

**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD  
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD**

**Serie Revisiones Rápidas N° 09-2024**

**Eficacia y seguridad de palivizumab en lactantes prematuros nacidos a las 35 semanas de edad gestacional o menos o nacidos con un peso de 2500 gramos o menos, con y sin comorbilidades, y cuyas madres no fueron inmunizadas contra el Virus Sincitial Respiratorio previamente.**

**Diciembre, 2024**



Dr. Víctor Suárez Moreno  
Presidente ejecutivo  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

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

Lic. Karen Huamán Sánchez  
Subdirectora II  
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud  
Instituto Nacional de Salud  
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) - Chorrillos  
Lima 09, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Este informe de revisión rápida fue generado en respuesta a un requerimiento de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud (DGIESP) del Ministerio de Salud (MINSA).

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) es el órgano de línea, técnico normativo y de prestación de servicios, responsable de revisar y evaluar tecnologías en salud, y realizar evaluaciones y reportes de políticas de salud para la toma de decisiones con el fin de asegurar una adecuada y plena prestación de los servicios de prevención y atención de salud, a través del acceso y uso racional de tecnologías en salud basadas en evidencias de eficacia, seguridad y costo efectividad, en el marco de las competencias en tecnologías en salud y los ámbitos de salud pública asignados al INS, para que sea utilizadas por todo el Sistema Nacional de Salud.*

## Equipo metodológico

Angie Zonaly Vásquez Chavesta<sup>1</sup>  
Franko García Solorzano<sup>1</sup>

## Revisores

Sergio André Goicochea Lugo<sup>1</sup>  
Karen Huamán Sánchez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud (INS).

## Expertos clínicos participantes

Dr. Rafael Paucar Zegarra  
Pediatra, jefe del Departamento de Neonatología  
Dra. Carmen Rosa Dávila Aliaga  
Pediatra neonatóloga  
Instituto Nacional Materno Perinatal

Dr. Julio César Sánchez Tonohuye  
Neonatólogo, jefe del Servicio de Neonatología  
Hospital Santa Rosa

Dra. Sonia Hermoza Del Pozo  
Neonatóloga, jefa del Servicio de Neonatología  
Dra. Luz Hortencia Parra Galván  
Neonatóloga, jefa de la Oficina de apoyo a la docencia e investigación  
Hospital María Auxiliadora

Dra. Lilian Díaz Regalado  
Neonatóloga, jefa de la Unidad de Gestión de la Calidad  
Hospital San José del Callao

## Repositorio general de documentos técnicos CETS:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/>



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

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 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 solo puede realizarse y con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

## Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). **Eficacia y seguridad de palivizumab en lactantes prematuros nacidos a las 35 semanas de edad gestacional o menos o nacidos con un peso de 2500 g o menos, con o sin comorbilidades, y cuyas madres no fueron inmunizadas contra el Virus Sincitial Respiratorio previamente**, Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2024. Serie Revisiones rápidas N° 09-2024.

## TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVES.....	7
RESUMEN EJECUTIVO .....	10
I. INTRODUCCIÓN.....	19
II. OBJETIVO .....	20
III. METODOLOGÍA .....	21
IV. RESULTADOS .....	28
IV.1. Características de los estudios incluidos.....	28
IV.2. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos.....	33
IV.3. Certeza de la evidencia .....	33
V. PRINCIPALES HALLAZGOS.....	35
V.1. ENFOQUE DE CLASIFICACIÓN EN BASE A LA SEMANA GESTACIONAL DEL LACTANTE PREMATURO.....	35
V.1.1. Principales resultados para la PICO 1: Lactantes prematuros de 35 semanas o menos sin comorbilidades.....	35
V.1.2. Principales resultados para la PICO 2: Lactantes prematuros de 35 semanas o menos con comorbilidades.....	41
V.2. ENFOQUE DE CLASIFICACIÓN EN BASE AL PESO DEL LACTANTE PREMATURO. ....	45
V.2.1. Principales resultados para la PICO 3: Lactantes prematuros con peso de 2500 gramos o menos sin comorbilidades .....	45
V.2.2. Principales resultados para la PICO 4: Lactantes prematuros con peso de 2500 gramos o menos con comorbilidades .....	46
V.3. COMPARACIÓN DE RESULTADOS ENTRE LOS DOS ENFOQUES DE CLASIFICACIÓN (EN BASE A LA SEMANA GESTACIONAL VERSUS EN BASE AL PESO DEL LACTANTE PREMATURO). ....	46
VI. CONCLUSIONES .....	47
VII. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES .....	49
VIII. DECLARACIÓN DE INTERÉS .....	49
IX. FINANCIAMIENTO .....	49
X. REFERENCIAS.....	49
XI. ANEXOS .....	52
Anexo 01. Estrategias de búsqueda en bases de datos.....	52
Anexo 02. Flujograma de selección de estudios. ....	55
Anexo 03. Motivos de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo.....	56

Anexo 04. Evaluación de la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas mediante la herramienta AMSTAR-II.....57

Anexo 05. Evaluación de la calidad metodológica de los ensayos clínicos mediante la herramienta RoB 1.0 .....58

Anexo 06. Metaanálisis por cada desenlace en el grupo de lactantes prematuros clasificados bajo el enfoque de semana de edad gestacional, sin comorbilidades.....59

Anexo 07. Tablas de resumen de evidencia. ....63

## MENSAJES CLAVES

- Esta revisión rápida (RR) se realizó a solicitud de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) del Ministerio de Salud (MINSA), mediante oficio N° D002897-2024-DGIESP-MINSA, la cual servirá de insumo para la toma de decisiones en salud pública.
- Se revisó la mejor evidencia disponible para cuatro preguntas PICO bajo la siguiente estructura: **P:** lactantes prematuros con y sin comorbilidades, cuyas madres no fueron inmunizadas contra el Virus Sincitial Respiratorio (VSR) previamente, **I:** Palivizumab, **C:** Placebo o atención estándar; **O:** Eficacia (mortalidad, hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al virus respiratorio sincitial, Infección del tracto respiratorio inferior asociada al virus respiratorio sincitial con asistencia médica, y sibilancias recurrentes) y Seguridad (eventos adversos serios y eventos adversos grado III y IV). **Esto según dos enfoques de clasificación de la población: en base a la semana de edad gestacional (nacido con 35 semanas de edad gestacional [SEG] o menos) y en base al peso del lactante (nacido con 2500 gramos o menos)** y considerando los siguientes subgrupos: lactantes nacidos a  $> 32$  a  $\leq 35$ ,  $> 29$  a  $\leq 32$ , y  $\leq 29$  SEG para el primer enfoque de clasificación; y lactantes nacidos con  $> 1500$  a  $\leq 2500$ ,  $> 1000$  a  $\leq 1500$ , y  $\leq 1000$  gramos para el segundo enfoque de clasificación.
- Se encontraron dos revisiones sistemáticas, a partir de las cuales se seleccionaron en tres ECA en total para conformar el cuerpo de evidencia para la presente revisión. Los ECA tuvieron en general, riesgo de sesgo bajo.
- El cuerpo de evidencia correspondió al **enfoque de clasificación en base a la semana de edad gestacional de los lactantes prematuros y para el grupo de lactantes sin comorbilidades, principalmente**. Ninguno de los ECA explicitó el objetivo de evaluar los resultados de palivizumab en los subgrupos de interés para la presente revisión. Por lo que, se realizaron extrapolaciones de evidencia como información indirecta para el enfoque en base al peso, la cual se debe interpretar con precaución.
- **En lactantes prematuros de 35 semanas de edad gestacional (SEG) o menos, sin comorbilidades**, si brindamos palivizumab a 1000 lactantes, reduciríamos el riesgo de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR; y el riesgo de infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR que requiere

asistencia médica. Entonces, probablemente el efecto en la reducción del riesgo de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR se mantenga a dos años de seguimiento, y probablemente reduzcamos el riesgo de sibilancias recurrentes. En contraste, podría ser que palivizumab no tenga efecto en la mortalidad ni en el riesgo de padecer eventos adversos serios sistémicos y locales. La certeza de evidencia de los resultados varió de “baja” a “alta”. Cabe resaltar que no se encontró ningún estudio que reporte información para determinar el efecto en los eventos adversos de grado III y IV.

- Los efectos en los subgrupos de **lactantes prematuros nacidos con > 32 a ≤ 35 SEG y aquellos con > 29 a ≤ 32 SEG sin comorbilidades**, fueron similares entre sí y con lo reportado para el grupo de lactantes con 35 SEG o menos. Se desconocen los efectos de palivizumab en el subgrupo de lactantes con ≤ 29 SEG ya que ningún estudio reportó evidencia para ningún desenlace en este subgrupo. La certeza de evidencia para estos resultados varió de “muy baja” a “moderada”.
- En **lactantes prematuros de 35 semanas de edad gestacional (SEG) o menos, con comorbilidades (displasia broncopulmonar y/o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa)**, si brindamos palivizumab a 1000 lactantes, probablemente reduciríamos el riesgo de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR y podría ser que palivizumab no tenga efecto en la mortalidad. En contraste, podría ser que brindar esta tecnología sanitaria no afecte el riesgo de padecer eventos adversos serios sistémicos y locales. La certeza de la evidencia de estos resultados varió de “baja” a “moderada”. Cabe decir que no se encontró ningún estudio que reporte información para determinar el efecto en las sibilancias recurrentes ni en el riesgo de eventos adversos de grado III y IV.
- Los efectos en los subgrupos de **lactantes prematuros nacidos con > 29 a ≤ 32 SEG con comorbilidades** fueron similares a lo reportado para el grupo de lactantes con 35 SEG o menos, con comorbilidades. Se desconocen los efectos de palivizumab en el subgrupo de lactantes con > 32 a ≤ 35 SEG y con ≤ 29 SEG ya que ningún estudio reportó evidencia para ningún desenlace en este subgrupo. La certeza de la evidencia de estos resultados varió de “muy baja” a “moderada”.
- Los efectos de palivizumab bajo el **enfoque de clasificación en base al peso** son similares a lo reportado en el enfoque de clasificación en base a la semana de edad gestacional, con menor certeza de evidencia por su naturaleza indirecta. Los resultados en este enfoque coinciden con los clasificados por edad gestacional. Sin

embargo, cabe resaltar que no se realizó un análisis estadístico formal para comparar los efectos entre ambos enfoques.

- La decisión de brindar tecnologías sanitarias como palivizumab para la prevención de la infección por VSR en lactantes prematuros debe contemplar no solo la evidencia sobre la eficacia, seguridad, y la certeza de la evidencia de dichos resultados, lo cual es objetivo de la presente revisión rápida. Sino también debe contemplar si existen otras alternativas más eficaces y seguras, el uso de recursos económicos, logísticos, y humanos, la factibilidad de implementación, uso y adherencia a palivizumab, o a otras alternativas, los cuales pueden ser abordados en otros tipos de evaluaciones.

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

El virus sincitial respiratorio (VSR) es la principal causa de infecciones de las vías respiratorias inferiores (IVRI) en lactantes y niños, constituyendo la principal etiología de bronquiolitis y neumonía en esta población. Afecta con mayor frecuencia a lactantes prematuros en quienes la frecuencia de hospitalización es de 4.6 casos por cada 1000 niños menores de 24 meses de edad y puede llegar a ser mortal. En este sentido, la infección por VSR es la segunda causa de mortalidad en niños menores de un año y se estima que produce aproximadamente 13,300 fallecimientos hospitalarios anuales

En base a las consecuencias severas que puede producir la infección por VSR, se han propuesto estrategias preventivas contra el VSR, como la inmunización pasiva a través de la vacunación de la gestante o el uso directo de anticuerpos monoclonales en el recién nacido. Uno de los anticuerpos monoclonales es el palivizumab, el cual actúa inhibiendo la fusión entre el virus y las células del huésped. En Perú, el palivizumab cuenta con registro sanitario por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) y está indicado para prevenir enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización, causadas por el VSR en niños con alto riesgo, entre los cuales se describen a los recién nacidos de 35 semanas o menos de edad gestacional o niños menores de 2 años de edad que hayan requerido tratamiento para la displasia broncopulmonar y/o con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa.

En base a lo anterior, la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) del Ministerio de Salud (MINSA), mediante oficio N° D002897-2024-DGIESP-MINSA, solicitó realizar una revisión rápida sobre la eficacia y seguridad del uso de palivizumab contra el VSR, la cual servirá de insumo para la toma de decisiones en salud pública.

### OBJETIVO

Sintetizar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de palivizumab, en comparación con placebo o la atención estándar, para la prevención de la infección por virus sincitial respiratorio en la población pediátrica.

### METODOLOGÍA

### **Pregunta clínica y graduación de desenlaces**

A partir de la solicitud de la DGIESP, se convocó a un grupo de expertos clínicos compuestos por especialistas en pediatría y neonatología de los principales establecimientos de salud nacionales que abordan el manejo de este grupo de pacientes. Producto de ello, se consideró relevante en nuestro contexto analizar los efectos según dos enfoques de clasificación de la población pediátrica: en base a la semana de edad gestacional y en base al peso. Además, junto con el grupo de expertos se estableció la población y subgrupos de interés.

En base a ello, se validaron dos preguntas en formato PICO (**P**: población, **I**: intervención, **C**: comparador, **O**: *outcomes* o desenlaces) para cada uno de los enfoques de clasificación. Los componentes de la intervención (palivizumab), comparador (placebo o atención estándar) y desenlaces (Eficacia: mortalidad, hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al virus respiratorio sincitial, Infección del tracto respiratorio inferior asociada al virus respiratorio sincitial con asistencia médica, sibilancias recurrentes. Seguridad: eventos adversos serios y eventos adversos grado III y IV) fueron los mismos para todas las preguntas. Las preguntas variaron en cuanto a la población y subgrupos de interés de la siguiente manera:

#### ***Para el enfoque de clasificación en base a la semana de edad gestacional (SEG)***

- ***Población de la PICO 1.*** Lactantes prematuros nacidos con 35 SEG o menos, sin comorbilidades, cuyas madres no fueron inmunizadas contra el Virus Sincitial Respiratorio (VSR) previamente.
- ***Población de la PICO 2.*** Lactantes prematuros nacidos con 35 SEG o menos, con comorbilidades (displasia broncopulmonar y/o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa), cuyas madres no fueron inmunizadas contra el VSR previamente.
- Para ambas preguntas, los subgrupos de interés fueron tres: 1) Lactantes prematuros nacidos > 32 a ≤ 35 SEG, 2) lactantes prematuros nacidos > 29 a ≤ 32 SEG, y 3) lactantes prematuros nacidos ≤ 29 SEG.

#### ***Para el enfoque de clasificación en base al peso***

- **Población de la PICO 3.** Lactantes prematuros nacidos con peso de 2500 gramos (g) o menos, sin comorbilidades, cuyas madres no fueron inmunizadas contra el VSR previamente.
- **Población de la PICO 4.** Lactantes prematuros nacidos con peso de 2500 gramos (g) o menos, con comorbilidades (displasia broncopulmonar y/o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa), cuyas madres no fueron inmunizadas contra el VSR previamente.
- Para ambas preguntas, los subgrupos de interés fueron tres: 1) Lactantes prematuros nacidos  $> 1500$  a  $\leq 2500$  g, 2) lactantes prematuros nacidos  $> 1000$  a  $\leq 1500$  g, y 3) lactantes prematuros nacidos  $\leq 1000$  g.

Respecto a la graduación de desenlaces, se consideraron críticos para la toma de decisiones la mortalidad y la hospitalización por infección de las vías respiratorias inferiores asociada al VSR. Los desenlaces restantes fueron considerados importantes.

### **Búsqueda sistemática**

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed), Embase, y *The Cochrane Library* desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 23 de octubre del 2024. Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en inglés o español que evaluaran la intervención y comparador de interés en lactantes prematuros nacidos a las  $\leq 35$  semanas de edad gestacional o con peso  $\leq 2500$ g, con o sin comorbilidades, así como que reportaran información para al menos uno de los desenlaces priorizados en alguna de las preguntas PICO.

### **Selección y extracción**

El proceso de selección de estudios y el proceso de extracción de datos de los estudios incluidos fue realizado por dos evaluadores, y de forma independiente.

### **Evaluación de la calidad y riesgo de sesgos**

La calidad de las revisiones sistemáticas se evaluó utilizando la herramienta *MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews-2* (AMSTAR-2) y el riesgo de sesgo de los ECA seleccionados como cuerpo de evidencia se evaluó utilizando la herramienta *Risk of Bias 1.0* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane.

### **Síntesis de evidencia y certeza de evidencia**

Cuando fue posible, se utilizó el programa RevMan de la colaboración Cochrane para realizar un metaanálisis con modelo de efectos aleatorios. Se calcularon y reportaron medidas de efecto para desenlaces categóricos dicotómicos o numéricos, según corresponda. Además, se calcularon y reportaron los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) junto a las medidas de efecto.

La certeza de la evidencia para cada se determinó mediante la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE), la cual pudo ser “muy baja”, “baja”, “moderada”, o “alta”. Se utilizaron tablas de resumen de evidencia (SoF) para presentar los resultados para cada desenlace y se reportaron mediante enunciados estandarizados por la metodología GRADE.

## **RESULTADOS**

Se encontraron dos RS calificadas con calidad alta y críticamente baja, de las cuales se seleccionaron en total tres ECA para conformar el cuerpo de evidencia para la presente revisión rápida, los cuales en general presentaron bajo riesgo de sesgo.

El cuerpo de evidencia correspondió al enfoque de clasificación en base a la semana de edad gestacional de los lactantes prematuros y para el grupo de lactantes sin comorbilidades. Ninguno de los ECA explicitó el objetivo de evaluar los resultados de palivizumab en los subgrupos de interés para la presente revisión. Sin embargo, a partir de los resultados para el enfoque de clasificación en base a la semana gestacional se realizaron extrapolaciones de evidencia como información indirecta para el enfoque en base al peso. Cabe resaltar, que deben interpretarse con cautela los resultados para este último enfoque dado lo indirecto de la evidencia.

