Palivizumab en niños nacidos de 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por virus sincitial respiratorio



CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD





INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Palivizumab en niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por virus sincitial respiratorio

Ciudad de Lima / Perú / Enero de 2024

Dr. Víctor Javier Suárez Moreno Presidente Ejecutivo INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Timaná Ruiz Director CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Subdirección de evaluación de tecnologías Sanitarias Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud Instituto Nacional de Salud Av. Defensores del Morro 2268, Chorrillos Lima 11, Perú Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública del Ministerio de Salud.

Equipo metodológico

Carlos Jesús Toro Huamanchumo¹

Revisores

Karen Huamán1

¹ Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud

Repositorio general de documentos técnicos CETS:

https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/tipos/218-evaluacion-de-tecnologia-sanitaria



http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Palivizumab en niños nacidos de 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por virus sincitial respiratorio. Elaborado por Carlos Jesús Toro Huamanchumo: Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud, enero de 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida Nº01-2024.

TABLA DE CONTENIDO

MEN	SAJES CLAVE	6
RESU	UMEN EJECUTIVO	7
I I	NTRODUCCIÓN	11
a.	Cuadro clínico	11
b.	Tecnología sanitaria	12
II. OI	BJETIVO	13
II. MI	ÉTODO	13
a.	Formulación de pregunta PICO	13
b.	Estrategia de búsqueda	14
c.	Selección de evidencia y extracción de datos	14
d.	Evaluación de la calidad	15
III.	RESULTADOS	15
a.	Selección de estudios	15
b.	Principales resultados	17
c.	Evaluación de la calidad	23
IV.	CONCLUSIONES	23
V.	CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC	25
VI.	DECLARACIÓN DE INTERESES	25
VII.	FINANCIAMIENTO	25
VIII.	REFERENCIAS	25
IX	ANEXOS	32

MENSAJES CLAVE

- El virus sincitial respiratorio (VSR) es la principal causa de afecciones del tracto respiratorio inferior en lactantes y niños pequeños a nivel global, y puede provocar condiciones graves como bronquiolitis y neumonía. Se estima que el 50% de los infectados requieren hospitalización, y de ellos, el 10% necesitan cuidados intensivos.
- Palivizumab, comercializado como Synagis®, es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el VSR, actúa impidiendo que el virus se fusione con las membranas celulares, bloqueando su propagación de célula a célula.
- En Perú, palivizumab está aprobado para la prevención de enfermedades graves del tracto respiratorio inferior causadas por VSR en niños de alto riesgo.
- Los pacientes con encefalitis autoinmune suelen recibir como terapia de primera línea esteroides, inmunoglobulina y/o plasmaféresis; sin embargo, alrededor del 46 % de niños (menores de 18 años) pueden fracasar con estos tratamientos de primera línea.
- El objetivo de la Evaluación de Tecnología Sanitaria Rápida (ETS-R) fue describir la mejor evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad del palivizumab en recién nacidos de 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por VSR.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente: **P:** pacientes pediátricos con alto riesgo de enfermedad por VSR; **I:** palivizumab; **C:** placebo o no administración; O: mortalidad, hospitalización por VSR, eventos adversos y calidad de vida.
- Para la presente evaluación, se consideró la primera categoría de alto riesgo de la ficha técnica DIGEMID, que corresponde a la población de recién nacidos de 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por VSR. No se consideró población pediátrica con comorbilidades asociadas, como enfermedad pulmonar crónica, displasia broncopulmonar o cardiopatía congénita.
- Existen variadas recomendaciones sobre el uso de palivizumab en recién nacidos prematuros y niños menores de 6 meses. Mientras que algunas Guías de Práctica Clínica respaldan su uso en ciertas poblaciones de riesgo, otras no lo recomiendan de manera rutinaria.
- Las ETS identificadas proporcionan perspectivas diferentes, destacando su eficacia en reducir hospitalizaciones, pero sin impacto en mortalidad. Además, señalan la preocupación sobre la relación costo-efectividad del medicamento en diversos contextos.
- Los ECA sugieren que el palivizumab puede ser eficaz en la prevención de hospitalizaciones por VSR en infantes prematuros, con eventos adversos similares entre los grupos tratados y placebo.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este informe de ETS-R se realizó a solicitud de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública del Ministerio de Salud (DGIESP / MINSA); la cual motivó la formulación de una pregunta PICO conjuntamente con representantes tanto de la Dirección de Intervenciones por Curso de Vida y Cuidado Integral de la DGIESP como del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud.

La pregunta PICO formulada fue la siguiente: **P:** pacientes pediátricos con alto riesgo de enfermedad por virus sincitial respiratorio (VSR); **I:** palivizumab; **C:** placebo o no administración; **O:** mortalidad, hospitalización por VSR, eventos adversos y calidad de vida. Para la presente evaluación, se consideró la primera categoría de alto riesgo de la ficha técnica DIGEMID, que corresponde a la población de recién nacidos de 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por VSR. No se consideró población pediátrica con comorbilidades asociadas, como enfermedad pulmonar crónica, displasia broncopulmonar o cardiopatía congénita.

a. Cuadro clínico

El virus sincitial respiratorio es la principal causa de enfermedades del tracto respiratorio inferior en lactantes y niños menores a nivel global, con aproximadamente el 75% de las hospitalizaciones por bronquiolitis en menores de 5 años atribuidas a este virus. Los síntomas pueden variar desde afecciones leves hasta graves como bronquiolitis y neumonía. Se estima que hasta el 50% de los infectados requieren hospitalización, y de estos, un 10% necesita cuidados intensivos. La gravedad de la enfermedad puede estar influenciada por factores como el nacimiento prematuro y predisposiciones genéticas.

b. Tecnología sanitaria

El Palivizumab, comercializado como Synagis®, es un anticuerpo monoclonal diseñado para combatir el VSR al neutralizar sus cepas A y B. Su mecanismo de acción se centra en la proteína F del virus, impidiendo su fusión con la membrana celular y evitando así la formación de sincitios en los pulmones. De esta manera, se puede frenar la propagación del virus de célula a célula.

En el contexto peruano, el Palivizumab cuenta con aprobación de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para su uso en la prevención de enfermedades graves del tracto respiratorio inferior causadas por el VSR. Su uso está dirigido específicamente a niños de alto riesgo, como aquellos nacidos antes de las 35 semanas de gestación y menores de 6 meses al inicio de

la estación de riesgo del VSR, niños menores de 2 años que han requerido tratamiento por displasia broncopulmonar en los últimos 6 meses, y niños menores de 2 años con cardiopatía congénita de relevancia hemodinámica. En relación a su costo a nivel nacional, se ha identificado que, dependiendo del peso del paciente y la cantidad de viales necesarios, el precio puede oscilar entre S/. 15,281.00 y S/. 44,643.00, valores correspondientes al sector privado.

OBJETIVOS

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad del palivizumab en niños nacidos de 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por VSR.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed/Medline, Embase, Scopus, The Cochrane Library y LILACS, complementada con una revisión de listas de referencias de los estudios localizados y una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias que elaboran guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS). Se priorizaron revisiones sistemáticas con meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III. Sin embargo, debido a la ausencia de análisis por subgrupos en las revisiones inicialmente tamizadas, se incluyeron también ECA de fase III individuales. La calidad de la información fue evaluada mediante herramientas específicas como RoB 2.0 para ECA y AGREE II para GPC.

RESULTADOS

Inicialmente, se identificaron 316 registros potencialmente elegibles a través de la búsqueda sistemática en bases de datos. Así mismo, se identificaron 25 GPC y 11 ETS. Después del tamizaje por título y resumen, y el posterior tamizaje a texto completo, se incluyeron cuatro GPC, cinco ETS y tres ECA.

Recomendaciones de las GPC:

La GPC de la AAP (2014) sugiere no administrar palivizumab a infantes sanos ≥ 29 semanas de edad gestacional y limitar a 5 dosis mensuales para aquellos que califiquen. El Ministerio de Sanidad (2010) recomienda su uso en recién nacidos ≤ 35 semanas con 6 meses o menos al inicio de la temporada VSR, destacando su capacidad de reducir hospitalizaciones, pero no otros desenlaces clínicos. Guía Salud de España (2009) respalda su eficacia preventiva en ingresos por bronquiolitis en población de riesgo. La SIGN (2006) no recomienda su uso rutinario, pero sugiere considerarlo en infantes < 12 meses con extrema prematuridad.

Conclusiones de las ETS:

Las ETS de distintas organizaciones han evaluado la eficacia, seguridad y coste-efectividad del palivizumab en la prevención de infecciones por VSR. Mientras que el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) y el Ministerio de Salud (MINSAL) de Chile destacan la capacidad del palivizumab para reducir hospitalizaciones en poblaciones específicas, la DIGEMID decidió no incluirlo en su lista de medicamentos esenciales, basándose en costos y beneficios a largo plazo. La AETSA en Andalucía y Wang et al. resaltan la necesidad de más evidencia de alta calidad y consideran que el fármaco puede no ser costo-efectivo en ciertos subgrupos, superando umbrales habituales de rentabilidad. Las evaluaciones económicas varían según la región y los subgrupos de pacientes, pero enfatizan la relevancia de analizar costo-beneficio antes de su administración.

Mortalidad:

En el estudio IMpact-RSV, se reportaron 5 muertes en el grupo placebo y 4 en el grupo palivizumab, sin diferencias significativas. En el análisis por subgrupo, las tasas de mortalidad en recién nacidos prematuros <32 semanas y 32-35 semanas favorecieron a palivizumab, pero no alcanzaron significancia estadística.

Hospitalización por VSR:

El estudio de Blanken et al reportó una mayor tasa de hospitalizaciones por VSR en el grupo placebo en comparación con el grupo palivizumab. Tavsu et al encontró que, durante dos años consecutivos, la tasa de hospitalizaciones por VSR en el grupo palivizumab fue del 0%. El estudio IMpact-RSV mostró que la incidencia de hospitalizaciones por RSV fue menor en el grupo palivizumab en comparación con el grupo placebo, especialmente en los prematuros de 32-35 semanas.

Admisión a UCI:

En el estudio IMpact-RSV, el grupo placebo tuvo un 3% de admisiones a UCI asociadas a RSV, mientras que en el grupo palivizumab fue del 1.3%. Sin embargo, no se presentó un análisis por subgrupo para niños prematuros sin displasia broncopulmonar.

Eventos adversos:

En el estudio IMpact-RSV, se reportaron varios eventos adversos. La incidencia osciló entre 0.3% y 3%, y no hubo diferencias significativas entre el grupo tratado con palivizumab y el grupo placebo. Los eventos incluyeron fiebre, nerviosismo, reacciones en el sitio de inyección, entre otros. No se presentó un análisis por subgrupo para niños prematuros sin displasia broncopulmonar.

