
Tos ferina	0 (0%)	34 (6.5%)	
Otro	0 (0%)	2 (0.4%)	
Muerte	4 (15.4%)	0 (0%)	<0.001

^aAlgunos infantes tenían más de una enfermedad subyacente, bP <0.005, IQR= rango intercuartil, ITRI= infección del tracto respiratorio inferior. Modificado de: González-Ortiz AM, Bernal-Silva S, Comas-García A, Vega-Morúa M, Garrocho-Rangel ME, Noyola DE. Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Hospitalized Children. Arch Med Res. el 1 de agosto de 2019;50(6):377-8315.

Enfermedad pulmonar crónica en lactantes prematuros y otras enfermedades crónicas pulmonares

La Sociedad Europea de Medicina Respiratoria en sus GPC de 2020¹⁹ define la displasia broncopulmonar (DBP) como el “padecimiento respiratorio crónico que predominantemente afecta a los niños nacidos pretérmino”. El avance en el manejo pre y posparto de estos neonatos ha mejorado la sobrevivencia, como el uso de

corticosteroides en la madre, la administración de factor surfactante intratraqueal, la modificación en los parámetros del apoyo ventilatorio mecánico, entre otras medidas; sin embargo, la prevalencia de la BD no ha disminuido. Evidencia reciente ha demostrado que estos niños tienen una estructura pulmonar alterada, una función pulmonar disminuida, un incremento en el riesgo de progresión de la enfermedad y por consecuencia de síntomas respiratorias en los años siguientes e incluso en la edad adulta.²⁰

La enfermedad pulmonar crónica (EPC) ha sido definida por la Asociación Americana de Pediatría (AAP) como un "lactante nacido a una edad gestacional de <32 semanas con necesidad de oxígeno suplementario durante al menos los primeros 28 días posteriores al nacimiento."²¹ En una revisión sistemática y meta-análisis realizada por Shi y colaboradores de 27 estudios con un total de 109,440 casos de ITRI por VSR publicada en 2022; se estudiaron los factores de riesgo para mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI) y mortalidad en pacientes con EPC. En esta revisión se identificaron tres estudios que usaron análisis multivariado (una en un país en desarrollo y dos en países industrializados) y cinco que usaron análisis univariado (dos en países en desarrollo y tres en países industrializados) y reportaron a la EPC como un factor de riesgo para mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI). Las meta estimaciones de OR fueron 3.20 (IC95%, 0.97–10.57) y 4.17 (0.78–22.21), respectivamente.¹¹

En una revisión sistemática publicada en 2016 por Paes y colaboradores de datos de 39 estudios de enero de 1955 hasta diciembre de 2015 de los factores de riesgos asociados a hospitalización y mortalidad en niños con DBP infección grave por VSR; En esta revisión se identificaron que los estudios de los EUA, Canadá y Europa han demostrado que los lactantes con EPC/BDP, en particular los que nacen prematuramente, tienen un alto riesgo de hospitalizaciones asociadas al VSR en los primeros dos años de vida.²² Las tasas de hospitalización para niños con EPC en los primeros dos años de vida sin profilaxis fueron 12 a 21% con una media ponderada de 16.8%. La EPC se asoció con una tasa más alta de hospitalización que otros grupos de alto riesgo y fue un factor de riesgo independiente significativo para hospitalización con una OR de 2.2 a 7.2.

Los lactantes y niños pequeños con BDP tuvieron tasas altas de hospitalización por VSR que, en general, eran similares en Europa, Estados Unidos y Canadá, y en su mayoría variaban entre 12 y 21%. Los lactantes con BDP también tuvieron una estancia hospitalaria más prolongada que otros grupos de alto riesgo y los recién nacidos a término. En promedio, los lactantes pasaron de 4 a 11 días en el hospital. Una vez hospitalizados por VSR, los niños afectados estaban en riesgo de un curso de la enfermedad más grave (estancia hospitalaria prolongada y ventilación mecánica) que los niños no hospitalizados.²²

En un estudio de cohorte retrospectivo de 1,721 lactantes prematuros (23 a 36 semanas de edad gestacional) se encontró que la BDP, definida como ≥ 28 días de oxígeno perinatal, era un factor de riesgo significativo para hospitalización por VSR (OR 3.7; $p < 0.001$ vs. aquellos que requirieron >28 días de oxígeno).²³ De manera similar, en un estudio de cohorte basado en la población de 1,103 lactantes nacidos <35 SDG, se encontró que la BDP, definida como el requerimiento de oxígeno más allá de las 36 semanas de edad posconcepcional, se asoció de forma independiente con hospitalización por VSR (OR ajustado 3.99 (IC95%, 1.4–11.2)).²⁴

La Sociedad Pediátrica Canadiense, en estudios realizados entre 1995 y 2009, reportó que la hospitalización asociada a VSR fue de 6.0 a 22.6%.¹⁴ En la revisión sistemática de Paes la duración media de la estancia hospitalaria por VSR fue de 4 a 11 días, y un estudio reportó que 29% de los hospitalizados ingresaron a una unidad de cuidados intensivos (UCI) y 24% ameritaron ventilación mecánica.¹⁴

Los datos sobre el riesgo de VSR en niños con EPC de etiología diferente a la prematuridad son limitados. Se reportaron tasas aumentadas de hospitalización por VSR en lactantes < 24 meses de edad con enfermedad pulmonar quística congénita (EPQC) (8.3%, IC de 95%: 0.5, 16.2)

y en niños con enfermedad pulmonar intersticial crónica (EPIC) que recibieron corticosteroides (30%, IC de 95% 9.9, 50.1).¹⁴

En un estudio, Kristensen y colaboradores reportaron tasas de hospitalización por VSR para niños < 24 meses con EPIC (27.3%), malformaciones pulmonares congénitas (13.7%), otras malformaciones congénitas de las vías respiratorias (8.3%, 9.3%) y algunas patologías neuromusculares que afectan la capacidad para eliminar las secreciones de las vías respiratorias (9.9 a 15.9%), mientras que la tasa global en la población de esta edad fue de 2.8%.¹⁴

En comparación con los recién nacidos prematuros (<32 SDG) con EPC/BPD con probable bronquiolitis y aquellos con otros problemas respiratorios, los bebés prematuros con EPC/BPD e infección comprobada por VSR tuvieron una estancia hospitalaria más prolongada (mediana: 21 vs. 6.5 y 8 días), respectivamente; $p < 0.001$) y una mayor duración de la estancia en las salas de pediatría (mediana de 16 vs. 4.5 y 6 días, respectivamente). Las atenciones de pacientes ambulatorios durante los primeros dos años de vida también fueron significativamente más altas en el grupo de VSR probado ($p < 0.01$), al igual que las consultas de atención primaria por enfermedades respiratorias ($p < 0.05$), en comparación con los otros grupos.²⁵

Los datos sugieren que las tasas de hospitalización para lactantes con EPC/BPD han disminuido constantemente durante los últimos 15 años.^{26,27} Los hallazgos de un estudio de cohorte de 11 años (1998 a 2008) realizado en los EUA sugieren que la hospitalización en niños de ≥ 2 años con EPC ha disminuido constantemente, incluso cuando las hospitalizaciones por todas las causas en esta población de alto riesgo permanecieron sin cambios.²⁶ En promedio, se informaron alrededor de 966 hospitalizaciones por VSR (rango 98 a 1373) por año para niños de dos años con EPC. Durante el período de estudio, la tasa

prevista de hospitalización por VSR disminuyó significativamente, en 48% (de 93.78 a 49.06 por un millón de niños; $p = 0.013$). Los autores sugieren que las razones de esta disminución pueden ser secundarias a una mejor unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y el manejo ambulatorio de EPC, y posiblemente un mayor uso de inmunoprofilaxis contra VSR en esta población de alto riesgo.²⁶

Cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica significativa

Los niños con cardiopatía congénita (CC) tienen mayor riesgo de morbilidad por infección del tracto respiratorio inferior (ITRI) debido a las alteraciones anatómicas cardiovasculares, que pueden causar hipertensión pulmonar, lo que conduce a un desajuste entre la ventilación y la perfusión y, en última instancia, a la hipoxia. A nivel mundial, el VSR es la causa más común de infección viral del tracto respiratorio inferior aguda en pediatría, con al menos 3.4 millones de episodios que requieren ingreso hospitalario cada año. La cardiopatía congénita limita la capacidad para aumentar el gasto cardíaco y, al mismo tiempo, el suministro de oxígeno puede verse gravemente limitado. Si un lactante desarrolla una ITRI por VSR, el consumo de oxígeno puede verse más afectado y el trabajo respiratorio en estos lactantes con reserva cardíaca comprometida aumenta.²⁸

Los niños con CC con repercusión hemodinámica (CCRH) tenían un alto riesgo de morbilidad y mortalidad por VSR en la época en que la cirugía correctiva generalmente se retrasaba. Dado que la reparación temprana en la infancia se convirtió en la norma, se espera que el riesgo de enfermedad grave por VSR haya disminuido, aunque los datos que respaldan lo anterior son escasos.¹⁴ En diversos estudios se ha identificado a la CC como un factor de riesgo independiente para hospitalización, independientemente de la repercusión hemodinámica significativa.²⁹⁻³²

Los lactantes y niños pequeños con cardiopatía congénita tienen más riesgo de enfermedad grave, hospitalización y, en algunos casos, pueden requerir ingreso en UCI, oxigenoterapia suplementaria y ventilación mecánica prolongada.^{28,29}

Las definiciones de trabajo de CC han evolucionado con el tiempo y pueden no ser consistentes entre los estudios. La CC con repercusión hemodinámica en asociación con VSR se ha definido como:^{33,34}

- CC cianógena o acianógena no corregida o paliada con hipertensión pulmonar
- Presión arterial pulmonar sistólica <40 mmHg o presión arterial pulmonar media <25 mmHg, y/o
- Necesidad de medicación para controlar la insuficiencia cardíaca congestiva.

Esta definición no fue utilizada consistentemente por todos los autores y manuscritos, pero sugerimos que ésta es una definición útil, y tal vez debería adoptarse en futuros manuscritos que describan la epidemiología y el manejo de la CC.

En una revisión sistemática y meta-análisis publicada en 2022 realizada por Shi y colaboradores, en seis estudios que usaron análisis multivariado y ocho que usaron análisis univariado encontraron que la cardiopatía congénita fue un factor de riesgo para un mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI). La meta de estimaciones generales de OR fueron 3.40 (IC de 95%, 2.14–5.40) y 4.84 (3.16–7.42), respectivamente.¹¹

En una revisión sistemática publicada en 2022, se evaluó la mortalidad en niños < cinco años de edad con infección por VSR. En esta revisión se incluyeron un total de 42 estudios de 1979 a 2019 y se encontró que la tasa de letalidad reportada en niños con infección por VSR fue

mayor en niños con CC (n=8;0.28-14.3%; 1993 a 2015) que en aquellos sin CC (0.04 a 6.2%); las mayores tasas de letalidad fueron reportadas en pacientes ingresados en UTI.⁵

En una revisión sistemática (RS) publicada en 2017, de 38 estudios realizados de 1995 a 2015 se identificó a la CC (especialmente con repercusión hemodinámica significativa) como un predictor independiente de hospitalización asociada a la infección por VSR y las tasas variaron de 14 a 357 por 1000. Los resultados reportan una mayor hospitalización en lactantes <12 meses y de manera estratificada las tasas de hospitalización de las edades 0 a 3, 3 a 6, 6 a 12 y 12 a 24 meses fueron de 360, 60, 0 y 10 por 1,000, respectivamente.²⁸ La mediana de días de estancia hospitalaria para niños con CCRH fue de 4.4 a 14 días y la proporción de pacientes hospitalizados ingresados en la UCI fue de 53%, con una mediana de la estancia de 9.5 a 11 días.²⁸ En esta revisión se enfatiza que pocos estudios han investigado específicamente la mortalidad por VSR en niños con CC. Los datos disponibles de la literatura publicada sugieren que la tasa de letalidad oscila entre 0 y 3.3%.²⁸

Un estudio de cohorte publicado en 2009, realizado para determinar la tasa de mortalidad y los factores de riesgo de mortalidad de 406 pacientes ingresados a la UCI con infección grave por VSR, encontró que los factores de riesgo asociados fueron: cardiopatía (RR 2.98), adquisición hospitalaria de la infección por VSR (2.89) y comorbilidades (RR 2.36). En este trabajo todas las muertes por VSR tenían condiciones médicas/comorbilidades preexistentes (27% cardiopatías).³⁵ Datos similares de un estudio retrospectivo publicado en 2015 que informó que la mayoría (76 a 79%) de las muertes asociadas con el VSR ocurrieron en lactantes con afecciones crónicas complejas. Las patologías cardiovasculares fueron las afecciones crónicas únicas más frecuentes identificadas y se aso-

ciaron con el 37 a 45% de todas las muertes relacionadas con el VSR.³⁵

En un estudio retrospectivo publicado en 2023 realizado en una unidad pediátrica de Italia se evaluó la tasa de hospitalización en pacientes con CC con y sin profilaxis con palivizumab. Durante el periodo de estudio comprendido entre el 2004 al 2022 se incluyeron 128 niños con CC, la mayoría de flujo pulmonar aumentado y a todos se les administró profilaxis con palivizumab. El rango de edad de los pacientes fue de 0 a 24 meses y 102 completaron un ciclo de cinco dosis mientras que 26 recibieron dosis incompletas de profilaxis (≤ 3 dosis) por el momento de la aplicación y la edad de los pacientes. Veintisiete niños ameritaron hospitalización por bronquiolitis, casi todos (26 de 27) recibieron profilaxis parcial con palivizumab (≤ 3 dosis). Los pacientes con CC con bronquiolitis tuvieron mayor estancia hospitalaria al compararse con un grupo control (14.4 ± 21.7 días vs. 6.2 ± 2.3 días) y algunos ingresaron a UTI (n=4). En este estudio, se muestra evidencia de la eficacia de palivizumab para proteger a los pacientes menores de dos años con cardiopatía congénita Hemodinámicamente significativa de la enfermedad por VSR y sus complicaciones potencialmente mortales.³⁶

Durante la hospitalización, los pacientes con CC e infección por VSR pueden sufrir comorbilidades (co infección bacteriana u otras complicaciones relacionadas con la hospitalización) que pueden empeorar el curso de la enfermedad, prolongando la estancia hospitalaria. Además, la infección por VSR y la consiguiente hospitalización pueden retrasar y complicar la cirugía cardíaca correctiva, lo que aumenta la morbilidad relacionada con la cardiopatía en pacientes con cardiopatía.³⁶

Los resultados quirúrgicos en niños con cardiopatía coronaria han mejorado en las últimas dos

décadas. Sin embargo, un número significativo de niños están expuestos al VSR, lo que puede provocar una morbilidad y mortalidad considerables. Además, se identificó que la infección por VSR adquirida en el periodo perioperatorio de una cirugía correctiva y la infección asociada a la atención de la salud en las unidades de cuidados intensivos representaron importantes causas de morbilidad.²⁸