***PICO 1: Lactantes prematuros de 35 semanas o menos sin comorbilidades.***

Respecto a la eficacia, si brindamos palivizumab a 1000 lactantes prematuros de 35 semanas de edad gestacional (SEG) o menos, sin comorbilidades, cuyas madres no fueron inmunizadas contra el VSR previamente en lugar de brindar placebo o el tratamiento estándar, con certeza de evidencia alta evitaremos 63 y 71 casos de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR a 150 días (IC 95%: - 73 a - 42) y un año de seguimiento (IC 95%: - 41 a - 244), respectivamente. Además, evitaremos 78 y 332 casos de infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR que requiere asistencia médica a uno (IC 95%: - 99 a - 39) y dos años de seguimiento (IC 95%: - 420 a - 146), respectivamente. En suma, con certeza de evidencia moderada probablemente evitaremos 235 casos de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR a dos años de seguimiento (IC 95%: - 99 a - 39) así como 96 casos de sibilancias recurrentes a un año de seguimiento (IC 95%: - 138 a - 31); y con certeza de evidencia baja, podría ser que palivizumab no tenga efecto en la mortalidad a 150 días de seguimiento. En contraste, respecto a la seguridad, con certeza de evidencia baja el uso de palivizumab podría no tener efecto en el riesgo de padecer eventos adversos serios sistémicos y locales a 150 días de seguimiento. Cabe mencionar que no se encontró ningún estudio que reporte información para determinar el efecto de palivizumab sobre los eventos adversos de grado III y IV.

Los efectos en los subgrupos de lactantes prematuros nacidos con  $> 32$  a  $\leq 35$  SEG y aquellos con  $> 29$  a  $\leq 32$  SEG sin comorbilidades, fueron similares entre sí y con lo reportado para el grupo de lactantes con 35 SEG o menos. Se desconocen los efectos de palivizumab en el subgrupo de lactantes con  $\leq 29$  SEG ya que ningún estudio reportó evidencia para ningún desenlace en este subgrupo.

**PICO 2: Lactantes prematuros de 35 semanas o menos con comorbilidades**

Respecto a la eficacia, si brindamos palivizumab a 1000 lactantes prematuros de 35 semanas de edad gestacional (SEG) o menos, con comorbilidades (displasia broncopulmonar y/o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa), cuyas madres no fueron inmunizadas contra el VSR previamente en lugar de brindar placebo o el tratamiento estándar, con certeza de evidencia moderada probablemente evitaremos 49 casos de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR a 150 días de seguimiento (IC 95%: - 77 a - 6). En adición, con certeza de evidencia baja podría ser que la tecnología sanitaria en evaluación no tenga efecto en la mortalidad. En contraste, respecto a la seguridad, con certeza de evidencia baja podría ser que brindar palivizumab no tenga efecto en el riesgo de eventos adversos serios sistémicos y locales. Cabe mencionar que, no se encontró ningún estudio que reporte información para determinar el efecto de palivizumab en las sibilancias recurrentes ni en el riesgo de eventos adversos de grado III y IV.

Los efectos en los subgrupos de lactantes prematuros nacidos con  $> 29$  a  $\leq 32$  SEG con comorbilidades fueron similares a lo reportado para el grupo de lactantes con 35 SEG o menos, con comorbilidades. Se desconocen los efectos de palivizumab en el subgrupo de lactantes con  $> 32$  a  $\leq 35$  SEG y con  $\leq 29$  SEG ya que ningún estudio reportó evidencia para ningún desenlace en este subgrupo.

**PICO 3 y 4: Lactantes prematuros con peso de 2500 gramos o menos, sin y con comorbilidades, respectivamente.**

Los efectos de palivizumab bajo esta forma de clasificación serían similares a lo reportado en las PICO 1 y 2, teniendo en cuenta que la certeza de la evidencia es menor debido a lo indirecto de la evidencia, principalmente. Los resultados en los subgrupos según esta forma de clasificación también serían similares a los reportados para la clasificación en base a semanas de edad gestacional. Esto es biológicamente plausible, ya que la semana gestacional se condice con los valores de peso de interés para la presente revisión rápida. Sin embargo, cabe resaltar que no se realizó un análisis estadístico formal para comparar los efectos entre ambos enfoques.

**CONCLUSIONES**

- Se revisó la mejor evidencia disponible para cuatro preguntas PICO bajo la siguiente estructura: **P**: lactantes prematuros con y sin comorbilidades, cuyas madres no fueron inmunizadas contra el Virus Sincitial Respiratorio (VSR) previamente, **I**: Palivizumab, **C**: Placebo o atención estándar; **O**: Eficacia (mortalidad, hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al virus respiratorio sincitial, Infección del tracto respiratorio inferior asociada al virus respiratorio sincitial con asistencia médica, y sibilancias recurrentes) y Seguridad (eventos adversos serios y eventos adversos grado III y IV). Esto según dos enfoques de clasificación de la población: en base a la semana de edad gestacional (nacido con 35 semanas de edad gestacional [SEG] o menos) y en base al peso del lactante (nacido con 2500 gramos o menos) y considerando los siguientes subgrupos: lactantes nacidos a  $> 32$  a  $\leq 35$ ,  $> 29$  a  $\leq 32$ , y  $\leq 29$  SEG para el primer enfoque de clasificación; y lactantes nacidos con  $> 1500$  a  $\leq 2500$ ,  $> 1000$  a  $\leq 1500$ , y  $\leq 1000$  gramos para el segundo enfoque de clasificación.
- Se encontraron dos revisiones sistemáticas, a partir de las cuales se seleccionaron en tres ECA en total para conformar el cuerpo de evidencia para la presente revisión. Los ECA tuvieron en general, riesgo de sesgo bajo.
- El cuerpo de evidencia correspondió al enfoque de clasificación en base a la semana de edad gestacional de los lactantes prematuros y para el grupo de lactantes sin comorbilidades, principalmente. Ninguno de los ECA explicitó el objetivo de evaluar los resultados de palivizumab en los subgrupos de interés para la presente revisión. Se realizaron extrapolaciones de evidencia como información indirecta para el enfoque en base al peso, la cual se debe interpretar con precaución.
- En lactantes prematuros de 35 semanas de edad gestacional (SEG) o menos, sin comorbilidades, si brindamos palivizumab a 1000 lactantes, reduciríamos el riesgo de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR; y el riesgo de infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR que requiere asistencia médica. En suma, probablemente el efecto en la reducción del riesgo de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR se mantenga a dos años de seguimiento, y probablemente reduzcamos el riesgo de sibilancias recurrentes. En contraste, podría ser que palivizumab no tenga efecto en la mortalidad ni en el riesgo de padecer eventos adversos serios sistémicos y locales. No se encontró ningún estudio que reporte información para determinar el efecto en los eventos adversos de grado III y IV.

- Los efectos en los subgrupos de lactantes prematuros nacidos con  $> 32$  a  $\leq 35$  SEG y aquellos con  $> 29$  a  $\leq 32$  SEG sin comorbilidades, fueron similares entre sí y con lo reportado para el grupo de lactantes con 35 SEG o menos. Se desconocen los efectos de palivizumab en el subgrupo de lactantes con  $\leq 29$  SEG ya que ningún estudio reportó evidencia para ningún desenlace en este subgrupo.
- En lactantes prematuros de 35 semanas de edad gestacional (SEG) o menos, con comorbilidades (displasia broncopulmonar y/o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa), si brindamos palivizumab a 1000 lactantes, probablemente reduciríamos el riesgo de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR y podría ser que palivizumab no tenga efecto en la mortalidad. En contraste, podría ser que brindar esta tecnología sanitaria no afecte el riesgo de padecer eventos adversos serios sistémicos y locales. No se encontró ningún estudio que reporte información para determinar el efecto en las sibilancias recurrentes ni en el riesgo de eventos adversos de grado III y IV.
- Los efectos en los subgrupos de lactantes prematuros nacidos con  $> 29$  a  $\leq 32$  SEG con comorbilidades fueron similares a lo reportado para el grupo de lactantes con 35 SEG o menos, con comorbilidades. Se desconocen los efectos de palivizumab en el subgrupo de lactantes con  $> 32$  a  $\leq 35$  SEG y con  $\leq 29$  SEG ya que ningún estudio reportó evidencia para ningún desenlace en este subgrupo.
- Los efectos de palivizumab bajo el enfoque de clasificación en base al peso son similares a los reportados en preguntas bajo el enfoque de clasificación en base a la semana de edad gestacional, con menor certeza de evidencia por su naturaleza indirecta. Los resultado en este enfoque coinciden con los clasificados por edad gestacional, Sin embargo, cabe resaltar que no se realizó un análisis estadístico formal para comparar los efectos entre ambos enfoques.
- La decisión de brindar tecnologías sanitarias como palivizumab para la prevención de la infección por VSR en lactantes prematuros debe contemplar no solo la evidencia sobre la eficacia, seguridad, y la certeza de la evidencia de dichos resultados, lo cual es objetivo de la presente revisión rápida. Sino también debe contemplar si existen otras alternativas más eficaces y seguras, el uso de recursos económicos, logísticos, y humanos, la factibilidad de implementación, uso y adherencia a palivizumab o a otras alternativas, entre otros criterios, los cuales pueden ser abordados en otros tipos de evaluaciones.

**PALABRAS CLAVES (DeCS):** Virus Sincitial Respiratorio Humano; Infecciones por Virus Sincitial Respiratorio; Palivizumab; Recién Nacido Prematuro.

## I. INTRODUCCIÓN

El virus sincitial respiratorio (VSR) es la principal causa de infecciones de las vías respiratorias inferiores (IVRI) en lactantes y niños, constituyendo la principal etiología de bronquiolitis y neumonía en esta población (1).

La severidad de la infección por VSR se refleja en la carga de enfermedad que puede generar. Se estima que el VSR provoca 1.4 millones de hospitalizaciones a nivel mundial (2), afectando con mayor frecuencia a lactantes prematuros (nacidos antes de las 37 semanas de gestación), quienes presentan una frecuencia de hospitalización de 4.6 casos por cada 1000 niños menores de 24 meses de edad (3). En adición, la infección por VSR es la segunda causa de mortalidad en niños menores de un año y se estima que produce aproximadamente 13,300 fallecimientos hospitalarios anuales (2).

En Latinoamérica, la incidencia de IVRI por VSR es de 14.7 casos por cada 100 lactantes sintomáticos de 0 a 24 meses de edad, en los que el 0.6% de casos son fatales (4). En el Perú, desde la semana epidemiológica (SE) 16 del 2024 se observó un incremento de casos, lo cual coincide con el inicio de la temporada de bajas temperaturas. Hasta la SE 35 del 2024, se han notificado 1412 casos de VSR en el país, siendo Lima la región con la mayor proporción de casos (65%) y los niños menores de un año el grupo etario más frecuentemente afectado (5).

El VSR presenta un amplio espectro de manifestación clínica, que comprende desde infecciones leves del tracto respiratorio superior hasta formas graves como bronquiolitis y neumonía (1, 6). En la mayoría de los casos, los niños sanos que desarrollan bronquiolitis aguda por VSR muestran una evolución favorable, con resolución espontánea en un periodo de 3 a 4 días, sin requerir hospitalización. Sin embargo, entre el 1 % y el 3 % de los lactantes más vulnerables, particularmente aquellos menores de dos meses de edad o con comorbilidades como cardiopatías congénitas o con enfermedad pulmonar crónica, presentan complicaciones pulmonares que requieren hospitalizaciones prolongadas, ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI), y manejo especializado de las complicaciones respiratorias (1). Por ello, la implementación de estrategias efectivas de prevención de la infección por el VSR constituye una prioridad (7, 8).

En base a lo anterior, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propone estrategias preventivas contra el VSR, como la inmunización pasiva a través de la vacunación de la gestante o el uso directo de anticuerpos monoclonales en el recién nacido (7, 8). Uno de los anticuerpos monoclonales, palivizumab, es un anticuerpo monoclonal

humanizado producido mediante tecnología de ADN recombinante. Este fármaco está dirigido contra un epítipo conservado, el sitio II de la proteína F del VSR, con lo que neutraliza e inhibe la fusión con las células del recién nacido (9). Fue autorizado para su uso por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) en junio de 1998, a partir de los resultados del ensayo IMPact-RSV (10).

En Perú, el palivizumab cuenta con registro sanitario por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) y está indicado para prevenir enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización, causadas por el VSR 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 y niños menores de 2 años de edad y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (11).

Si bien la indicación de palivizumab según la ficha técnica aprobada por la DIGEMID se basa en la edad gestacional del recién nacido, se consideró relevante en nuestro contexto y con miras a facilitar su implementación, analizar los efectos de este medicamento utilizando, adicionalmente, un enfoque basado en el peso del recién nacido ya que podría haber diferencias en los métodos de determinación de la semana gestacional de nacimiento entre algunos establecimientos de salud. Para ello, se consideró de interés tener en cuenta el peso aproximado para un recién nacido de 35 semanas o menos.

Por lo anteriormente expuesto, la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) del Ministerio de Salud (MINSA), mediante oficio N° D002897-2024-DGIESP-MINSA, solicitó al Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) realizar la evaluación de palivizumab con la finalidad de determinar su eficacia y seguridad para la prevención del VSR en lactantes prematuros, con y sin comorbilidades, cuyas madres no han sido inmunizadas contra el VSR previamente en base a dos enfoques: según la edad gestacional y según el peso del recién nacido.

## II. OBJETIVO

Sintetizar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de palivizumab en comparación a placebo, en lactantes prematuros nacidos a las 35 semanas de edad gestacional (SEG) o menos, o nacidos con un peso de 2500 gramos (g) o menos, con y sin comorbilidades, y cuyas madres no fueron inmunizadas contra el VSR previamente.

### III. METODOLOGÍA

#### 1. Pregunta PICO validada

A partir de la solicitud de la DGIESP, se realizó una revisión preliminar sobre los principales desenlaces clínicos a ser evaluados para la comparación de palivizumab versus placebo en la población de interés. Además, se llevó a cabo una reunión con un comité de experto conformado por especialistas en pediatría de los principales establecimientos de salud nacionales que abordan el manejo de este grupo de pacientes. Producto de dicha reunión, se consideró prioritaria la evaluación de lactantes prematuros y se tuvo en cuenta la necesidad de evaluar el uso de palivizumab teniendo en cuenta dos aproximaciones para la clasificación de los lactantes prematuros: según la edad gestacional y según el peso del recién nacido. Además, se consideró necesario evaluar los efectos en aquellos lactantes prematuros sin comorbilidades y con comorbilidades. Las comorbilidades de interés fueron la presencia de displasia broncopulmonar y/o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa.

En base a ello, el comité de expertos validó las siguientes preguntas en formato PICO (**P**: población, **I**: intervención, **C**: comparador, **O**: *outcomes* o desenlaces) para ser abordadas en la presente revisión rápida:

#### **Preguntas PICO para el enfoque de clasificación en base a la semana gestacional del lactante prematuro:**

**Tabla 01.** Pregunta PICO validada n° 01. Lactantes prematuros de 35 semanas o menos sin comorbilidades.

<b>Población</b>	Lactantes prematuros nacidos con 35 semanas de edad gestacional (SEG) o menos, <b>sin comorbilidades</b> , cuyas madres no fueron inmunizadas contra el Virus Sincitial Respiratorio (VSR) previamente.
	<b>Subgrupos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lactantes prematuros nacidos &gt; 32 a ≤ 35 SEG</li> <li>• Lactantes prematuros nacidos &gt; 29 a ≤ 32 SEG</li> <li>• Lactantes prematuros nacidos ≤ 29 SEG</li> </ul>

<b>Intervención</b>	Palivizumab †
<b>Comparador</b>	Placebo o atención estándar
<b>Desenlaces</b>	<p><b>Eficacia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad</li> <li>• Hospitalización por infección de las vías respiratorias inferiores asociada al VSR</li> <li>• Infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica</li> <li>• Sibilancias recurrentes‡</li> </ul> <p><b>Seguridad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos serios (locales, sistémicos)</li> <li>• Eventos adversos de grado III y IV.</li> </ul>
<p>* Se consideraron las siguientes patologías como comorbilidades: displasia broncopulmonar (DBP) y/o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (CCHS).                  † Esquema de palivizumab: Dosis única de 50 mg administrados vía intramuscular para lactantes con peso corporal &lt;5 kg y una dosis única de 100 mg administrados vía intramuscular para lactantes con peso corporal ≥5 kg.                  ‡ Tres o más episodios de síntomas reflejando una limitación al flujo aéreo en las vías respiratorias en los primeros meses o años de vida.</p>	

**Tabla 02.** Pregunta PICO validada n° 02. Lactantes prematuros de 35 semanas o menos con comorbilidades.

<b>Población</b>	<p>Lactantes prematuros nacidos con 35 semanas de edad gestacional (SEG) o menos, <b>con comorbilidades*</b>, cuyas madres no fueron inmunizadas contra el Virus Sincitial Respiratorio (VSR) previamente.</p> <p><b>Subgrupos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lactantes prematuros nacidos &gt; 32 a ≤ 35 SEG</li> <li>• Lactantes prematuros nacidos &gt; 29 a ≤ 32 SEG</li> <li>• Lactantes prematuros nacidos ≤ 29 SEG</li> </ul>
<b>Intervención</b>	Palivizumab †
<b>Comparador</b>	Placebo o atención estándar
<b>Desenlaces</b>	<p><b>Eficacia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad</li> <li>• Hospitalización por infección de las vías respiratorias inferiores asociada al VSR</li> <li>• Infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica</li> <li>• Sibilancias recurrentes‡</li> </ul> <p><b>Seguridad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos serios (locales, sistémicos)</li> <li>• Eventos adversos de grado III y IV.</li> </ul>

\* Se consideraron las siguientes patologías como comorbilidades: displasia broncopulmonar (DBP) y/o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (CCHS).  
 † Esquema de palivizumab: Dosis única de 50 mg administrados vía intramuscular para lactantes con peso corporal <5 kg y una dosis única de 100 mg administrados vía intramuscular para lactantes con peso corporal ≥5 kg.  
 ‡ Tres o más episodios de síntomas reflejando una limitación al flujo aéreo en las vías respiratorias en los primeros meses o años de vida.