CONCLUSIONES

- Se revisó la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del palivizumab en recién nacidos de 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por VSR.
- Las recomendaciones en GPC sobre el uso de palivizumab en recién nacidos prematuros y
 menores de 6 meses son variadas. Mientras que algunas guías respaldan su uso en ciertas
 poblaciones de riesgo, otras no lo recomiendan de manera rutinaria.
- Las ETS proporcionan perspectivas diferentes, destacando su eficacia en reducir hospitalizaciones, pero sin impacto en mortalidad. Además, se señala la preocupación sobre la relación costo-efectividad del medicamento en diversos contextos.
- Los ECA sugieren que el palivizumab puede ser eficaz en la prevención de hospitalizaciones por VSR en infantes prematuros, con eventos adversos similares entre los grupos tratados y placebo, sin embargo, no hay diferencias significativas en la mortalidad.

PALABRAS CLAVES: Virus Sincitial Respiratorio Humano; Infecciones por Virus Sincitial Respiratorio; Palivizumab; Recién Nacido Prematuro; Evaluación de Tecnologías de Salud (DeCS – BIREME)

I INTRODUCCIÓN

Este informe de ETS-R se realiza a solicitud de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública del Ministerio de Salud (DGIESP / MINSA). El Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de la Dirección de Intervenciones por Curso de Vida y Cuidado Integral de la DGIESP / MINSA que requirieren la tecnología sanitaria, se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

a. Cuadro clínico

El VSR es ampliamente reconocido como la causa predominante de enfermedades del tracto respiratorio inferior en lactantes y niños pequeños a nivel mundial. Para los 3 años de edad, la gran mayoría de los niños ya ha generado anticuerpos contra el VSR. Además, se reporta que alrededor del 75% de las hospitalizaciones por bronquiolitis en niños menores de 5 años están atribuidas a este virus (1,2).

En zonas de clima templado, los brotes de VSR se presentan anualmente, típicamente desde finales de otoño hasta inicios de primavera, con una duración promedio de 3 a 4 meses por comunidad. No obstante, esta temporalidad puede variar (2). En Latinoamérica, se ha documentado que el grupo de 0 a 11 meses de edad concentra el mayor porcentaje acumulado de casos de VSR asociados a infecciones del tracto respiratorio inferior, representando un 41.5% (3).

Clínicamente, el VSR se manifiesta con síntomas de resistencia aumentada en las vías respiratorias (2). Su espectro de manifestaciones abarca desde afecciones leves del tracto respiratorio superior hasta cuadros graves del tracto respiratorio inferior como bronquiolitis, neumonía y crup (4). Se estima que entre el 15-50% de los lactantes y niños pequeños con infección primaria por VSR requieren hospitalización debido a la gravedad de los síntomas, y de estos, entre el 5-10% son derivados a una unidad de cuidados intensivos (UCI). Es común que ocurran reinfecciones por VSR; no obstante, la gravedad tiende a disminuir con cada nuevo episodio. Aunque en niños mayores y adultos las reinfecciones suelen ser más leves, los pacientes inmunodeprimidos y ancianos en condición frágil están en riesgo de manifestaciones severas. Es importante resaltar que, en el contexto del VSR, la bronquiolitis es la manifestación más frecuente en el tracto respiratorio inferior, aunque la definición clínica de esta afección puede variar según la región (5).

En términos generales, la patogénesis del VSR puede ser compleja y variable. Factores del huésped, como el nacimiento prematuro, enfermedades concomitantes y predisposiciones genéticas, influyen notablemente en la variabilidad y gravedad de la enfermedad (2,4).

b. Tecnología sanitaria

El Palivizumab (Synagis®) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína F del VSR (6). Este fármaco fue diseñado con el objetivo de neutralizar ambas cepas del VSR, A y B. Al actuar sobre la proteína F, no solo impide que el virus se fusione con la membrana celular, sino que también previene la formación de sincitios en los pulmones, frenando la propagación del virus de célula a célula (6,7).

En cuanto a su farmacocinética, se ha investigado en neonatos prematuros y en niños con enfermedades pulmonares crónicas, observando que las concentraciones séricas mínimas después de dosis repetidas mensuales eran consistentemente alrededor de 70 mg/L. Esta concentración ha sido considerada suficiente para reducir la replicación pulmonar del VSR en más del 99%, tal como se observó en estudios animales. Actualmente, una dosis de 15 mg/kg de peso corporal de forma mensual hasta un total de 5 dosis se considera como eficaz y segura como medida profiláctica para VSR (8,9).

En el Perú, el palivizumab cuenta con aprobación de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para para la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización, producidas por el virus sincitial respiratorio en niños con alto riesgo:

- Recién nacidos de 35 semanas o menos de edad gestacional y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por VSR.
- Niños menores de 2 años de edad que hayan requerido tratamiento para la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses.
- Niños menores de 2 años de edad y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa.

A la fecha de la presente evaluación, se identificó un registro sanitario vigente según el portal web de la DIGEMID¹ (**Tabla 1**). Asimismo, según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la DIGEMID, consultado el 25/10/2023, el costo del palivizumab, considerando una dosis de 15 mg/kg al mes, administrada una vez al mes, por cinco meses, en recién nacidos de 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por VSR, puede oscilar entre S/. 15,281.00 y S/. 22,321.50 si se usan 5 viales, o entre S/. 30,562.00 y S/. 44,643.00 si se usan 10 viales² (**Tabla 2**).

-

¹ Fuente: https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/ (criterios de consulta: i) búsqueda por composición: inmunoglobulina humana; ii) estado: vigente).

² Fuente: https://opm-digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto. Fecha de consulta: 25/10/2023.

Tabla 1. Registros sanitarios vigentes del Palivizumab el Perú

N° de registro sanitario	Nombre	Fabricante	Titular	Fecha de vencimiento
BE01092	SYNAGIS 100 mg/mL	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & CO. KG.	ASTRAZENECA PERU S.A.	27-10-2022 (Vigente, en proceso de reinscripción)

Fuente: DIGEMID

Tabla 2. Costo de la tecnología

Dosis	Dosis total / N° viales*	Costo unitario por vial (S/)**	Costo total (S/)
15 mg/kg al mes, administrada una vez al mes,	5 a 10 viales de	3,056.20 a 4,464.30	5 viales: 15,281.00 a 22,321.50
por cinco meses	100mg/mL		10 viales: 30,562.00 a 44,643.00

^{*}Se tomó en cuenta que el peso podría ascender poco más de los 7kg (10–12), para una población de niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por VSR. En base a esto, se consideró que por administración (mensual) se usaría de uno a dos viales según el peso correspondiente.

Fuente: Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad del palivizumab en recién nacidos de 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por VSR.

II. MÉTODO

a. Formulación de pregunta PICO

Se llevó a cabo una reunión con representantes de la Dirección de Intervenciones por Curso de Vida y Cuidado Integral de la DGIESP / MINSA para el ajuste y validación de la pregunta PICO, la cual quedó formulada de la siguiente manera:

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de palivizumab como medida preventiva en pacientes pediátricos con alto riesgo de enfermedad por virus sincitial respiratorio? (**Tabla 3**).

^{**}El rango de precios corresponden al más bajo y más alto para el sector privado, dado que no se encontró información para el sector público.

Tabla 3. Pregunta PICO validada

Población	Pacientes pediátricos con alto riesgo* de enfermedad por virus sincitial respiratorio (VSR)
Intervención	Palivizumab**
Comparador	Placebo o no administración
	Mortalidad
Desenlaces	Hospitalización por VSR
Descinaces	Eventos adversos
	Calidad de vida

^{*}Alto riesgo definido según Ficha Técnica DIGEMID.

Para la presente evaluación, se consideró la primera categoría de alto riesgo de la ficha técnica DIGEMID, que corresponde a la población de niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por VSR. No se consideró población pediátrica con comorbilidades asociadas, como enfermedad pulmonar crónica, displasia broncopulmonar o cardiopatía congénita.

b. Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre eficacia y seguridad del uso de paracetamol endovenoso en el manejo de pacientes con dengue con signos de alarma o dengue grave, se construyeron estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline/PubMed, Embase, Scopus, The Cochrane Library y LILACS. La última fecha de búsqueda fue el 22 de octubre de 2023. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante. Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes tipos de documentos pueden ser consultadas en los Anexos 1-3.

c. Selección de evidencia y extracción de datos

El proceso de selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollado por un solo revisor conducido en la plataforma electrónica Rayyan (https://www.rayyan.ai/). Se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando la plataforma electrónica. Seguido de ello, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa.

^{**}A dosis de 15mg/kg al mes, administrada una vez al mes, por cinco meses

La búsqueda de estudios se limitó a revisiones sistemáticas (RS) con meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III y ECA de fase III que abordaran la pregunta PICO de la presente evaluación. Dado que las revisiones sistemáticas inicialmente tamizadas no tenían análisis por subgrupos para la población de interés, se incluyeron los ECA individuales.

En cuanto a las GPC, se buscaron aquellas que brindaran recomendaciones respecto a la intervención de interés para la población de la pregunta PICO de la presente evaluación, y que utilizaran sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas. Asimismo, se realizó una búsqueda de ETS que evaluaran la población e intervención de interés para la presente evaluación.

Se incluyeron las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.

d. Evaluación de la calidad

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

Ensayos clínicos aleatorizados: se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Esta herramienta aborda los siguientes dominios: riesgo de sesgo derivado del proceso de aleatorización, riesgo de sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas, riesgo de sesgo debido a datos faltantes, riesgo de sesgo en la medición del desenlace y riesgo de sesgo en la selección de los resultados informados (13,14).

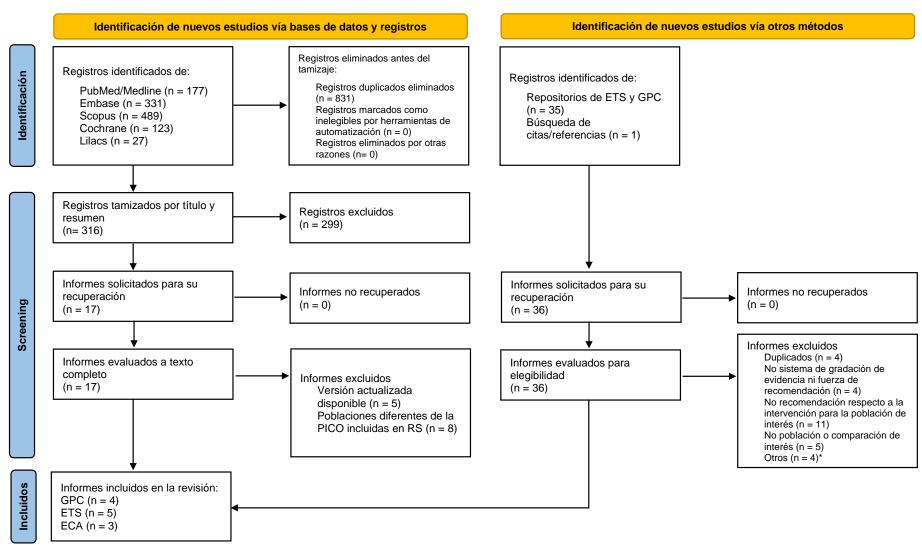
Guías de práctica clínica: se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II, compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial (15,16).