Los resultados quirúrgicos en niños con cardiopatía han mejorado en las últimas dos décadas. Sin embargo, un número significativo están expuestos al VSR, lo que puede provocar una morbilidad y mortalidad considerables.^{37,38} En un análisis *post hoc* de un ensayo aleatorizado multicéntrico, Tulloh *et al.*³⁸ incluyeron a todos los niños que se sometieron a cirugía cardíaca y compararon los resultados de aquellos que adquirieron la infección por VSR con los que no la adquirieron (controles), emparejados por características demográficas (edad y peso en el momento de la operación) y fisiología de la morfología cardíaca. Se encontró que la infección por VSR más de seis semanas antes del *bypass* cardiopulmonar causó una morbilidad significativa (el requerimiento de oxígeno suplementario aumentó en 17% en comparación con sólo 3% en los controles ($p < 0.05$)). Este análisis también encontró que la duración de la medicación para la insuficiencia cardíaca tendía a ser más prolongada (seis meses en [50% de los niños]) si los niños estaban hospitalizados por VSR.³⁸

Khongphatthanayothin *et al.*²⁸ informaron sobre 25 niños con cardiopatía coronaria que se sometieron a cirugía cardíaca dentro de los seis meses posteriores a la infección por VSR. La cirugía para la cardiopatía coronaria realizada durante el período sintomático de la infección por VSR se asoció con un mayor riesgo de complicaciones posoperatorias (en particular, hipertensión pulmonar) que si la cirugía se realizara de forma electiva después del alta después de la infección por VSR.²⁸ Altmann *et al.*³⁷ informaron que la

infección posoperatoria por VSR en niños con cardiopatía puede causar una morbilidad significativa, lo que resulta en estancias hospitalarias prolongadas (2.1 veces más en comparación con controles históricos emparejados por edad con lesiones cardíacas comparables) y tiempo en la UTI. La infección por VSR también resultó en el retraso de cirugía cardíaca en 35% (12/34) de los pacientes que necesitaban cirugía durante la temporada de VSR.²⁸

Síndrome de Down

Existe evidencia de que los niños con síndrome de Down tienen un mayor riesgo de hospitalización asociada a la infección por VSR que los niños sanos. Este aumento se explica en parte por comorbilidades como CC, EPC o prematuridad. Excluyendo a los niños con estas comorbilidades, el riesgo sigue siendo elevado. Las posibles explicaciones para esto incluyen alteraciones anatómicas del tracto respiratorio superior, malacia de las vías respiratorias, disfunción de la deglución, hipotonía y alteraciones en la inmunidad.¹⁴

En una revisión sistemática y meta-análisis publicada en 2022, realizada por Shi y colaboradores identificó al síndrome de Down como un factor de riesgo de mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI), en dos estudios que utilizaron análisis multivariado y tres que utilizaron análisis univariado. La meta estimación de OR para este último fue de 2.29 (IC95%, 0.91–5.76).¹¹

Un meta-análisis publicado en 2018, reportó un OR para hospitalización por VSR en comparación con controles sanos de 8.69 (IC de 95%: 7.33, 10.30) para todos los casos de síndrome de Down y un OR combinado de 16.66 (IC de 95%: 7.22 a 38.46) cuando sólo se incluyeron los estudios que excluyeron a los niños con otros factores de riesgo conocidos de VSR grave (dos estudios). Las tasas reales de hospitalización por

VSR en este subgrupo fueron 7.6 y 9.7%. Los niños con síndrome de Down, incluidos aquellos con factores de riesgo conocidos de VSR grave, tenían mayor días de estancia hospitalaria (diferencia de medias agrupada 4.73 días; IC de 95%: 2.12, 7.33), requerimiento de oxígeno (OR agrupado 6.53; IC de 95%: 2.22, 19.19); Ingreso en la UCI (OR combinado: 2.56, IC de 95%: 1.17 a 5.59) y necesidad de ventilación mecánica (OR combinado: 4.56; IC de 95%: 2.17 a 9.58) y tasa de mortalidad asociada al VSR (OR combinado: 9.4; IC de 95%: 2.26 a 39.15) comparado a controles de niños sin síndrome de Down.¹⁴

En un estudio retrospectivo de cohorte publicado en 2015 donde se incluyeron 633 200 niños se evaluaron los factores de riesgo para enfermedad grave por VSR en niños con síndrome de Down. En esta serie se encontró que los niños con síndrome de Down tuvieron una tasa de hospitalización de 9.6% comparado con 2.8% de los niños sin síndrome de Down. El síndrome de Down tuvo un cociente de riesgo (*hazard ratio*, HR) ajustado mayor para la hospitalización por VSR que la mayoría de los factores de riesgo, 3.46 (IC de 95%: 2.75–4.37). Un análisis de sensibilidad demostró HR 3.21 (95% IC 2.51–4.10) para pacientes con síndrome de Down de 0 a 23 meses de edad y HR 5.07 (95% IC 2.21–11.59) de 24 a 36 meses de edad. Los días de estancia hospitalaria de los niños con y sin síndrome de Down fue de cuatro días (2 a 7) y dos días (1 a 4) ($p < 0.001$). Los pacientes con síndrome de Down tenían mayor riesgo de requerir asistencia respiratoria (riesgo relativo 5.5; IC95%, 2.5–12.3). La mediana (de edad al ingreso de los niños con y sin síndrome de Down fue de 9.8 meses (5.5 a 17.7) y 3.5 meses (1.7 a 8.7) ($p < 0.001$). Los autores concluyen que el síndrome de Down se asocia de forma independiente con un mayor riesgo de hospitalización por VSR. Los niños con síndrome de Down son mayores en el momento de la hospitalización por VSR y tienen una enfermedad por VSR más grave que los niños sin síndrome de Down. Este mayor

riesgo de hospitalización continua más allá de los 24 meses.³⁹

En un estudio de casos y controles que incluyó 630 niños nacidos con síndrome de Down en Colorado, EUA, hubo 85 hospitalizaciones con ITRI por VSR, de los cuales 50 no tenían condiciones subyacentes concurrentes identificadas. Los niños con síndrome de Down tenían un riesgo significativamente mayor que aquellos sin síndrome de Down de ser hospitalizados con ITRI por VSR (OR, 5.99; IC95%, 6.68-5.38), incluso en ausencia de otras condiciones subyacentes (OR 3.5; IC95%, 3.10). -4.12). Los autores concluyen que los niños con síndrome de Down tienen un mayor riesgo de ser hospitalizados con VSR-ITRI incluso en ausencia de factores de riesgo coexistentes.⁴⁰

Prematurez con edad gestacional < 37 o ≤ 32 semanas

El riesgo de hospitalización por infección por VSR aumenta con la menor edad gestacional. En una revisión sistemática y meta-análisis publicados en 2022, realizada por Shi y colaboradores en seis estudios que utilizaron análisis multivariado y nueve que utilizaron análisis univariado informaron la prematurez con edad gestacional (EG) <37 semanas como un factor de riesgo para un mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI). Las meta estimaciones de OR fueron 1.75 (IC95%, 1.31–2.36) y 2.73 (1.92–3.87), respectivamente. Tres estudios que utilizaron análisis multivariado y otros tres que utilizaron análisis univariado, informaron que la prematuridad con EG ≤32 semanas es un factor de riesgo de mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI). Las meta estimaciones de OR fueron 2.68 (IC95%, 1.43–5.04) y 5.90 (2.35–14.83), respectivamente.¹¹

En un estudio cohorte prospectivo de 294 recién nacidos prematuros realizado en México publicado en el 2019 de lactantes con edad gestacional media de 33 semanas con diagnósticos en 96 casos con DBP, 17 con CC y 11 tenían ambas condiciones. Hubo 71 episodios de hospitalización en 53 lactantes. Se registró al menos una hospitalización por infección respiratoria aguda en 33 de 96 participantes con DBP, en siete de 17 con CC y en 18 de 192 lactantes sin estos diagnósticos. Cinco (71.4%) de los niños con CC que requirieron ingreso también tenían DBP. Las tasas de hospitalización confirmadas por VSR fueron de 9.4, 5.9 y 2.6% para los bebés con DBP, CC y lactantes prematuros por lo demás sanos, respectivamente. Se estimó que las frecuencias de admisión atribuibles al VSR eran del 13.6, 16.5 y 4.1%, respectivamente. Los autores concluyen que los recién nacidos prematuros mexicanos, en particular aquellos con DBP, tienen altas tasas de hospitalizaciones asociadas a infección respiratoria aguda y VSR.⁴¹ **Cuadro 5**

Hall y colaboradores en un estudio prospectivo de niños hospitalizados con enfermedad de las vías respiratorias inferiores por VSR confirmada por laboratorio entre 2000 y 2005, informaron tasas de hospitalización por VSR por 1000 lactantes <24 meses de edad de 19.3, 18.7, 6.3, 6.9 y 5.3 para edades gestacionales <29, 29 a 31, 32 a 34, ≥35 semanas y lactantes a término, respectivamente.¹⁴

En un meta-análisis de estudios de 1990 a 2007, en pacientes durante su primera temporada de VSR la mortalidad por todas las causas fue 0.99 y 0.13% para los lactantes de ≤32 SDG y 32 a 35 SDG, respectivamente. La mortalidad atribuible al VSR fue 0.03% para los dos grupos combinados (clasificación promedio de AMSTAR). En otra revisión sistemática de la literatura de 1975 a 2011, la tasa de letalidad media ponderada para niños ≤ 24 meses hospitalizados con VSR fue de 1.2% (rango, 0-8.3%; mediana, 0%; n = 10) para lactantes

Cuadro 5. Características de pacientes con VSR asociado con LRTI admitidos y no admitidos a UCI

Características de infantes	Número de sujetos	Número admitido con ARI	Número admitido con VSR confirmado	Admisiones atribuibles a VSR ^a
Todos los participantes	294	53 (18%)	14 (4.8%)	22 (7.5%)
Edad gestacional al nacimiento				
< 28 sem	10	2 (20%)	0 (0%)	0.5 (5%)
28 a 31 sem	63	16 (25.4%)	3 (4.8%)	4.7 (7.5%)
32 a 34 sem	142	26 (18.3%)	9 (6.3%)	13.9 (9.8%)
35 a 36 sem	79	9 (11.4%)	2 (2.5%)	2.9 (3.7%)
Displasia broncopulmonar				
DBP ligera	34	10 (29.4%)	5 (14.7%)	5.9 (17.3%)
DBP moderada a severa	62	23 (37.1%)	4 (6.4%)	7.2 (11.6%)
Enfermedad congénita cardiaca				
DBP o enfermedad congénita cardiaca	102	35 (34.3%)	9 (8.8%)	14.1 (13.8%)
Pretérmino sin DBP o enfermedad congénita cardiaca				
	192	18 (9.4%)	5 (2.6%)	7.9 (4.1%)
Meses al nacimiento				
Octubre a marzo	173	28 (16.2%)	8 (4.6%)	12.8 (7.4%)
Abril a septiembre	121	25 (20.7%)	6 (4.9%)	9.2 (7.6%)

^aAdmisiones atribuibles a VSR fueron establecidas añadiendo el número de infecciones confirmadas y la probabilidad estimada de infecciones por VSR en aquellos infantes que no tenían una muestra disponible para prueba viral. Sem= semana, DBP= displasia broncopulmonar. Modificado de: Benítez-Guerra D, Piña-Flores C, Zamora-López M, Escalante-Padrón F, Lima-Rogel V, González-Ortiz AM, et al. Respiratory syncytial virus acute respiratory infection-associated hospitalizations in preterm Mexican infants: A cohort study. *Influenza Other Respir Viruses*. el 1 de marzo de 2020;14(2):182–8.41.

prematuros <37 SDG vs. una media ponderada de 0.2% (rango 0-1.5%; mediana, 0.0%; n = 6) para niños sin factores de riesgo de VSR grave (calificación AMSTAR baja).¹⁴

Edad < 6 meses en el momento de la temporada de VSR

En una revisión sistemática y meta-análisis publicados en 2022, realizada por Shi y colaboradores dos estudios que usaron un análisis multivariado y tres que usaron un análisis univariado informaron que también la edad <6 meses durante la temporada del VSR era un factor de riesgo de mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI).

Las meta estimaciones de OR resultantes fueron 2.02 (IC95%, 1.73–2.35) y 2.15 (1.34–3.46), respectivamente.¹¹

Coinfección

En una revisión sistemática y meta-análisis publicados en 2022, realizada por Shi y colaboradores dos estudios reportaron la coinfección con ≥ un patógeno, como un factor de riesgo de mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI) mediante el análisis multivariado, mientras que tres estudios utilizaron el análisis univariado. Este último resultó en un OR meta estimado de 3.11 (IC 95%, 0.56–17.27).¹¹

Sexo masculino

En una revisión sistemática y meta-análisis publicada en 2022, realizada por Shi y colaboradores cinco estudios que utilizaron un análisis multivariado y siete que utilizaron un análisis univariado informaron que el sexo masculino era un factor de riesgo para un mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI). Las meta estimaciones de OR fueron 1.39 (IC95%, 0.95–2.04) y 1.13 (0.95–1.35), respectivamente.¹¹

Otros factores de riesgo

Diversos estudios indican que la hospitalización por VSR ocurre con mayor frecuencia en niños con fibrosis quística que en niños sanos. En una revisión sistemática calificada por AMSTAR, las tasas de hospitalización por VSR fueron 6.4 a 18.1%, 2.5 a 4.3 veces más altas que en niños sanos. La duración media de la estancia fue de 2 a 11 días y el ingreso en la UCI se notificó en 12.5% (1 de 8 pacientes hospitalizados).¹⁴

El VSR puede causar elevada morbilidad y mortalidad en niños inmunocomprometidos; estudios han reportado que dicho estado es un factor de riesgo con un OR de 2.08 (IC95%, 0.60–7.25).¹¹

Una revisión sistemática calificada por AMSTAR, reportó que la mayoría de las infecciones por VSR en receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas y órganos sólidos ocurren en los primeros dos años después del trasplante. Los niños inmunocomprometidos < 2 años con hospitalización por VSR tuvieron una mediana de días de estancia hospitalaria de 7 y 10 días, con ingreso en la UCI en 13 y 19.1% e intubación y/o ventilación mecánica en 3 y 14.3%. Las tasas generales de letalidad fueron 0 y 4.8%.¹⁴

En una revisión sistemática y meta-análisis publicados en 2022, realizada por Shi y colaboradores

informó el estado inmunocomprometido como un factor de riesgo mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI) con un OR de 2.08 (IC95%, 0.60–7.25), mediante análisis univariable.¹¹

En una revisión sistemática y meta-análisis publicados en 2022, realizada por Shi y colaboradores identificaron que sólo un estudio ha reportado que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un factor de riesgo de mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI) en niños con VSR-ITRI.⁴² El OR fue de 4.00 (IC de 95%, 1.50–10.60) basado en un análisis multivariado y 4.20 (2.40–7.70) basado en un análisis univariado.¹¹

En una revisión sistemática y meta-análisis publicada en 2022, realizada por Shi y colaboradores sólo dos estudios informaron la enfermedad neurológica como factor de riesgo de mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI). El OR fue de 9.92 (IC95%, 2.24–38.32) en un estudio basado en análisis multivariable y más bajo en otros dos estudios basados en análisis univariable (significativo en un estudio).¹¹

En una revisión sistemática y meta-análisis publicados en 2022, realizados por Shi y colaboradores se reportó al bajo peso como factor de riesgo de mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI).¹¹ La definición de bajo peso al nacer varió entre los estudios, desde <2,500 g hasta <1,500 g, hasta el percentil 10 o menos.^{7,43,44} Dos estudios se basaron en análisis multivariable y cuatro utilizaron análisis univariable (tres de cuatro informaron OR significativos). El peso inferior al normal se definió como peso para la edad, puntuación $z \geq 2$ desviaciones estándar

por debajo de la puntuación media, peso por debajo del quinto percentil o peso por debajo del tercer percentil para la edad en tres estudios.^{7,11,45}

En una revisión sistemática publicada por Bylsma y colaboradores en 2022, se evaluó la mortalidad en niños < 5 años de edad con infección por VSR.⁽⁵⁾ En esta revisión se incluyeron un total de 42 estudios de 1979 a 2019 y se encontró que la tasa de letalidad entre lactantes y niños menores de cinco años osciló entre 0% en dos estudios de una sola institución (2010 a 2015; 2015 a 2019).^{46,47} un estudio de vigilancia (2015 a 2016)⁴⁸ 1.7% en otro estudio de una sola institución (2012 a 2015)⁴⁹ Entre los cuatro estudios que estratificaron la mortalidad por VSR por grupos de edad gestacional, dos estudios informaron que los bebés nacidos <37 SDG tenían tasas de letalidad más altas que los bebés nacidos ≥37 SDG.⁵ Las tasas de letalidad entre los bebés y niños de la UCI en estos ocho estudios oscilaron entre 0.0 y 11.26% (1990 a 2017).⁵

En una revisión sistemática y meta-análisis publicados en 2022, realizados por Shi y colaboradores¹¹ se reportaron las meta estimaciones de mortalidad identificándose sólo para prematuridad con EG <37 semanas de tres estudios que utilizan análisis univariable (OR, 3.81; IC de 95%, 1.68–8.63).