**Preguntas PICO para el enfoque de clasificación en base al peso del lactante prematuro:**

**Tabla 03.** Pregunta PICO validada n° 03. Lactantes prematuros con peso de 2500 gramos o menos, sin comorbilidades.

<b>Población</b>	Lactantes prematuros nacidos con peso de 2500 gramos (g) o menos, <b>sin comorbilidades</b> , cuyas madres no fueron inmunizadas contra el Virus Sincitial Respiratorio (VSR) previamente.
	<b>Subgrupos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lactantes prematuros nacidos &gt; 1500 a ≤ 2500 g</li> <li>• Lactantes prematuros nacidos &gt; 1000 a ≤ 1500 g</li> <li>• Lactantes prematuros nacidos ≤ 1000 g</li> </ul>
<b>Intervención</b>	Palivizumab †
<b>Comparador</b>	Placebo o atención estándar
<b>Desenlaces</b>	<b>Eficacia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad</li> <li>• Hospitalización por infección de las vías respiratorias inferiores asociada al VSR</li> <li>• Infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica</li> <li>• Sibilancias recurrentes‡</li> </ul> <b>Seguridad</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos serios (locales, sistémicos)</li> <li>• Eventos adversos de grado III y IV.</li> </ul>
<p>                     * Se consideraron las siguientes patologías como comorbilidades: displasia broncopulmonar (DBP) y/o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (CCHS).                      † Esquema de palivizumab: Dosis única de 50 mg administrados vía intramuscular para lactantes con peso corporal &lt;5 kg y una dosis única de 100 mg administrados vía intramuscular para lactantes con peso corporal ≥ 5 kg.                      ‡ Tres o más episodios de síntomas reflejando una limitación al flujo aéreo en las vías respiratorias en los primeros meses o años de vida.                 </p>	

**Tabla 04.** Pregunta PICO validada n° 04. Lactantes prematuros con peso de 2500 gramos o menos, con comorbilidades.

<b>Población</b>	Lactantes prematuros nacidos con peso de 2500 gramos (g) o menos, <b>con comorbilidades</b> , cuyas madres no fueron inmunizadas contra el Virus Sincitial Respiratorio (VSR) previamente.
	<b>Subgrupos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lactantes prematuros nacidos &gt; 1500 a ≤ 2500 g</li> <li>• Lactantes prematuros nacidos &gt; 1000 a ≤ 1500 g</li> <li>• Lactantes prematuros nacidos ≤ 1000 g</li> </ul>
<b>Intervención</b>	Palivizumab †
<b>Comparador</b>	Placebo o atención estándar
<b>Desenlaces</b>	<b>Eficacia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad</li> <li>• Hospitalización por infección de las vías respiratorias inferiores asociada al VSR</li> <li>• Infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica</li> <li>• Sibilancias recurrentes‡</li> </ul>
	<b>Seguridad</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos serios (locales, sistémicos)</li> <li>• Eventos adversos de grado III y IV.</li> </ul>
<p>* Se consideraron las siguientes patologías como comorbilidades: displasia broncopulmonar (DBP) y/o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (CCHS).                  † Esquema de palivizumab: Dosis única de 50 mg administrados vía intramuscular para lactantes con peso corporal &lt;5 kg y una dosis única de 100 mg administrados vía intramuscular para lactantes con peso corporal ≥5 kg.                  ‡ Tres o más episodios de síntomas reflejando una limitación al flujo aéreo en las vías respiratorias en los primeros meses o años de vida.</p>	

## 2. Graduación de los desenlaces

Luego de definir las preguntas PICO, se realizó una graduación de los desenlaces según su relevancia para la toma de decisiones, siguiendo las directrices de la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (12). Este proceso se llevó a cabo evaluando el impacto clínico de cada desenlace. De esta manera, los desenlaces se clasificaron en “críticos”, “importantes” y de “importancia limitada”.

Para la síntesis de la evidencia en el proceso de elaboración de esta revisión rápida, se reportó evidencia solo para los desenlaces críticos e importantes.

**Tabla 05.** Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE.

Desenlace	Importancia
Mortalidad	Crítico
Hospitalización por infección de las vías respiratorias inferiores asociada al VSR	Crítico
Infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica	Importante
Sibilancias recurrentes	Importante
Efectos adversos serios	Importante
Efectos adversos de grado III y IV	Importante

### 3. Estrategia de búsqueda

Para recopilar evidencia científica relevante sobre la eficacia y seguridad de palivizumab en comparación con placebo o la atención estándar en lactantes prematuros, se diseñaron y ejecutaron estrategias de búsqueda exhaustivas y sensibles en las siguientes bases de datos: Medline/PubMed, Embase, y *The Cochrane Library*. La fecha de la última búsqueda fue el 23 de octubre de 2024. Las estrategias de búsqueda específicas para cada base de datos se encuentran disponibles en el **Anexo 01**.

### 4. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), con las siguientes características: a) población: lactantes prematuros nacidos, con y sin comorbilidades, cuyas madres no fueron inmunizadas contra el VSR previamente; b) intervención: palivizumab; c) comparador: placebo o atención estándar; d) desenlace: al menos uno de los desenlaces críticos o importantes de las preguntas PICO validadas.

No se realizaron restricciones por fecha de publicación. Se incluyeron las publicaciones en inglés o español. Se excluyeron las cartas al editor, los reportes de caso, las revisiones narrativas, los comentarios, las editoriales, libros, y los resúmenes de congresos.

### 5. Selección de evidencia y extracción de datos

El proceso de selección de estudios fue desarrollado, de forma independiente, por dos revisores (AZVC, FGS) en la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>). Para ello, se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando dicha plataforma electrónica.

Luego, 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 inicial.

La identificación, tamizaje de registros o artículos, elegibilidad y detalles del proceso de selección se presentan bajo el diagrama de flujo PRISMA reportadas en el **Anexo 02**. Asimismo, la lista de los estudios excluidos y sus razones de exclusión se reportan en el **Anexo 03**.

La extracción de datos de los estudios finalmente seleccionados fue realizada, de forma independiente, por dos revisores (AZVC, FGS) (**Tabla 06**).

## **6. Evaluación de la calidad o sesgo de los estudios incluidos**

Para evaluar la calidad de las RS se utilizó la herramienta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews*, segunda edición (AMSTAR-II). Este instrumento se compone de 16 ítems que evalúan aspectos críticos, como la exhaustividad de la estrategia de búsqueda, la justificación de la exclusión de estudios individuales, la validez de los métodos para sintetizar los hallazgos y el riesgo de sesgo, entre otros (13).

Para la evaluación de los ECAs incluidos se utilizará la herramienta *Risk of Bias Tool* (RoB 1.0.) que consta de siete dominios a evaluar, cada dominio clasifica el riesgo de sesgo, como: “bajo riesgo”, “riesgo poco claro”, y “alto riesgo” (14).

## **7. Síntesis de evidencia**

Se reportaron las frecuencias absolutas y relativas para desenlaces dicotómicos y medidas de tendencia central y dispersión para desenlaces numéricos, en el caso hubiera.

Cuando fue posible, por cada desenlace priorizado en la pregunta PICO se metaanalizaron resultados de dos o más estudios que fueran comparables y proporcionaron los datos necesarios para ello. Para dichos casos se calcularon riesgos relativos (RR), con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%), utilizando un modelo de efectos aleatorios, mediante el programa Revman de la colaboración Cochrane.

Cuando no fue posible realizar un metaanálisis y se proporcionaron los datos necesarios, se calcularon los RR, con sus respectivos IC 95%, mediante el programa STATA v.17.

## 8. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces fue determinada por un evaluador siguiendo la metodología GRADE y revisada por otro evaluador (12).

La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, o muy baja.

Si la evidencia para un desenlace proviene de ECAs, la valoración comienza con un nivel de certeza de la evidencia alto, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias sean las limitaciones en estos cinco aspectos: 1) riesgo de sesgo, 2) inconsistencia, 3) evidencia indirecta, 4) imprecisión, y 5) sesgo de publicación. Por otro lado, si la evidencia para un desenlace proviene de estudios observacionales, la valoración comienza con un nivel de certeza de la evidencia bajo, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias sean las limitaciones en los cinco aspectos mencionados previamente. Sin embargo, en caso no se presenten limitaciones en dicha evaluación, la certeza de evidencia puede aumentar dependiendo de la valoración de los siguientes dominios: 1) tamaño de efecto de gran magnitud, 2) gradiente dosis-respuesta y 3) efecto de los potenciales factores de confusión residual.

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se elaboraron tablas de resumen de evidencia (*Summary of Findings* - SoF, por sus siglas en inglés). La interpretación de los niveles de certeza de la evidencia para los desenlaces y el enunciado para comunicar la certeza de los resultados se expresó según lo propuesto por el grupo GRADE (15, 16). El significado y fraseo para cada nivel de certeza de evidencia se detalla en la **Tabla 06**.

**Tabla 06.** Definiciones de los niveles de certeza de la evidencia para los desenlaces y las recomendaciones según la metodología GRADE.

Nivel de Certeza de evidencia	Significado y enunciado
<b>Certeza del resultado de un desenlace</b>	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios.  <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, ...” (no se expresa ningún enunciado que denote incertidumbre, la comunicación del resultado es directa)</i>
Moderada (⊕⊕⊕○)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente.  <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>probablemente</b> ...”</i>
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente.  <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>podría ser que</b> ...”</i>
Muy baja (⊕○○○)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios.  <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>la evidencia es muy incierta sobre</b> ...”</i>

#### IV. RESULTADOS

Se identificaron 853 citas en total. Luego de la eliminación de duplicados, tamizaje de títulos y resúmenes y lectura de textos completos, se incluyeron dos RS. El flujograma de selección de los estudios (Diagrama de Flujo según PRISMA) y el motivo de exclusión de las citas no seleccionadas están disponibles en los **Anexos 02 y 03**.

##### IV.1. Características de los estudios incluidos

###### **Características de las revisiones sistemáticas incluidas**

Se incluyeron dos RS que evaluaron el uso de palivizumab en comparación con placebo o la atención estándar en lactantes prematuros cuyas madres no fueron inmunizadas contra el VSR previamente: Garegnani et al. (2021) (17), y Checchia et al. (2011) (18).

Respecto al tipo de estudio incluido por las RS, la revisión de Garegnani et al. (2021) incluyó cinco ECA, mientras que la RS de Checchia et al. (2011) incluyó tres ECA y siete

estudios observacionales. En adición, la fecha de búsqueda de la RS de Garegnani et al. (2021) fue la más reciente ya que se realizó hasta el 14 de octubre de 2021, mientras que la fecha de búsqueda de la RS de Checchia et al. (2011) fue el 16 de mayo de 2017.

Las características a detalle de las RS incluidas se describen en la **Tabla 07**.

**Tabla 07.** Características de las revisiones sistemáticas incluidas.

Autor y año	Lugar / región	N° de estudios / diseño	N° de ECAs / N° de participantes de ECAs de interés	Características de los estudios + (año): registro	Comparador evaluado	Desenlaces reportados	Financiamiento de la RS	Puntaje AMSTAR-2*
Garegnani et al. (2021) (15)	Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Australia, Europa	05 ECAs	03 ECAs/ 2014 lactantes de los cuales 1252 recibieron palivizumab y 757 recibieron placebo.	Impact-RSV (1998): Ensayo multicéntrico, aleatorizado (2 grupos de tratamiento por 1 de control), doble ciego y controlado con placebo, realizado durante la temporada de VSR de 1996 a 1997	Placebo	Mortalidad (a los 150 días de seguimiento)	Autofinanciado	Bajo
				Hospitalización por infección de las vías respiratorias inferiores asociada al VSR (a los 150 días de seguimiento)				
				Eventos adversos serios (a los 150 días de seguimiento)				
				Blanken et al. (2013): Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	Placebo	Hospitalización por infección de las vías respiratorias inferiores asociada al VSR (al año de seguimiento)		
Infección del tracto respiratorio inferior asociado a VSR (al año de seguimiento)								

						Sibilancias recurrentes (al año de seguimiento)		
				Tavsu et al. (2014): Estudio prospectivo, aleatorizado. No describe adecuadamente el proceso de aleatorización.	Atención estándar	Hospitalización por infección de las vías respiratorias inferiores asociada al VSR (al año y al segundo año de seguimiento)		
						Infección del tracto respiratorio inferior asociado a VSR (al año y al segundo año de seguimiento)		
Checchia et al. (2011) (16)	América del Norte, Europa, Japón	10 estudios de los cuales 3 eran ECAs y 07 eran estudios de cohorte	01 ECA/ 1502 niños fueron aleatorizados: 1002 recibieron palivizumab y 500 recibieron placebo.	Impact-RSV (1998): Ensayo multicéntrico, aleatorizado (2 grupos de tratamiento por 1 de control), doble ciego y controlado con placebo, realizado durante la temporada de VSR de 1996 a 1997	Placebo	Mortalidad (a los 150 días de seguimiento)	MedImmune, LLC	Críticamente bajo
						Hospitalización por infección de las vías respiratorias inferiores asociada al VSR (a los 150 días de seguimiento)		
						Eventos adversos serios (a los 150 días de seguimiento)		
<p><b>Abreviaturas:</b> RS: Revisión sistemática. ECA: Ensayo clínico aleatorizado. VSR: Virus respiratorio sincitial.          +Solo se cita a estudios seleccionados que responden a alguna de las preguntas PICO de la revisión rápida          *Detalles de la evaluación de la revisión sistemática se detalla en el <b>Anexo 0X</b></p>								

## **Características de los estudios primarios seleccionados como cuerpo de evidencia**

A partir de la lista de estudios incluidos en los dos RS encontradas, se seleccionaron en total tres ECA que responden a alguna de las preguntas PICO de la presente revisión rápida: IMpact-RSV (1998) (10), Blanken et al. (2013) (19), y Tavsú et al. (2014) (20). El proceso de selección se describe a continuación.

La RS de Garegnani et al. (2021) (17) incluyó cinco ECA, de los cuales el ECA de Feltes et al. (2003) (21) no fue seleccionado debido a que evaluó el efecto de palivizumab en población pediátrica con 24 meses de edad o menos y que padecían cardiopatía congénita no operada o parcialmente corregida. Además, no se pudo acceder al texto *inextenso* del ECA de Subramanian et al. (2008) (22) por lo que tampoco fue seleccionado como cuerpo de evidencia. En consecuencia, se seleccionaron tres ECA a partir de esta RS: IMpact-RSV (1998) (10), Blanken et al. (2013) (19), y Tavsú et al. (2014) (20).

La RS de Checchia et al. (2011) (18) incluyó siete estudios observacionales que no fueron seleccionados debido a su diseño de estudio. En adición, los tres ECA incluidos en esta revisión también fueron incluidos en la RS de Garegnani et al. (2021) (17): los estudios de Feltes et al. (2003), Subramanian et al. (2008), y IMpact-RSV et al. (1998). Los motivos de selección o no selección de dichos estudios fueron mencionados previamente. Es decir, esta RS no aportó con ECA adicionales al cuerpo de evidencia.

Respecto a las características de los tres ECA que componen el cuerpo de evidencia, los tres estudios incluyeron a la población de lactantes prematuros con 35 semanas de edad gestacional o menos. Sin embargo, la semana de edad gestacional establecida como criterio de elegibilidad fue variable entre los ECA. En este sentido, el estudio IMpact-RSV (1998) (10) estableció la inclusión de recién nacidos prematuros con  $\leq 35$  semanas de edad gestacional; Blanken et al (2013) (19) incluyó recién nacidos prematuros de entre 32 y 35 semanas de edad gestacional; y Tavsú et al (2014) (20) incluyó recién nacidos prematuros de 32 semanas de edad gestacional o menos. En adición, respecto a la presencia de comorbilidades, solo el estudio IMpact-RSV (1998) incluyó recién nacidos con diagnóstico clínico de displasia broncopulmonar (DBP) y los ECA restantes solo incluyeron recién nacidos sin comorbilidades.

Los tres ECA brindaron palivizumab a la misma dosis (15 mg/Kg de peso corporal), el cual se administró de forma mensual desde el alta hospitalaria hasta un total de cinco

dosis. Respecto al comparador, dos ECA utilizaron placebo (10, 19) y un ECA utilizó la atención estándar (20). En cuanto a los desenlaces, no todos los desenlaces priorizados en las preguntas PICO de la presente revisión rápida fueron evaluados por todos los estudios y el tiempo de evaluación fue variable para algunos desenlaces.

Los ECA no explicitaron el objetivo de analizar los resultados en base a los subgrupos de interés descritos en las preguntas PICO de la presente revisión rápida. Finalmente, cabe resaltar que no se encontró ningún estudio que reporte resultados de manera directa para el enfoque de clasificación en base al peso de los lactantes prematuros. Las características a detalle de los ECA incluidos se describen en la **Tabla 08**.