III. RESULTADOS

a. Selección de estudios

Inicialmente, se identificaron 316 registros potencialmente elegibles a través de la búsqueda sistemática en bases de datos. Así mismo, se identificaron 25 GPC y 11 ETS. Después del tamizaje por título y resumen, y el posterior tamizaje a texto completo, se incluyeron cuatro GPC, cinco ETS y tres ECA (**Figura 1**). Los motivos de exclusión después de la lectura a texto completo se reportan en el **Anexo 4**.

Figura 1. Flujograma de selección de artículos.



GPC: Guías de práctica clínica; ETS: Evaluaciones de tecnologías sanitarias; ECA: Ensayos clínicos aleatorizados

^{*}Incluyó: otro idioma (alemán, n=1), solo hizo análisis de costo-efectividad (n=1), ficha resumen de una GPC incluida en la evaluación (n=1), y resumen general de otras evaluaciones rápidas (n=1).

b. Principales resultados

Guías de práctica clínica (n=4)

La GPC de la *American Academy of Pediatrics* (AAP) (17), publicada en el 2014, brindó las siguientes recomendaciones de relevancia para la PICO:

<u>Recomendación 10a:</u> Los médicos no deberían administrar palivizumab a infantes completamente sanos con una edad gestacional de 29 semanas, 0 días o más (Calidad de la Evidencia: B; Fuerza de la Recomendación: Recomendación Fuerte³).

<u>Recomendación 10c:</u> Los médicos deben administrar un máximo de 5 dosis mensuales (15 mg/kg/dosis) de palivizumab durante la temporada de VSR a infantes que califiquen para palivizumab en el primer año de vida⁴ (Calidad de la Evidencia: B; Fuerza de la Recomendación: Recomendación Moderada).

La GPC del Ministerio de Sanidad y Política Social (18), publicada en 2010, consideró lo siguiente para la población de niños nacidos de 35 semanas o menos de gestación, que tengan 6 meses de edad o menos al inicio de la estación del VSR o sean dados de alta durante ésta: Se considera recomendable la profilaxis con palivizumab, para la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización, producidas por el VRS, durante los períodos previstos en que exista riesgo de infección por VRS (Grado de Recomendación A⁵).

Además, señaló que el palivizumab reduce las hospitalizaciones por VRS en pacientes de riesgo, aunque no ha demostrado reducir la incidencia de la enfermedad, la duración de la hospitalización, de la

³ El sistema de gradación de la evidencia de la GPC se dividió en cuatro niveles: A: ensayos bien diseñados y desarrollados, o meta-análisis en las poblaciones de interés; B: ensayos con pocas limitaciones, hallazgos consistentes en múltiples estudios observacionales; C: uno o pocos estudios observacionales o múltiples estudios con hallazgos inconsistentes o varias limitaciones; D: opinión de expertos, reportes de casos, principios básicos. En la gradación de las recomendaciones se distinguieron tres niveles: Fuerte: beneficios anticipados claramente excedían los daños y la calidad de la evidencia era excelente o imposible de obtener; Moderada: beneficios anticipados claramente excedían los daños, y la calidad de la evidencia era buena, pero no excelente o imposible de obtener; Débil: beneficios anticipados excedían los daños, pero la calidad de la evidencia era baja o los datos agregados mostraban evidencia de beneficio y daño en similar magnitud para cualquier curso de acción

⁴ Incluye -entre otros- a niños con antecedente de prematuridad.

⁵ El sistema de gradación de las recomendaciones se dividió en cuatro niveles. A: al menos un metaanálisis, RS o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos; B: volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+; C: evidencia compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2++, D: evidencia de nivel 3 o 4; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+. Los niveles de evidencia se interpretan de la siguiente manera: 1++: metaanálisis, RS de ensayos clínicos o ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo; 1+: metaanálisis, RS de ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo; 2++: RS de estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo, y con alta probabilidad de establecer una relación causal; 2+: estudios de cohortes o caso-control con bajo riesgo de sesgo; 3: estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos; 4: opinión de expertos.

oxigenoterapia o de la ventilación mecánica; tampoco ha demostrado reducir la mortalidad (*Grado de Recomendación A*).

Guía Salud de España en el 2009, publicaron una GPC sobre el manejo diagnóstico y terapéutico de la bronquiolitis aguda (19). Las recomendaciones de relevancia para la PICO fueron las siguientes:

<u>Recomendación PV.4.1</u>: Palivizumab es eficaz como tratamiento preventivo del ingreso por bronquiolitis aguda por VSR en población de riesgo⁶. Los beneficios de palivizumab (reducción de ingresos) parecen merecer la pena frente a los perjuicios (no diferencias significativas en los efectos adversos), pero no sabemos si frente a los costes (no se aborda en los ECA) (Nivel de evidencia I/II-1, Recomendación A/B^7).

<u>Recomendación PV.4.2</u>: La efectividad de palivizumab en estudios observacionales parece similar a la eficacia observada en los ensayos clínicos originales, considerando que sí es efectivo respecto a la hospitalización (aunque con una gran heterogeneidad entre países), pero no respecto a la frecuencia y gravedad (ingresos en unidad de cuidados intensivos, necesidad de ventilación mecánica y mortalidad) de la bronquiolitis aguda (Nivel de evidencia II2/III, Recomendación B/C).

La Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) publicó en 2006 una GPC sobre bronquiolitis en niños. No brindó recomendaciones con gradación ni nivel de evidencia específica, sino que planteó los siguientes puntos de buena práctica clínica (BPC)⁸ de relevancia para la PICO: 1) El uso rutinario de palivizumab no es recomendado; y 2) Palivizumab puede ser considerado para su uso, caso por caso, en infantes menores de 12 meses con prematuridad extrema⁹, (...).

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (n=5)

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), en el 2019, evaluó la eficacia y seguridad del palivizumab en pacientes pediátricos con riesgo de infecciones severas por VSR (20). Incluyó tres RS,

⁶ Incluye a pacientes pediátricos con prematuridad, displasia broncopulmonar y/o cardiopatía congénita

⁷ La GPC usa los siguientes niveles de evidencia para eficacia de una intervención: Nivel I: eficacia basada en al menos un ECA controlado, con un diseño correcto, enfocado específicamente en la población objeto de la recomendación (incluye RS de dichos ensayos clínicos); Nivel II: sugiere que la eficacia proviene de ensayos clínicos no aleatorizados o aquellos con otras limitaciones metodológicas. Dentro de este nivel, hay subcategorías: los ECA realizados en una población diferente se clasifican como II-1; los estudios de cohortes, junto con estudios de casos y controles, se categorizan como II-2; mientras que otros estudios no controlados que reportan resultados óptimos se clasifican como II-3; Nivel III: la eficacia se basa en estudios descriptivos; Nivel IV: la eficacia se determina según la opinión de expertos. Respecto a la gradación de las recomendaciones, se da de la siguiente manera: Recomendación basada en una evidencia científica bien demostrada (Nivel de evidencia I; Recomendación grado A); Recomendación sugerida por una evidencia científica (Nivel de evidencia II; Recomendación grado B); Recomendación basada en experiencia clínica y opinión de expertos (Niveles de evidencia III y IV; Recomendación grado C)

⁸ Los puntos de BPC fueron definidos como prácticas recomendadas basada en la experiencia clínica del grupo de desarrollo de la GPC.

⁹ La GPC no da una definición de prematuridad extrema.

seis GPC y 16 informes de políticas de cobertura de palivizumab en la profilaxis de infecciones respiratorias en pacientes con alto riesgo de infecciones severas por VSR. La ETS concluyó que la evidencia de alta calidad muestra que el palivizumab es efectivo en la reducción del número de hospitalizaciones y admisiones en terapia intensiva en pacientes prematuros y aquellos con cardiopatías congénitas significativas, pero no afecta la mortalidad. Aunque las guías clínicas recomiendan su uso durante la temporada de virus respiratorio en pacientes de alto riesgo, existen discrepancias sobre la población objetivo. Señala también que la mayoría de los financiadores, tanto públicos como privados, en países de Latinoamérica y en países de altos ingresos recomiendan el uso de palivizumab. Sin embargo, en Australia no se recomienda debido a que la relación costo-beneficio no fue favorable para su incorporación. Además, hay variabilidad en las evaluaciones económicas sobre su costo-efectividad, con algunas indicando que podría no ser una opción rentable si supera el millón de dólares por año de vida ajustado por calidad (AVAC).

El Departamento de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), en su informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible del 2018, evaluó la eficacia y seguridad del palivizumab en diferentes subgrupos: prematuros sin displasia broncopulmonar, recién nacidos menores a 32 semanas de edad gestacional y que al inicio del período de máxima circulación viral tengan un año cronológico, y menores a 2 años con patologías o condiciones de riesgo diagnosticadas como cardiopatías congénitas (21). De relevancia para la PICO de interés, la ETS concluyó que la eficacia de la profilaxis con palivizumab para la infección por VSR en prematuros menores de 32 semanas sin displasia broncopulmonar se basa en 2 ensayos aleatorizados. Estos estudios compararon la administración de palivizumab con la no administración en dicho grupo de prematuros. Según estos hallazgos, el uso profiláctico de palivizumab podría no reducir la mortalidad, ya que la muerte es un evento raro en esta población, aunque la certeza de la evidencia es baja. Sin embargo, el medicamento disminuye el riesgo de hospitalización con un alto grado de certeza y podría no estar relacionado con eventos adversos graves, pero con una baja certeza en este último aspecto. En cuanto al análisis económico, señaló que la mayoría de las agencias internacionales europeas y australianas no recomiendan el uso de palivizumab, mientras que todas las agencias latinoamericanas ofrecen cierto grado de cobertura para el medicamento. Se notó una variabilidad significativa en las evaluaciones económicas, atribuida principalmente a la diversidad de subgrupos y a las diferencias en los precios del medicamento. De esta manera, el informe de evaluación se consideró finalmente como favorable.