Dos estudios reportaron cardiopatías congénitas como factor de riesgo de mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI) usando análisis univariable, y uno de ellos reportó un OR significativo. La coinfección se informó en un estudio con un OR de 1.76 (IC95%, 0.37–8.47). Un estudio informó síndrome de Down con un OR de 13.01 (IC95%, 2.24–57.98). Se informó que el VIH tiene una asociación significativa con la muerte en dos estudios, con OR de 12.70 (IC95%, 3.90–41.10) y 22.20 (4.80–102.00).¹¹ Un estudio informó prematuridad con EG ≤32 semanas con un OR

de 6.37 (IC95%, 0.98–33.15); un estudio informó bajo peso al nacer (<1500 g) con un OR de 11.34 (2.09–61.65) y un estudio informó estado de bajo peso con un OR de 1.75 (0.54–5.65).¹¹

En una revisión sistemática publicada en 2022, se evaluó la mortalidad en niños < 5 años de edad con infección por VSR. En esta revisión se incluyeron un total de 42 estudios de 1979 a 2019 y se encontró que la mortalidad reportada en niños con infección por VSR es variable. La tasa de letalidad reportada en bronquiolitis fue del 0 a 1.7% y la mayor tasa de letalidad se reportó en prematuros, los ingresados a terapia intensiva y los lactantes y niños asegurados en instituciones públicas.⁵

Pregunta 2: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de las medidas para la prevención de la infección por el VSR en pacientes de alto riesgo?

Recomendación. Recomendamos establecer estrategias de implementación de medidas de prevención y control de la infección, ya que han demostrado disminuir el riesgo de transmisión de patógenos respiratorios, incluidos el VSR. El lavado de manos antes y después del contacto con los pacientes, uso de equipo básico de protección personal y cubrebocas, son algunas de las medidas que han demostrado efectividad.

(Nivel de evidencia 1- Grado de recomendación B) (Recomendación condicionada a favor)

Revisión de la literatura y análisis. Las medidas de prevención y control de la infección (IPC, por sus siglas en inglés) han demostrado ser eficaces para mitigar el avance de la infección por virus respiratorios tanto en la comunidad como en ambientes hospitalarios, estos últimos se encuentran especialmente en riesgo durante los picos de circulación viral y de hospitalizaciones por causas infecciosas respiratorias.⁴⁶ Tanto el Centro Europeo para Prevención y Control de Enfermedades (ECDC, por sus siglas

en inglés) como el Centro para Prevención y Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) de EUA recomiendan implementar medidas administrativas y organizacionales, lavado de manos y otras medidas de higiene, uso de equipo de protección personal (EPP, por sus siglas en inglés), así como medidas ambientales como ventilación y limpieza. Ambos centros de prevención recomiendan en estos periodos de alta transmisión viral el uso de cubrebocas, así como las medidas de higiene y en las áreas del hospital comunes y habitaciones de pacientes.

Es importante llevar a cabo el diagnóstico oportuno de infecciones respiratorias producidas principalmente por VSR, influenza y SARS-COV-2 que faciliten el manejo y la adecuada ubicación de estos pacientes y disminuir el riesgo de transmisión dentro del nosocomio. El realizar pruebas universalmente ha demostrado un beneficio limitado, sin embargo, segmentar estos estudios diagnósticos hacia la población vulnerable o de alto riesgo puede ser una medida más efectiva. Otras medidas recomendadas por la ECDC es la de aislar los casos confirmados o altamente sospechosos de infecciones respiratorias de impacto en habitaciones aisladas, o en el caso de que la capacidad del hospital se empiece a saturar, organizar pabellones de pacientes con infecciones confirmadas del mismo agente infeccioso (cohortes).

Los pacientes de alto riesgo o que presenten coinfección con más de dos agentes respiratorios deben ser priorizados para ocupar una habitación aislada individual. Estos lineamientos hacen hincapié en la importancia de que los profesionales sanitarios que conviven con pacientes con infecciones respiratorias tengan sus EPP, como cubrebocas, protectores para ojos, guantes y batas son deseables en todos los casos, sobre todo en los profesionales de la salud que lleven a cabo procedimientos generadores de aerosoles (AGP, por sus siglas en inglés). Con respecto a las habitaciones, se recomienda la

limpieza habitual de pisos, paredes y mobiliarios con agentes desinfectantes, así como contar con ventilación que provea un intercambio mínimo por hora del aire de las instalaciones.

Una RS publicada por French *et al.* En 2016 tuvo como objetivo⁵⁰ evaluar el riesgo de infecciones nosocomiales por VSR y la efectividad de las IPC para disminuir su transmisión. Los autores incluyeron 40 estudios de investigación, y los resultados mostraron un riesgo de transmisión hospitalario durante un brote por VSR 6 a 56% en unidades de terapia intensiva neonatal. De los estudios que evaluaron la efectividad de las IPC, 13 fueron estudios experimentales o cohortes prospectivas y siete fueron cohortes retrospectivas, la mayoría conducidos en unidades de terapia intensiva neonatal. Los estudios fueron calificados como con alto riesgo de sesgo utilizando la herramienta RoB; Riesgo de Sesgo (*Risk of Bias*) de Cochrane. Los estudios incluyeron intervenciones compuestas por distintas estrategias que incluyeron: diagnóstico temprano en pacientes sintomáticos, medidas de tamizaje en admisión para todos los pacientes y familiares, medidas de aislamiento, utilización de EPP.⁵¹ Los autores reportaron en su mayoría que la implementación de estas medidas fue efectiva en comparación a las medidas estándar del nosocomio, llegando en promedio a disminuir el riesgo relativo en alrededor de 50% para la mayoría de los estudios. Cinco estudios compararon el uso de EPP y evaluaron la disminución de infecciones de los profesionales de la salud y de los pacientes.

La mayoría de los estudios concluyeron que los EPP fueron efectivos para disminuir la infección a los profesionales de la salud, aunque uno de ellos no encontró diferencias en la transmisión del virus a los pacientes y dos no encontraron diferencias en la transmisión del virus a los profesionales de la salud. Los autores concluyeron que en general, hay poca evidencia científica que haya evaluado la

efectividad de las IPC en nosocomios. No fue posible evaluar la efectividad de las distintas estrategias por separado por lo que persiste la necesidad de llevar a cabo estudios prospectivos de alta calidad que evalúen las distintas intervenciones de manera separada. En general, aún con la información limitada, parece que las estrategias compuestas por distintas intervenciones de prevención son efectivas para disminuir el riesgo de infecciones en ambientes hospitalarios, particularmente unidades de terapia intensiva neonatal.⁵⁰

Una RS publicada por Jefferson *et al.*⁵² en 2023 con la colaboración Cochrane tuvo como objetivo evaluar la efectividad de las IPC para interrumpir o reducir la transmisión de algunos tipos de virus respiratorios. Los autores incluyeron estudios clínicos aleatorios (ECA) y estudios clínicos “cluster” para evaluar intervenciones para disminuir la transmisión viral, como estudios de tamizaje a la entrada de los nosocomios, aislamiento, cuarentena, distanciamiento físico, protección personal, higiene de manos, uso de cubrebocas y lentes, entre otros. Los autores incluyeron 78 ECA y estudios “cluster” con 610,872 participantes. Se incluyó información reciente, alguna de ella publicada en nuestro país, en referencia a la pandemia de COVID-19 a nivel mundial.⁵² Cuando los autores evaluaron el uso de cubrebocas, incluyeron 12 estudios (10 “cluster”) con dos estudios entre profesionales de la salud y 10 en población general. Los resultados de los meta-análisis mostraron que el uso de cubrebocas en la comunidad no mostró diferencia para enfermarse de algún padecimiento parecido a influenza o COVID-19 en la comunidad (CR 0.95; IC95%: 0.84; 1.09) ni tampoco en el riesgo de enfermarse de influenza o virus de SARS-COV-2 confirmado por laboratorio (CR 1.01; IC95%: 0.72; 1.42).⁵²

Cuando los autores compararon el uso de mascarillas N95/P2 en comparación a cubrebocas quirúrgicos (cuatro en hospitales y uno en una

casa de cuidados) no encontraron diferencias en cuanto al riesgo de infección viral (CR 0.70; IC 95%: 0.45; 1.10) o de enfermedad similar a influenza (CR 0.82; IC95%: 0.66; 1.03) o de enfermedad confirmada por laboratorio (CR 1.10; IC95%: 0.90; 1.34), sin embargo, fueron pocos los que hicieron esta comparación y con moderado a alto riesgo de sesgo.⁵²

El lavado de manos fue evaluado en 19 estudios clínicos, en escuelas y la comunidad en general y mostró, en comparación a no llevarlo a cabo, una reducción de 14% en el riesgo relativo en el riesgo de infecciones virales de vías respiratorias. (RR 0.86; IC95%: 0.81; 0.90) con 52,105 participantes. En términos absolutos, representa una disminución de 380 eventos por 1,000 personas a 327 por 1,000 personas. Sin embargo, cuando se evaluó el riesgo de infección confirmada por laboratorio, no se pudo observar un beneficio claro del lavado de manos (RR 0.91; IC95%: 0.63; 1.30) con 8,332 participantes.⁵² No hubo estudios clínicos que hayan evaluado el uso de guantes, máscaras faciales o pruebas de tamizaje a la entrada de los centros hospitalarios. Los autores concluyeron que se observó una muy alta heterogeneidad entre los estudios, con mucha variabilidad en la medición de los desenlaces y la aplicación de las intervenciones, por lo que estos resultados deben interpretarse con cautela.⁵²

Pregunta 3: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la lactancia materna para la prevención de la infección por el VSR en pacientes de alto riesgo?

Recomendación. Recomendamos la implementación de estrategias para favorecer la lactancia materna como prevención primaria complementaria para disminuir la transmisión de infecciones respiratorias y de esta manera asegurar que esta se lleve a cabo y facilitar las condiciones para la misma. En los recién nacidos prematuros está indicado el empleo de fortificadores de leche humana.

(Nivel de evidencia 1+ Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte)

Revisión de la literatura y análisis. La leche humana tiene propiedades antivirales, antibacterianas y antiinflamatorias. Ipy y colaboradores reportaron que el riesgo de hospitalización por infecciones del tracto respiratorio inferior durante el primer año de vida se reduce 72% si los lactantes reciben lactancia materna exclusiva durante más de cuatro meses.⁵³ Los niños que reciben lactancia materna tienen una ventaja inmunológica al compararse con los que son alimentados con leche de fórmula, siendo evidente la disminución de la incidencia de infecciones, así como el desarrollo de patologías a largo plazo como asma.⁵⁴

Se ha establecido una asociación entre la microbiota de la leche humana y la del intestino del lactante.^{55,56} Recientemente ha surgido evidencia de un vínculo entre el microbioma de la leche materna y la colonización de la nasofaringe de los lactantes.⁵⁶ La leche materna hace que aumente el número de colonias de *Corynebacterium* y *Dolosigranulum*, que son los miembros de la familia recientemente reconocidos de la bacteria del ácido láctico. Lo anterior favorece a una microbiota saludable y mejora la respuesta inmunológica durante una enfermedad viral.⁵⁷

La leche materna contiene Inmunoglobulina A (IgA) específica dirigida a virus y algunos otros factores antiinfecciosos (lactoferrina, lisozima, glicoproteínas, mucinas) los cuales tienen la propiedad de inhibir diversos virus. Lo anterior se ve reforzado por un estudio publicado por Tsumi y colaboradores en donde se reportó que la leche de madres infectadas por VSR contenían IgA específica contra varias proteínas estructurales de VSR (proteína F, M, etc.).⁵⁸

El calostro contiene particularmente elevados títulos de anticuerpos neutralizantes contra VSR, los cuales disminuyen a la semana de iniciar

con la lactancia materna.⁵⁹ Se ha demostrado que la lactancia materna se ha asociado a una disminución en el riesgo de hospitalización para patógenos respiratorios en lactantes sanos en países en vías de desarrollo, sin embargo, el papel específico de protección de la lactancia materna dirigido al VSR no está tan claramente establecido.^{60,61}

La lactoferrina se considera un componente importante del sistema inmunitario no específico y evita la entrada de virus en la célula huésped, ya sea bloqueando los receptores celulares o uniéndose directamente a las partículas virales.⁶² Sano y colaboradores confirmaron que la lactoferrina interactuaba directamente con la subunidad F1, que contiene sitios antigénicos de la proteína F en VSR disminuyendo la infectividad y la captación de VSR.⁶³

Otros componentes de la leche materna, como la lisozima, la caseína, la mucina, las células, etc., tienen funciones protectoras contra varios tipos de infecciones. Recientemente, la concentración del antagonista del receptor de la interleucina-2 (sCD25) ha sido nominada como asociada con la severidad de la infección por VSR. Roine *et al.* Informaron que la concentración de sCD25 en la fase aguda de la infección fue menor en los lactantes amamantados que en los no amamantados. Estas observaciones indican que la lactancia materna reduce la activación inmunitaria y juega un papel importante en la reducción de la gravedad de la infección por VSR. Se ha reportado también que la lactancia materna incrementa la respuesta inmunitaria contra VSR en el epitelio respiratorio y con las células mononucleares de sangre periférica, lo anterior a través de una mayor expresión de interleucina 15 (IL-15), que ha sido correlacionado con la severidad de la infección. La reducción de la infiltración de neutrófilos entre lactantes alimentados al seno materno ha mostrado que reduce la gravedad del cuadro cuando se compara con lactantes alimentados con fórmula. La leche materna ade-

más incrementa la expresión de interferón alfa y disminuye la expresión de inmunomoduladores proinflamatorios, como la IL-8.⁶⁰

Una revisión sistemática publicada por Mineva *et al.* en 2023⁶⁴ tuvo como objetivo el determinar la evidencia científica que apoye la protección que la lactancia materna aportaría para prevenir o disminuir la gravedad por infección de VSR. Los autores incluyeron estudios en donde los lactantes recibieron lactancia materna parcial o total y que desarrollaron infección de vías respiratorias asociada a VSR. Los autores incluyeron solamente estudios analíticos y excluyeron las series de casos. Incluyeron en el análisis 19 estudios que analizaron información de 31 países que incluyeron 16,787 lactantes.