**Tabla 08.** Características de los ECAs seleccionados como cuerpo de evidencia para la revisión rápida.

Título / registro	Autor (año) / Lugar	Diseño de estudio	Población	Otra característica	Intervención vs Comparador	Desenlaces de interés reportados (seguimiento)	Eventos reportados		Financiamiento	Rob1.0 *
							Grupo N	Eventos n (%)		
Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization from Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants	The IMpact-RSV Study Group (1998) / Estados Unidos (110 centros), Reino Unido (11 centros) y Canadá (9 centros)	Ensayo multicéntrico, aleatorizado (2 grupos de tratamiento por 1 de control), doble ciego y controlado con placebo.	Un total de 1502 niños fueron aleatorizados: 500 al grupo de placebo y 1002 al grupo de palivizumab. 1486 niños (99%) completaron el seguimiento del protocolo (99% en el grupo de placebo, 99% en el grupo de palivizumab). Las razones para no completar el seguimiento incluyeron muerte (n = 7), retiro del	Media de edad**: - Palivizumab: 29 SEG - Control: 29 SEG  Media de peso***: - Palivizumab: 1300g - Control: 1300g	Palivizumab 15 mg/kg (concentración 100 mg/mL), inyección intramuscular cada 30 días, 5 dosis vs Placebo.	Hospitalización en niños sin DBP (a los 150 días de seguimiento)	Palivizumab (496)	39 (7.9%)	MedImmune (subsidiaria de AstraZeneca)	Bajo riesgo
							Placebo (266)	34 (12.8%)		
						Hospitalización en niños con DBP (a los 150 días de seguimiento)	Palivizumab (506)	9 (1.8%)		
							Placebo (234)	19 (8.1%)		
						Mortalidad (a los 150 días de seguimiento)	Palivizumab (1002)	4 (0.4%)		
							Placebo (500)	5 (1.0%)		
						Eventos adversos (a los 150 días de seguimiento)	Palivizumab (1002)	2.7%		
							Placebo (500)	1.8%		
						Fiebre (a los 150 días de seguimiento)	Palivizumab (1002)	2.80%		
							Placebo (500)	3.00%		
Nerviosismo (a los 150 días de seguimiento)	Palivizumab (1002)	2.50%								
	Placebo (500)	2.60%								
Reacción en sitio de inyección	Palivizumab (1002)	2.30%								

			consentimiento (n = 4) o pérdida de seguimiento (n = 5) antes del día 150 y antes de cualquier hospitalización por VRS			(a los 150 días de seguimiento)	Placebo (500)	1.60%		
						Diarrea (a los 150 días de seguimiento)	Palivizumab (1002)	1.00%		
							Placebo (500)	0.40%		
						Rash (a los 150 días de seguimiento)	Palivizumab (1002)	0.90%		
							Placebo (500)	0.20%		
						Incremento de AST (a los 150 días de seguimiento)	Palivizumab (1002)	0.50%		
							Placebo (500)	0.60%		
						Infección del tracto respiratorio alto (a los 150 días de seguimiento)	Palivizumab (1002)	0.50%		
							Placebo (500)	0.40%		
						Disfunción hepática (a los 150 días de seguimiento)	Palivizumab (1002)	0.30%		
							Placebo (500)	0.20%		
						Incremento de ALT (a los 150 días de seguimiento)	Palivizumab (1002)	0.30%		
							Placebo (500)	0.40%		
						Vómitos (a los 150 días de seguimiento)	Palivizumab (1002)	0.30%		
Placebo (500)	0.40%									

						Tos (a los 150 días de seguimiento)	Palivizumab (1002)	0.30%		
							Placebo (500)	0.2%%		
						Rinitis (a los 150 días de seguimiento)	Palivizumab (1002)	0.3%%		
							Placebo (500)	0.60%		
Respiratory Syncytial Virus and Recurrent Wheeze in Healthy Preterm Infants	Blanken et al. (2013) / Departamentos pediátricos de una universidad y 15 hospitales regionales en los Países Bajos	Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	De 1550 bebés prematuros tardíos (edad gestacional, 33 a 35 semanas) que se sometieron a la detección, 429 fueron inscritos en el estudio. Los bebés que participaron tenían 6 meses de edad o menos al comienzo de la temporada de VSR. 214 recibieron Palivizumab y 215 recibieron placebo.	Media de edad**: - Palivizumab: 34SEG +3 días (32SEG +2 días -35 SEG + 6días) - Control: 34SEG +3 días (32SEG +3 días -35 SEG + 6días)	Palivizumab a dosis de 15 mg por kilogramo de peso corporal desde el alta hospitalaria hasta el final de la temporada de VRS vs placebo	Sibilancias recurrentes: 03 o más episodios de sibilancias durante el primer año de vida (al año de seguimiento)	Palivizumab (214)	24 (11.2%)	The Netherlands Organization for Health Research and Development (ZonMw) / The Netherlands Asthma Foundation / The European Union	Bajo riesgo
							Placebo (215)	45 (20.9%)		
						Infección por VSR (al año de seguimiento)	Palivizumab (214)	10 (4.7%)		
							Placebo (215)	30 (14.0%)		
						Hospitalización por infección por VSR (al año de seguimiento)	Palivizumab (214)	2 (0.9%)		
							Placebo (215)	11 (5.1%)		
			Media de peso***: - Palivizumab: 2294g (1363g - 3325g), - Control:			Infección por VSR con asistencia médica sin hospitalización (al año de seguimiento)	Palivizumab (214)	2 (0.9%)		
							Placebo (215)	10 (4.7%)		

				2289g (1385g - 3358g)							
Palivizumab Prophylaxis: Does It Have Any Influence on the Growth and Development of the Infants	Tavsu et al. (2014) / Hospital de Investigación y Capacitación de Maternidad e Infancia Zeynep Kamil (Turquia)	Estudio prospectivo, aleatorizado. No describe adecuadamente el proceso de aleatorización	Se incluyeron en el estudio a bebés nacidos a las 28 SEG que tenían menos de 12 meses al comienzo de la temporada de VSR y bebés nacidos entre las 29 y 32 SEG que tenían menos de 6 meses al comienzo de la temporada de VSR. Fueron asignados 41 lactantes al grupo de estudio y 42 al grupo de control. Dos lactantes del grupo de estudio y uno del grupo de control	Media de edad: - Palivizumab: 29.4 SEG +/- 1.8 SEG - Control: 29.7 SEG +/- 1.6 SEG Media de peso: - Palivizumab: 1317g +/- 255g - Control: 1404g +/- 270g	Palivizumab mensualmente durante temporada de VSR (entre octubre y marzo) con dosis de 15 mg/kg/dosis, (5 dosis) vs atención estándar	Infección por VSR (al año de seguimiento)	Palivizumab (39)	11 (28.2%)	The Scientific and Technological Research Council of Turkey (TÜBİTAK)	Bajo riesgo	
							Placebo (41)	24 (58.5%)			
						Infección del tracto respiratorio inferior debido a VSR (al año de seguimiento)	Palivizumab (39)	9 (23.1%)			
							Placebo (41)	22 (53.7%)			
						Hospitalización debido a infección por VSR (al año de seguimiento)	Palivizumab (39)	0			
							Placebo (41)	10 (24.4%)			
						Infección por VSR (a los dos años de seguimiento)	Palivizumab (39)	14 (35.9%)			
							Placebo (41)	22 (53.7%)			
Infección del tracto respiratorio inferior debido a VSR (a los dos años de seguimiento)	Palivizumab (39)	6 (15.4%)									
	Placebo (41)	20 (28.8%)									
Hospitalización debido a	Palivizumab (39)	0									



			abandonaron el estudio; por lo tanto, el estudio se completó con 39 lactantes en el grupo de estudio y 40 en el grupo de control.			infección por VSR (a los dos años de seguimiento)	Placebo (41)	10 (24.4%)		
<p><b>Abreviaturas:</b> <b>n:</b> número de eventos. <b>N:</b> número total de participantes por grupo intervención y control. <b>SD:</b> desviación estándar. <b>RS:</b> Revisión sistemática. <b>ECA:</b> Ensayo clínico aleatorizado. <b>SEG:</b> Semanas de edad gestacional. <b>VSR:</b> Virus sincitial respiratorio.</p> <p>* Evaluación de la calidad metodológica de los ensayos clínicos mediante la herramienta RoB1.0 se detalla en el <b>Anexo N° 6</b></p> <p>** No se reporta ningún subgrupo según edad gestacional.</p> <p>*** No se reporta ningún subgrupo según peso al nacer.</p>										

## IV.2. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos

### ***Calidad de la revisión sistemática incluida***

La RS de Garegnani et al. (2021) fue clasificada como una RS de calidad alta según la herramienta AMSTAR-2. En contraste, la RS de Checchia et al. (2011) tuvo limitaciones y fue clasificada como una revisión de calidad críticamente baja (7 puntos de un total de 16). Entre estas limitaciones, destaca que la RS de Checchia et al. (2011) no explicita con claridad los componentes de la pregunta PICO que aborda, no reportó su protocolo, no utiliza una estrategia de búsqueda integral, no describe los motivos de exclusión de los estudios que evaluó como potencialmente elegibles, no utiliza una técnica satisfactoria para evaluar el sesgo de los estudios incluidos, no realiza una evaluación satisfactoria del sesgo de publicación, entre otros.

Los detalles completos de la evaluación de la calidad de las RS utilizando la herramienta AMSTAR-II se encuentran en el **Anexo 04**.

### ***Riesgo de sesgo de los estudios primarios seleccionados como cuerpo de evidencia***

El estudio Impact et al. (1998) y Blanken et al. (2013) presentaron bajo riesgo de sesgo en todos sus dominios. El estudio de Tavsü et al. (2014) presentó riesgo de sesgo poco claro en los dominios correspondientes a la generación del proceso de aleatorización y al ocultamiento de la asignación. Sin embargo, se consideró que la comparabilidad entre los grupos podría mantenerse. En base a lo anterior, en general se consideró que el cuerpo de evidencia presentó bajo riesgo de sesgo.

La evaluación detallada del riesgo de sesgo para cada estudio y por cada dominio, se encuentra en el **Anexo 05**.

## IV.3. Certeza de la evidencia

En el enfoque de clasificación en base a la semana de edad gestacional del lactante prematuro, los resultados fueron los siguientes:

- Para el grupo de lactantes prematuros con 35 semanas de edad gestacional o menos, sin comorbilidades, se determinó que la certeza de la evidencia de los efectos en los desenlaces priorizados varió de “baja” a “alta”. Los principales motivos de la reducción en los niveles de certeza fueron por la imprecisión seria o muy seria, ya que los intervalos de confianza para incluyeron los puntos de corte de imprecisión estadística de 0.75 y/o 1.25.

En adición, respecto a la certeza de la evidencia para los subgrupos de esta población, se determinó que la certeza de la evidencia fue “baja” para todos los desenlaces reportados en el subgrupo entre  $> 32$  a  $\leq 35$  SEG; varió entre “muy baja” a “moderada” para los desenlaces en el subgrupo  $> 29$  a  $\leq 32$  SEG; y la certeza de evidencia se desconoce en el subgrupo  $\leq 29$  SEG ya que no se encontró ningún estudio que reportara información para alguno de los desenlaces de interés. Los principales motivos de la reducción de los niveles de certeza en los subgrupos fueron por imprecisión seria o muy sería, y por corresponder a evidencia indirecta.

- Para el grupo de lactantes prematuros con 35 semanas de edad gestacional o menos, con comorbilidades, se determinó que la certeza de la evidencia de los efectos en los desenlaces priorizados varió de “baja” a “moderada”. Los principales motivos de disminución de la certeza fueron por imprecisión seria o muy seria, y evidencia indirecta seria.

En adición, respecto a la certeza de la evidencia para los subgrupos de esta población, se determinó que se desconoce en los subgrupos  $>32$  a  $\leq 35$  SEG y  $\leq 29$  SEG ya que no se encontró ningún estudio que reportara información para alguno de los desenlaces de interés. En contraste, la certeza varió entre “muy baja” a “baja” en los desenlaces en el subgrupo  $> 29$  a  $\leq 32$  SEG. Los principales motivos de disminución de la certeza fueron por imprecisión seria o muy seria, y evidencia indirecta seria.

En el enfoque de clasificación en base al peso del lactante prematuro los resultados fueron los siguientes:

- Para el grupo de lactantes prematuros con peso de 2500 gramos o menos, con y sin comorbilidades; así como para los subgrupos de estas poblaciones, la

certeza de la evidencia fue menor en comparación al enfoque de clasificación en base a la semana de edad gestacional. En este sentido, la certeza de evidencia para los resultados varió de “muy baja” a “moderada” debido sobre todo a limitaciones serias en la evidencia indirecta.

En las tablas de resumen de evidencia (SoF) descritas en la sección de principales hallazgos y en el **Anexo N° 07** se detallan los motivos de la calificación de la certeza de evidencia a detalle para cada desenlace en ambos enfoques.

## V. PRINCIPALES HALLAZGOS

El cuerpo de evidencia corresponde principalmente a resultados para el enfoque de clasificación en base a la semana de edad gestacional del lactante prematuro ya que ningún ECA seleccionado evaluó el uso de palivizumab estableciendo el peso del lactante prematuro como enfoque de clasificación. Por ello, a continuación, se describen con mayor extensión los resultados encontrados para el enfoque de clasificación en base a la semana gestacional y se presentan sus respectivas tablas de resumen de evidencia (SoF) para la población sin comorbilidades y con comorbilidades. Además, los metaanálisis realizados para sintetizar la evidencia se encuentran en el **Anexo N° 06**.

### V.1. ENFOQUE DE CLASIFICACIÓN EN BASE A LA SEMANA GESTACIONAL DEL LACTANTE PREMATURO.

#### V.1.1. Principales resultados para la PICO 1: Lactantes prematuros de 35 semanas o menos sin comorbilidades

##### A. Hallazgos en la población

- **Resultados en desenlaces de eficacia y seguridad**

Respecto a la eficacia, si brindamos palivizumab a 1000 lactantes prematuros de 35 semanas de edad gestacional (SEG) o menos, sin comorbilidades, cuyas madres no fueron inmunizadas contra el VSR previamente en lugar de brindar placebo o el tratamiento estándar, con certeza de evidencia alta evitaremos 63 y 71 casos de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores

asociado al VSR a 150 días (IC 95%: - 73 a - 42) y un año de seguimiento (IC 95%: - 41 a - 244), respectivamente. Además, evitaremos 78 y 332 casos de infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR que requiere asistencia médica a uno (IC 95%: - 99 a - 39) y dos años de seguimiento (IC 95%: - 420 a - 146), respectivamente. En suma, con certeza de evidencia moderada probablemente evitaremos 235 casos de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR a dos años de seguimiento (IC 95%: - 99 a - 39) así como 96 casos de sibilancias recurrentes a un año de seguimiento (IC 95%: - 138 a - 31); y con certeza de evidencia baja, podría ser que palivizumab no tenga efecto en la mortalidad a 150 días de seguimiento. En contraste, respecto a la seguridad, con certeza de evidencia baja el uso de palivizumab podría no tener efecto en el riesgo de padecer eventos adversos serios sistémicos y locales a 150 días de seguimiento. Cabe mencionar que no se encontró ningún estudio que reporte información para determinar el efecto de palivizumab sobre los eventos adversos de grado III y IV. La **tabla 09** resume la evidencia en donde se detallan los resultados por cada desenlace.

## **B. Hallazgos en los subgrupos**

- **Resultados en desenlaces de eficacia y seguridad**

**Subgrupo 1:** Si brindamos palivizumab a 1000 lactantes prematuros nacidos con  $> 32$  a  $\leq 35$  SEG sin comorbilidades, cuyas madres no fueron inmunizadas contra el VSR previamente en lugar de brindar placebo o el tratamiento estándar, con certeza de evidencia baja podría ser que evitemos 42 casos de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR al año de seguimiento (IC 95%: - 49 a - 10), evitemos 37 casos de infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR que requiere asistencia médica al año de seguimiento (IC 95%: - 45 a - 4), y evitemos 96 casos de sibilancias recurrentes (IC 95%: - 138 a - 31) al año de seguimiento. En contraste, para este subgrupo de personas se desconocen los efectos de palivizumab en los eventos adversos serios sistémicos y locales, eventos adversos grado III y IV, así como los efectos en la mortalidad.

**Subgrupo 2:** Si brindamos palivizumab a 1000 lactantes prematuros nacidos con  $> 29$  a  $\leq 32$  SEG sin comorbilidades, cuyas madres no fueron inmunizadas contra el VSR previamente en lugar de brindar placebo o el tratamiento estándar, con certeza de evidencia moderada probablemente que evitemos 63

casos de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR a 150 días de seguimiento (IC 95%: -73 a - 42), y 332 casos de infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR que requiere asistencia médica a dos años de seguimiento (IC 95%: - 420 a - 146). En adición, con certeza de evidencia baja podría ser que evitemos 232 casos de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociada al VSR a dos años de seguimiento (IC 95%: -41 a - 244), y 306 casos de infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR que requiere asistencia médica al año de seguimiento (IC 95%: - 413 a - 97). En contraste, los efectos de palivizumab sobre la mortalidad a 150 días de seguimiento y sobre los eventos adversos serios sistémico y locales a 150 días es muy incierta. Cabe mencionar que no se encontró ningún estudio que reporte información para determinar el efecto de palivizumab sobre las sibilancias recurrentes.

**Subgrupo 3:** En lactantes prematuros con  $\leq 29$  SEG sin comorbilidades, cuyas madres no fueron inmunizadas contra el VSR previamente, no se encontró ningún estudio que reporte información para ningún desenlace priorizado en la pregunta PICO. Es decir, los efectos de palivizumab en este subgrupo se desconocen.

En general, los efectos de palivizumab entre los tres subgrupos de interés son similares entre sí y a lo reportado para el grupo de lactantes con 35 semanas de edad gestacional o menos (**Anexo N° 06**). En adición, las tablas de resumen de evidencia que muestra los efectos para cada desenlace en cada subgrupo de interés se encuentran en el **Anexo N° 07**.

**Tabla 09.** Tabla de Resumen de hallazgos (tabla SoF, por sus siglas en inglés) sobre el uso de palivizumab en lactantes prematuros de 35 semanas de gestación o menos, sin comorbilidades.

<p><b>Población:</b> Lactantes prematuros de 35 semanas de edad gestacional (SEG) o menos, sin comorbilidades, cuyas madres no fueron inmunizadas contra el Virus Sincitial Respiratorio (VSR) previamente.</p> <p><b>Intervención:</b> Palivizumab.</p> <p><b>Comparador:</b> Placebo o atención estándar.</p> <p><b>Bibliografía por desenlace:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mortalidad:</b> ECA Impact, et al.</li> <li>• <b>Hospitalización por infección de las vías respiratorias inferiores asociada al VSR:</b> ECA Impact, et al., ECA Blanken, et al. y ECA Tavsu, et al.</li> <li>• <b>Infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica:</b> ECA Blanken, et al. y Tavsu, et al.</li> <li>• <b>Sibilancias recurrentes:</b> ECA Blanken, et al.</li> <li>• <b>Eventos adversos serios:</b> ECA Impact, et al.</li> <li>• <b>Eventos adversos de grado III y IV:</b> No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace.</li> </ul>								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	N° de estudios/Diseño de estudio	N° de participantes		Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia*	Interpretación
			Intervención: n/N (%)	Comparación: n/N (%)				
<b>Mortalidad (150 días)</b>	CRÍTICO	01 ECA (Impact, et al.)	4/1002 (0.4%)	5/500 (5.0%)	RR: 0.40 (0.11 a 1.48)	6 menos por 1000 (de 9 menos a 5 más)	⊕⊕○○ <sup>a</sup> Baja	La administración de palivizumab en lactantes prematuros nacidos con ≤ 35 SEG, sin comorbilidades, podría no tener efecto en la mortalidad a 150 días de seguimiento.
<b>Hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR (150 días)</b>	CRÍTICO	01 ECA (Impact, et al.)	9/506 (1.8%)	19/234 (8.1%)	<b>RR: 0.22 (0.10 a 0.48)</b>	<b>63 menos por 1000 (de 73 menos a 42 menos)</b>	⊕⊕⊕⊕ Alta	Por cada 1000 lactantes prematuros nacidos con ≤ 35 SEG sin comorbilidades, la administración de palivizumab evitará 63 casos de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR (IC 95%: - 73 a - 42) a 150 días de seguimiento.