La DIGEMID publicó en 2016 un informe sobre el palivizumab para la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización, producidas por el VSR en niños con alto riesgo de enfermedad por VSR¹⁰ (22). La ETS identificó dos GPC y cuatro estudios de diseños

¹⁰ Neonatos nacido con 28 semanas o menos de edad gestacional o con peso al nacer de 1000g con o sin displasia broncopulmonar (DBP), y neonatos de 29 a 32 semanas de edad gestacional o con peso al nacer menor de 1500g con DBP y 3 meses o menos de edad corregida al inicio de la inmunoprofilaxis.

diferentes. Con base en la evidencia presentada, la DIGEMID decidió no incluir el medicamento palivizumab en la Lista Complementaria de medicamentos al Programa Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME). Esto se debió a que, aunque palivizumab se asoció a una reducción en la incidencia de hospitalizaciones y admisiones a unidades de cuidados intensivos (UCI), no se reportaron diferencias significativas en la mortalidad y en la necesidad de ventilación mecánica. Desde la perspectiva económica, la mínima reducción clínica en las hospitalizaciones por VSR y la reducción de episodios de sibilancias no justificaban el alto costo del medicamento. Adicionalmente, la DIGEMID consideró que el medicamento no era costo-efectivo debido a la ausencia de evidencia sobre un beneficio significativo a largo plazo en la mortalidad.4

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), en 2014, evaluó la efectividad, seguridad y eficiencia del palivizumab en la prevención de la infección por VSR en prematuros (23). La ETS identificó un estudio de cohorte que reportó que el uso de palivizumab disminuyó significativamente la probabilidad de ingreso por VSR en recién nacidos prematuros de 32-35 semanas de edad gestacional (SEG) con ciertos factores de riesgo. Sin embargo, no se localizó evidencia que respalde su uso en prematuros menores de 29 SEG entre 6 a 12 meses de edad al inicio de la estación. En términos de eficiencia, la ETS halló resultados contradictorios sobre el uso de palivizumab en prematuros de 32-35 SEG con factores de riesgo. Económicamente, la ETS determinó que la profilaxis con palivizumab no resulta eficiente bajo los umbrales habituales, con un coste por AVAC de 867.994 €. Se estimó que el impacto presupuestario de su administración en Andalucía sería de más de 2,5 millones de euros al año. La ETS concluyó que se requiere más evidencia de alta calidad para hacer recomendaciones definitivas sobre el uso de palivizumab en estos grupos de niños prematuros.

Wang et al (2008) realizó una ETS financiada por el National Institute for Health Research de Reino Unido, evaluando la eficacia y costo-efectividad del palivizumab para la prevención del VSR en niños. Además, analizó los factores pronósticos para determinar si es posible identificar subgrupos en los que existan diferencias significativas en términos de costo-efectividad (24). La ETS identificó dos ECA que mostraron que la profilaxis con palivizumab resultó en una reducción significativa en las hospitalizaciones por VSR en niños prematuros, y en aquellos con enfermedad pulmonar crónica (EPC) y cardiopatía congénita (CC). Sin embargo, las evaluaciones económicas indicaron que el uso indiscriminado de palivizumab no es costo-efectivo ya que tiene un índice de costo-efectividad incremental (ICER) superior a £60,000 por AVAC, lo cual supera el umbral considerado rentable en el Reino Unido. No obstante, el análisis económico independiente que se realizó dentro de la misma ETS sugiere que el palivizumab podría ser costo-efectivo para niños con EPC que tienen dos o más factores de riesgo adicionales, además de considerar la edad gestacional y la edad al nacer. La ETS concluyó que se necesita más estudios para poder abordar las incertidumbres relacionadas con los subgrupos de pacientes con EPC y CC, enfatizando la necesidad de datos primarios de mayor calidad.

Ensayos clínicos aleatorizados (n=3)

El estudio de Blanken et al (2013), denominado MAKI, fue un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Incluyeron 429 recién nacidos prematuros sanos de entre 33 y 35 semanas de edad gestacional, asignándolos aleatoriamente para recibir inyecciones mensuales de palivizumab o un placebo durante la temporada de RSV. El desenlace principal fue el número total de días con sibilancias reportados por los padres en el primer año de vida del infante. Los desenlaces secundarios fueron el número de días con uso de broncodilatadores, el número de infecciones por RSV confirmadas mediante un hisopo nasofaríngeo positivo para ARN de RSV con o sin atención médica, el número de hospitalizaciones por infección de RSV comprobada en laboratorio, el número de episodios de sibilancias y la prevalencia de sibilancias recurrentes (25).

El estudio de Tavsu et al (2014) tuvo como objetivo evaluar las tasas de rehospitalización de infantes prematuros que recibieron profilaxis para el VSR y su influencia en el crecimiento y desarrollo. Se incluyeron recién nacidos antes de las 32 semanas de edad gestacional en un hospital de Turquía que fueron hospitalizados en la UCI neonatal. Se excluyeron aquellos con enfermedades pulmonares crónicas, enfermedades cardíacas congénitas u otros problemas graves relacionados con la prematuridad. Un total de 83 recién nacidos fueron aleatorizados en dos grupos durante dos temporadas de VSR (2009-2011): el grupo de estudio recibió profilaxis con palivizumab para prevenir la infección por VSR, mientras que el grupo control no la recibió. Ambos grupos fueron seguidos durante dos temporadas de VSR y se tomaron muestras de hisopos nasales para detectar VSR (26).

El estudio IMpact-RSV fue un ensayo multicéntrico llevado a cabo en 139 centros en Estados Unidos, Canadá y el Reino Unido, de diseño doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Esta investigación incluyó a niños que eran o bien prematuros de 35 semanas de gestación o menos y 6 meses de edad o menor, o bien tenían 24 meses o menos y presentaban un diagnóstico clínico de displasia broncopulmonar que necesitaba tratamiento médico. Los participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir palivizumab o un placebo, administrado a través de inyección intramuscular cada 30 días, sumando un total de 5 dosis. El objetivo principal fue identificar los hospitalizados debido a enfermedades respiratorias y confirmar la presencia del antígeno del VRS. Además, se monitorizó a los niños hospitalizados por VRS en cuanto a la duración total de hospitalización, días con requerimiento de oxígeno suplementario, días con enfermedad respiratoria moderada o grave, e incidencia de eventos adversos (27).

Mortalidad

No hubo muertes reportadas en los estudios de Blanken et al ni en el de Tavsu et al. En el estudio IMpact-RSV, se registraron cinco muertes en el grupo placebo y cuatro en el grupo tratado con palivizumab

(1.0% vs 0.4%; p=0.169¹¹) durante el ensayo. A considerar, en el estudio original, se presentaron los resultados generales para toda la población; no se presentó un análisis por subgrupo para niños prematuros sin displasia broncopulmonar. Sin embargo, la RS de Checchia et al (2011) (28) presentó datos individualizados del estudio IMpact-RSV para los subgrupos de pacientes con enfermedad pulmonar crónica, prematuros <32 semanas y prematuros 32-35 semanas. En el grupo de prematuros <32 semanas, la mortalidad para los tratados con palivizumab y placebo fue del 0.4% y 1.6%, respectivamente (p=0.223¹²). Para los prematuros de 32-35 semanas, las tasas de mortalidad fueron del 0.4% y 1.8% para palivizumab y placebo, respectivamente (p=0.252¹³).

Hospitalización por VSR

El estudio de Blanken et al reportó 11 y 2 hospitalizaciones por VSR en el grupo placebo y palivizumab (5.1% vs 0.9%; p=0.021¹⁴), respectivamente. El estudio de Tavsu et al reportó 10 y 0 hospitalizaciones por VSR al año de seguimiento en el grupo de placebo y palivizumab (24.4% vs 0; p=0.001¹⁵), respectivamente. Este mismo estudio, a un seguimiento de dos años, reportó las mismas cifras que para el año de seguimiento (24.4% vs 0; p=0.001¹⁶). En el estudio IMpact-RSV, para el subgrupo de prematuros sin displasia broncopulmonar, se reportaron 19 hospitalizaciones por RSV en el grupo placebo y 9 en el grupo palivizumab, con incidencias del 8.1% y 1.8% (p<0.001¹⁷), respectivamente. De manera más detallada, Checchia et al (2011) (28) reportó que, para el grupo de prematuros <32 semanas pertenecientes al estudio IMpact-RSV, la incidencia de hospitalizaciones por RSV fue de 1.8% en aquellos tratados con palivizumab y de 6.5% en los que recibieron placebo (p=0.027¹⁸). En cuanto a los prematuros de 32-35 semanas, las incidencias de hospitalizaciones reportadas fueron de 1.8% para palivizumab y 10% para placebo (p=0.001¹⁹).

Adicionalmente, dentro del contexto hospitalario también se evaluó el desenlace de admisión a UCI en el estudio IMpact-RSV. En el grupo placebo, se reportó un 3% de admisiones a UCI asociados a RSV, mientras que en el grupo de palivizumab fue del 1.3% (p=0.026). Sin embargo, estos resultados fueron para toda la población de estudio general, no se presentó un análisis por subgrupo para niños prematuros sin displasia broncopulmonar.

¹¹ Calculado por el grupo evaluador en Stata v17.0 (StataCorp, TX, USA) con el comando csi 4 5 998 495, exact

¹² Calculado por el grupo evaluador en Stata v17.0 con el comando csi 1 2 280 122, exact

¹³ Calculado por el grupo evaluador en Stata v17.0 con el comando csi 1 2 224 108, exact

¹⁴ Calculado por el grupo evaluador en Stata v17.0 con el comando csi 2 11 212 204, exact

¹⁵ Calculado por el grupo evaluador en Stata v17.0 con el comando csi 0 10 39 31, exact

¹⁶ Calculado por el grupo evaluador en Stata v17.0 con el comando *csi* 0 10 39 31, *exact*

¹⁷ Calculado por el grupo evaluador en Stata v17.0 con el comando *csi* 9 19 497 215

¹⁸ Calculado por el grupo evaluador en Stata v17.0 con el comando csi 5 8 276 116, exact

¹⁹ Calculado por el grupo evaluador en Stata v17.0 con el comando *csi* 4 11 221 99, *exact*

Eventos adversos

El estudio de Blanken et al informa la presencia de eventos adversos; sin embargo, tras evaluar el documento, estas se refieren a hospitalizaciones por diversas causas y no necesariamente se catalogan como eventos adversos asociados a la intervención²⁰. El estudio de Tavsu et al tampoco reportó información al respecto. En el estudio IMpact-RSV se describieron los siguientes eventos adversos: fiebre (3.0% en placebo vs 2.8% en palivizumab), nerviosismo (2.6% vs 2.5%), reacción en el sitio de inyección (1.6% vs 2.3%), diarrea (0.4% vs 1.0%), rash (0.2% vs 0.9%), aumento de AST²¹ (0.6% vs 0.5%), infección de vías respiratorias superiores (0.4% vs 0.5%), función hepática anormal (0.2% vs 0.3%), aumento de ALT²² (0.4% vs 0.3%), vómito (0.4% vs 0.3%), tos (0.2% vs 0.3%) y rinitis (0.6% vs 0.3%). Para ningún caso hubo diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, estos resultados fueron para toda la población de estudio general, no se presentó un análisis por subgrupo para niños prematuros sin displasia broncopulmonar.