Diez estudios fueron cohortes prospectivas, tres casos y controles, dos estudios transversales, dos modelos predictivos, un estudio epidemiológico y un estudio retrospectivo. Los autores reportan que cinco de los seis estudios analizados que evaluaron las tasas de infección de vías respiratorias bajas por VSR encontraron una disminución significativa en los pacientes alimentados al seno materno en comparación a los alimentados con fórmula. Cuatro estudios encontraron que la lactancia materna se asoció a una disminución en las tasas de admisión hospitalaria en lactantes con infección por VSR. Quince de diecinueve estudios concluyeron que la lactancia materna se asocia a una disminución en el riesgo de hospitalización por infección confirmada por VSR entre lactantes.

Tres estudios evaluaron el uso de oxígeno suplementario en pacientes con bronquiolitis confirmada menores de 12 meses y los tres estudios concluyeron que la alimentación con leche materna se asoció a un menor uso de oxígeno suplementario. La admisión en UTIP para recibir apoyo ventilatorio fue de 1.1% en lactantes alimentados exclusivamente con leche materna, 3.5% en aquellos parcialmente alimentados con

leche materna y 4.5% en aquellos pacientes que no recibieron leche materna. Los autores concluyen que la leche materna ha demostrado ofrecer un buen grado de protección en lactantes contra VSR, es ampliamente disponible y de bajo costo para ser muy importante en las estrategias de prevención primaria en esta población.⁶⁴

En un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico realizado en Japón por Nishimura *et al.* de 892 casos de infecciones respiratorias agudas en niños menores de 100 días de vida, se identificó en 203 niños al VSR como agente etiológico y en éstos se evaluaron los efectos de la lactancia materna sobre la gravedad de la infección por el VSR (incidencia y duración de hospitalización, requerimiento de oxígeno). Los autores concluyeron que la lactancia materna redujo la tasa de lactantes que requirieron oxigenoterapia ($p = 0.032$; OR 0.2556 IC95%, 0.074-0.892) y por lo tanto una disminución del riesgo de insuficiencia respiratoria en las infecciones por VSR con la consiguiente reducción de la duración de la hospitalización en la primera infancia.⁶⁰

Un estudio retrospectivo realizado en Corea del 2016 al 2018 en niños menores de un año admitidos en urgencias de cuatro hospitales con el diagnóstico de infección por VSR, tuvo como objetivo investigar si la lactancia materna tiene un efecto beneficioso contra la infección respiratoria por VSR en comparación con la alimentación con fórmula entre lactantes y se encontró entre los 411 lactantes incluidos en este estudio, 94, 161 y 156 se incluyeron en los grupos lactancia materna exclusiva (LME), lactancia mixta (LM) y lactancia por fórmula (LF), respectivamente. Las tasas de oxigenoterapia fueron significativamente diferentes entre los grupos LME (4.3%), LM (8.1%) y LF (13.5%) ($p = 0.042$). Los OR para administración de oxígeno fueron significativamente más altos en el grupo LF que en el grupo LME (OR ajustado, 3.807; intervalo de confianza de 95%, 1.22-11.90; $P = 0.021$). La tasa de ingreso en UTI del grupo

LME (1.1%) fue menor que la de los grupos LM (3.5%) y LF (4.5%); sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.338$).⁶⁵

La evidencia disponible sugiere que la lactancia materna se asocia con una menor frecuencia y gravedad de las infecciones agudas del tracto respiratorio inferior asociadas al VSR, según estudios observacionales de grados variables de evidencia y riesgo de sesgos. La lactancia materna debe promoverse a nivel mundial como prevención primaria complementaria en las infecciones respiratorias; además de las emergentes estrategias de inmunoprofilaxis e inmunización materna.

Pregunta 4: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la evitación de la exposición ambiental al humo del cigarro para la prevención de la infección por el VSR en pacientes de alto riesgo?

Recomendación. Recomendamos en todos los casos establecer estrategias de educación para concientizar sobre el efecto dañino de la exposición ambiental al humo del tabaco durante toda la etapa del embarazo, en los recién nacidos y lactantes; favoreciendo un ambiente libre de humo de tabaco y otras sustancias nocivas.

(Nivel de evidencia 1+ Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte)

Revisión de la literatura y análisis. La exposición a humo de tabaco puede ser activa o pasiva, según la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁶⁶ y la Encuesta Nacional de Adicciones (ENA).⁶⁷ De acuerdo a la definición establecida por la Encuesta Nacional de Adicciones, fumador activo es la persona que al momento de la entrevista refirió haber fumado alguna vez en la vida y ha fumado durante el último año, y fumador pasivo es la persona que refirió nunca haber fumado, que convive a diario con al menos una persona que fuma cigarros en su casa, en el salón de clases o en su trabajo. Nunca fumador,

es una persona que al momento de la entrevista refirió nunca haber fumado cigarros en su vida.

En México, se ha reportado en la población de 12 a 65 años, donde 18.5% correspondió a fumadores activos (14 millones de mexicanos) los cuales iniciaron el hábito de fumar a una edad promedio de 13.7 años; 35.6% de la población (27 millones de mexicanos) había probado alguna vez en su vida el cigarrillo.⁶⁷ En tanto que la Encuesta Mundial del Tabaquismo en Jóvenes que fue aplicada en México en el año 2003, en 19,502 estudiantes de escuelas secundarias, se identificó que la mitad convive con fumadores (45.7%), de ellos en 52.7% uno o ambos padres fuman y 54.5% están expuestos al humo del cigarro fuera del hogar. ⁶⁷ A pesar de estas definiciones clásicas, la Organización Mundial de la Salud en su Convención para el Marco del Control del Tabaquismo (*WHO Framework Convention on Tobacco Control* (WHO FCTC) adoptado en la Asamblea general de la OMS en mayo 21 del 2003 y puesta en marcha el 27 de febrero del 2005, elabora lineamientos internacionales para implementar estrategias en el control del tabaquismo y en éstas recomienda cambios importantes en las definiciones al respecto. ⁶⁶

Estas Guías para la Protección a la Exposición del Humo del Cigarro recomiendan no emplear el término de exposición pasiva al humo de cigarro y remplazarlo por “exposición al humo del cigarro de segunda mano” o “exposición ambiental al humo del tabaco”. Por ello nos referiremos de ahora en adelante como “exposición ambiental al humo del tabaco” (ETS, por sus siglas en inglés) a la exposición al “humo del cigarro producto de la combustión del extremo distal del cigarro y otros productos del tabaco en combinación con el humo derivado de la exhalación del fumador”.

En el humo de tabaco se han identificado más de 4,700 compuestos, entre ellos la nicotina. Ésta se absorbe por el tracto respiratorio, mu-

cosa bucal y piel; 80 a 90% de la nicotina se metaboliza en el hígado y el resto en pulmón y riñones. Los principales metabolitos de la nicotina son la cotinina y el N-óxido de nicotina, por lo que la medición de éstos permite evaluar la exposición al humo de tabaco, además de otros marcadores en cabello, sangre o en orina (ej., carboxihemoglobina, tiocianato) y la aplicación de cuestionarios.⁶⁸ Estudios con la técnica de quimioluminiscencia en sujetos sin enfermedad, muestran que las concentraciones mayores a 25 ng/mL identifican a los expuestos ambientalmente al humo del cigarro y las concentraciones mayores a 500 ng/mL identifican a los fumadores.

La exposición ambiental a humo de tabaco se ha asociado a un incremento en la susceptibilidad de infecciones de vías respiratorias y se ha considerado que el humo de tabaco interfiere con el sistema inmunitario en niños.⁶⁹ En un estudio descriptivo en 410 niños de 1 a 14 años de edad, se encontró una media de episodios de infección de vías aéreas inferiores de 2.53 al año en niños sin exposición pasiva al humo del cigarro, en comparación con 3.52 en niños con exposición pasiva. Sin embargo, la relación entre padre fumador e incidencia de patología de vías aéreas altas no fue estadísticamente significativa. La relación de tabaquismo materno se reportó con significancia estadística con las vías aéreas altas y bajas, obteniendo en ambos casos una $p < 0.001$ y $p < 0.0001$, respectivamente. Con respecto a la existencia de uno o varios fumadores en casa, se reportó significación estadística tanto para vías altas ($p < 0.0001$) como bajas ($p < 0.0001$).⁷⁰

Actualmente hay más de 150 estudios publicados, desde el primero en 1967, que vinculan la ETS con un aumento en la incidencia de enfermedades respiratorias en niños.⁶⁶ Las consecuencias de la exposición intrauterina al tabaco se manifiestan en la edad neonatal y durante toda la infancia. El tabaquismo materno

durante la gestación puede alterar de las pruebas de función pulmonar durante la primera infancia y persistir hasta la edad adulta, originando frecuentemente obstrucción de las vías aéreas de mediano y pequeño calibres.⁶³ Además, contribuye significativamente a la morbilidad y mortalidad en los niños y se ha asociado con efectos adversos en la salud pediátrica, incluidos prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino, mortalidad perinatal, enfermedades respiratorias, problemas neuroconductuales y disminución del rendimiento escolar.⁶⁴

La ETS altera los mecanismos de protección de las vías respiratorias, como el aclaramiento mucociliar, y deteriora la respuesta inmunitaria innata, aumentando la susceptibilidad a infecciones respiratorias por diversos patógenos. Debido a que la mayoría de las mujeres que fuman durante el embarazo continúan fumando después del parto, no es fácil diferenciar si el efecto adverso del tabaco es atribuible a un daño en el desarrollo del feto durante la gestación o a la exposición posnatal.⁷¹

El tabaquismo materno prenatal y la ETS posnatal conducen a una disminución dependiente de la dosis en la función pulmonar y a morbilidad respiratoria en lactantes y niños. Además, la ETS en el hogar aumenta la incidencia de enfermedades del oído medio, asma, sibilancias, tos, bronquitis, bronquiolitis, neumonía y deterioro de la función pulmonar.⁷²

En una RS y meta-análisis publicado en 2016 por Jayes *et al.*, se evaluó los efectos del humo de tabaco en la salud respiratoria. En este estudio se incluyeron 216 artículos y se documentó que la ETS aumentó significativamente el riesgo de asma, sibilancias, infecciones de las vías respiratorias bajas y reducción de la función pulmonar en niños.⁷³ Los niños < 2 años de edad que habían estado expuestos al tabaquismo materno prenatal tenían un riesgo 1.41 veces mayor (41%) de desarrollar sibilancias en comparación

con los niños no expuestos (RR, 1.41; IC95%: 1.19; 1.67). La mayor incidencia de sibilancias se observó en los niños expuestos al tabaquismo materno posnatal, los niños < 5 años de edad tenían entre 1.65 y 1.70 veces (65 a 70%) más probabilidades de desarrollar sibilancias que los niños no expuestos. (< 2 años: RR agrupado, 1.70; IC95%: 1.23; 2.35; 3 a 4 años: RR, 1.65; IC95%, 1.20-2.27). Los niños < 2 años de edad que estuvieron expuestos al humo materno prenatal tuvieron 1.85 veces (85%) más probabilidades de desarrollar asma que los niños no expuestos (RR, 1.85; IC95%, 1.35-2.54).

En todos los grupos de edad, los niños expuestos al tabaquismo doméstico tenían entre 1.14 y 1.30 veces (14 a 30%) más probabilidades de desarrollar asma. Sin embargo, la exposición posnatal al humo materno o paterno no pareció aumentar consistentemente el riesgo de desarrollar asma en cualquier grupo de edad.⁷³

En esta RS se identificaron trece estudios que evaluaron el efecto de la exposición al tabaquismo pasivo sobre la función pulmonar en niños. Las mediciones de la función pulmonar se evaluaron dentro de las ocho semanas posteriores al nacimiento. El tabaquismo materno prenatal se asoció significativamente con una tasa de respiración tidal reducida en los bebés dentro de la semana después del nacimiento y en los nacidos prematuros a las 37 semanas de gestación. El tabaquismo materno prenatal redujo la función pulmonar (volumen espiratorio forzado al 0.5 segundos), en lactantes a las seis semanas de edad.⁷³

El tabaquismo materno posnatal redujo significativamente el flujo de aire durante la inspiración y la espiración en sus bebés, según lo medido por la conductancia específica y, por lo tanto, aumentó potencialmente la susceptibilidad al asma y/o a la EPOC. Sin embargo, el tabaquismo posnatal materno no se asoció con reducción en el volumen pulmonar. El tabaquismo paterno

durante el embarazo no tuvo un impacto significativo en varias medidas de la función pulmonar (volumen corriente, frecuencia respiratoria, ventilación por minuto y tiempo hasta el flujo espiratorio máximo).⁷³ Una RS de Stocks y Deza-teux⁷⁴ de una compilación de artículos realizada durante 18 años, se identificó una reducción en el flujo espiratorio forzado en lactantes expuestos al tabaquismo de sus padres, así como un impacto importante en el asma y bronquiolitis en lactantes y niños. La ETS se asoció con un aumento de las enfermedades con sibilancias y un aumento de los síntomas en los asmáticos.⁷⁴

Cada vez hay más evidencia de que la ETS puede aumentar la gravedad de las infecciones de las vías respiratorias por VSR.⁷⁵⁻⁷⁷ En primer lugar, se ha encontrado una tasa más alta de hospitalización por infección de vías respiratorias bajas asociada al VSR en niños que tuvieron ETS. En segundo lugar, los datos publicados por Bradley *et al.*⁷⁸ indican que los lactantes con infección por VSR con ETS tienen una saturación de oxígeno significativamente más baja durante la hospitalización que los no expuestos. Finalmente, Semple *et al.*⁷⁹ demostraron que los niños hospitalizados que tenían antecedente de ETS, necesitaron con mayor frecuencia oxígeno suplementario y ventilación mecánica.

En una RS realizada por DiFranza y colaboradores publicada en 2012 se estudió la asociación entre la exposición pasiva al humo del cigarro y enfermedad grave (hospitalización, ingreso a urgencias o consulta ambulatoria) en niños < 5 años con infección por VSR. Este estudio incluyó 30 artículos desde 1990 a 2009 y se concluyó que la ETS coloca a los niños en mayor riesgo de hospitalización por infección del tracto respiratorio inferior atribuible al VSR y aumenta la gravedad de la enfermedad entre los niños hospitalizados.⁷⁶

En un estudio de cohorte prospectivo publicado en 2021 se evaluó el efecto de la exposición

prenatal y posnatal al tabaco en el desarrollo de bronquiolitis aguda durante los dos primeros años de vida. Durante el periodo de estudio (octubre de 2015 a febrero de 2016) se incluyeron 223 recién nacidos; 13.9% estuvieron expuestos a tabaquismo durante la gestación, 21.4% en período posnatal y 12.4% en ambos momentos. La incidencia de bronquiolitis fue de 28.7% al año de vida y de 34.5% a los dos años. El análisis multivariado demostró que la exposición prenatal y posnatal al tabaco son factores de riesgo independiente para el desarrollo de bronquiolitis (OR 4.38; IC95% 1.63;11.76).⁷¹

En las últimas dos décadas, un número cada vez mayor de jurisdicciones han ampliado las políticas libres de humo para incluir áreas al aire libre (escuelas, áreas de juego y parques), lugares semiprivados (viviendas compartidas) y áreas privadas (automóviles privados). Muchos de estos lugares son frecuentados por niños y, por lo tanto, contribuyen a los daños asociados a la ETS durante la niñez. En la actualidad, la evidencia disponible indica que las políticas de ambientes libres de humo pueden reducir de manera efectiva los resultados adversos para la salud respiratoria en los niños, incluida la disminución de la asistencia al hospital por exacerbaciones de asma (10%) (IC95% 3–17) y por infecciones del tracto respiratorio inferior (18%).⁸⁰

En una RS y meta-análisis publicada en 2021 por Radó *et al.*, se evaluaron los efectos de las políticas de ambientes libres de humo en la salud respiratoria en niños. Esta revisión encontró que las políticas de automóviles libres de humo estaban asociadas con reducciones sustanciales de los daños asociados a la ETS entre los niños que viajaban en automóviles. Se estimó que dichos cambios podrían traducirse en una disminución estimada de 0.2 a 2.4% en los diagnósticos de asma. Además, algunos estudios indicaron que las políticas libres de humo que incluyen las escuelas, áreas interiores públicas, semipriva-

das, privadas y al aire libre, podrían reducir los daños asociados a la ETS y mejorar la salud en los niños. La evidencia identificada sugiere que extender las políticas libres de humo a entornos privados y al aire libre podría ayudar a proteger a los niños de los daños relacionados con las ETS y brindar beneficios adicionales para la salud.⁸¹

El ETS prenatal y posnatal es un factor de riesgo evitable, por lo que la disminución del hábito tabáquico en mujeres con intención de embarazo debe ser una prioridad en medicina preventiva. Es fundamental diseñar estrategias efectivas para evitar la exposición prenatal y posnatal al tabaco, así como medidas que promuevan el inicio y la continuidad de la lactancia materna, considerando el efecto protector que éstas ofrecen en el desarrollo de bronquiolitis y otras enfermedades infecciosas de la infancia.