<b>Hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR (01 año)</b>	CRÍTICO	02 ECA (Blanken, et al. y Tavsú, et al.)	2/253 (0.8%)	21/256 (8.2%)	<b>RR: 0.14 (0.04 a 0.51)</b>	<b>71 menos por 1000 (de 79 menos a 40 menos)</b>	⊕⊕⊕⊕ Alta	Por cada 1000 lactantes prematuros nacidos con $\leq 35$ SEG sin comorbilidades, la administración de palivizumab evitará 71 casos de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR (IC 95%: - 79 a - 40) al año de seguimiento.
<b>Hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR (02 años)</b>	CRÍTICO	01 ECA (Tavsú, et al.)	0/39 (0%)	10/41 (24.4%)	<b>RR: 0.05 (0.00 a 0.83)</b> **	<b>232 menos por 1000 (de 41 menos a 244 menos)</b>	⊕⊕⊕○ <sup>b</sup> Moderada	Por cada 1000 lactantes prematuros nacidos con $\leq 35$ SEG sin comorbilidades, probablemente la administración de palivizumab evitará 232 casos de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociada al VSR (IC 95%: - 41 a - 244) a dos años de seguimiento.
<b>Infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica (01 año)</b>	IMPORTANTE	02 ECA (Blanken, et al. y Tavsú, et al.)	11/253 (4.3%)	32/256 (12.5%)	<b>RR: 0.38 (0.21 a 0.69)</b>	<b>78 menos por 1000 (de 99 menos a 39 menos)</b>	⊕⊕⊕⊕ Alta	Por cada 1000 lactantes prematuros nacidos con $\leq 35$ SEG sin comorbilidades, la administración de palivizumab evitará 78 casos de infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica (IC 95%: - 99 a - 39), al año de seguimiento.
<b>Infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica (02 años)</b>	IMPORTANTE	01 ECA (Tavsú, et al.)	6/39 (15.4%)	20/41 (28.8%)	<b>RR: 0.32 (0.14 a 0.70)</b>	<b>332 menos por 1000 (de 420 menos a 146 menos)</b>	⊕⊕⊕⊕ Alta	Por cada 1000 lactantes prematuros nacidos con $\leq 35$ SEG sin comorbilidades, la administración de palivizumab evitará 332 casos de infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica (IC 95%: - 420 a - 146) a dos años de seguimiento.
<b>Sibilancias recurrentes (01 año)</b>	IMPORTANTE	01 ECA (Blanken, et al.)	24/214 (11.2%)	45/215 (22.9%)	<b>RR: 0.54 (0.34 a 0.85)</b>	<b>96 menos por 1000 (de 138 menos a 31)</b>	⊕⊕⊕○ <sup>b</sup> Moderada	Por cada 1000 lactantes prematuros nacidos con $\leq 35$ SEG sin comorbilidades, probablemente la administración de palivizumab evite 96

						<b>menos)</b>		casos de sibilancias recurrentes (IC 95%: - 138 a - 31), al año de seguimiento.
<b>Eventos adversos serios sistémicos y locales (150 días)</b>	IMPORTANTE	01 ECA (Impact, et al.)	110/1002 (11%)	50/500 (10%)	RR: 1.10 (0.80 a 1.51)	10 más por 1000 (de 20 menos a 51 más)	⊕⊕○○ <sup>a</sup> Baja	La administración de palivizumab en lactantes prematuros nacidos con ≤ 35 SEG sin comorbilidades, podría no tener efecto en los eventos adversos serios sistémicos y locales a 150 días de seguimiento.
<b>Eventos adversos grado III y IV</b>	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
<p><b>Abreviaturas utilizadas:</b> n: número de eventos; N: número total de participantes por grupo intervención y control; <b>ECA:</b> ensayo clínico aleatorizado; <b>RR:</b> riesgo relativo; <b>IC 95%:</b> intervalo de confianza al 95%.</p> <p>*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.</p> <p>** Se asumió un valor de 0.001 para el límite inferior del intervalo de confianza con el fin de realizar el cálculo de los valores absolutos.</p> <p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Se disminuyó 2 niveles de certeza debido a imprecisión muy seria: El IC 95% incluyó punto de corte de 0.75 y 1.25.</li> <li>Se disminuyó 1 nivel de certeza debido a imprecisión seria: El IC 95% incluyó punto de corte de 0.75.</li> <li>Se disminuyó 1 nivel debido a evidencia indirecta seria: No cumple con un componente de la pregunta PICO (la población de estudio no fue clasificada en subgrupos según la edad gestacional. Se utilizó como referencia el promedio de la edad gestacional al nacer reportado en dicha muestra).</li> </ol>								

## **V.1.2. Principales resultados para la PICO 2: Lactantes prematuros de 35 semanas o menos con comorbilidades**

### **A. Hallazgos en la población**

- **Resultados en desenlaces de eficacia y seguridad**

Respecto a la eficacia, si brindamos palivizumab a 1000 lactantes prematuros de 35 semanas de edad gestacional (SEG) o menos, con comorbilidades (displasia broncopulmonar y/o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa), cuyas madres no fueron inmunizadas contra el VSR previamente en lugar de brindar placebo o el tratamiento estándar, con certeza de evidencia moderada probablemente evitaremos 49 casos de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR a 150 días de seguimiento (IC 95%: - 77 a - 6). En adición, con certeza de evidencia baja podría ser que la tecnología sanitaria en evaluación no tenga efecto en la mortalidad. En contraste, respecto a la seguridad, con certeza de evidencia baja podría ser que brindar palivizumab no tenga efecto en el riesgo de eventos adversos serios sistémicos y locales. Cabe mencionar que, no se encontró ningún estudio que reporte información para determinar el efecto de palivizumab en las sibilancias recurrentes ni en el riesgo de eventos adversos de grado III y IV. La **tabla 10** resume la evidencia en donde se detallan los resultados por cada desenlace.

### **B. Hallazgos en los subgrupos**

- **Resultados en desenlaces de eficacia y seguridad**

**Subgrupo 1:** En lactantes prematuros nacidos con  $> 32$  a  $\leq 35$  SEG con comorbilidades (displasia broncopulmonar y/o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa), cuyas madres no fueron inmunizadas contra el VSR previamente, no se encontró ningún estudio que reporte información para ningún desenlace priorizado en la pregunta PICO. Es decir, los efectos de palivizumab en este subgrupo se desconocen.

**Subgrupo 2:** Si brindamos palivizumab a 1000 lactantes prematuros nacidos con  $> 29$  a  $\leq 32$  SEG con comorbilidades (displasia broncopulmonar y/o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa), cuyas madres no fueron inmunizadas contra el VSR previamente en lugar de brindar placebo o el tratamiento estándar, con certeza de evidencia baja podría ser que evitemos 49 casos de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR a 150 días de seguimiento (IC 95%: -77 a - 6). En contraste, los efectos de palivizumab sobre la mortalidad a 150 días de seguimiento y sobre los eventos adversos serios sistémico y locales a 150 días es muy incierta. Cabe mencionar que no se encontró ningún estudio que reporte información para determinar el efecto de palivizumab sobre la infección del tracto respiratorio inferior asociada a VSR que requiere asistencia médica, las sibilancias recurrentes, ni sobre el riesgo de eventos adversos grado III y IV.

**Subgrupo 3:** En lactantes prematuros nacidos con  $\leq 29$  SEG con comorbilidades (displasia broncopulmonar y/o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa), cuyas madres no fueron inmunizadas contra el VSR previamente, no se encontró ningún estudio que reporte información para ningún desenlace priorizado en la pregunta PICO. Es decir, los efectos de palivizumab en este subgrupo se desconocen.

Las tablas de resumen de evidencia que muestra los efectos para cada desenlace en cada subgrupo de interés se encuentran en el **Anexo N° 07**.

**Tabla 10.** Tabla de Resumen de hallazgos (tabla SoF, por sus siglas en inglés) sobre el uso de palivizumab en lactantes prematuros de 35 semanas de gestación o menos, con comorbilidades.

<b>Población:</b> Lactantes prematuros de 35 semanas de edad gestacional (SEG) o menos, con comorbilidades, cuyas madres no fueron inmunizadas contra el Virus Sincitial Respiratorio (VSR) previamente. <b>Intervención:</b> Palivizumab. <b>Comparador:</b> Placebo o atención estándar. <b>Bibliografía por desenlace:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mortalidad:</b> ECA Impact, et al.</li> <li>• <b>Hospitalización por infección de las vías respiratorias inferiores asociada al VSR:</b> ECA Impact, et al.</li> <li>• <b>Infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica:</b> No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace.</li> <li>• <b>Sibilancias recurrentes:</b> No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace.</li> <li>• <b>Eventos adversos serios:</b> ECA Impact, et al.</li> <li>• <b>Eventos adversos de grado III y IV:</b> No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace.</li> </ul>								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	N° de estudios/Diseño de estudio	N° de participantes		Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia*	Interpretación
			Intervención: n/N (%)	Comparación: n/N (%)				
<b>Mortalidad (150 días)</b>	CRÍTICO	01 ECA (Impact, et al.)	4/1002 (0.4%)	5/500 (5.0%)	RR: 0.40 (0.11 a 1.48)	6 menos por 1000 (de 9 menos a 5 más)	⊕⊕○○ <sup>a</sup> Baja	La administración de palivizumab en lactantes prematuros nacidos con ≤ 35 SEG con comorbilidades, podría no tener efecto en la mortalidad a 150 días de seguimiento
<b>Hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR (150 días)</b>	CRÍTICO	01 ECA (Impact, et al.)	39/496 (7.9%)	34/266 (12.8%)	<b>RR: 0.62 (0.40 a 0.95)</b>	<b>49 menos por 1000 (de 77 menos a 6 menos)</b>	⊕⊕⊕○ <sup>b</sup> Moderada	Por cada 1000 lactantes prematuros nacidos con ≤ 35 SEG con comorbilidades, probablemente la administración de palivizumab evite 49 casos de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR (IC 95%: -77 a -6) a 150 días de seguimiento.
<b>Infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con</b>	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						

<b>asistencia médica</b>								
<b>Sibilancias recurrentes</b>	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
<b>Eventos adversos serios sistémicos y locales (150 días)</b>	IMPORTANTE	01 ECA (Impact, et al.)	110/1002 (11%)	50/500 (10%)	RR: 1.10 (0.80 a 1.51)	10 más por 1000 (de 20 menos a 51 más)	⊕⊕○○ <sup>a</sup> Baja	La administración de palivizumab en lactantes prematuros nacidos con ≤ 35 SEG con comorbilidades, podría no tener efecto sobre los eventos adversos serios sistémicos y locales a los 150 días de seguimiento.
<b>Eventos adversos grado III y IV</b>	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
<p><b>Abreviaturas utilizadas:</b> n: número de eventos; N: número total de participantes por grupo intervención y control; ECA: ensayo clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.</p> <p>*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.</p> <p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <p>a. Se disminuyó 2 niveles de certeza debido a imprecisión muy seria: El IC 95% incluyó punto de corte de 0.75 y 1.25.</p> <p>b. Se disminuyó 1 nivel de certeza debido a imprecisión seria: El IC 95% incluyó punto de corte de 0.75.</p>								

## V.2. ENFOQUE DE CLASIFICACIÓN EN BASE AL PESO DEL LACTANTE PREMATURO.

Como se mencionó en la descripción de las características de los estudios incluidos, no se encontró ningún ECA que reporte resultados de manera directa para el enfoque de clasificación en base al peso de los lactantes prematuros. Sin embargo; a partir de los hallazgos para el enfoque de clasificación en base a la semana de edad gestacional se realizó una inferencia indirecta. Para ello, se tomó en cuenta la mediana o promedio, según lo reportado por los estudios, del valor del peso del recién nacido reportada en la sección de características de los participantes incluidos en los ECA. Esto permitió aproximar la evidencia al grupo de lactantes prematuros con peso de 2500 gramos o menos, con y sin comorbilidades, y sus respectivos subgrupos. Cabe resaltar que, debido a lo indirecto de la evidencia, se deben considerar interpretar con precaución estos resultados.

A continuación, se describen los principales hallazgos para este enfoque. Las tablas de resumen de evidencia que muestra los efectos para cada desenlace en cada subgrupo de interés se encuentran en el **Anexo N° 07**.

### ***V.2.1. Principales resultados para la PICO 3: Lactantes prematuros con peso de 2500 gramos o menos sin comorbilidades***

En lactantes prematuros con peso de 2500 gramos o menos, sin comorbilidades, cuyas madres no fueron inmunizadas contra el VSR previamente, al brindar palivizumab en lugar de placebo o la atención estándar, podría ser que se reduzca el riesgo de hospitalización por infección de vías respiratorias inferiores asociado al VSR, de infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR que requiere asistencia médica, y de la ocurrencia de sibilancias recurrentes. En contraste, el efecto de palivizumab en la mortalidad y en el riesgo de eventos adversos serios sistémicos y locales es muy incierto. Cabe mencionar que se desconocen los efectos en los eventos adversos de grado III y IV debido a que ningún estudio reportó información para este desenlace.

Respecto a los subgrupos de interés, los resultados en los lactantes prematuros con peso  $> 1500$  a  $\leq 2500$  gramos y con peso  $> 1000$  a  $\leq 1500$  gramos, sin comorbilidades, son similares a lo reportado en el enfoque de clasificación según edad gestacional. Para el subgrupo de lactantes prematuros con peso  $\leq 1000$  gramos, los efectos de palivizumab se desconocen.

### **V.2.2. Principales resultados para la PICO 4: Lactantes prematuros con peso de 2500 gramos o menos con comorbilidades**

En lactantes prematuros con peso de 2500 gramos o menos, con comorbilidades (displasia broncopulmonar y/o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa), cuyas madres no fueron inmunizadas contra el VSR previamente, al brindar palivizumab en lugar de placebo o la atención estándar, podría ser que se reduzca el riesgo de hospitalización por infección de vías respiratorias inferiores asociado al VSR. En contraste, el efecto de palivizumab en la mortalidad y en el riesgo de eventos adversos serios sistémicos y locales es muy incierto. Cabe mencionar que se desconocen los efectos en el riesgo de infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR que requiere asistencia médica, la ocurrencia de sibilancias recurrentes, y en el riesgo de eventos adversos de grado III y IV debido a que ningún estudio reportó información para este desenlace.

Respecto a los subgrupos de interés, los resultados en los lactantes prematuros con peso  $>1000$  a  $\leq 1500$  gramos, con comorbilidades, son similares a lo reportado en el enfoque de clasificación según edad gestacional. Para el subgrupo de lactantes prematuros con peso  $> 1500$  a  $\leq 2500$  gramos, y con peso  $\leq 1000$  gramos, los efectos de palivizumab se desconocen.

### **V.3. COMPARACIÓN DE RESULTADOS ENTRE LOS DOS ENFOQUES DE CLASIFICACIÓN (EN BASE A LA SEMANA GESTACIONAL VERSUS EN BASE AL PESO DEL LACTANTE PREMATURO).**

Los efectos del uso de palivizumab entre ambos enfoques de clasificación son similares, lo cual es biológicamente plausible, ya que la semana gestacional se condice con los valores de peso de interés para la presente revisión rápida. Sin embargo, cabe resaltar que no se realizó un análisis estadístico formal para comparar los efectos entre ambos enfoques. En base a ello, se reitera tener precaución al momento de interpretar los resultados para el enfoque de clasificación en base al peso del lactante prematuro.

## VI. CONCLUSIONES

- Se revisó la mejor evidencia disponible para cuatro preguntas PICO bajo la siguiente estructura: P: lactantes prematuros con y sin comorbilidades, cuyas madres no fueron inmunizadas contra el Virus Sincitial Respiratorio (VSR) previamente, I: Palivizumab, C: Placebo o atención estándar; O: Eficacia (mortalidad, hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al virus respiratorio sincitial, Infección del tracto respiratorio inferior asociada al virus respiratorio sincitial con asistencia médica, y sibilancias recurrentes) y Seguridad (eventos adversos serios y eventos adversos grado III y IV). Esto según dos enfoques de clasificación de la población: en base a la semana de edad gestacional (nacido con 35 semanas de edad gestacional [SEG] o menos) y en base al peso del lactante (nacido con 2500 gramos o menos) y considerando los siguientes subgrupos: lactantes nacidos a  $> 32$  a  $\leq 35$ ,  $> 29$  a  $\leq 32$ , y  $\leq 29$  SEG para el primer enfoque de clasificación; y lactantes nacidos con  $> 1500$  a  $\leq 2500$ ,  $> 1000$  a  $\leq 1500$ , y  $\leq 1000$  gramos para el segundo enfoque de clasificación.
- Se encontraron dos revisiones sistemáticas, a partir de las cuales se seleccionaron en tres ECA en total para conformar el cuerpo de evidencia para la presente revisión. Los ECA tuvieron en general, riesgo de sesgo bajo.
- El cuerpo de evidencia correspondió al enfoque de clasificación en base a la semana de edad gestacional de los lactantes prematuros y para el grupo de lactantes sin comorbilidades, principalmente. Ninguno de los ECA explicitó el objetivo de evaluar los resultados de palivizumab en los subgrupos de interés para la presente revisión. Se realizaron extrapolaciones de evidencia como información indirecta para el enfoque en base al peso, la cual se debe interpretar con precaución.
- En lactantes prematuros de 35 semanas de edad gestacional (SEG) o menos, sin comorbilidades, si brindamos palivizumab a 1000 lactantes, reduciríamos el riesgo de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR; y el riesgo de infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR que requiere asistencia médica. En suma, probablemente el efecto en la reducción del riesgo de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR se mantenga a dos años de seguimiento, y probablemente reduzcamos el riesgo de sibilancias recurrentes. En contraste, podría ser que

palivizumab no tenga efecto en la mortalidad ni en el riesgo de padecer eventos adversos serios sistémicos y locales. La certeza de evidencia de los resultados varió de “baja” a “alta”. Cabe resaltar que no se encontró ningún estudio que reporte información para determinar el efecto en los eventos adversos de grado III y IV.