Calidad de vida

No se reportaron resultados acerca de este desenlace en los estudios evaluados.

c. Evaluación de la calidad

Las GPC de la AAP (2014), MSPS (2019), Gonzáles (2009) y SIGN (2006) tuvieron una valoración global de 83.7%, 91.6%, 83.4%, 88.4%, respectivamente, según el instrumento AGREE-II. En el mismo orden, la valoración en el dominio de rigor en la elaboración fue de 82.1%, 91.1%, 76.8% y 87.5% (Anexo 05).

La evaluación de la calidad de la evidencia de los ECAs se presenta en el **Anexo 6** y se basa en la herramienta Risk of Bias-2 de la Colaboración Cochrane. En general, los estudios de Blanken et al (2013) e IMpact-RSV (1998) tuvieron un bajo riesgo de sesgo para todos sus desenlaces evaluados. El estudio de Tavsu et al (2014) tuvo algunas preocupaciones sobre los sesgos, tanto para el desenlace de Mortalidad como de Hospitalización por VSR.

IV. CONCLUSIONES

 Se revisó la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del palivizumab en niños nacidos de 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por VSR.

²² ALT: alanina aminotransferasa

²⁰ Los motivos de hospitalización fueron infección por VSR, otra enfermedad del tracto respiratorio, gastroenteritis, cirugía, insuficiencia del crecimiento y otras razones.

²¹ AST: aspartato aminotransferasa

- Las recomendaciones de las GPC incluidas son muy variables respecto al uso de palivizumab en niños prematuros y menores de 6 meses al inicio de la temporada de VSR. La *American Academy of Pediatrics* recomienda no administrar palivizumab a recién nacidos sanos con una edad gestacional de 29 semanas o más, pero sí en menores de esa edad. El MSPS recomienda la profilaxis con palivizumab para niños nacidos de 35 semanas o menos de gestación y que tengan 6 meses o menos al inicio de la temporada de VSR. Guía Salud de España respalda su eficacia preventiva contra la hospitalización por bronquiolitis aguda por VSR en población de riesgo, que incluye prematuros. Por otro lado, la SIGN no respalda el uso rutinario de palivizumab, pero sugiere que podría considerarse en infantes menores de 12 meses con extrema prematuridad. En general, todas las guías incluidas fueron de buena calidad evaluada con AGREE II. Es importante destacar que ninguna GPC incorporó el ECA de Tavsu et al. La GPC de la AAP incluyó dos ECA (IMpact-RSV y Blanken et al), mientras que las demás GPC solo consideraron el ECA IMpact-RSV, dado que los otros estudios aún no habían sido publicados.
- Las ETS analizadas reportan una reducción de hospitalizaciones y admisiones en UCI con el uso de palivizumab, pero sin reducción de la mortalidad (IECS/Argentina, MINSAL/Chile, DIGEMID/Perú). Por su parte, la AETSA de España destacó su eficacia en recién nacidos prematuros de 32-35 semanas con ciertos factores de riesgo, pero no en aquellos menores de 29 semanas entre 6 a 12 meses de edad al inicio de la temporada de VSR.
- Respecto a la costo-efectividad, tanto la DIGEMID/Perú como la AETSA/España indicaron que palivizumab no era una opción costo-efectiva. Por su parte, la ETS del National Institute for Health Research de Reinno Unido señaló que el uso indiscriminado de palivizumab no es costo-efectivo, pero que podría ser rentable únicamente en determinados subgrupos de niños con enfermedad pulmonar crónica y factores de riesgo adicionales.
- Los ECA evaluados sugieren una posible eficacia del palivizumab en la prevención de la hospitalización por VSR en infantes prematuros. Los estudios de Blanken et al y Tavsu et al indicaron una incidencia de hospitalizaciones por VSR significativamente menor en los grupos tratados con palivizumab en comparación con los grupos placebo o de no administración. De manera similar, el estudio IMpact-RSV mostró una menor incidencia de hospitalizaciones en el grupo tratado con palivizumab, especialmente en los subgrupos de prematuros.
- En cuanto a la mortalidad, el estudio IMpact-RSV reportó algunas muertes en ambos grupos (placebo y palivizumab), pero sin diferencias significativas entre ellos.

- En términos de seguridad, la incidencia de eventos adversos reportados en el estudio IMpact-RSV osciló entre 0.3% y 3%, y no hubo diferencias significativas entre el grupo tratado con palivizumab y el grupo placebo.
- Respecto a la calidad de la evidencia de los ECA incluidos en la presente ETS, tanto el estudio de Blanken et al como el IMpact-RSV presentaron un bajo riesgo de sesgo en todos sus desenlaces evaluados. Por su parte, el estudio de Tavsu et al mostró algunas preocupaciones sobre posibles sesgos en los desenlaces de mortalidad y hospitalización por VSR.

V. CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

CJTH formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. KH supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VI. DECLARACIÓN DE INTERESES

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

VIII. REFERENCIAS

- 1. van Woensel JBM, van Aalderen WMC, Kimpen JLL. Viral lower respiratory tract infection in infants and young children. BMJ. 5 de julio de 2003;327(7405):36-40.
- Hall CB, Simőes EAF, Anderson LJ. Clinical and Epidemiologic Features of Respiratory Syncytial Virus. En: Anderson LJ, Graham BS, editores. Challenges and Opportunities for Respiratory Syncytial Virus Vaccines [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013 [citado 26 de octubre de 2023]. p. 39-57. (Current Topics in Microbiology and Immunology). Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-642-38919-1_2

- 3. Bardach A, Rey-Ares L, Cafferata ML, Cormick G, Romano M, Ruvinsky S, et al. Systematic review and meta-analysis of respiratory syncytial virus infection epidemiology in Latin America. Rev Med Virol. 2014;24(2):76-89.
- 4. Collins PL, Fearns R, Graham BS. Respiratory Syncytial Virus: Virology, Reverse Genetics, and Pathogenesis of Disease. En: Anderson LJ, Graham BS, editores. Challenges and Opportunities for Respiratory Syncytial Virus Vaccines [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013 [citado 26 de octubre de 2023]. p. 3-38. (Current Topics in Microbiology and Immunology). Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-642-38919-1_1
- 5. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory Syncytial Virus—A Comprehensive Review. Clin Rev Allergy Immunol. 1 de diciembre de 2013;45(3):331-79.
- 6. Eisenberg R, Behrens EM. 17 Biologic Therapies. En: Leung DYM, Szefler SJ, Bonilla FA, Akdis CA, Sampson HA, editores. Pediatric Allergy: Principles and Practice (Third Edition) [Internet]. London: Elsevier; 2016 [citado 26 de octubre de 2023]. p. 160-166.e4. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323298759000173
- 7. Resch B. Product review on the monoclonal antibody palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection. Hum Vaccines Immunother. 2 de septiembre de 2017;13(9):2138-49.
- 8. Robbie GJ, Zhao L, Mondick J, Losonsky G, Roskos LK. Population pharmacokinetics of palivizumab, a humanized anti-respiratory syncytial virus monoclonal antibody, in adults and children. Antimicrob Agents Chemother. septiembre de 2012;56(9):4927-36.
- 9. Scott LJ, Lamb HM. Palivizumab. Drugs. agosto de 1999;58(2):305-11; discussion 312-313.
- 10. Casey PH, Kraemer HC, Bernbaum J, Yogman MW, Sells JC. Growth status and growth rates of a varied sample of low birth weight, preterm infants: a longitudinal cohort from birth to three years of age. J Pediatr. octubre de 1991;119(4):599-605.
- 11. Fenton TR, Nasser R, Eliasziw M, Kim JH, Bilan D, Sauve R. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. BMC Pediatr. 11 de junio de 2013;13(1):92.
- 12. Anchieta LM, Xavier CC, Colosimo EA, Souza MF. Weight of preterm newborns during the first twelve weeks of life. Braz J Med Biol Res. junio de 2003;36:761-70.
- 13. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JA. Assessing risk of bias in a randomized trial. En: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. John Wiley & Sons,

- Ltd; 2019 [citado 25 de octubre de 2023]. p. 205-28. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119536604.ch8
- 14. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 28 de agosto de 2019;366:14898.
- 15. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. Development of the AGREE II, part 1: performance, usefulness and areas for improvement. CMAJ. 13 de julio de 2010;182(10):1045-52.
- 16. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. CMAJ. 13 de julio de 2010;182(10):E472-8.
- 17. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. Pediatrics. 1 de noviembre de 2014;134(5):e1474-502.
- 18. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis Aguda. Fundació Sant Joan de Déu, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis Aguda. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM. Nº 2007/05.
- Gonzáles de Dios J, Ochoa-Sangrador C. Manejo diagnóstico y terapéutico de la bronquiolitis aguda. GuiaSalud, España; 2009. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wpcontent/uploads/2018/12/GPC_463_Bronquiolitis_compl.pdf.
- 20. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Palivizumab para prevenir infecciones respiratorias bajas por virus sincicial respiratorio. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 741. Argentina: IECS; 2019.
- Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Virus Respiratorio Sincicial. Chile; MINSAL; 2018.
- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Informe Técnico DIGEMID-DAUM-SEMTS/INSA: Palivizumab 50mg polvo liofilizado para solución inyectable. Perú: DIGEMID; 2016.
- 23. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Efectividad, seguridad y eficiencia del palivizumab en la prevención de la infección por el virus respiratorio sincitial en prematuros. España: AETSA; 2014.

- 24. Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess Winch Engl. diciembre de 2008;12(36):iii, ix-x, 1-86.
- 25. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JLL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. N Engl J Med. 9 de mayo de 2013;368(19):1791-9.
- 26. Tavsu I, Gursoy T, Dirman S, Erbil N, Ovali F. Palivizumab prophylaxis: does it have any influence on the growth and development of the infants? Am J Perinatol. septiembre de 2014;31(8):667-72.
- 27. The IMpact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. Pediatrics. septiembre de 1998;102(3 Pt 1):531-7.
- 28. Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Xu Y, Fahrbach K, et al. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis. Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc. septiembre de 2011;12(5):580-8.
- 29. National Institute for Health and Care Excellence. Bronchiolitis in children: diagnosis and management. UK: NICE; 2021.
- 30. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Bronquiolitis Aguda en niñas/niños y en el Primer Nivel de Atención. México: CENETEC; 2015.
- 31. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Displasia Broncopulmonar en niñas/niños menores de 2 años en el segundo y tercer nivel de atención. México: CENETEC; 2015.
- 32. Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGE: Infección Respiratoria Baja de Manejo Ambulatorio en Menores de 5 años. Chile: MINSAL; 2013.
- 33. Ministerio de Salud. Guía Clínica: Displasia Broncopulmonar del Prematuro. Chile: MINSAL; 2009.
- 34. Ministerio de Salud Pública. Guía de Práctica Clínica: Neumonía adquirida en la comunidad en pacientes de 3 meses a 15 años. Ecuador: MSP; 2017.