Pregunta 5: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti VSR para la prevención de la infección por el VSR en pacientes de alto riesgo?

Recomendación. Recomendamos la aplicación de anticuerpos monoclonales contra VSR, ya que han demostrado disminuir la tasa de hospitalización en estas poblaciones de alto riesgo:

1. Lactantes pretérminos <32 SDG con displasia broncopulmonar con las siguientes características: edad <12 meses de edad al comienzo de la temporada de VSR; para estos pacientes, además, está recomendada a la edad de 12 a 23 meses si aún requirieron terapia médica (por ejemplo, oxígeno suplementario, glucocorticoides) para displasia broncopulmonar dentro de los seis meses del inicio de la temporada de VSR.
2. Lactantes pretérminos sin displasia broncopulmonar con las siguientes características: lactantes nacidos a las <29

semanas de edad gestacional que tienen <12 meses de edad al comienzo de la temporada de VSR; lactantes prematuros nacidos entre las 29 y <32 semanas de edad gestacional que tienen <12 meses de edad al comienzo de la temporada de VSR y que tienen factores de riesgo adicionales (p. ej., asistencia a guardería, hermano mayor en el hogar, exposición al humo de tabaco parental)

3. Lactantes con cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica con edad <12 meses de edad al comienzo de la temporada de VSR

En pacientes seleccionados (displasia broncopulmonar grave o con cardiopatías complejas) pueden recibir un segundo ciclo del anticuerpo en el segundo año de vida. En este momento, palivizumab es el único anticuerpo monoclonal disponible en nuestro país.

Es importante considerar los cambios en los picos de mayor circulación del VSR durante los meses del año y ajustar la administración del anticuerpo monoclonal de acuerdo a los resultados del sistema de vigilancia epidemiológica nacional.

(Nivel de evidencia 1++ Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte)

Revisión de la literatura y análisis. Como se ha comentado previamente, el VSR es un virus RNA de cadena sencilla de la familia de los *Paramyxoviridae* y la subfamilia de los *Pneumoviridae*. Este virus contiene 10 genes que codifican 11 proteínas y expresa en su superficie dos proteínas que son de gran importancia para la virulencia del VSR; la proteína F de fusión y la proteína G de acoplamiento son capaces de generar anticuerpos neutralizantes por parte del huésped.⁸ La proteína F induce la fusión de las membranas celulares y virales y de esta manera

permite la entrada del virus a la célula lo que genera la sincitio característica. Otras proteínas virales comprenden el heparán sulfato, ICAM-1, TLR-4 (*Toll Like Receptors*) y la nucleolina. Se han descrito dos formas conformacionales de la proteína F, una forma prefusional y una forma posfusional, siendo la primera la que da inicio a la fusión y tiene la capacidad de inducir una mucho mayor producción de anticuerpos neutralizantes, en comparación a la forma posfusional. Por ello, la proteína F es un blanco para el desarrollo de anticuerpos monoclonales, vacunas y medicamentos antivirales, ya que contiene seis sitios antigénicos que además son altamente conservados incluso en los subtipos A y B.⁸

Se han intentado diversas estrategias para lograr la inmunización pasiva para la prevención de la infección grave por VSR⁸² (**Figura 3**). Una de las primeras fue la administración de gammaglobulina policlonal con una concentración alta de anticuerpos neutralizantes contra VSR. La administración de esta preparación logró una disminución de 40% de las hospitalizaciones, sin embargo, algunos aspectos de seguridad hicieron que se optara por continuar el desarrollo de otras opciones distintas.⁸ El desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos al VSR constituyó el siguiente avance importante en lograr la inmunización pasiva, particularmente palivizumab, que ha demostrado lograr una mayor producción de anticuerpos neutralizantes que los anticuerpos policlonales. Algunos otros anticuerpos monoclonales están en desarrollo en este momento, como motavizumab, MPE8, TL3D3, nirsevimab, entre otros. Sin embargo, tanto motavizumab como motavizumab-YTE fallaron en demostrar superioridad en comparación a palivizumab y se discontinuó su programa de desarrollo e investigación.⁸

El nirsevimab es un anticuerpo monoclonal IgG1 con una gran actividad neutralizante y una vida media prolongada, debido a la sustitución de tres aminoácidos (YTE). Se dirige a la forma

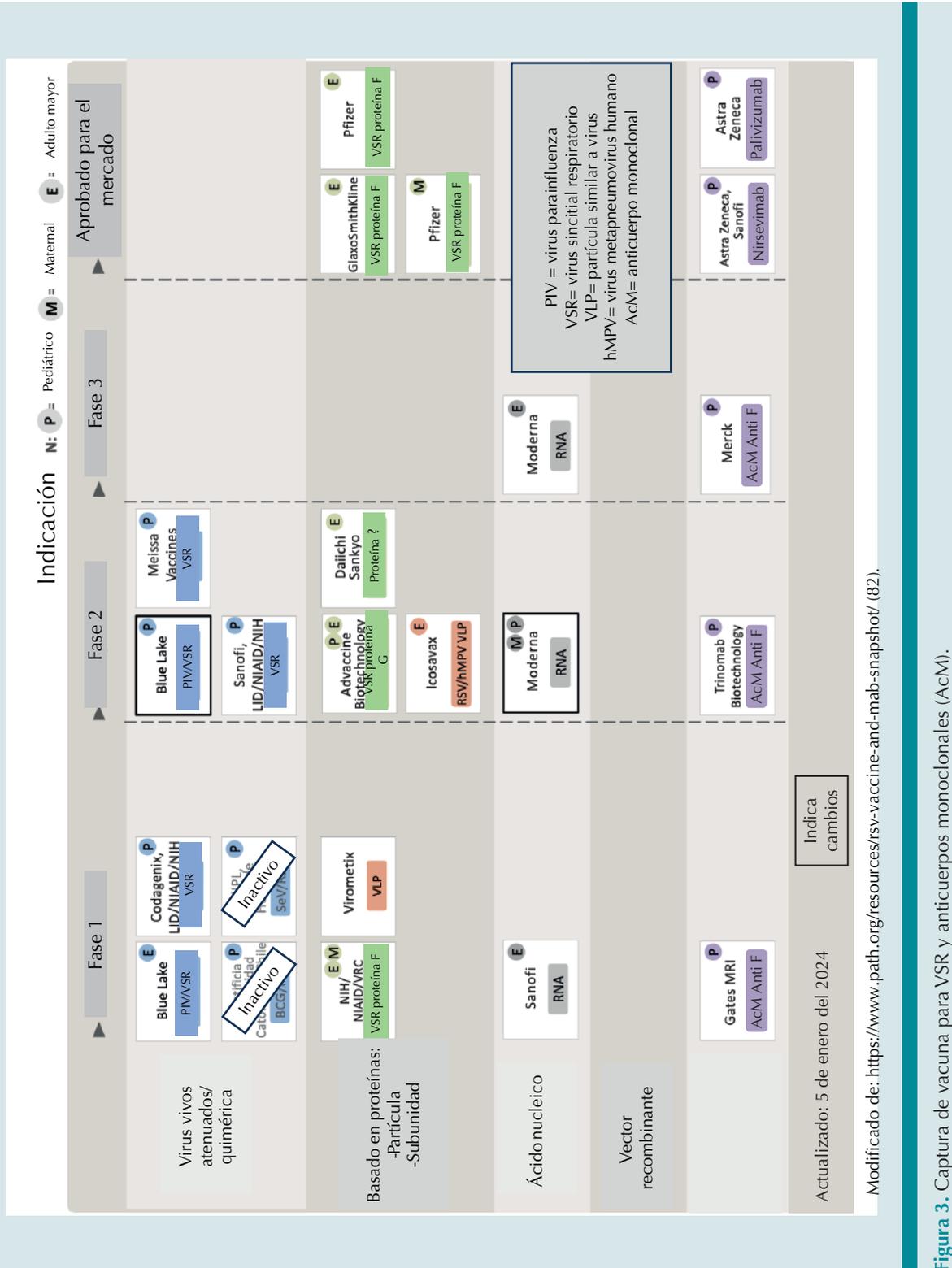


Figura 3. Captura de vacuna para VSR y anticuerpos monoclonales (AcM).

prefusional de la proteína F y ha mostrado en estudios *in vitro* e *in vivo* tener mayor potencia que palivizumab. El nirsevimab ha sido aprobado por la Agencia de Medicamentos de la Comunidad Europea (EMA, por sus siglas en inglés) y la Agencia Reguladora para Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) recientemente, sin embargo, todavía no ha sido aprobado en México por la Comisión Federal contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). El clesromivab es otro anticuerpo monoclonal en desarrollo para la inmunización pasiva contra VSR, y que también está dirigido hacia el sitio IV de la proteína F prefusional, y que actualmente se encuentra en Fase II de su programa de investigación.^{8,83}

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1) producido por tecnología recombinante, dirigido al epítipo del sitio A antigénico de la proteína F del VSR que tiene actividad neutralizante y que además inhibe la función de fusión de la misma. Consiste en dos cadenas pesadas y dos ligeras y 95% de la secuencia polipeptídica es humana (5% murina).⁸⁴ Es actualmente el único anticuerpo monoclonal aprobado por la mayoría de las agencias regulatorias alrededor del mundo, y México no es la excepción, desde hace más de dos décadas para la prevención de infección de vías respiratorias bajas grave causada por el VSR en poblaciones de alto riesgo. Alrededor del mundo, las indicaciones aprobadas por las agencias sanitarias incluyen: pacientes pretérmino (<35 SDG y < de seis meses de edad al inicio de la temporada de infección por VSR; pacientes con DBP que requirieron tratamiento médico los seis meses previos y de < 24 meses de edad al inicio de la temporada de infección por VSR; y los pacientes con enfermedad cardíaca congénita con afectación hemodinámica significativa y que tengan < 24 meses de edad al inicio de la temporada de infección por VSR.^{8,83} Sin embargo, algunas poblaciones distintas se han propuesto como posibles beneficiarias de esta tecnología en salud, no obstante, situaciones de costo y de acceso

han limitado la extensión de la aprobación de esas indicaciones en la mayor parte del mundo.

Las GPC de la Academia Americana de Pediatría publicadas en 2014⁸⁴ constituyen la actualización de un primer documento publicado en 1998 que con base a un estudio clínico controlado, reportó una disminución del riesgo de hospitalización asociada a infección de VSR de 10.6% entre niños que recibieron placebo a 4.8% en pacientes que recibieron el tratamiento profiláctico con palivizumab.⁸⁴

Estudios posteriores en pacientes con cardiopatía congénita mostraron una reducción en las hospitalizaciones de 9.7 a 5.3%. Derivado de los estudios epidemiológicos conducidos en EUA para determinar las poblaciones de riesgo de presentar una mayor frecuencia de hospitalizaciones y una mortalidad incrementada, las GPC de AAP establecen como una población en la que se puede considerar la profilaxis como aquellos pacientes pretérminos de <29 SDG (28 semanas y 6 días, o menos). La tasa de hospitalización entre niños pretérmino de >35 SDG y niños a término asociada a VSR es la misma (5.1/1000 vs. 5.3/1000).⁸⁴ Sin embargo, la tasa de hospitalización en niños pretérmino >30 SDG a 35 SDG se incrementa casi al doble. Respecto a los lactantes pretérmino con alteraciones pulmonares crónicas, las tasas de hospitalización se incrementan a 12.8%, y palivizumab ha demostrado disminuir esa tasa a 7.9% ($p = 0.038$). Respecto a los pacientes con cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica, las GPC AAP hacen énfasis en la disminución que mostró palivizumab en el riesgo de hospitalización de estos pacientes, disminuyendo de 9.7 (placebo) a 5.3% ($p = 0.003$), aunque, el grupo de niños con cianosis se vio menos beneficiado que el grupo acianógeno (11.8 vs. 5.0%, $p=0.003$).⁸⁴

Sin embargo, respecto a los pacientes pediátricos con fibrosis quística, un estudio aleatorio no contó con la suficiente potencia para demostrar

una disminución en el riesgo de hospitalización en estos pacientes, se incluyeron 186 pacientes y se presentó una hospitalización en el grupo placebo y una hospitalización en el grupo que recibió palivizumab. La conclusión de las GPC APP es que no hay evidencia de alta calidad que sustente eficacia de la profilaxis con palivizumab en estos pacientes, por lo que no pueden hacer una recomendación para su uso en esta población.⁸⁴

Las GPC canadienses, desarrolladas por la Agencia de Salud Pública de Canadá (PHAC, por sus siglas en inglés) y el Comité Asesor Nacional de Inmunizaciones (NACI, por sus siglas en inglés)⁸⁵ recomiendan que el palivizumab debería ofrecerse a lactantes prematuros de <30 SDG y < 6 meses de edad al momento de la temporada de VSR, a los niños <24 meses con enfermedad pulmonar crónica o lactantes pretérmino que requirieron de oxígeno en los seis meses previos a la temporada de VSR, lactantes de <12 meses con cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica importante.⁸⁵ La terapia con palivizumab podría considerarse en otras poblaciones como aquellos lactantes pretérmino de 30 a 32 SDG y <3 meses de edad con alto riesgo de exposición a VSR. Niños menores de 24 meses de edad con fibrosis quística que requirieron de apoyo de oxigenoterapia o ventilación asistida en los seis meses previos. Niños menores de 12 meses con cardiopatía con afectación hemodinámica importante no congénita o que estén en programa de implante cardíaco. Niños menores de 24 meses de edad con inmunodeficiencia severa, además de niños que viven en comunidades alejadas sin acceso a hospitales por vía terrestre.⁸⁵