- Los efectos en los subgrupos de lactantes prematuros nacidos con  $> 32$  a  $\leq 35$  SEG y aquellos con  $> 29$  a  $\leq 32$  SEG sin comorbilidades, fueron similares entre sí y con lo reportado para el grupo de lactantes con 35 SEG o menos. Se desconocen los efectos de palivizumab en el subgrupo de lactantes con  $\leq 29$  SEG ya que ningún estudio reportó evidencia para ningún desenlace en este subgrupo. La certeza de evidencia para estos resultados varió de “muy baja” a “moderada”.
- En lactantes prematuros de 35 semanas de edad gestacional (SEG) o menos, con comorbilidades (displasia broncopulmonar y/o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa), si brindamos palivizumab a 1000 lactantes, probablemente reduciríamos el riesgo de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR y podría ser que palivizumab no tenga efecto en la mortalidad. En contraste, podría ser que brindar esta tecnología sanitaria no afecte el riesgo de padecer eventos adversos serios sistémicos y locales. La certeza de la evidencia de estos resultados varió de “baja” a “moderada”. Cabe decir que no se encontró ningún estudio que reporte información para determinar el efecto en las sibilancias recurrentes ni en el riesgo de eventos adversos de grado III y IV.
- Los efectos en los subgrupos de lactantes prematuros nacidos con  $> 29$  a  $\leq 32$  SEG con comorbilidades fueron similares a lo reportado para el grupo de lactantes con 35 SEG o menos, con comorbilidades. Se desconocen los efectos de palivizumab en el subgrupo de lactantes con  $> 32$  a  $\leq 35$  SEG y con  $\leq 29$  SEG ya que ningún estudio reportó evidencia para ningún desenlace en este subgrupo. La certeza de la evidencia de estos resultados varió de “muy baja” a “moderada”.
- Los efectos de palivizumab bajo el enfoque de clasificación en base al peso son similares a los reportados en preguntas bajo el enfoque de clasificación en base a la semana de edad gestacional, con menor certeza de evidencia por su naturaleza indirecta. Los resultado en este enfoque coinciden con los clasificados por edad gestacional, Sin embargo, cabe resaltar que no se realizó un análisis estadístico formal para comparar los efectos entre ambos enfoques.

- La decisión de brindar tecnologías sanitarias como palivizumab para la prevención de la infección por VSR en lactantes prematuros debe contemplar no solo la evidencia sobre la eficacia, seguridad, y la certeza de la evidencia de dichos resultados, lo cual es objetivo de la presente revisión rápida. Sino también debe contemplar si existen otras alternativas más eficaces y seguras, el uso de recursos económicos, logísticos, y humanos, la factibilidad de implementación, uso y adherencia a palivizumab o a otras alternativas, entre otros criterios, los cuales pueden ser abordados en otros tipos de evaluaciones.

## **VII. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES**

AZVC desarrolló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información. AZVC y FGS realizaron el proceso de selección extracción de datos y valoración crítica de los resultados. AZVC redactó la versión preliminar del documento. SGL supervisó las diferentes etapas de elaboración, revisó y editó las versiones del informe. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

## **VIII. DECLARACIÓN DE INTERÉS**

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

## **IX. FINANCIAMIENTO**

La presente revisión fue financiada por el Instituto Nacional de Salud de Perú.

## **X. REFERENCIAS**

1. Ruiz-Galiana J, Cantón R, De Lucas Ramos P, García-Botella A, García-Lledó A, Hernández-Sampelayo T, et al. Respiratory syncytial virus: A new era. Revista española de quimioterapia : publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia. 2024;37(2):134-48.
2. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. Lancet (London, England). 2022;399(10340):2047-64.

3. Caserta MT, O'Leary ST, Munoz FM, Ralston SL. Palivizumab Prophylaxis in Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*. 2023;152(1).
4. Ciapponi A, Palermo MC, Sandoval MM, Baumeister E, Ruvinsky S, Ulloa-Gutierrez R, et al. Respiratory syncytial virus disease burden in children and adults from Latin America: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in public health*. 2024;12:1377968.
5. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades - CDC Perú. Boletín Epidemiológico SE35. 2024 [consultado el 02 de diciembre de 2024]. Disponible en: [https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin\\_202435\\_09\\_090317.pdf](https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin_202435_09_090317.pdf).
6. Wang X, Li Y, Shi T, Bont LJ, Chu HY, Zar HJ, et al. Global disease burden of and risk factors for acute lower respiratory infections caused by respiratory syncytial virus in preterm infants and young children in 2019: a systematic review and meta-analysis of aggregated and individual participant data. *Lancet (London, England)*. 2024;403(10433):1241-53.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clinical guidance for vaccination of infants and young children against respiratory syncytial virus (RSV). Centers for Disease Control and Prevention. 2024 [consultado el 2 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/rsv/hcp/vaccine-clinical-guidance/infants-young-children.html>.
8. Mazur NI, Terstappen J, Baral R, Bardají A, Beutels P, Buchholz UJ, et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *The Lancet Infectious diseases*. 2023;23(1):e2-e21.
9. SYNAGIS® (palivizumab) injection, for intramuscular use. 2021 [consultado el 2 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.synagis.com/synagis.pdf>.
10. Group I-RS. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*. 1998;102(3):531-7.
11. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Informe Técnico DIGEMID-DAUM- SEMTS/INSA: Palivizumab 50mg polvo liofilizado para solución inyectable. Perú: DIGEMID; 2016.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):395-400.

13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *bmj*. 2017;358.
14. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
15. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):401-6.
16. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *Journal of clinical epidemiology*. 2020;119:126-35.
17. Garegnani L, Styrmsdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JV. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2021;11(11):Cd013757.
18. 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. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2011;12(5):580-8.
19. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *The New England journal of medicine*. 2013;368(19):1791-9.
20. 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? *American journal of perinatology*. 2014;31(8):667-72.
21. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, Jr., et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *The Journal of pediatrics*. 2003;143(4):532-40.
22. Subramanian KN, Weisman LE, Rhodes T, Ariagno R, Sánchez PJ, Steichen J, et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. MEDI-493 Study Group. *The Pediatric infectious disease journal*. 1998;17(2):110-5.

23. 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. The Cochrane database of systematic reviews. 2013(4):Cd006602.
24. Morris SK, Dzolganovski B, Beyene J, Sung L. A meta-analysis of the effect of antibody therapy for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection. BMC infectious diseases. 2009;9:106.

## XI. ANEXOS

### Anexo 01. Estrategias de búsqueda en bases de datos

#### A. Estrategia de búsqueda en Medline/PubMed

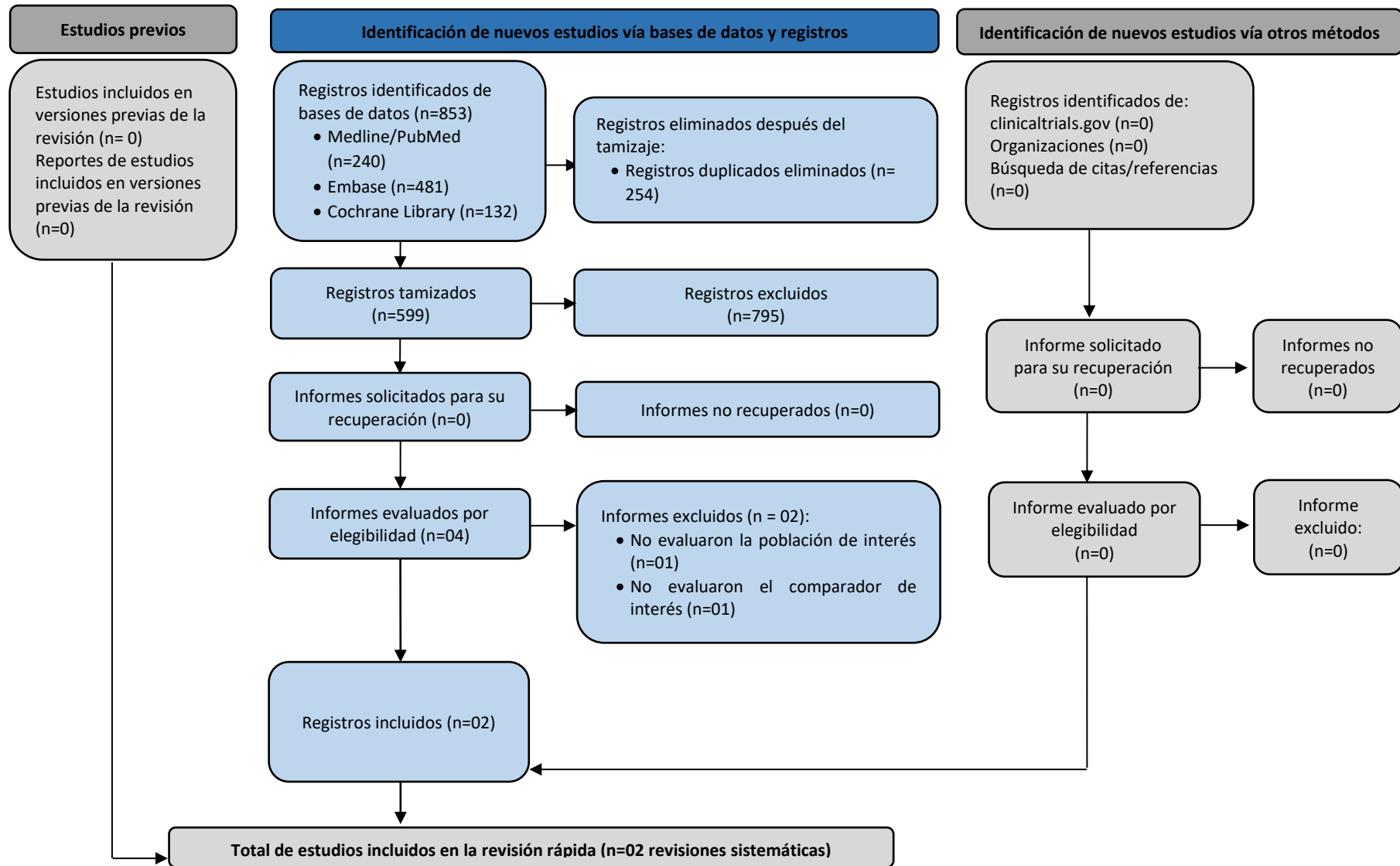
<b>Base de datos</b>	Medline	
<b>Plataforma</b>	PubMed	
<b>Fecha de búsqueda</b>	23 de octubre de 2024	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Inicio de los tiempos a 23 de octubre de 2024	
<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
1	"Pediatrics"[MeSH] OR "Child"[MeSH] OR "Infant"[MeSH] OR "Infant, Newborn"[MeSH] OR "Pediatric*"[tiab] OR "Paediatric*"[tiab] OR "Child*"[tiab] OR "Infant*"[tiab]	3,560,475
2	"Palivizumab"[MeSH] OR "Palivizumab"[tiab] OR "Synagis"[tiab] OR "medi-493"[tiab] OR "medi493"[tiab]	1,390
3	((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]	327,145
4	("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 trial"[All Fields] OR "randomised controlled 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 trials"[All Fields])	1,788,652
5	#3 OR #4	2,014,226
6	#1 AND #2 AND #5	240

## B. Estrategia de búsqueda en EMBASE

<b>Base de datos</b>	Embase	
<b>Plataforma</b>	-	
<b>Fecha de búsqueda</b>	23 de octubre de 2024	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Inicio de los tiempos a 23 de octubre de 2024	
<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
1	'pediatrics'/exp OR 'child'/exp OR 'infant'/exp OR 'infant, newborn'/exp OR 'pediatric*':ab,ti OR 'paediatric*':ab,ti OR 'child*':ab,ti OR 'infant*':ab,ti	4,454,343
2	'palivizumab'/exp OR 'palivizumab':ab,ti OR 'synagis':ab,ti OR 'medi-493':ab,ti OR 'medi493':ab,ti	3,781
3	'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	500,920
4	'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	2,105,785
5	#3 OR #4	2,550,694
6	#1 AND #2 AND #5	481

### C. Estrategia de búsqueda en *The Cochrane Library*

<b>Base de datos</b>	Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) y Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)	
<b>Plataforma</b>	The Cochrane Library	
<b>Fecha de búsqueda</b>	23 de octubre de 2024	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Inicio de los tiempos a 23 de octubre de 2024	
<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
1	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	1055
2	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	82,998
3	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	46,671
4	MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees	24,388
5	Pediatric*):ti,ab,kw OR (Paediatric*):ti,ab,kw OR (Child):ti,ab,kw OR (Infant):ti,ab,kw	233,266
6	MeSH descriptor: [Palivizumab] explode all trees	74
7	(Palivizumab):ti,ab,kw OR (Synagis):ti,ab,kw OR (medi493):ti,ab,kw	169
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	233,299
9	#6 OR #7	169
10	#8 AND #9	132

**Anexo 02. Flujograma de selección de estudios.**






















**Anexo 03. Motivos de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo**

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Andabaka T et al. “Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children” (23)	No cumple con el comparador de la pregunta PICO: compara palivizumab con otro anticuerpo monoclonal.
2	Morris SK et al. “A meta-analysis of the effect of antibody therapy for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection” (24)	No cumple con la población de la pregunta PICO.

### Anexo 04. Evaluación de la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas mediante la herramienta AMSTAR-II

Criterios	Tipo de dominio	Garegnani et al. (2021)	Checchia et al. (2011)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes de PICO?	NO CRÍTICO	<input checked="" type="checkbox"/> Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No
2. ¿El informe contiene una declaración explícita de que los métodos de revisión se habían establecido antes de la realización de la revisión y justificaba cualquier desviación significativa del protocolo?	CRÍTICO	<input checked="" type="checkbox"/> Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No
3. ¿Los autores explicaron la selección de los diseños de estudios a incluir en la revisión?	NO CRÍTICO	<input checked="" type="checkbox"/> Sí	<input checked="" type="checkbox"/> Sí
4. ¿Los autores utilizaron una estrategia integral de búsqueda de literatura?	CRÍTICO	<input checked="" type="checkbox"/> Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No
5. ¿Los autores realizaron la selección del estudio por duplicado?	NO CRÍTICO	<input checked="" type="checkbox"/> Sí	<input checked="" type="checkbox"/> Sí
6. ¿Los autores realizaron la extracción de datos por duplicado?	NO CRÍTICO	<input checked="" type="checkbox"/> Sí	<input checked="" type="checkbox"/> Sí
7. ¿Los autores proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	CRÍTICO	<input checked="" type="checkbox"/> Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No
8. ¿Los autores describieron los estudios incluidos con el detalle adecuado?	NO CRÍTICO	<input checked="" type="checkbox"/> Sí	<input checked="" type="checkbox"/> Sí
9. ¿Los autores utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	CRÍTICO	<input checked="" type="checkbox"/> Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No
10. ¿Los autores informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	NO CRÍTICO	<input checked="" type="checkbox"/> Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No
11. Si realizaron un metaanálisis, ¿Utilizaron los autores los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	CRÍTICO	<input checked="" type="checkbox"/> Sí	<input checked="" type="checkbox"/> Sí
12. ¿Evaluaron los autores el impacto potencial de riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia?	NO CRÍTICO	<input checked="" type="checkbox"/> Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No
13. ¿Los autores dieron cuenta de riesgo de sesgo en estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	CRÍTICO	<input checked="" type="checkbox"/> Sí	<input checked="" type="checkbox"/> Sí
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	NO CRÍTICO	<input checked="" type="checkbox"/> Sí	<input checked="" type="checkbox"/> Sí
15. ¿Realizaron los autores una investigación adecuada del sesgo de publicación y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	CRÍTICO	<input checked="" type="checkbox"/> Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No
16. ¿Los autores informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	NO CRÍTICO	<input checked="" type="checkbox"/> Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No
Puntaje		16/16	7/16
Confianza General		Alta	Críticamente Baja

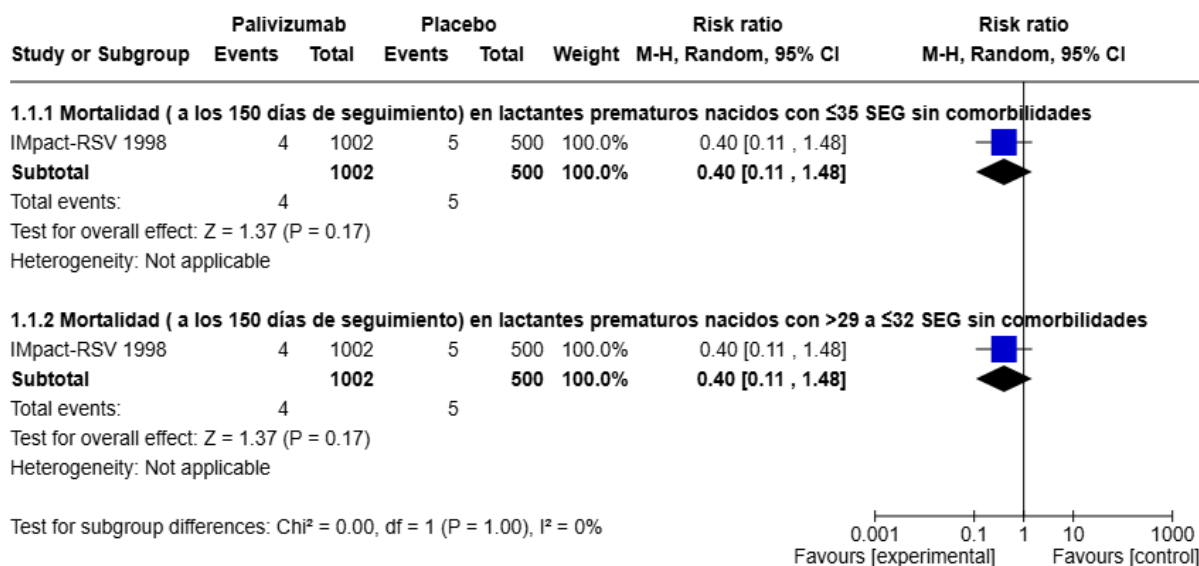
### Anexo 05. Evaluación de la calidad metodológica de los ensayos clínicos mediante la herramienta RoB 1.0

Dominios de evaluación	Ensayos clínicos aleatorizados		
	Impact-RSV (1998)	Blanken et al (2013)	Tavsu et al (2014)
Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección)	 Bajo riesgo de sesgo	 Bajo riesgo de sesgo	 Sesgo poco claro*
Ocultamiento de la asignación (Sesgo de selección)	 Bajo riesgo de sesgo	 Bajo riesgo de sesgo	 Sesgo poco claro*
Cegamiento de los participantes y del personal del estudio (Sesgo de realización)	 Bajo riesgo de sesgo	 Bajo riesgo de sesgo	 Bajo riesgo de sesgo
Cegamiento de los evaluadores del desenlace (Sesgo de detección)	 Bajo riesgo de sesgo	 Bajo riesgo de sesgo	 Bajo riesgo de sesgo
Datos de desenlace incompletos (Sesgo de desgaste)	 Bajo riesgo de sesgo	 Bajo riesgo de sesgo	 Bajo riesgo de sesgo
Reporte selectivo de resultados (Sesgo de notificación)	 Bajo riesgo de sesgo	 Bajo riesgo de sesgo	 Bajo riesgo de sesgo
Otras fuentes de sesgo inquietud importante sobre el sesgo que no se aborda en los otros dominios de la herramienta.	 Bajo riesgo de sesgo	 Bajo riesgo de sesgo	 Bajo riesgo de sesgo