- 35. Ministerio de Salud Pública. Guía de Práctica Clínica: Recién nacido con dificultad para respirar. Ecuador: MSP; 2016.
- 36. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica del recién nacido con trastorno respiratorio. Colombia: MinSalud; 2013.
- 37. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica del recién nacido prematuro. Colombia: MinSalud; 2013.
- 38. Ministerio de Salud. Guía de Práctica Clínica para Diagnóstico y Tratamiento de Bronquiolitis en niños menores de dos años. Lima, Perú: MINSA; 2019.
- 39. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2k-Leitlinie "Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern", Aktualisierung 2023 / Version 5.0. Berlin: AWMF; 2023. Disponible en: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-0121_S2k_Prophylaxe-von-schweren-Erkrankungen-durch-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-bei-Risikokindern_2023-09.pdf.
- 40. National Institute for Health and Care Excellence. Specialist neonatal respiratory care for babies born preterm. UK: NICE; 2019.
- 41. Caserta MT, O'Leary ST, Munoz FM, Ralston SL, COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Palivizumab Prophylaxis in Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. Pediatrics. 26 de junio de 2023;152(1):e2023061803.
- 42. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. Pediatrics. agosto de 2014;134(2):e620-638.
- 43. Ministerio de Salud. Guía de Práctica Clínica: Displasia Broncopulmonar del Prematuro. Chile: MINSAL; 2017.
- 44. 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. Eur Respir J. enero de 2020;55(1):1900788.
- 45. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para la evaluación del riesgo y manejo inicial de la neumonía en niños y niñas menores de 5 años y bronquiolitis en niños y niñas menores de 2 años. Colombia: MinSalud; 2014.

- 46. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. In Brief: Palivizumab for Infection Prevention in Inuit Infants: A Review. Canadá: CADTH; 2020.
- 47. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Palivizumab For Infection Prevention in Inuit Infants: A Review of the Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness. Canadá: CADTH; 2019.
- 48. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Efectividad de palivizumab para la reducción de riesgo de infección respiratoria por Virus Sincitial Respiratorio (VSR) en el recién nacido prematuro. Colombia: IETS; 2013.
- 49. Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°024-DETS-IETSI-2021. Eficacia y seguridad de palivizumab en la prevención de la enfermedad grave causada por el virus sincitial respiratorio en niños con displasia broncopulmonar y antecedente de prematuridad. Perú: IETSI; 2021.
- 50. Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Virus Respiratorio Sincicial. Chile; MINSAL; 2017.
- 51. Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. Health Technol Assess. 31 de enero de 2011;15(5):1-124.
- 52. Robinson KA, Odelola OA, Saldanha IJ. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 20 de julio de 2016;7(7):CD007743.
- 53. Robinson KA, Odelola OA, Saldanha I, Mckoy N. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2009 [citado 23 de octubre de 2023];(2). Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007743/full
- 54. Robinson KA, Odelola OA, Saldanha I, Mckoy N. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2010 [citado 23 de octubre de 2023];(2). Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007743.pub2/full
- 55. Robinson KA, Odelola OA, Saldanha IJ, Mckoy NA. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev

- [Internet]. 2012 [citado 23 de octubre de 2023];(2). Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007743.pub3/full
- 56. Robinson KA, Odelola OA, Saldanha IJ, Mckoy NA. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013 [citado 23 de octubre de 2023];(6). Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007743.pub4/full
- 57. Robinson KA, Odelola OA, Saldanha IJ. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2014 [citado 23 de octubre de 2023];(5). Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007743.pub5/full
- 58. Kua KP, Lee SWH. Systematic Review of the Safety and Efficacy of Palivizumab among Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. Pharmacotherapy. junio de 2017;37(6):755-69.
- 59. Garegnani L, Styrmisdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JV. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. Cochrane Database Syst Rev. 16 de noviembre de 2021;11(11):CD013757.
- 60. Lewis L, Sinha I, Losty PD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in congenital diaphragmatic hernia: A systematic review of prevalence rates and palivizumab prophylaxis. Pediatr Pulmonol. enero de 2022;57(1):239-44.
- 61. Wegzyn C, Toh LK, Notario G, Biguenet S, Unnebrink K, Park C, et al. Safety and Effectiveness of Palivizumab in Children at High Risk of Serious Disease Due to Respiratory Syncytial Virus Infection: A Systematic Review. Infect Dis Ther. diciembre de 2014;3(2):133-58.
- 62. 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. 18 de enero de 2023;
- 63. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. Cochrane Database Syst Rev. 30 de abril de 2013;(4):CD006602.
- 64. Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative. Australasian Bronchiolitis Guideline. Australasia: PREDICT; 2023.

IX. ANEXOS

ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LAS ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	Medline	
Plataforma	PubMed	
Fecha de búsqueda	22 de octubre de 2023	
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos a 22 de octubre de 2023	
Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
1	("Respiratory Syncytial Virus Infections"[MeSH] OR "Respiratory Syncytial Virus*"[tiab] OR "RSV"[tiab])	802,761
2	("Bronchiolitis"[MeSH] OR "Bronchiolit*"[tiab])	15,722
3	("Pneumonia"[MeSH] OR "Pneumon*"[tiab] OR "Bronchopneumon*"[tiab] OR "Pleuropneumon*"[tiab])	510,981
4	("Respiratory Tract Infections"[MeSH] OR "Lower Respiratory Infection*"[tiab] OR "Lower Respiratory Tract Infection*"[tiab] OR "LRTI"[tiab] OR "ALRI"[tiab])	629,618
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	802,761
6	("Palivizumab"[MeSH] OR "Palivizumab"[tiab] OR "Synagis"[tiab] OR "medi-493"[tiab] OR "medi493"[tiab])	1,316
7	("Pediatrics"[MeSH] OR "Child"[MeSH] OR "Infant"[MeSH] OR "Infant, Newborn"[MeSH] OR "Adolescent"[MeSH] OR "Teenager"[tiab] OR "Teen*"[tiab] OR "Adolescen*"[tiab] OR "Pediatric*"[tiab] OR "Paediatric*"[tiab] OR "Child*"[tiab] OR "Infant*"[tiab])	4,602,545
8	("Mortality"[MeSH] OR "Mortality"[tiab] OR "Death"[tiab] OR "Survival"[MeSH] OR "Survival"[tiab])	2,768,459
9	("Hospitalization"[MeSH] OR "Hospitalization"[tiab])	408,382
10	("Adverse Drug Reaction Reporting Systems" [MeSH] OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" [MeSH] OR "Safety" [Mesh] OR "Safe*" [tiab] OR "Side Effect*" [tiab] OR "Adverse Effect*" [tiab] OR "Complication*" [tiab] OR "Adverse Event*" [tiab])	2,794,866
11	("Quality of Life"[MeSH] OR "Quality of Life"[tiab] OR "QoL"[tiab] OR "HRQOL"[tiab] OR "Life Quality"[tiab])	448,967
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR	5,573,234
13	#5 AND #6 AND #7 AND #12	731
14	(((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]	284,667
15	("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trials"[All Fields] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[All Fields] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trials" [All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled	1,703,750

	trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trials"[All Fields] OR "randomised controlled trials"[All Fields])	
16	#14 OR #15	1,898,044
17	#13 AND #16	177

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Embase

Base de datos	Embase	
Plataforma	-	
Fecha de búsqueda	22 de octubre de 2023	
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos a 22 de octubre de 2023	
Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
1	('Respiratory Syncytial Virus Infections'/exp OR "Respiratory Syncytial Virus*":ab,ti OR "RSV":ab,ti)	30,320
2	('Bronchiolitis'/exp OR "Bronchiolit*":ab,ti)	30,232
3	('Pneumonia'/exp OR "Pneumon*":ab,ti OR "Bronchopneumon*":ab,ti OR "Pleuropneumon*":ab,ti)	569,919
4	('Respiratory Tract Infections'/exp OR "Lower Respiratory Infection*":ab,ti OR "Lower Respiratory Tract Infection*":ab,ti OR "LRTI":ab,ti OR "ALRI":ab,ti)	593,036
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1,002,539
6	('Palivizumab'/exp OR "Palivizumab":ab,ti OR "Synagis":ab,ti OR "medi-493":ab,ti OR "medi493":ab,ti)	3,576
7	('Pediatrics'/exp OR 'Child'/exp OR 'Infant'/exp OR 'Infant, Newborn'/exp OR 'Adolescent'/exp OR "Teenager":ab,ti OR "Teen*":ab,ti OR "Adolescen*":ab,ti OR "Pediatric*":ab,ti OR "Paediatric*":ab,ti OR "Child*":ab,ti OR "Infant*":ab,ti)	5,272,677
8	('Mortality'/exp OR "Mortality":ab,ti OR "Death":ab,ti OR 'Survival'/exp OR "Survival":ab,ti)	4,461,632
9	('Hospitalization'/exp OR "Hospitalization":ab,ti)	633,683
10	('Adverse Drug Reaction'/exp OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"/exp OR "Safety"/exp OR "Safe*":ab,ti OR "Side Effect*":ab,ti OR "Adverse Effect*":ab,ti OR "Complication*":ab,ti OR "Adverse Event*":ab,ti	4,422,009
11	('Quality of Life'/exp OR "Quality of Life":ab,ti OR "QoL":ab,ti OR "HRQOL":ab,ti OR "Life Quality":ab,ti)	801,212
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	8,694,573
13	#5 AND #6 AND #7 AND #12	1,373
14	('systematic review'/exp OR "systematic literature review":ab,ti OR "systematic scoping review":ab,ti OR "systematic narrative review":ab,ti OR "systematic qualitative review":ab,ti OR "systematic evidence review":ab,ti OR "systematic quantitative review":ab,ti OR "systematic meta-review":ab,ti OR "systematic critical review":ab,ti OR "systematic mixed studies review":ab,ti OR "systematic mapping review":ab,ti OR "systematic cochrane review":ab,ti OR "systematic search and review":ab,ti OR "systematic integrative review":ab,ti)	445,336
15	('clinical trial'/exp OR "clinical trial":ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR "randomized controlled trial":ab,ti OR "randomised controlled trial":ab,ti)	1,994,360
16	#14 OR #15	2,389,678
17	#13 AND #16	331