Una RS publicada por Reeves *et al.*, en 2022 ⁸⁶ tuvo como objetivo identificar todas las GPC europeas dedicadas al tratamiento profiláctico contra VSR. Los autores incluyeron 20 GPC nacionales en las cuales revisaron las coincidencias y discrepancias en las indicaciones

para la terapia profiláctica para infección grave asociada a VSR. Los autores encontraron grandes discrepancias respecto a la edad gestacional para considerar candidatos a los lactantes prematuros, 10 GPC recomendaron el uso de palivizumab en lactantes nacidos entre la 32 y la 35 SDG si un factor de riesgo adicional está presente. Para los lactantes nacidos en la semana 29 a la 32 de la gestación, 11 GPC consideraron el uso de palivizumab sólo si había un factor de riesgo presente, siete GPC la recomiendan en estos pacientes, aunque no tengan factores de riesgo, y las GPC de Suecia y Suiza no lo recomiendan. Para lactantes pretérmino extremos <29 SDG, 15 GPC recomiendan el uso de palivizumab durante la época de VSR. Cuatro GPC adicionales consideran el uso de palivizumab en estos pacientes cuando además tienen un factor de riesgo adicional.⁸⁶ Respecto a los pacientes con DBP, catorce GPC recomiendan el uso de palivizumab en lactantes menores de dos años y cinco de ellas en lactantes menores de un año de edad. Diecisiete GPC recomiendan el uso de palivizumab en pacientes con cardiopatía congénita con afectación hemodinámica importante, menores de dos años en 11 países y menores de un año en cinco países.⁸⁶

Una RS publicada por Garegnani *et al.*, en 2022 con la Colaboración Cochrane⁸⁷ tuvo como objetivo evaluar la eficacia de palivizumab para la prevención de infecciones graves asociadas a VSR en niños. Los autores utilizaron la herramienta RoB2 para evaluar el riesgo de sesgo y utilizaron la clasificación GRADE para evaluar la calidad de la evidencia. Los autores incluyeron cinco ECA con un total de 3,343 participantes, la gran mayoría pacientes ambulatorios y un estudio incluyó pacientes de las UTI. Tres estudios incluyeron lactantes de 24 meses de edad o menores al inicio de la temporada de VSR con una edad gestacional < 35 semanas. Un estudio incluyó lactantes con 32 SDG o menos que fueron hospitalizados en una UTI neonatal, lactantes de menos de 12 meses de edad al inicio de

la temporada de VSR con una edad gestacional < 28 semanas y lactantes de menos de 6 meses al inicio de la temporada de VSR con una edad gestacional de 29 a 32 semanas. Dos estudios incluyeron pacientes con DBP y fueron < 24 meses de edad. Finalmente, un estudio incluyó pacientes de 24 meses con cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica significativa.⁸⁷ El palivizumab se administró intramuscularmente en casi todos los estudios, excepto uno, donde se administró de manera endovenosa. La dosis empleada fue en todos los casos 15 mg/kg dosis. Los autores reportaron los estudios con bajo riesgo de sesgo. Los resultados de los meta-análisis mostraron que, en cinco estudios con 3,343 participantes, palivizumab disminuye las hospitalizaciones a dos años de seguimiento en comparación a placebo de manera significativa (cociente de riesgos (CR) 0.44, IC95%: 0.30; 0.64). Los autores reportaron que no hubo diferencias respecto a la mortalidad a dos años de seguimiento entre ambos grupos (CR 0.69, IC95%: 0.42; 1.15).

Respecto a la incidencia de eventos adversos, tres estudios reportaron este desenlace y los resultados de los meta-análisis no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos a 150 días de seguimiento (CR 1.09, IC95%: 0.85; 1.39). Con relación a las hospitalizaciones, se encontró una disminución en el riesgo de hospitalización a favor del grupo que recibió palivizumab en comparación al grupo placebo a dos años de seguimiento (CR 0.78, IC95%: 0.62; 0.97), y además se reportó una discreta diferencia en cuanto al tiempo de hospitalización (DM -42.24, IC95% -84.77; 0.29). Se reportó también la incidencia de infección por VSR en donde se observó una disminución significativa a favor de palivizumab en comparación a placebo a dos años de seguimiento (RR 0.33, IC95%: 0.20; 0.55). Dos estudios reportaron uso de oxígeno suplementario después de la infección aguda, y no se observó diferencia entre los pacientes que recibieron palivizumab y los que recibieron

placebo (DM -36.85, IC95% -85.19; 11.49). Respecto a los días de estancia en las UTI, tampoco se observó una diferencia significativa a favor de palivizumab respecto a placebo (DM -13.51 días, IC95% -61.11; 34.08) al igual que en los días en los que se requirió el apoyo mecánico ventilatorio (DM 5.78; IC95% -10.37, 21.92). Los autores de la RS concluyeron que la calidad de la evidencia es de moderada a alta y que el empleo de palivizumab en estos pacientes de riesgo se asoció a una disminución en el riesgo de hospitalización y en la incidencia de infección por VSR a dos años de seguimiento.⁸⁷

Una RS publicada por Robinson *et al.*,⁸⁸ con la Colaboración Cochrane tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de palivizumab como tratamiento profiláctico en pacientes pediátricos con fibrosis quística. Los autores incluyeron un estudio (186 lactantes de hasta dos años de edad) que comparó cinco aplicaciones mensuales de palivizumab vs. placebo. El estudio fue evaluado como con bajo riesgo de sesgo por su calidad metodológica, pero con alto riesgo de sesgo debido a que no se reportaron la totalidad de los desenlaces. Los resultados reportados a seis meses de seguimiento muestran que 1 de 92 pacientes (palivizumab) requirieron hospitalización en comparación a 1 de 94 (placebo). Ningún paciente falleció en el estudio. La incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos.⁸⁸ Otras revisiones sistemáticas publicadas confirman que el único estudio clínico controlado es el mismo incluido en la RS de Gonzales.⁸⁸⁻⁹⁰

Una RS publicada en 2022 por Gonzales *et al.*⁹¹ tuvo como objetivo evaluar y sintetizar toda la evidencia científica disponible, tanto proveniente de estudios clínicos controlados como de estudios observacionales, que hayan evaluado el palivizumab para la prevención de formas graves de la infección en pacientes de alto riesgo. Los autores incluyeron 60 estudios (cinco ECA Fase III y 55 estudios observacionales) que reunieron los criterios de inclusión. Todos los

estudios clínicos controlados fueron calificados por los revisores como con bajo riesgo de sesgo, evaluados mediante las herramientas RoB-2 y ROBINS-I. Los estudios observacionales fueron evaluados mediante la herramienta JBI y los resultados reportaron 56.1% como con buena calidad metodológica y el resto con moderada calidad metodológica. Los resultados muestran, de acuerdo a dos estudios Fase III, que las tasas de hospitalización disminuyeron significativamente; en los lactantes prematuros se registraron tasas de 1.8 (palivizumab) vs. 8.1% (placebo) ($p < 0.001$), en los pacientes con DBP se registraron tasas de 7.9 (palivizumab) vs. 12.8% (placebo) ($p < 0.001$) y en los pacientes con cardiopatía congénita se registraron tasas de 5.3 (palivizumab) vs. 9.7% (placebo) ($p < 0.003$).

En los estudios observacionales de “mundo real”, se reportaron en 16 estudios tasas de 0.7 a 40.0% en lactantes prematuros, entre 0 y 5.5% en pacientes con DBP y entre 2.1 y 12.2% en pacientes con cardiopatía congénita. Sin embargo, se reportaron tasas mayores en lactantes prematuros extremos (5.6, 5.4 y 6.7% en lactantes < 28 SDG y 8.7% en lactantes < 27 SDG), en pacientes con DBP grave (9.0%) y en pacientes con dos o más factores de riesgo (8.9%).⁹¹ De acuerdo a nueve estudios observacionales, la terapia con palivizumab se asoció a una disminución en la frecuencia de las hospitalizaciones asociadas a infección por VSR en comparación a pacientes que no lo recibieron.

Respecto a las tasas de admisión en las UTI y el tiempo de estancia en las mismas, en un estudio fase III no hubo diferencia en las tasas de ingreso a UTI en los pacientes que recibieron palivizumab (38.2%) en comparación a los pacientes que recibieron placebo (38.1%), sin embargo, los días de estancia en UTI disminuyeron de manera significativa (15.9 días por 100 pacientes con palivizumab vs. 71.2 días por 100 pacientes que no recibieron palivizumab); lo que constituyó un 78% de reducción del tiempo en UTI ($p = 0.08$).⁹¹

En los estudios observacionales de “mundo real”, nueve estudios reportaron las tasas de admisión en UTI. Seis de ellos reportaron tasas de admisión de 16.6 a 33.3% en pacientes prematuros. De manera similar, se reportaron tasas de admisión de 23.7 a 33.3% en pacientes con cardiopatía congénita que recibieron palivizumab.⁹¹

Respecto a las tasas y duración de ventilación mecánica asistida, un estudio Fase III que incluyó pacientes con cardiopatía congénita no encontró diferencia en la proporción de pacientes que requirieron ventilación mecánica asistida y que recibieron palivizumab (23.5%) en comparación a los que recibieron placebo (22.2%), sin embargo, la duración del apoyo ventilatorio disminuyó de manera significativa (6.5 días con palivizumab vs. 54.7 días con placebo por cada 100 niños) ($p = 0.224$). De acuerdo a seis estudios observacionales, el rango de necesidad de ventilación mecánica asistida fue de 5.6 a 14% y no hubo diferencia entre los pacientes que recibieron palivizumab en comparación a los que no lo recibieron.⁹¹

La incidencia de eventos adversos en los grupos que recibieron palivizumab fue baja, tanto en ECA (0 a 12% de los pacientes) como en los estudios observacionales (0.7%). En los ensayos clínicos, no se reportaron EA serios asociados a palivizumab y no hubo diferencia en la incidencia en ninguna de las poblaciones estudiadas. En los estudios observacionales de “mundo real”, la incidencia de EA asociados a palivizumab tuvo un rango de 2.1 a 7% y los EA serios de 0.3 a 1.4%. Los eventos adversos comúnmente registrados fueron eritema local, fiebre, dolor local, irritabilidad, vómito y diarrea. No hubo diferencia en la incidencia de eventos adversos serios. En un estudio que incluyó 2,018 pacientes < 2 años con cardiopatía congénita, no hubo diferencia en la incidencia de eventos adversos serios.⁹¹

En dos ECA Fase III, la mortalidad asociada a infección por VSR fue muy baja (0.2% en lactantes

prematuros y 0.3% en lactantes con cardiopatía congénita), sin embargo, no hubo diferencias en comparación a placebo. En los estudios observacionales de “mundo real”, 10 estudios reportaron 0% mortalidad en los pacientes que recibieron palivizumab, en otros dos estudios, se reportó una mortalidad de 1.1% en niños que recibieron palivizumab.⁹¹

El primer estudio pivote de palivizumab, fue publicado en 1998 por el grupo de estudio IMPact-RSV⁹² y se trata de un estudio clínico controlado con placebo, doble ciego, conducido en 129 centros en EUA, Canadá y Reino Unido; en donde se incluyeron 1,502 lactantes prematuros (<35 SDG) o DBP que fueron aleatorizados para recibir cinco inyecciones intramusculares de palivizumab (15 mg/kg) o su equivalente en un placebo idéntico. El desenlace primario fue hospitalización confirmada con infección por VSR y fueron seguidos durante 150 días. A los pacientes hospitalizados se les evaluó el número de días en el hospital, días con oxígeno suplementario, total de días con infección de vías respiratorias bajas de moderada a grave, días en la UTI y la necesidad de ventilación mecánica. Los resultados de este estudio clínico mostraron que la profilaxis con palivizumab resultó en una reducción de 55% de las hospitalizaciones asociadas a infección de VSR (10.6 placebo vs. 4.8% palivizumab). Los niños prematuros sin DBP mostraron 78% de reducción de las hospitalizaciones asociadas a VSR en comparación de los niños con DBP que mostraron 39% de reducción. Los análisis de regresión logística para evaluar características de la población estudiada para encontrar diferencias en la eficacia, fallaron en demostrar diferencias estadísticamente significativas.⁹² El grupo con palivizumab también mostró menor número de días de hospital, menor número de días con oxígeno, menores número de días con infección de vías respiratorias bajas de moderadas a severas y una menor incidencia de admisión a UTI.⁹²

Otro estudio pivote fue el publicado por Feltes *et al.*, en 2003⁹³ en donde condujeron un estudio clínico controlado, comparado con placebo, donde incluyeron 1287 niños con enfermedad cardíaca congénita con repercusión hemodinámica, para recibir cinco inyecciones mensuales de palivizumab 15 mg/kg o placebo. El seguimiento fue a 150 días y el resultado del estudio mostró una reducción relativa de 45% en las hospitalizaciones asociadas a infección por VSR, una reducción de 56% en los días totales de hospitalización por 100 niños ($p = 0.003$) y una reducción de 73% de los días de hospital con incremento del oxígeno suplementario por 100 niños ($p = 0.014$). Los eventos adversos fueron similares en ambos grupos y no hubo pacientes que descontinuaran la aplicación de palivizumab. Hubo una mortalidad de 4.2% (27 participantes) en el grupo con placebo en comparación a 3.3% (21 participantes) en el grupo de palivizumab.

Otro estudio pivote fue el publicado por Tavsü *et al.*, en 2013⁹⁴ que incluyó lactantes prematuros (<32 SDG) que recibieron de manera aleatoria palivizumab o placebo. Los autores incluyeron 79 pacientes. Los resultados mostraron una menor incidencia de las hospitalizaciones asociadas a VSR en el grupo que recibió palivizumab en el año de la profilaxis, pero también en el año siguiente.

Pregunta 6: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de las distintas estrategias para la contención de brotes hospitalarios de infecciones por el VSR?

Recomendación. Recomendamos la implementación de estrategias de control múltiple que pueden incluir el uso de equipo de protección personal (protección ocular, batas y mascarillas), el aislamiento o agrupamiento de pacientes afectados, aseo de superficies, el empleo de pruebas de diagnóstico rápido de VSR y la promoción de una adecuada higiene de manos. Esto sin excluir las medidas implementadas en cada

hospital para esta finalidad. Además, se sugiere la administración de palivizumab a lactantes expuestos como una posible intervención durante un brote de VSR.

(Nivel de evidencia 1+ Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte)

Revisión de la literatura y análisis. Aunque la incidencia de infección respiratoria viral distinta de SARS-CoV-2 disminuyó durante la pandemia de COVID-19, los virus respiratorios tienen un impacto significativo en los entornos de atención médica, incluso en circunstancias normales. Se estima que aproximadamente 19,000 infecciones asociadas a la atención de la salud por virus respiratorios ocurren en hospitales de EUA cada año, lo que resulta en un aumento de la morbilidad, mortalidad y costos de atención médica de los pacientes.⁸⁵ Los brotes de VSR entre pacientes hospitalizados vulnerables son motivo de especial preocupación, ya que es más probable que desarrollen estancias hospitalarias más prolongadas, con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad.⁸⁶⁻⁸⁸

En 2023 Saiman *et al.*, identificaron de manera retrospectiva a niños hospitalizados ≤ 18 años con infecciones asociadas a la atención de la salud por VSR en seis hospitales pediátricos en los EUA durante el periodo 2016 a 2021 y se evaluaron los resultados relacionados con las infecciones asociadas a la atención de la salud por VSR, el traslado a la unidad de cuidados intensivos pediátricos y la mortalidad hospitalaria. En este estudio se identificaron 122 niños (mediana de edad 16.0 meses [IQR 6.60 meses]), donde la mediana de aparición de las infecciones hospitalarias por VSR fue al día 14 de hospitalización (IQR 7, 34 días). En 78 (63.9%) niños se documentó que tenían dos o más condiciones preexistentes.