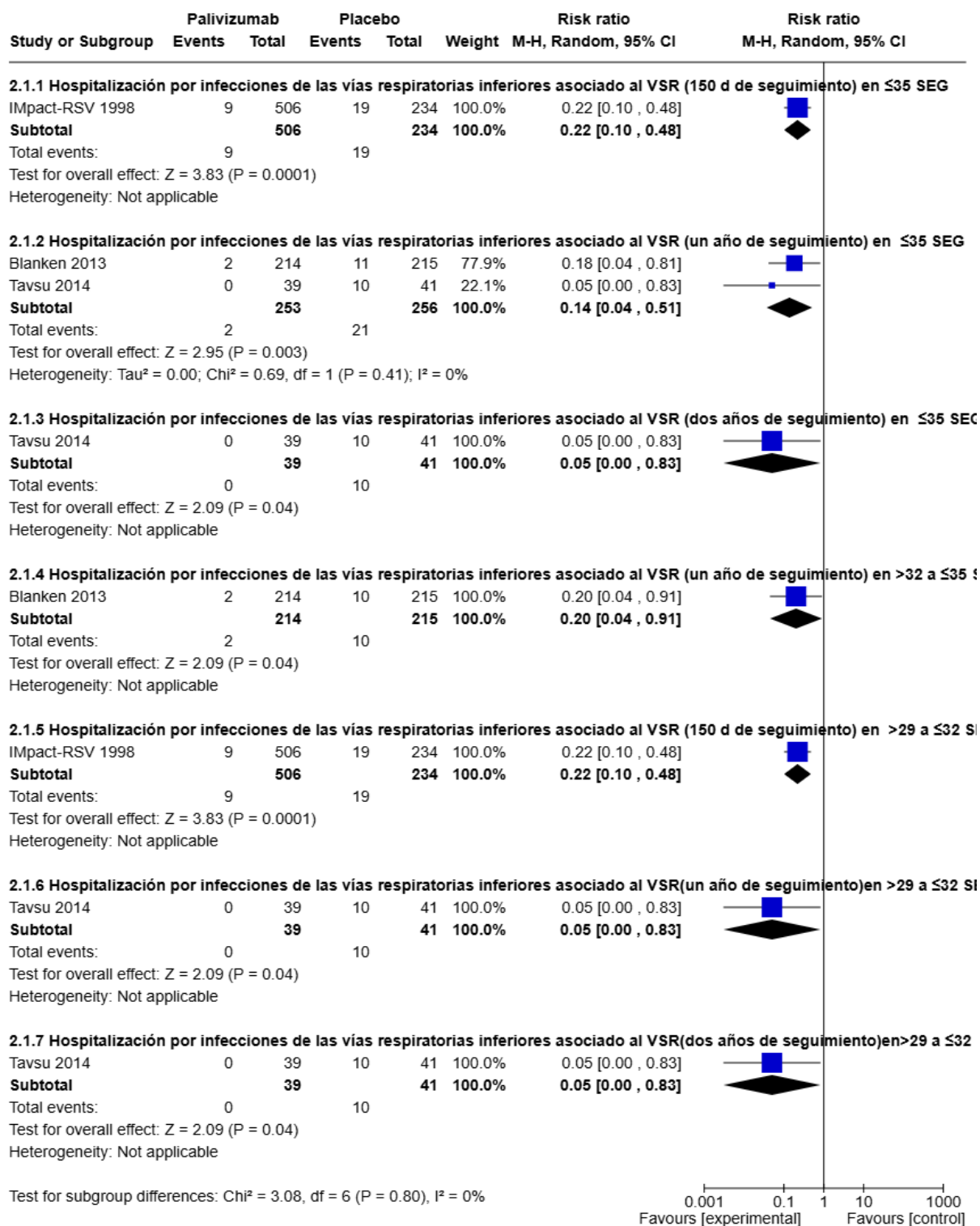
\* No se describe con claridad el proceso de aleatorización

### Anexo 06. Metaanálisis por cada desenlace en el grupo de lactantes prematuros clasificados bajo el enfoque de semana de edad gestacional, sin comorbilidades.

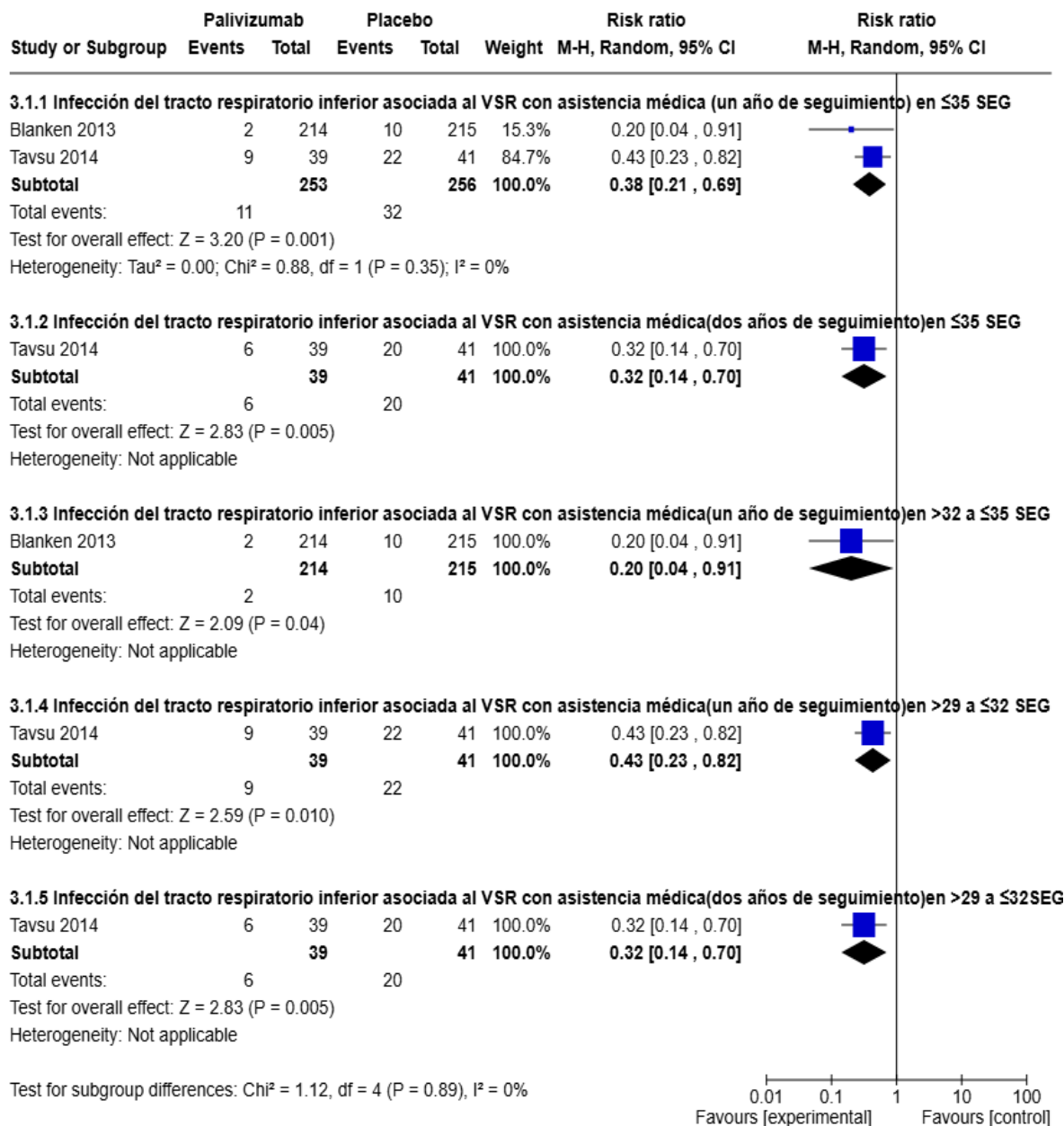
**A. Mortalidad:** Análisis de grupo y subgrupos de Lactantes prematuros clasificados por nacimiento por semanas de edad gestacional, sin displasia broncopulmonar (DBP) y/o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (CCHS).



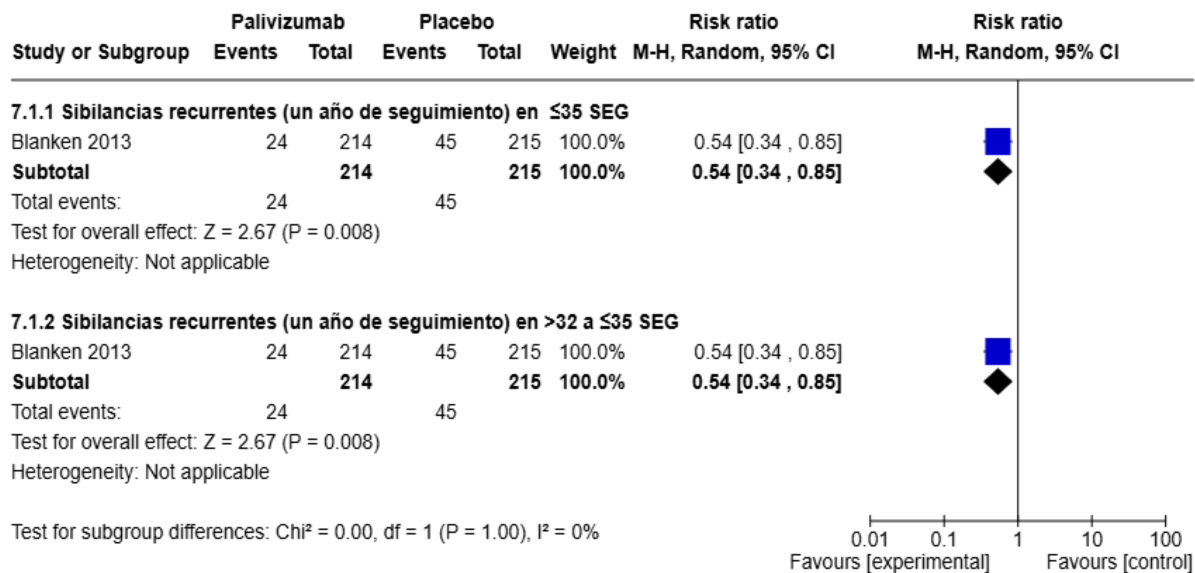
**B. Hospitalización por infección de las vías respiratorias inferiores asociada al VSR:** Análisis de grupo y subgrupos de Lactantes prematuros clasificados por nacimiento por semanas de edad gestacional, sin displasia broncopulmonar (DBP) y/o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (CCHS).



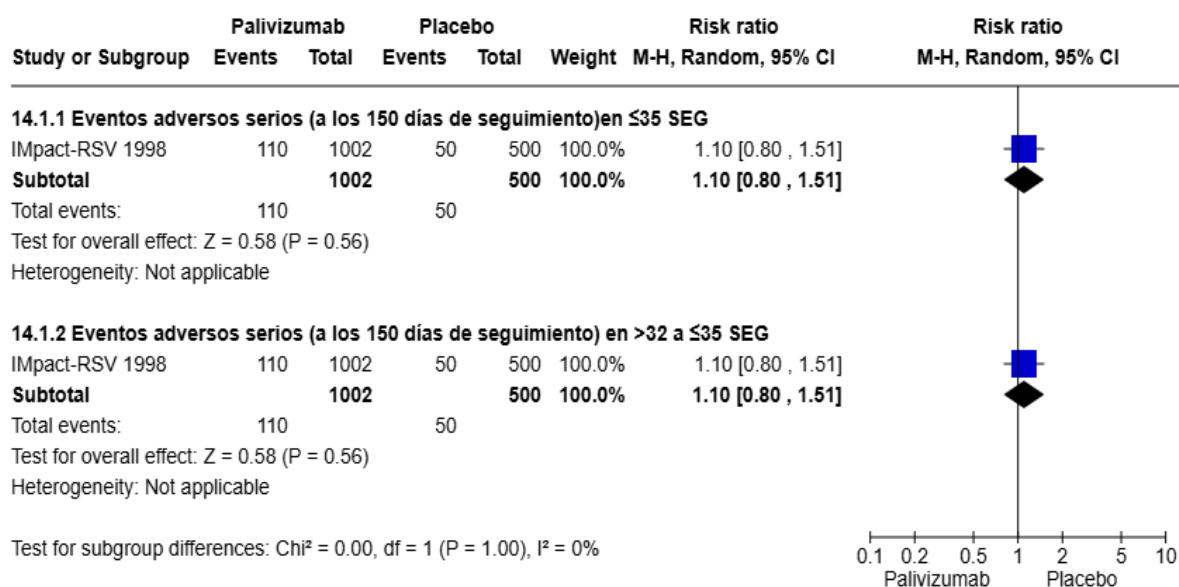
**C. Infección del tracto respiratorio del inferior por VSR con atención médica:** Análisis de grupo y subgrupos de Lactantes prematuros clasificados por nacimiento por semanas de edad gestacional, sin displasia broncopulmonar (DBP) y/o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (CCHS).



**D. Sibilancias recurrentes:** Análisis de grupo y subgrupos de Lactantes prematuros clasificados por nacimiento por semanas de edad gestacional, sin displasia broncopulmonar (DBP) y/o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (CCHS).



**E. Eventos adversos serios:** Análisis de grupo y subgrupos de Lactantes prematuros clasificados por nacimiento por semanas de edad gestacional, sin displasia broncopulmonar (DBP) y/o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (CCHS).



**Anexo 07. Tablas de resumen de evidencia.**

**ENFOQUE DE CLASIFICACIÓN EN BASE A LA SEMANA GESTACIONAL DEL LACTANTE PREMATURO**

**Tablas de resumen de evidencia (SoF) para los subgrupos de la PICO 1. Pacientes en lactantes prematuros de 35 semanas o menos, sin comorbilidades.**

**A. Tabla de resumen de evidencia para el subgrupo de pacientes con >32 a ≤ 35 Semanas de Edad Gestacional (SEG)**

Población: Lactantes prematuros de >32 a ≤ 35 Semanas de Edad Gestacional (SEG), sin comorbilidades, cuyas madres no fueron inmunizadas contra el Virus Sincitial Respiratorio (VSR) previamente. Intervención: Palivizumab. Comparador: Placebo o atención estándar.								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	N° de estudios/Diseño de estudio	N° de participantes		Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia*	Interpretación
			Intervención: n/N (%)	Comparación: n/N (%)				
<b>Mortalidad</b>	CRÍTICO	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
<b>Hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR (01 año)</b>	CRÍTICO	01 ECA (Blanken, et al)	2/214 (0.9%)	11/215 (5.1%)	<b>RR: 0.18 (0.04 a 0.81)</b>	<b>42 menos por 1000 (de 49 menos a 10 menos)</b>	⊕⊕○○ <sup>a,b</sup> Baja	Por cada 1000 lactantes prematuros nacidos con >32 a ≤35 SEG sin comorbilidades, la administración de palivizumab podría evitar 42 casos de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR (IC 95%: - 49 a - 10), al año de seguimiento.
<b>Infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con</b>	IMPORTANTE	01 ECA (Blanken, et al)	2/214 (0.9%)	10/215 (4.7%)	<b>RR: 0.20 (0.04 a 0.91)</b>	<b>37 menos por 1000 (de 45 menos a 4</b>	⊕⊕○○ <sup>a,b</sup> Baja	Por cada 1000 lactantes prematuros nacidos con >32 a ≤35 SEG sin comorbilidades, la administración de palivizumab podría evitar 37 casos de

<b>asistencia médica (01 año)</b>						<b>menos)</b>		infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica (IC 95%: - 45 a - 4), al año de seguimiento.
<b>Sibilancias recurrentes (01 año)</b>	IMPORTANTE	01 ECA (Blanken, et al)	24/214 (11.2%)	45/215 (22.9%)	<b>RR: 0.54 (0.34 a 0.85)</b>	<b>96 menos por 1000 (de 138 menos a 31 menos)</b>	⊕⊕○○ <sup>a,b</sup> Baja	Por cada 1000 lactantes prematuros nacidos con >32 a ≤35 SEG sin comorbilidades, la administración de palivizumab podría evitar 96 casos de sibilancias recurrentes (IC 95%: -138 a -31), al año de seguimiento.
<b>Eventos adversos serios sistémicos y locales</b>	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
<b>Eventos adversos grado III y IV</b>	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
<p><b>Abreviaturas utilizadas:</b> n: número de eventos; N: número total de participantes por grupo intervención y control; ECA: ensayo clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.</p> <p>*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.</p> <p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <p>a. Se disminuyó 1 nivel de certeza debido a imprecisión seria: El IC 95% incluyó punto de corte de 0.75 o 1.25.</p> <p>b. Se disminuyó 1 nivel de certeza debido a evidencia indirecta seria: No cumple con un componente de la pregunta PICO. La población de estudio evaluada no se clasifica en subgrupos según edad gestacional. Se utiliza como referencia el promedio de la edad gestacional al nacer de la población de estudio.</p>								