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en Scopus

Base de	Scopus	
datos Plataforma	_	
Fecha de	<u>-</u>	
búsqueda	22 de octubre de 2023	
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos a 22 de octubre de 2023	
N°	Estrategia de búsqueda	Resultado
1	(TITLE-ABS-KEY("Respiratory Syncytial Virus Infections") OR TITLE-ABS-KEY("Respiratory Syncytial Virus*") OR TITLE-ABS-KEY("RSV")) OR (TITLE-ABS-KEY("Bronchiolitis") OR TITLE-ABS-KEY("Bronchiolitis") OR TITLE-ABS-KEY("Bronchopneumon*") OR TITLE-ABS-KEY("Pneumonia") OR TITLE-ABS-KEY("Pneumonia") OR TITLE-ABS-KEY("Respiratory Tract Infections") OR TITLE-ABS-KEY("Lower Respiratory Infection*") OR TITLE-ABS-KEY("Lower Respiratory Tract Infections") OR TITLE-ABS-KEY("Lower Respiratory Tract Infections") OR TITLE-ABS-KEY("Lower Respiratory Tract Infection*") OR TITLE-ABS-KEY("Lart")) AND (TITLE-ABS-KEY("Palivizumab") OR TITLE-ABS-KEY("Synagis") OR TITLE-ABS-KEY("Palivizumab") OR TITLE-ABS-KEY("Synagis") OR TITLE-ABS-KEY("Medi-493") OR TITLE-ABS-KEY("Child") OR TITLE-ABS-KEY("Padiatrics") OR TITLE-ABS-KEY("Infant, Newborn") OR TITLE-ABS-KEY("Infant") OR TITLE-ABS-KEY("Teenager") OR TITLE-ABS-KEY("Teenager") OR TITLE-ABS-KEY("Teenager") OR TITLE-ABS-KEY("Teenager") OR TITLE-ABS-KEY("Mortality") OR TITLE-ABS-KEY("Bediatric*") OR TITLE-ABS-KEY("Mortality") OR TITLE-ABS-KEY("Hospitalization")) OR (TITLE-ABS-KEY("Mortality") OR TITLE-ABS-KEY("Hospitalization")) OR (TITLE-ABS-KEY("Bass-KEY("Bass-KEY("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions") OR TITLE-ABS-KEY("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions") OR TITLE-ABS-KEY("GodLite-ABS-KEY("GodLite-ABS-KEY("GodLite-ABS-KEY("GodLite-ABS-KEY("GodLite-ABS-KEY("GodLite-ABS-KEY("GodLite-ABS-KEY("GodLite-ABS-KEY("GodLite-ABS-KEY("GodLite-ABS-KEY("GodLite-ABS-KEY("GodLite-ABS-KEY("GodLite-ABS-KEY("GodLite-ABS-KEY("GodLite-ABS-KEY("GodLite-ABS-KEY("GodLite-ABS-KEY("Systematic iliterature review") OR TITLE-ABS-KEY("systematic iliterature review") OR TITLE-ABS-KEY("systematic evidence review") OR TITLE-ABS-KEY("systematic iliterature review") OR TITLE-ABS-KEY("systematic iliterature review") OR TITLE-ABS-KEY("systematic integrative review") OR TITLE-ABS-KEY("systematic integrative review") OR TITLE-ABS-KEY("systematic integrative review") OR TITLE-ABS-KEY("systematic integr	489

Tabla 4. Estrategia de búsqueda en Cochrane

Base de	Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) y Cochrane Database	of Systematic
datos	Reviews (CDSR)	
Plataforma	The Cochrane Library	
Fecha de búsqueda	22 de octubre de 2023	
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos a 22 de octubre de 2023	
N°	Estrategia de búsqueda	Resultado
1	MeSH descriptor: [Respiratory Syncytial Virus Infections] explode all trees	460
2	(respiratory syncytial virus* OR rsv):ti,ab,kw	1,447
3	MeSH descriptor: [Respiratory Syncytial Viruses] explode all trees	253
4	MeSH descriptor: [Respiratory Syncytial Virus, Human] explode all trees	110
5	MeSH descriptor: [Bronchiolitis] explode all trees	746
6	(bronchiolit*):ti,ab,kw	1,681
7	(pneumon* OR bronchopneumon* OR pleuropneumon*):ti,ab,kw	24,867
8	MeSH descriptor: [Respiratory Tract Infections] explode all trees	24,610
9	(lower respiratory infection*):ti,ab,kw	5,034
10	(lower respiratory tract infection* OR lrti OR alri):ti,ab,kw	3,766
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	46,648
12	MeSH descriptor: [Palivizumab] explode all trees	66
13	(palivizumab):ti,ab,kw	153
14	(synagis OR medi-493 OR medi493 OR "medi 493"):ti,ab,kw	38
15	#12 OR #13 OR #14	157
16	#11 AND #15	151
17	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	1,179
18	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	78,615
19	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	42,054
20	MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees	20,716
21	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	125,922
22	(teenager OR teen* OR adolescen* OR pediatric* OR paediatric* OR child* OR infant*):ti,ab,kw	338,666
23	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	338,694
24	MeSH descriptor: [Mortality] explode all trees	21,888
25	MeSH descriptor: [Survival] explode all trees	2,879
26	(death):ti,ab,kw	78,401
27	#24 OR #25 OR #26	95,237
28	MeSH descriptor: [Hospitalization] explode all trees	22,730
29	(hospitalization):ti,ab,kw	52,675
30	#28 OR #29	62,067
31	MeSH descriptor: [Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions] explode all trees	5,407
32	MeSH descriptor: [Adverse Drug Reaction Reporting Systems] explode all trees	157
33	(safe* OR side effect* OR adverse effect* OR complication* OR adverse event*):ti,ab,kw	735,373
34	#31 OR #32 OR #33	735,793
35	MeSH descriptor: [Quality of Life] explode all trees	44,212
36	(qol OR hrqol OR life quality):ti,ab,kw	162,921
37	#35 OR #36	163,082

38	#27 OR #30 OR #34 OR #37	878,200
39	#16 AND #23 AND #38	123

Tabla 5. Estrategias de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS	
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud	
Fecha de búsqueda	22 de octubre de 2023	
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos a 22 de octubre de 2023	
N^o	Estrategia de búsqueda	Resultado
1	("Respiratory Syncytial Virus Infections" OR "Infecciones por Virus Sincitial Respiratorio" OR "Infecções por Vírus Respiratório Sincicial" OR "RSV" OR "Bronchiolitis" OR "bronquiolitis" OR "Bronquiolite" OR "Pneumonia" OR "Pneumon*" OR "Bronchopneumonia" OR "Broncopneumonía" OR "Broncopneumonía" OR "Pleuropneumon*" OR "Respiratory Tract Infections" OR "Infecciones del Sistema Respiratorio" OR "Infecções Respiratórias" OR "Lower Respiratory Infection*" OR "Lower Respiratory Tract Infection*" OR "LRTI" OR "ALRI") AND ("Palivizumab" OR "Synagis" OR "medi-493" OR "medi-493") AND ("Pediatrics" OR "Pediatria" OR "Child" OR "Niño" OR "Criança" OR "Infant" OR "Infante, Newborn" OR "Recién nacido" OR "Recém-nascido" OR "Adolescent" OR "Adolescente" OR "Teenager" OR "Teen*" OR "Adolescent")	27

ANEXO 2 ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Repositorio	Termino de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
Word Health Organization	Respiratory syncytial virus Bronchiolitis Bronchopulmonary dysplasia Palivizumab	0	0	
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Respiratory syncytial virus Bronchiolitis Bronchopulmonary dysplasia Palivizumab	1	0	No brinda recomendaciones específicas respecto a la intervención de la PICO para la población de interés (29)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Respiratory syncytial virus Bronchiolitis Bronchopulmonary dysplasia Palivizumab	1	1	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Respiratory syncytial virus Bronchiolitis Bronchopulmonary dysplasia Palivizumab	0	0	
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud (Guiasalud.es), España	Virus sincitial respiratorio Virus sincicial respiratorio Bronquiolitis Displasia broncopulmonar Palivizumab	2	2	
Catálogo maestro de Guías de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México	Virus sincitial respiratorio Virus sincicial respiratorio Bronquiolitis Displasia broncopulmonar Palivizumab	2	0	No brinda recomendaciones específicas respecto a la intervención de la PICO para la población de interés (n=2) (30,31)
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas AUGE, Chile	Virus sincitial respiratorio	2	0	No brinda recomendaciones específicas respecto a la

	V.: · · · · · · · · · · · · · · · · ·	I		internal 17 1 1 DIGG
	Virus sincicial respiratorio Bronquiolitis Displasia broncopulmonar Palivizumab			intervención de la PICO para la población de interés (n=1) (32) Población muy específica, no considerada en la presente evaluación (n=1) (33)
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	Virus sincitial respiratorio Virus sincicial respiratorio Bronquiolitis Displasia broncopulmonar Palivizumab	2	0	No brinda recomendaciones específicas respecto a la intervención de la PICO para la población de interés (n=2) (34,35)
Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	Virus sincitial respiratorio Virus sincicial respiratorio Bronquiolitis Displasia broncopulmonar Palivizumab	3	0	No brinda recomendaciones específicas respecto a la intervención de la PICO para la población de interés (n=2) (36) Población muy específica, no considerada en la presente evaluación (n=1) (37)
Ministerio de Salud, Perú	Virus sincitial respiratorio Virus sincicial respiratorio Bronquiolitis Displasia broncopulmonar Palivizumab	1	0	No incluye sistema de gradación para la fuerza de recomendación y el nivel de evidencia (38)
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Virus sincitial respiratorio Virus sincicial respiratorio Bronquiolitis Displasia broncopulmonar Palivizumab	0	0	
Guidelines International Network (GIN)	Respiratory syncytial virus Bronchiolitis Bronchopulmonary dysplasia Palivizumab	4	0	Documento disponible únicamente en idioma alemán (n=1) (39) No incluye sistema de gradación para la fuerza de recomendación y el nivel de evidencia (n=1) (40) Documento duplicado (NICE, 2021; n=1) (29)

				No brinda recomendaciones específicas respecto a la intervención de la PICO para la población de interés (n=1)
Infectious Disease Society of America	Respiratory syncytial virus Bronchiolitis Bronchopulmonary dysplasia Palivizumab	0	0	
American Academy of Pediatrics	Respiratory syncytial virus Bronchiolitis Bronchopulmonary dysplasia Palivizumab	3	1	No incluyen sistema de gradación para la fuerza de recomendación y el nivel de evidencia (n=2). Además, una de ellas (41) corresponde a la versión actualizada de la otra (42)
Base Internacional de Guías GRADE (BIGG)	Respiratory syncytial virus Bronchiolitis Bronchopulmonary dysplasia Palivizumab	4	0	No brinda recomendaciones específicas respecto a la intervención de la PICO para la población de interés (n=2) (43,44) Documento duplicado (NICE, 2021 y MinSalud, 2014; n=2) (29,45)