Las comorbilidades cardiovasculares, gastrointestinales, respiratorias neurológicas/

neuromusculares, y la prematurez fueron las más comunes. Cincuenta y cinco (45.1%) niños requirieron escalamiento de soporte respiratorio y 18 (14.8%) fueron trasladados a la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Cinco (4.1%) fallecieron durante la hospitalización. En el análisis multivariable, las comorbilidades respiratorias (OR: 3.36 [IC95 1.41, 8.01]) se asociaron con mayores probabilidades de aumento de la asistencia respiratoria. Como conclusión de este estudio resalta que las infecciones asociadas a la atención de la salud por VSR causan morbilidad prevenible y aumentan la utilización de recursos sanitarios.⁸⁹

Las infecciones asociadas a la atención de la salud por VSR se asocian con mayores costos debido a la hospitalización prolongada y las intervenciones adicionales tienen una alta morbilidad y mortalidad. En un registro global de infecciones por VSR publicado en 2023 por Lowensteyn *et al.*, muestran que las muertes hospitalarias relacionadas con el VSR pueden contribuir sustancialmente a la carga global de mortalidad infantil relacionada con el VSR. Más de la mitad de las muertes notificadas ocurrieron antes de los seis meses y es posible que se hayan evitado mediante estrategias de inmunización contra el VSR dirigidas a los lactantes, como los anticuerpos monoclonales de acción prolongada. Las medidas de control de infecciones siguen siendo de gran importancia para prevenir infecciones asociadas a la atención de la salud. Aunque se carece de evidencia de alta calidad, las estrategias de control de componentes múltiples parecen ser ampliamente exitosas, mismas que incluyen la higiene de las manos y el uso de equipo de protección (gafas, guantes, batas, mascarillas) las cuales puede reducir las tasas de infección asociada a la atención de la salud de 39 a 76%.⁹⁰

En un estudio de cohorte retrospectivo (2012 a 2017) de una UCIN en un hospital general en México publicado en el 2020, se evaluó

el impacto clínico y los costos de la infección asociada a la atención de la salud por VSR. Se incluyeron 24 recién nacidos con infección asociada por VSR y 24 recién nacidos sin VSR pareados por edad gestacional, peso al nacer y período de hospitalización. En este estudio se encontró que los lactantes con infección hospitalaria por VSR tuvieron una hospitalización más prolongada (mediana de 24 días vs. 13 días; $p = 0.05$), mayor uso de antibióticos (45.8 vs. 8.3%; $p = 0.003$), mayor necesidad de ventilación mecánica (54.2 vs. 0.4%; $p < 0.001$), infecciones asociadas a la atención de la salud más frecuentes (45.8 vs. 0%; $p < 0.001$) y mayores costos directos de hospitalización (mediana 3587.20 USD vs. 1123.60 USD; $p = 0.001$). Se concluyó que las infecciones asociadas a la atención de la salud por VSR se asocian a un aumento significativo de los costos en los lactantes hospitalizados en la UCIN y lo anterior, justifica la evaluación de intervenciones que puedan reducir la incidencia de infecciones hospitalarias por VSR en este entorno⁹¹

Se han reportado numerosos brotes hospitalarios por VSR en múltiples grupos de edad y entornos, incluidas las unidades de cuidados intensivos neonatales, hematología, trasplantes y oncología.⁹² La infección de VSR asociada a la atención médica se define como uno o más síntomas respiratorios nuevos o que empeoran y una prueba de PCR positiva para VSR obtenida ≥ 72 h después de la admisión o si un niño fue readmitido con prueba obtenida ≤ 48 h después de un alta hospitalaria previa no relacionada con VSR.⁹³

Actualmente no existe un tratamiento específico para el VSR ni una vacuna autorizada en edad pediátrica, por lo que el control de la transmisión es crucial. El VSR se transmite a través de gotas de secreción nasofaríngea de individuos infectados. Estas gotas ingresan a través de las membranas mucosas de los ojos, la nariz y la boca posterior al contacto cercano o autoino-

culación después del contacto con superficies contaminadas.⁹⁴ El aislamiento respiratorio estándar de casos, apego a la higiene de manos, el uso de equipos de protección personal (EPP) son efectivos, en diversos grados, en la prevención y el control de los brotes de VSR en ambientes hospitalarios. En los últimos años, la inmunoprofilaxis con el anticuerpo monoclonal palivizumab se ha utilizado durante brotes hospitalarios de VSR para pacientes con alto riesgo de complicaciones graves (por ejemplo, lactantes prematuros). (10.1016/j.jhin.2004.04.024)

En una RS publicada en 2016, se evaluó el riesgo de transmisión hospitalaria del VSR (tasa de ataque) durante los brotes y la efectividad de las medidas de control de la infección. De los 44 estudios incluidos, la mayoría ($n = 14$) eran de unidades pediátricas y de éstas ($n=13$) eran neonatales y se identificó que el riesgo de transmisión del VSR en el entorno hospitalario fue de 6 a 56% (mediana: 28.5%). En cuanto a la efectividad de las medidas de control de infecciones, la mayoría de los estudios ($n = 13$) emplearon intervenciones múltiples (por ejemplo, equipo de protección personal, aislamiento respiratorio), y se reportó en gran medida que éstas fueron efectivas para reducir la transmisión hospitalaria. Cuatro estudios examinaron el equipo de protección personal, donde la protección ocular pareció más eficaz que las batas y las mascarillas. Un estudio informó sobre la profilaxis con palivizumab para pacientes (no existió evidencia estadística de efectividad) aunque el tamaño de la muestra fue limitado. En esta revisión se concluyó que el riesgo de transmisión del VSR varía ampliamente durante los brotes hospitalarios. Si bien las estrategias de control de componentes múltiples parecen tener éxito en términos generales (reducciones relativas en el riesgo de transmisión de más de 50%), se requiere más investigación para desglosar la efectividad de los componentes individuales, incluida la función potencial de la profilaxis con palivizumab.⁸⁵

Se debe priorizar el estudio adicional de estrategias de mitigación efectivas para las infecciones virales respiratorias adquiridas en el hospital; esta prioridad se ve reforzada por el impacto de la pandemia de COVID-19 en las infecciones virales estacionales. Se han defendido diversos enfoques para disminuir el riesgo de transmisión de infección asociada a la atención de la salud por VSR. Una estrategia de control múltiple parece proporcionar los mejores resultados; esta estrategia incluye el uso de equipo de protección personal (protección ocular, batas y mascarillas), el aislamiento o agrupamiento de pacientes afectados, el empleo de pruebas de diagnóstico rápido de VSR y la promoción de una adecuada higiene de manos.⁸⁶ Además, se ha sugerido la administración de palivizumab a lactantes expuestos como una posible intervención durante un brote de VSR, pero la evidencia sobre la efectividad de esta intervención es limitada.

En general, debido a que la mayoría de los estudios que informan sobre intervenciones para reducir las infecciones nosocomiales por VSR han incluido más de una intervención, la contribución de cada una de ellas en el control de los brotes no se ha determinado por completo, por lo que se requieren estudios adicionales para definir el mejor enfoque para prevenir y controlar estas infecciones.

PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

Es importante contar con alternativas de inmunización pasiva eficaces, accesibles y seguras para la prevención por infección de VSR. Además, también es deseable contar con alternativas de inmunización activa de vida media prolongada que hagan más sencilla la administración del esquema completo para los pacientes. Esto ha sido complejo debido particularmente a la respuesta inmunitaria a este agente. Se esperan avances gracias a un mejor entendimiento de la

inmunogenicidad de candidatos potenciales dirigidas a la proteína de conformación pre-F de la glicoproteína F y en el desarrollo de alternativas de inmunización activa que tengan una eficacia prolongada y efectiva en los años venideros. Sin embargo, se espera que el uso de inmunización pasiva, como el palivizumab, siga siendo piedra angular en la protección de lactantes nacidos pretérmino o con otros factores de riesgo para disminuir el riesgo de desenlaces graves en esta población.

Actualización

Se planea la actualización de la Guía de Práctica Clínica para incorporar nueva evidencia científica a las recomendaciones en un periodo de tres a cuatro años.

Declaración de conflictos de interés

_____ declaran no tener ningún conflicto de interés.

JLMB y NEAG recibieron honorarios como parte del grupo metodológico independiente y no tienen conflictos de interés que reportar.

Información importante

Esta Guía de Práctica Clínica y los documentos que sean publicados con base en ella representan herramientas originadas por el consenso de expertos clínicos acerca de las terapias y toma de decisiones vigentes para el manejo de osteoporosis postmenopáusica.

Este documento ha sido publicado para que los especialistas consideren las recomendaciones clínicas y las incorporen a la toma de decisiones de su práctica clínica cotidiana. Sin embargo, estas recomendaciones no se encuentran por arriba del criterio clínico independiente de cada médico y de las condiciones individuales de cada paciente.

REFERENCIAS

1. Scotta MC, Stein RT. Current strategies and perspectives for active and passive immunization against Respiratory Syncytial Virus in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. marzo de 2023;99:S4-11.
2. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet* 2017 Sep 2;390(10098):946-958 doi: 10.1016/S0140-6736(17)30938-8.
3. Moreno-Espinosa S, Estrada-Ruelas I, Sánchez-Miranda Y, Flores-Arizmendi RA, Macías-Avilés HA, Ruiz-Gutiérrez HH, et al. Prevención de la infección grave por virus sincicial respiratorio en la población pediátrica en México: postura de un grupo de expertos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2020;77(3):100-111 English doi: 10.24875/BMHIM19000166
4. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R, Rasmussen ZA, Zar HJ, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2).
5. Bylisma LC, Suh M, Movva N, Fryzek JP, Nelson CB. Mortality Among US Infants and Children Under 5 Years of Age with Respiratory Syncytial Virus and Bronchiolitis: A Systematic Literature Review. Vol. 226, *Journal of Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2022. p. S267–81.
6. Geoghegan S, Erviti A, Caballero MT, Vallone F, Zanone SM, Losada JV, et al. Mortality due to respiratory syncytial virus burden and risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*. el 1 de enero de 2017;195(1):96–103.
7. Geoghegan S, Erviti A, Caballero MT, Vallone F, Zanone SM, Losada JV, et al. Mortality due to respiratory syncytial virus burden and risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*. el 1 de enero de 2017;195(1):96–103.
8. Rodriguez-Fernandez R, Mejias A, Ramilo O. Monoclonal Antibodies for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatric Infectious Disease Journal*. el 26 de mayo de 2021;40(5S):S35–9.
9. Topalidou X, Kalergis AM, Papazisis G. Respiratory Syncytial Virus Vaccines: A Review of the Candidates and the Approved Vaccines. Vol. 12, *Pathogens*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
10. Verwey C, Madhi SA. Review and Update of Active and Passive Immunization Against Respiratory Syncytial Virus. *BioDrugs*. el 25 de mayo de 2023;37(3):295–309.
11. Shi T, Vennard S, Mahdy S, Nair H. Risk Factors for Poor Outcome or Death in Young Children With Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Tract Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis*. el 12 de agosto de 2022;226(1):S10–6.
12. Who strategy for global respiratory syncytial virus surveillance project based on the influenza platform [Internet]. 2019. <http://apps.who.int/bookorders>.
13. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/134/2/e620/1103824/peds_2014-1666.pdf
14. Canada. National Advisory Committee on Immunization, Public Health Agency of Canada. Recommended use of palivizumab to reduce complications of respiratory syncytial virus infection in infants. 151 p.
15. González-Ortiz AM, Bernal-Silva S, Comas-García A, Vega-Morúa M, Garrocho-Rangel ME, Noyola DE. Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Hospitalized Children. *Arch Med Res*. 2019;50(6):377–83.
16. Hernández-Rivas L, Pedraz T, Calvo C, San Juan I, Mellado M^a. J, Robustillo A. Respiratory syncytial virus outbreak during the COVID-19 pandemic. How has it changed? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2022;
17. Reicherz F, Yang Xu R, Abu-Raya B, Majdoubi A, Golding L, Stojic A, et al. Waning immunity against respiratory syncytial virus during the COVID-19 pandemic 1 2. https://academic.oup.com/journals/pages/open_access/funder_policies/chorus/standard_publication_model
18. Ramilo O, Rodriguez-Fernandez R, Mejias A. Respiratory Syncytial Virus Infection: Old Challenges and New Approaches. *J Infect Dis* [Internet]. el 30 de enero de 2023; Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiad010/7003275>
19. Duijts L, van Meel ER, Moschino L, Baraldi E, Barnhoorn M, Bramer WM, et al. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. *European Respiratory Journal*. el 1 de enero de 2020;55(1).
20. Weigl JAI, Puppe W, Schmitt HJ. Incidence of Respiratory Syncytial Virus-Positive Hospitalizations in Germany. Vol. 20, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Springer-Verlag; 2001.
21. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/134/2/e620/1103824/peds_2014-1666.pdf
22. Paes B, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Bont L, Checchia PA, Simões EAF, et al. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Chronic Lung Disease. Vol. 5, *Infectious Diseases and Therapy*. Springer Healthcare; 2016. p. 453–71.
23. Joffe S, Escobar GJ, Black SB, Anne Armstrong M, Lieu TA. Rehospitalization for Respiratory Syncytial Virus Among Premature Infants [Internet]. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/>
24. Liese JG, Grill E, Fischer B, Roeckl-Wiedmann I, Carr D, Belohradsky BH, et al. Incidence and risk factors of