ANEXO 3

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Repositorio	Termino de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Palivizumab Filter: Technology appraisal	0	0	
Scottish Medicines Consortium, Escocia	Palivizumab	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Palivizumab	2	0	Resumen general de otras evaluaciones rápidas (n=1) (46) Comparación diferente a la de interés de la PICO (n=1) (47)
Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG), Alemania	Palivizumab	0	0	
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Palivizumab	0	0	
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), España	Palivizumab	1	1	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Palivizumab	1	0	Ficha resumen (48) de una GPC incluida en la presente evaluación (37)
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	Palivizumab	1	1	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Palivizumab	1	0	Población muy específica, no considerada en la presente evaluación (49)
Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia (ETESA/SBE), Chile*	*	2	1	Versión 2017 (50) incluyó principalmente a población no considerada en la presente evaluación
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	Palivizumab	1	1	
National Institute for Health Care Research (NIHR), Reino Unido	Palivizumab	2	0	Documento duplicado (Wang, 2008; n=1) (24) Solo hace análisis de costo-efectividad (51)
Institute for Clinical and Economics Review, Estados Unidos	Palivizumab	0	0	

^{*}Los documentos fueron identificados a través de la búsqueda de citas/referencias y posteriormente buscados en Google, debido a que no se encontraban disponibles en el repositorio de documentos ETESA/SBE

ANEXO 4
MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Robinson et al, 2016 (52)	Documento incluyó población muy específica (niños con fibrosis quística). Si bien es una población también con alto riesgo de VSR, está fuera del alcance de la presente evaluación.
2	Robinson et al, 2009 (53)	Está disponible una versión actualizada de la revisión sistemática (52), la cual fue evaluada para determinar si cumplía con los criterios de elegibilidad, pero no fue incluida al no cumplir con estos criterios.
3	Robinson et al, 2010 (54)	Está disponible una versión actualizada de la revisión sistemática (52), la cual fue evaluada para determinar si cumplía con los criterios de elegibilidad, pero no fue incluida al no cumplir con estos criterios.
4	Robinson et al, 2012 (55)	Está disponible una versión actualizada de la revisión sistemática (52), la cual fue evaluada para determinar si cumplía con los criterios de elegibilidad, pero no fue incluida al no cumplir con estos criterios.
5	Robinson et al, 2013 (56)	Está disponible una versión actualizada de la revisión sistemática (52), la cual fue evaluada para determinar si cumplía con los criterios de elegibilidad, pero no fue incluida al no cumplir con estos criterios.
6	Robinson et al, 2014 (57)	Está disponible una versión actualizada de la revisión sistemática (52), la cual fue evaluada para determinar si cumplía con los criterios de elegibilidad, pero no fue incluida al no cumplir con estos criterios.
7	Kua et al, 2017 (58)	Documento incluyó población muy específica (niños con fibrosis quística). Si bien es una población también con alto riesgo de VSR, está fuera del alcance de la presente evaluación.
8	Garegnani et al, 2021 (59)	Documento incluyó estudios que analizaron pacientes con displasia broncopulmonar y sin ella, así como a aquellos con cardiopatía congénita. No se realizó un meta-análisis por subgrupo para la población objeto de esta evaluación. Además, se incluyeron en la evaluación aquellos ensayos clínicos (25–27) que cumplían con los criterios de la PICO de interés.
9	Lewis et al, 2022 (60)	Documento incluyó población muy específica (niños con hernia diafragmática congénita). Si bien es una población también con alto riesgo de VSR, está fuera del alcance de la presente evaluación.
10	Wegzyn et al, 2014 (61)	Documento incluyó estudios que analizaron pacientes con displasia broncopulmonar y sin ella, así como a aquellos con cardiopatía congénita. No se realizó un meta-análisis por subgrupo para la población objeto de esta evaluación. Además, se incluyeron en la evaluación aquellos ensayos clínicos (25–27) que cumplían con los criterios de la PICO de interés.
11	Checchia et al, 2011 (28)	Documento incluyó estudios que analizaron pacientes con displasia broncopulmonar y sin ella, así como a aquellos con cardiopatía congénita. No se realizó un meta-análisis por subgrupo para la población objeto de esta evaluación. Además, se incluyeron en la evaluación aquellos ensayos clínicos (25–27) que cumplían con los criterios de la PICO de interés.
12	Gonzales T et al, 2023 (62)	Documento incluyó estudios que analizaron pacientes con displasia broncopulmonar y sin ella, así como a aquellos con cardiopatía congénita. No se realizó un meta-análisis por subgrupo para la población objeto de esta evaluación. Además, se incluyeron en la evaluación aquellos ensayos clínicos (25–27) que cumplían con los criterios de la PICO de interés.

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
13	Andabaka et al, 2013 (63)	Documento incluyó estudios que analizaron pacientes con displasia broncopulmonar y sin ella, así como a aquellos con cardiopatía congénita. No se realizó un meta-análisis por subgrupo para la población objeto de esta evaluación. Además, se incluyeron en la evaluación aquellos ensayos clínicos (25–27) que cumplían con los criterios de la PICO de interés.
14	NICE, 2015 (29)	La guía se centra en el diagnóstico y en el manejo de bronquiolitis en niños. No incluye tópicos relacionados a la prevención ni brinda recomendaciones específicas respecto a la intervención de la PICO para la población de interés.
15	CENETEC, 2015 (30)	No brinda recomendaciones específicas respecto a la intervención de la PICO para la población de interés.
16	CENETEC, 2015 (31)	No brinda recomendaciones específicas respecto a la intervención de la PICO para la población de interés.
17	MINSAL, 2013 (32)	No brinda recomendaciones específicas respecto a la intervención de la PICO para la población de interés.
18	MINSAL, 2009 (33)	Documento incluyó población muy específica (niños con displasia broncopulmonar). Si bien es una población también con alto riesgo de VSR, está fuera del alcance de la presente evaluación.
19	MSP, 2016 (35)	No brinda recomendaciones específicas respecto a la intervención de la PICO para la población de interés.
20	MSP, 2017 (34)	No brinda recomendaciones específicas respecto a la intervención de la PICO para la población de interés.
21	MinSalud, 2013 (37)	Documento solo brinda recomendaciones para prematuros con displasia pulmonar. Esta última comorbilidad asociada, si bien también es una población con alto riesgo de VSR, está fuera del alcance de la presente evaluación.
22	MinSalud, 2013 (36)	No brinda recomendaciones específicas respecto a la intervención de la PICO para la población de interés.
23	MinSalud, 2014 (45)	No brinda recomendaciones específicas respecto a la intervención de la PICO para la población de interés.
24	MINSA, 2019 (38)	Documento no incluye sistema de gradación para la fuerza de recomendación y el nivel de evidencia.
25	AWMF, 2023 (39)	Documento disponible únicamente en idioma diferente al español e inglés (alemán).
26	NICE, 2019 (40)	No brinda recomendaciones específicas respecto a la intervención de la PICO para la población de interés.
27	PREDICT, 2023 (64)	No brinda recomendaciones específicas respecto a la intervención de la PICO para la población de interés.
28	AAP, 2023 (41)	Documento no incluye sistema de gradación para la fuerza de recomendación y el nivel de evidencia.
29	AAP, 2014 (42)	Está disponible una versión actualizada del documento (AAP, 2023) (41), la cual fue evaluada para determinar si cumplía con los criterios de elegibilidad, pero no fue incluida al no cumplir con estos criterios.
30	MINSAL, 2017 (43)	No brinda recomendaciones específicas respecto a la intervención de la PICO para la población de interés.
31	Duijts, 2019 (44)	No brinda recomendaciones específicas respecto a la intervención de la PICO para la población de interés.
32	CADTH, 2020 (46)	Documento es un resumen general de una evaluación rápida.
33	CADTH, 2019 (47)	El objetivo del documento fue determinar la efectividad clínica y la coste-efectividad de la profilaxis con palivizumab universal versus la profilaxis con palivizumab en alto riesgo, y la profilaxis con palivizumab estacional versus la profilaxis con palivizumab durante todo el año, en

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión			
		niños Inuit de hasta 4 años. Ambas comparaciones son diferentes a la de interés de la presente evaluación.			
34	IETS, 2013 (48)	Documento es una ficha resumen de una GPC (37), la cual fue evaluada para determinar si cumplía con los criterios de elegibilidad, pero no fue incluida al no cumplir con estos criterios.			
35	IETSI, 2021 (49)	Documento incluyó población muy específica (niños con displasia broncopulmonar y antecedente de prematuridad). Si bien es una población también con alto riesgo de VSR, está fuera del alcance de la presente evaluación.			
36	Wang, 2011 (51)	Documento solo realiza análisis de costo-efectividad. Existe una versión previa (24) que sí evalúa efectividad clínica del palivizumab, incluida en la presente evaluación.			
37	MINSAL, 2017 (50)	Documento incluyó población muy específica (niños con displasia broncopulmonar o cardiopatía congénita). Si bien es una población también con alto riesgo de VSR, está fuera del alcance de la presente evaluación. Además, la 2da edición (versión 2018) (21), que fue incluida en la presente evaluación, sí consideró a la población de la PICO			

ANEXO 5
RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DE LAS GPC IDENTIFICADAS, MEDIANTE AGREE-II

Dominio	Ítems	AAP, 2014	MSPS, 2010	Gonzáles, 2009	SIGN, 2006
Dominio 1.	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	7	6	7
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	7	7	7
Alcance y Objetivo	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	7	7	7	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	95.2	100.0	95.2	100.0
	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	6	7	7	7
Dominio 2.	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	5	5	5	7
Participación de los implicados	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	7	7	3	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	85.7	90.5	71.4	100.0
	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7	6	7	6
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	4	6	6	7
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	5	5	7	2
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	7	7	7	7
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	7	7	7	7
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	7	7	7	7
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	7	7	1	7
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	2	6	1	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	82.1	91.1	76.8	87.5
	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	7	7	7	7
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	7	7	7	7
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	7	7	7	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
Dominio 5.	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	1	5	2	3
Aplicabilidad	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	1	6	3	6

	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	5	3	7	6
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoria	4	5	4	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	39.3	67.9	57.1	78.6
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	7	7	7	7
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	7	7	7	2
	Puntaje promedio del dominio (%)	100.0	100.0	100.0	64.3
Valoración global de la GPC		5.6522	6.3043	5.6087	6.2174
Promedio global (%)		83.7	91.6	83.4	88.4

ANEXO 6

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS IDENTIFICADOS, POR CADA DESENLACE, MEDIANTE ROB-2