- respiratory syncytial virus-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr.* el 1 de abril de 2003;162(4):230–6.
25. Greenough A, Cox S, Alexander J, Lenney W, Turnbull F, Burgess S, et al. Health care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection [Internet]. Vol. 85, *Arch Dis Child.* 2001. Disponible en: www.archdischild.com
 26. Groothuis JR, Fryzek JP, Makari D, Steffey D, Martone WJ. Respiratory syncytial virus hospitalization trends in infants with chronic lung disease of infancy, 1998-2008. *Clin Epidemiol.* el 29 de septiembre de 2011;3(1):245–50.
 27. Weigl JAI, Puppe W, Schmitt HJ. Incidence of Respiratory Syncytial Virus-Positive Hospitalizations in Germany. Vol. 20, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* Springer-Verlag; 2001.
 28. Checchia PA, Paes B, Bont L, Manzoni P, Simões EAF, Fauroux B, et al. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Congenital Heart Disease. Vol. 6, *Infectious Diseases and Therapy.* Springer Healthcare; 2017. p. 37–56.
 29. Kristensen K, Stensballe LG, Bjerre J, Roth D, Fisker N, Kongstad T, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus hospitalisation in children with heart disease. *Arch Dis Child.* octubre de 2009;94(10):785–9.
 30. Resch B, Kurath-Koller S, Hahn J, Raith W, Köstenberger M, Gamillscheg A. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations over three consecutive seasons in children with congenital heart disease. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* el 1 de julio de 2016;35(7):1165–9.
 31. Cilla G, Sarasua A, Montes M, Arostegui N, Vicente D, Pérez-Yarza E, et al. Risk factors for hospitalization due to respiratory syncytial virus infection among infants in the Basque Country, Spain. *Epidemiol Infect.* junio de 2006;134(3):506–13.
 32. Ák ZS, Saliba E, Kosma P, Posfay-Barbe K, Yunis K, Farstad T, et al. Predictors of RSV LRTI hospitalization in infants born at 33 to 35 weeks gestational age: A large multinational study (PONI). *PLoS One.* el 1 de junio de 2016;11(6).
 33. Feltes TF, Sondheimer HM, Tulloh RMR, Harris BS, Jensen KM, Losonsky GA, et al. A Randomized Controlled Trial of Motavizumab Versus Palivizumab for the Prophylaxis of Serious Respiratory Syncytial Virus Disease in Children With Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease [Internet]. Vol. 70, *Pediatr Res.* 2011. Disponible en: www.pedresearch.org
 34. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric pulmonary hypertension. Vol. 132, *Circulation.* Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 2037–99.
 35. Thorburn K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child.* febrero de 2009;94(2):99–103.
 36. Ratti C, Greca A della, Bertoncelli D, Rubini M, Tchana B. Prophylaxis protects infants with congenital heart disease from severe forms of RSV infection: an Italian observational retrospective study: Palivizumab prophylaxis in children with congenital heart disease. *Ital J Pediatr.* el 1 de diciembre de 2023;49(1).
 37. Altman CA, Englund JA, Demmler G, Drescher KL, Alexander MA, Watrin C, et al. Respiratory syncytial virus in patients with congenital heart disease: A contemporary look at epidemiology and success of preoperative screening. *Pediatr Cardiol.* 2000;21(5):433–8.
 38. Tulloh R, Flanders L, Henderson J, Thompson R, Feltes T. Does RSV infection cause pulmonary hypertension in children undergoing cardiac surgery? *Arch Dis Child.* el 1 de abril de 2011;96(Supplement 1):A37–8.
 39. Stagliano DR, Nylund CM, Eide MB, Eberly MD. Children with down syndrome are high-risk for severe respiratory syncytial virus disease. *Journal of Pediatrics.* el 1 de marzo de 2015;166(3):703–709.e2.
 40. Zachariah P, Rutenber M, Simões EAF. Down syndrome and hospitalizations due to respiratory syncytial virus: A population-based study. *Journal of Pediatrics.* 2012;160(5).
 41. Benítez-Guerra D, Piña-Flores C, Zamora-López M, Escalante-Padrón F, Lima-Rogel V, González-Ortiz AM, et al. Respiratory syncytial virus acute respiratory infection-associated hospitalizations in preterm Mexican infants: A cohort study. *Influenza Other Respir Viruses.* el 1 de marzo de 2020;14(2):182–8.
 42. Moyes J, Cohen C, Pretorius M, Groome M, Von Gottberg A, Wolter N, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory tract infection hospitalizations among HIV-infected and HIV-uninfected South African children, 2010-2011. *Journal of Infectious Diseases.* el 12 de diciembre de 2013;208(SUPPL. 3).
 43. Greenberg D, Dagan R, Shany E, Bar-Ziv J, Givon-Lavi N. Increased risk for respiratory syncytial virus-associated, community-acquired alveolar pneumonia in infants born at 31-36 weeks of gestation. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2014;33(4):381–6.
 44. Lu L, Yan Y, Yang B, Xiao Z, Feng X, Wang Y, et al. Epidemiological and clinical profiles of respiratory syncytial virus infection in hospitalized neonates in Suzhou, China. *BMC Infect Dis.* el 15 de octubre de 2015;15(1).
 45. Okubo Y, Morisaki N, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Dose-dependent relationships between weight status and clinical outcomes among infants hospitalized with respiratory syncytial virus infections. *Pediatr Pulmonol.* el 1 de abril de 2018;53(4):461–6.
 46. Tripathi S, Al-Sayyid B, Gladfelter TR. Comparative epidemiology, hospital course, and outcomes of viral respiratory infections in hospitalized pediatric patients. *Indian J Med Microbiol.* el 1 de enero de 2021;39(1):24–9.
 47. Omer SB, Bednarczyk R, Kazi M, Beryl Guterman L, Aziz F, Allen KE, et al. Assessment and Validation of Syndromic Case Definitions for Respiratory Syncytial Virus Testing in a Low Resource Population. *Pediatric Infectious Disease Journal.* el 1 de marzo de 2019;38(3):E57–9.

48. Rha B, Curns AT, Lively JY, Campbell AP, Englund JA, Boom JA, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Young Children: 2015-2016 [Internet]. Disponible en: www.aappublications.org/news
49. Hoover J, Eades S, Lam WM. Pediatric antiviral stewardship: Defining the potential role of ribavirin in respiratory Syncytial Virus-Associated lower respiratory illness. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. el 1 de septiembre de 2018;23(5):372-8.
50. French CE, McKenzie BC, Coope C, Rajanaidu S, Paranthaman K, Pebody R, et al. Risk of nosocomial respiratory syncytial virus infection and effectiveness of control measures to prevent transmission events: a systematic review. Vol. 10, *Influenza and other Respiratory Viruses*. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 268-90.
51. Esparza-Miranda LA, Juárez-Tobías S, Muñoz-Escalante JC, Oliva-Jara UA, Cadena-Mota S, Wong-Chew RM, et al. Clinical and Epidemiologic Characteristics of Infants Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infection During the 2022–2023 Season in Mexico. *Pediatr Infect Dis J* 2023 Oct 1;42(10):e382-e384 doi: 101097/INF000000000004013 Epub 2023 Jun 22 PMID: 37345924.
52. Jefferson T, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, van Driel ML, Bawazeer GA, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev* 2023 Jan 30;1(1):CD006207 doi: 101002/14651858CD006207.pub6 PMID: 36715243; PMCID: PMC9885521.
53. Stanley Ip I, Leader Mei Chung P, Gowri Raman M, Chew P, Nombulelo Magula M, DeVine D, et al. Breastfeeding and Maternal and Infant Health Outcomes in Developed Countries: Evidence Report/Technology Assessment, No. 153 [Internet]. 2007. Disponible en: www.ahrq.gov
54. Dixon DL. The role of human milk immunomodulators in protecting against viral bronchiolitis and development of chronic wheezing illness. Vol. 2, *Children*. MDPI; 2015. p. 289–304.
55. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. agosto de 2006;118(2):511–21.
56. Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: Profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. el 19 de marzo de 2013;185(5):385–94.
57. Lönnnerdal B. Breast milk: a truly functional food. *Nutrition* 2000 Jul-Aug;16(7-8):509-11 doi: 101016/s0899-9007(00)00363-4 PMID: 10906538.
58. Tsutsumi H, Honjo T, Nagai K, Chiba Y, Chiba S, Tsugawa S. Immunoglobulin A antibody response to respiratory syncytial virus structural proteins in colostrum and milk. *J Clin Microbiol* 1989 Sep;27(9):1949-51 doi: 101128/jcm2791949-19511989 PMID: 2778061; PMCID: PMC267715.
59. Toms GL, Gardner PS, Pullan CR, Scott M, Taylor C. Secretion of Respiratory Syncytial Virus Inhibitors and Antibody in Human Milk Throughout Lactation. Vol. 5, *Journal of Medical Virology*. 1980.
60. Nishimura T, Suzue J, Kaji H. Breastfeeding reduces the severity of respiratory syncytial virus infection among young infants: A multi-center prospective study. *Pediatrics International*. 2009;51(6):812–6.
61. Cunningham AS, Jelliffe DB, Jelliffe EFP. *MEDICAL PROGRESS Breast-feeding and health in the A global epidemiologic review 980s*. Vol. 118. 1991.
62. Van Der Strate BWA, Beljaars L, Molema G, Harmsen MC, Meijer DKF. Antiviral activities of lactoferrin [Internet]. Vol. 52, *Antiviral Research*. 2001. Disponible en: www.elsevier.com/locate/antiviral
63. Sano H, Nagai K, Tsutsumi H, Kuroki Y. Lactoferrin and surfactant protein A exhibit distinct binding specificity to F protein and differently modulate respiratory syncytial virus infection. *Eur J Immunol*. octubre de 2003;33(10):2894-902.
64. Mineva GM, Purtill H, Dunne CP, Philip RK. Impact of breastfeeding on the incidence and severity of respiratory syncytial virus (RSV)-associated acute lower respiratory infections in infants: a systematic review highlighting the global relevance of primary prevention. *BMJ Glob Health*. el 6 de febrero de 2023;8(2).
65. Jang MJ, Kim YJ, Hong S, Na J, Hwang JH, Shin SM, et al. Positive association of breastfeeding on respiratory syncytial virus infection in hospitalized infants: A multicenter retrospective study. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(4):135-40.
66. WHO Framework Convention on Tobacco Control, Shibuya K, Ciecierski C, Guindon E, Bettcher DW, Evans DB, et al 2003. WHO Framework Convention on Tobacco Control, Shibuya K, Ciecierski C, Guindon E, Bettcher DW, Evans DB, et al.
67. Romero-Martínez M, María Téllez-Rojo Solís M, en DC, Andrea Sandoval-Zárate A, Manuel Zurita-Luna J, Pablo Gutiérrez-Reyes J. Análisis retrospectivo de la Encuesta Nacional de Adicciones 2008. Identificación y corrección de sesgo.
68. Benowitz NL, Francisco S, Kuyt F, Jacob P, Jones RT, Osman AL, et al. Cotinine is the major metabolite of nicotine9 (Fig. 1). Cotinine is present in the blood of tobacco smokers in much higher concentrations Cotinine disposition and effects.
69. Gryczyn'ska D, Gryczyn'ska G, Kobos J, Zakrzewska A. Relationship between passive smoking, recurrent respiratory tract infections and otitis media in children [Internet]. Vol. 49, *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 1999. Disponible en: www.elsevier.com
70. Marco Tejero A, Pérez Trullén A, Córdoba García R, García Sánchez N, Cabañas Bravo MJ. La exposición al humo de tabaco en el hogar aumenta la frecuentación por patología respiratoria en la infancia. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2007;66(5):475-80.
71. Bermúdez Barreuzeta L, Miñambres Rodríguez M, Palomares Cardador M, Torres Ballester I, López Casillas P, Moreno Carrasco J, et al. Effect of prenatal and postnatal

- exposure to tobacco in the development of acute bronchiolitis in the first two years of life. *An Pediatr (Engl Ed)*. el 1 de junio de 2021;94(6):385–95.
72. Hwang SH, Hwang JH, Moon JS, Lee DH. Environmental tobacco smoke and children's health. *Korean J Pediatr*. 2012;55(2):35–41.
 73. Jayes L, Haslam PL, Gratziou CG, Powell P, Britton J, Vardavas C, et al. SmokeHaz: Systematic Reviews and Meta-analyses of the Effects of Smoking on Respiratory Health. *En: Chest*. Elsevier B.V.; 2016. p. 164–79.
 74. Stocks J, Dezauteux C. The effect of parental smoking on lung function and development during infancy. *Respirology* 2003 Sep;8(3):266–85 doi: 101046/j1440-1843200300478.x
 75. Maedel C, Kainz K, Frischer T, Reinweber M, Zacharasiewicz A. Increased severity of respiratory syncytial virus airway infection due to passive smoke exposure. *Pediatr Pulmonol*. el 1 de septiembre de 2018;53(9):1299–306.
 76. Difranza JR, Masaquel A, Barrett AM, Colosia AD, Mahadevia PJ. Systematic literature review assessing tobacco smoke exposure as a risk factor for serious respiratory syncytial virus disease among infants and young children [Internet]. 2012. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/12/81>
 77. Carbonell-Estrany X, Fullarton JR, Gooch KL, Vo PG, Figueras-Aloy J, Lanari M, et al. Effects of parental and household smoking on the risk of respiratory syncytial virus (RSV) hospitalisation in late-preterm infants and the potential impact of RSV prophylaxis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. junio de 2013;26(9):926–31.
 78. Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio JA, Schechtman KB, Strunk R, Storch G, et al. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics*. enero de 2005;115(1).
 79. Semple MG, Taylor-Robinson DC, Lane S, Smyth RL. Household tobacco smoke and admission weight predict severe bronchiolitis in infants independent of deprivation: Prospective cohort study. *PLoS One*. 2011;6(7).
 80. Faber T, Kumar A, Mackenbach JP, Millett C, Basu S, Sheikh A, et al. Effect of tobacco control policies on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. el 1 de septiembre de 2017;2(9):e420–37.
 81. Radó MK, Mölénberg FJM, Westenberg LEH, Sheikh A, Millett C, Burdorf A, et al. Effect of smoke-free policies in outdoor areas and private places on children's tobacco smoke exposure and respiratory health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. el 1 de agosto de 2021;6(8):e566–78.
 82. Reproduced from the PATH website at www.path.org, [current date].
 83. Scotta MC, Stein RT. Current strategies and perspectives for active and passive immunization against Respiratory Syncytial Virus in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. noviembre de 2022;
 84. Brady MT, Byington CL, Davies HD, Edwards KM, Jackson MA, Maldonado YA, et al. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*. el 1 de agosto de 2014;134(2):e620–38.
 85. Moore D, Sinilaite A, Killikelly A. Summary of the National Advisory Committee on Immunization (NACI) statement update on the recommended use of palivizumab to reduce complications of respiratory syncytial virus infection in infants. *Can Commun Dis Rep* 2022 Jul 7;48(7-8):363-366 doi: 1014745/ccdr.v48i78a08
 86. Reeves RM, van Wijhe M, Lehtonen T, Stona L, Teirlinck AC, Vazquez Fernandez L, et al. A Systematic Review of European Clinical Practice Guidelines for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis. *J Infect Dis*. el 12 de agosto de 2022;226(Supplement_1):S110–6.
 87. Garegnani L, Styrmisdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Licitay CM, Esteban I, Franco JV. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. el 16 de noviembre de 2021;2021(11).
 88. Robinson KA, Odelola OA, Saldanha JJ. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
 89. Kua KP, Lee SWH. Systematic Review of the Safety and Efficacy of Palivizumab among Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. junio de 2017;37(6):755–69.
 90. Sánchez-Solis M, Gartner S, Bosch-Gimenez V, Garcia-Marcos L. Is palivizumab effective as a prophylaxis of respiratory syncytial virus infections in cystic fibrosis patients? A meta-analysis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. mayo de 2015;43(3):298–303.
 91. Gonzales T, Bergamasco A, Cristarella T, Goyer C, Wojdyla M, Oladapo A, et al. Effectiveness and Safety of Palivizumab for the Prevention of Serious Lower Respiratory Tract Infection Caused by Respiratory Syncytial Virus: A Systematic Review. *Am J Perinatol*.
 92. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics*. el 1 de septiembre de 1998;102(3):531–7.
 93. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Journal of Pediatrics*. 2003;143(4):532–40.
 94. Tavsı I, Gursoy T, Dirman S, Erbil N, Ovalı F. Palivizumab prophylaxis: Does it have any influence on the growth and development of the infants? *Am J Perinatol*. 2014;31(8):667–72.

ANEXO**Anexo A.** Lista de preguntas clínicas estructuradas

- Pregunta 1:** ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a una morbi-mortalidad incrementada secundaria a infección por VSR en población pediátrica?
- Pregunta 2:** ¿Cuál es la eficacia y seguridad de las medidas para la prevención de la infección por el VSR en pacientes de alto riesgo?
- Pregunta 3:** ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la lactancia materna para la prevención de la infección por el VSR en pacientes de alto riesgo?
- Pregunta 4:** ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la evitación de la exposición ambiental al humo del cigarro para la prevención de la infección por el VSR en pacientes de alto riesgo?
- Pregunta 5:** ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti VSR para la prevención de la infección por el VSR en pacientes de alto riesgo?
- Pregunta 6:** ¿Cuál es la eficacia y seguridad de las distintas estrategias para la contención de brotes hospitalarios de infecciones por el VSR?