## B. Tabla de resumen de evidencia para el subgrupo de pacientes con >29 a ≤32 Semanas de Edad Gestacional (SEG)

<b>Población:</b> Lactantes prematuros de >29 a ≤32 Semanas de Edad Gestacional (SEG), sin comorbilidades, cuyas madres no fueron inmunizadas contra el Virus Sincitial Respiratorio (VSR) previamente. <b>Intervención:</b> Palivizumab. <b>Comparador:</b> Placebo o atención estándar.								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	N° de estudios/Diseño de estudio	N° de participantes		Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia*	Interpretación
			Intervención: n/N (%)	Comparación: n/N (%)				
<b>Mortalidad (150 días)</b>	CRÍTICO	01 ECA (Impact, et al)	4/1002 (0.4%)	5/500 (5.0%)	RR: 0.40 (0.11 a 1.48)	6 menos por 1000 (de 9 menos a 5 más)	⊕○○○ <sup>a,b</sup> Muy baja	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de palivizumab en lugar de placebo o atención estándar, con respecto a la mortalidad a 150 días de seguimiento en lactantes prematuros de >29 a ≤32 SEG sin comorbilidades.
<b>Hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR (150 días)</b>	CRÍTICO	01 ECA (Impact, et al)	9/506 (1.8%)	19/234 (8.1%)	RR: 0.22 (0.10 a 0.48)	63 menos por 1000 (de 73 menos a 42 menos)	⊕⊕⊕○ <sup>b</sup> Moderada	Por cada 1000 lactantes prematuros nacidos con >29 a ≤32 SEG sin comorbilidades, probablemente la administración de palivizumab evite 63 casos de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR (IC 95%: -73 a -42) a 150 días de seguimiento.
<b>Hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR (02 año)</b>	CRÍTICO	01 ECA (Tavsu, et al)	0/39 (0%)	10/41 (24.4%)	RR: 0.05 (0.00 a 0.83) **	232 menos por 1000 (de 41 menos a 244 menos)	⊕⊕○○ <sup>b,c</sup> Baja	Por cada 1000 lactantes prematuros nacidos con >29 a ≤32 SEG sin comorbilidades, podría ser que la administración de palivizumab evite 232 casos de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociada al VSR (IC 95%: -41 a -244) a dos años de seguimiento.
<b>Infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica</b>	IMPORTANTE	01 ECA (Tavsu, et al)	9/39 (23.1%)	22/41 (53.7%)	RR: 0.43 (0.23 a 0.82)	306 menos por 1000 (de 413 menos a 97 menos)	⊕⊕○○ <sup>b,c</sup> Baja	Por cada 1000 lactantes prematuros nacidos con >29 a ≤32 SEG sin comorbilidades, podría ser que la administración de palivizumab evite 306 casos de infección del tracto

(01 año)								respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica (IC 95%: - 413 a - 97) al año de seguimiento.
<b>Infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica (02 año)</b>	IMPORTANTE	01 ECA (Tavsus, et al)	6/39 (15.4%)	20/41 (28.8%)	<b>RR: 0.32 (0.14 a 0.70)</b>	<b>332 menos por 1000 (de 420 menos a 146 menos)</b>	⊕⊕⊕○ <sup>b</sup> Moderada	Por cada 1000 lactantes prematuros nacidos con >29 a ≤32 SEG sin comorbilidades, probablemente la administración de palivizumab evite 332 casos de infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica (IC 95%: - 420 a - 146) a dos años de seguimiento.
<b>Sibilancias recurrentes (01 año)</b>	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
<b>Eventos adversos serios sistémicos y locales (150 días)</b>	IMPORTANTE	01 ECA (Impact, et al)	110/1002 (11%)	50/500 (10%)	RR: 1.10 (0.80 a 1.51)	10 más por 1000 (de 20 menos a 51 más)	⊕○○○ <sup>a,b</sup> Muy baja	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de palivizumab en lugar de placebo o atención estándar, con respecto a los eventos adversos serios sistémicos y locales a 150 días de seguimiento en lactantes prematuros de >29 a ≤32 SEG sin comorbilidades.
<b>Eventos adversos grado III y IV</b>	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
<p><b>Abreviaturas utilizadas:</b> n: número de eventos; N: número total de participantes por grupo intervención y control; ECA: ensayo clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.</p> <p>*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.</p> <p>** Se asumió un valor de 0.001 para el límite inferior del intervalo de confianza con el fin de realizar el cálculo de los valores absolutos.</p> <p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <p>a. Se disminuyó 2 niveles de certeza debido a imprecisión muy seria: El IC 95% incluyó punto de corte de 0.75 y 1.25.</p> <p>b. Se disminuyó 1 nivel de certeza debido a evidencia indirecta seria: No cumple con un componente de la pregunta PICO. La población de estudio evaluada no se clasifica en subgrupos según edad gestacional. Se utiliza como referencia el promedio de la edad gestacional al nacer de la población de estudio.</p> <p>c. Se disminuyó 1 nivel de certeza debido a imprecisión seria: El IC 95% incluyó punto de corte de 0.75 o 1.25.</p>								

**C. Tabla de resumen de evidencia para el subgrupo de pacientes con ≤ 29 SEG Semanas de Edad Gestacional (SEG)**

**Población:** Lactantes prematuros de  $\leq 29$  *Semanas de Edad Gestacional (SEG)*, *sin comorbilidades*, cuyas madres no fueron inmunizadas contra el Virus Sincitial Respiratorio (VSR) previamente.

**Intervención:** Palivizumab.

**Comparador:** Placebo o atención estándar.

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	N° de estudios/Diseño de estudio	N° de participantes		Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia*	Interpretación
			Intervención: n/N (%)	Comparación: n/N (%)				
<b>Mortalidad (150 días)</b>	CRÍTICO	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
<b>Hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR</b>	CRÍTICO	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
<b>Infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica</b>	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
<b>Sibilancias recurrentes</b>	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
<b>Eventos adversos serios sistémicos y locales</b>	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
<b>Eventos adversos grado III y IV</b>	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						

**Abreviaturas utilizadas:** n: número de eventos; N: número total de participantes por grupo intervención y control; **ECA:** ensayo clínico aleatorizado; **RR:** riesgo relativo; **IC 95%:** intervalo de confianza al 95%.

\*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.

**Tablas de resumen de evidencia (SoF) para los subgrupos de la PICO 2. Pacientes en lactantes prematuros de 35 semanas o menos, con comorbilidades.**

**A. Tabla de resumen de evidencia para el subgrupo de pacientes con >32 a ≤ 35 Semanas de Edad Gestacional (SEG)**

<p><b>Población:</b> Lactantes prematuros de &gt;32 a ≤ 35 Semanas de Edad Gestacional (SEG), con comorbilidades, cuyas madres no fueron inmunizadas contra el Virus Sincitial Respiratorio (VSR) previamente.</p> <p><b>Intervención:</b> Palivizumab.</p> <p><b>Comparador:</b> Placebo o atención estándar.</p>								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	N° de estudios/Diseño de estudio	N° de participantes		Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia*	Interpretación
			Intervención: n/N (%)	Comparación: n/N (%)				
Mortalidad (150 días)	CRÍTICO	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
Hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR	CRÍTICO	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
Infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
Sibilancias recurrentes	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
Eventos adversos serios sistémicos y locales	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
Eventos adversos grado III y IV	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
<p><b>Abreviaturas utilizadas:</b> n: número de eventos; N: número total de participantes por grupo intervención y control; ECA: ensayo clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.</p> <p>*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.</p>								

## B. Tabla de resumen de evidencia para el subgrupo de pacientes con >29 a ≤ 32 Semanas de Edad Gestacional (SEG)

<b>Población:</b> Lactantes prematuros de >29 a ≤ 32 Semanas de Edad Gestacional (SEG), con comorbilidades, cuyas madres no fueron inmunizadas contra el Virus Sincitial Respiratorio (VSR) previamente. <b>Intervención:</b> Palivizumab. <b>Comparador:</b> Placebo o atención estándar.								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	N° de estudios/Diseño de estudio	N° de participantes		Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia*	Interpretación
			Intervención: n/N (%)	Comparación: n/N (%)				
<b>Mortalidad (150 días)</b>	CRÍTICO	01 ECA (Impact, et al)	4/1002 (0.4%)	5/500 (5.0%)	RR: 0.40 (0.11 a 1.48)	6 menos por 1000 (de 9 menos a 5 más)	⊕○○○ <sup>a,b</sup> Muy baja	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de palivizumab en lugar de placebo o atención estándar, con respecto a la mortalidad a 150 días de seguimiento en lactantes prematuros de >29 a ≤ 32 SEG con comorbilidades.
<b>Hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR (150 días)</b>	CRÍTICO	1 ECA (Impact, et al)	39/496 (7.9%)	34/266 (12.8%)	<b>RR: 0.62 (0.40 a 0.95)</b>	<b>49 menos por 1000 (de 77 menos a 6 menos)</b>	⊕⊕○○ <sup>b,c</sup> Baja	Por cada 1000 lactantes prematuros nacidos con > 29 a ≤ 32 SEG con comorbilidades, probablemente la administración de palivizumab evite 49 casos de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR (IC 95%: -77 a -6), a 150 días de seguimiento.
<b>Infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica</b>	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
<b>Sibilancias recurrentes</b>	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
<b>Eventos adversos serios sistémicos y locales (150 días)</b>	IMPORTANTE	01 ECA (Impact, et al)	110/1002 (11%)	50/500 (10%)	RR: 1.10 (0.80 a 1.51)	10 más por 1000 (de 20 menos a 51 más)	⊕○○○ <sup>a,b</sup> Muy baja	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de palivizumab en lugar de placebo o atención estándar, con respecto a los eventos adversos serios sistémicos y locales a 150 días



								de seguimiento en lactantes prematuros de > 29 a ≤ 32 SEG con comorbilidades.
<b>Eventos adversos grado III y IV</b>	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
<p><b>Abreviaturas utilizadas:</b> n: número de eventos; N: número total de participantes por grupo intervención y control; ECA: ensayo clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.</p> <p>*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.</p> <p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Se disminuyó 2 niveles de certeza debido a imprecisión muy seria: El IC 95% incluyó punto de corte de 0.75 y 1.25.</li> <li>Se disminuyó 1 nivel de certeza debido a evidencia indirecta seria: No cumple con un componente de la pregunta PICO. La población de estudio evaluada no se clasifica en subgrupos según edad gestacional. Se utiliza como referencia el promedio de la edad gestacional al nacer de la población de estudio.</li> <li>Se disminuyó 1 nivel de certeza debido a imprecisión seria: El IC 95% incluyó punto de corte de 0.75 o 1.25.</li> </ol>								

### C. Tabla de resumen de evidencia para el subgrupo de pacientes con $\leq 29$ SEG Semanas de Edad Gestacional (SEG)

<b>Población:</b> Lactantes prematuros de $\leq 29$ <i>Semanas de Edad Gestacional (SEG)</i> , con comorbilidades, cuyas madres no fueron inmunizadas contra el Virus Sincitial Respiratorio (VSR) previamente. <b>Intervención:</b> Palivizumab. <b>Comparador:</b> Placebo o atención estándar.								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	N° de estudios/Diseño de estudio	N° de participantes		Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia*	Interpretación
			Intervención: n/N (%)	Comparación: n/N (%)				
Mortalidad (150 días)	CRÍTICO	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
Hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR	CRÍTICO	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
Infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
Sibilancias recurrentes	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
Eventos adversos serios sistémicos y locales	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
Eventos adversos grado III y IV	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
<b>Abreviaturas utilizadas:</b> n: número de eventos; N: número total de participantes por grupo intervención y control; ECA: ensayo clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza al 95%. *Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.								

## ENFOQUE DE CLASIFICACIÓN EN BASE AL PESO DEL LACTANTE PREMATURO.

<b>Población:</b> Lactantes prematuros clasificados según el enfoque de peso, cuyas madres no fueron inmunizadas contra el Virus Sincitial Respiratorio (VSR) previamente. <b>Intervención:</b> Palivizumab. <b>Comparador:</b> Placebo o atención estándar.							
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	N° de estudios/Diseño de estudio	N° de participantes		Efecto relativo RR [IC 95%]	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia
			Intervención n/N (%)	Comparación: n/N (%)			
<b>PICO 3. GRUPO: LACTANTES PREMATUROS NACIDOS CON ≤ 2500G SIN COMORBILIDADES</b>							
Mortalidad (a los 150 días de seguimiento)	CRÍTICO	01 ECA (Impact, et al)	4/1002 (0.4%)	5/500 (5%)	0.40 [0,11, 1.48]	6 menos por 1000 (de 9 menos a 5 más)	⊕○○○ Muy Baja a,b,d
Hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR a los 150 días de seguimiento)	CRÍTICO	01 ECA (Impact, et al)	9/506 (1.8%)	19/234 (8.1%)	0.22 [0.10, 0.48]	63 menos por 1000 (de 73 menos a 42 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada a,d
Hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR (al año de seguimiento)	CRÍTICO	01 ECA (Blanken, et al)	2/214 (0.9%)	11/215 (5.1%)	0.14 [0.04, 0.51]	71 menos por 1000 (de 79 menos a 40 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada a, d
		01 ECA (Tavsu, et al)	0/39 (0%)	10/41 (24.4%)			
Hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR (al segundo año de seguimiento)	CRÍTICO	01 ECA (Tavsu, et al)	0/39 (0%)	10/41 (24.4%)	0.05 [0.00, 0.83]	232 menos por 1000 (de 41 menos a -)	⊕⊕○○ Baja a,c,d
Infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica (al año de seguimiento)	IMPORTANTE	01 ECA (Blanken, et al)	2/214 (0.9%)	10/215 (4.7%)	0.38 [0.21, 0.69]	78 menos por 1000 (de 99 menos a 39 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada a, d
		01 ECA (Tavsu, et al)	9/39 (23.1%)	22/41 (53.7%)			
Infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica (al segundo año de seguimiento)	IMPORTANTE	01 ECA (Tavsu, et al)	6/39 (15.4%)	20/41 (28.8%)	0.32 [0.14, 0.70]	332 menos por 1000 (de 420 menos a 146)	⊕⊕⊕○ Moderada a, d

						menos)	
<b>Sibilancias recurrentes (al año de seguimiento)</b>	IMPORTANTE	01 ECA (Blanken, et al)	24/214 (11.2%)	45/215 (22.9%)	0.54 [0.34, 0.85]	96 menos por 1000 (de 138 menos a 31 menos)	⊕⊕○○ Baja a,c,d
<b>Eventos adversos serios sistémicos y locales (a los 150 días de seguimiento)</b>	IMPORTANTE	01 ECA (Impact, et al)	110/1002 (11%)	50/500 (10%)	1.10 [0.80, 1.51]	10 más por 1000 (de 20 menos a 51 más)	⊕○○○ Muy Baja a,b,d
<b>Eventos adversos grado III y IV</b>	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace					
<b>SUBGRUPO: LACTANTES PREMATUROS NACIDOS CON &gt; 1500 A ≤ 1500 GRAMOS SIN COMORBILIDADES</b>							
<b>Mortalidad</b>	CRÍTICO	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace					
<b>Hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR (al año de seguimiento)</b>	CRÍTICO	01 ECA (Blanken, et al)	2/214 (0.9%)	11/215 (5.1%)	0.18 [0.04, 0.81]	42 menos por 1000 (de 49 menos a 9 menos)	⊕⊕○○ Baja a,c,d
<b>Infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica (al año de seguimiento)</b>	IMPORTANTE	01 ECA (Blanken, et al)	2/214 (0.9%)	10/215 (4.7%)	0.20 [0.04, 0.91]	37 menos por 1000 (de 45 menos a 4 menos)	⊕⊕○○ Baja a,c,d
<b>Sibilancias recurrentes (al año de seguimiento)</b>	IMPORTANTE	01 ECA (Blanken, et al)	24/214 (11.2%)	45/215 (22.9%)	0.54 [0.34, 0.85]	96 menos por 1000 (de 138 menos a 31 menos)	⊕⊕○○ Baja a,c,d
<b>Eventos adversos serios locales y sistémicos</b>	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace					
<b>Eventos adversos grado III y IV</b>	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace					
<b>SUBGRUPO: LACTANTES PREMATUROS NACIDOS CON &gt;1000 A ≤ 1500 GRAMOS SIN COMORBILIDADES</b>							
<b>Mortalidad (a los 150 días de seguimiento)</b>	CRÍTICO	01 ECA (Impact, et al)	4/1002 (0.4%)	5/500 (5.0%)	0.40 [0.11, 1.48]	6 menos por 1000 (de 9 menos a 5 más)	⊕⊕○○ Muy Baja a,b,d
<b>Hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR, sin antecedente de DBP (a los 150 días de seguimiento)</b>	CRÍTICO	01 ECA (Impact, et al)	9/506 (1.8%)	19/234 (8.1%)	0.22 [0.10, 0.48]	63 menos por 1000 (de 73 menos a 42 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada a,d
<b>Hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR (al año de seguimiento)</b>	CRÍTICO	01 ECA (Tavsu, et al)	0/39 (0%)	10/41 (24.4%)	0.05 [0.00, 0.83]	232 menos por 1000 (de 41 menos a --)	⊕⊕○○ Baja a,c,d

<b>Hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR (al segundo año de seguimiento)</b>	CRÍTICO	01 ECA (Tavsu, et al)	0/39 (0%)	10/41 (24.4%)	0.05 [0.00, 0.83]	232 menos por 1000 (de 41 menos a - -)	⊕⊕○○ Baja a,c,d
<b>Infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica (al año de seguimiento)</b>	IMPORTANTE	01 ECA (Tavsu, et al)	9/39 (23.1%)	22/41 (53.7%)	0.43 [0.23, 0.82]	306 menos por 1000 (de 413 menos a 97 menos)	⊕⊕○○ Baja a,c,d
<b>Infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica (al segundo año de seguimiento)</b>	IMPORTANTE	01 ECA (Tavsu, et al)	6/39 (15.4%)	20/41 (28.8%)	0.32 [0.14, 0.70]	332 menos por 1000 (de 420 menos a 146 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada a,d
<b>Sibilancias recurrentes</b>	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace					
<b>Eventos adversos serios sistémicos y locales (a los 150 días de seguimiento)</b>	IMPORTANTE	01 ECA (Impact, et al)	110/1002 (11%)	50/500 (10%)	1.10 [0.80, 1.51]	10 más por 1000 (de 20 menos a 51 más)	⊕⊕○○ Muy Baja a,b,d
<b>Eventos adversos grado III y IV</b>	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace					
<b>SUBGRUPO: LACTANTES PREMATUROS NACIDOS CON ≤ 1000 GRAMOS SIN COMORBILIDADES</b>							
No se encontró ningún estudio que reporte evidencia para ningún desenlace priorizado en la PICO							
<b>PICO 4. GRUPO: LACTANTES PREMATUROS NACIDOS CON ≤ 2500G CON COMORBILIDADES</b>							
<b>Mortalidad (a los 150 días de seguimiento)</b>	CRÍTICO	01 ECA (Impact, et al)	4/1002 (0.4%)	5/500 (5.0%)	0.40 [0.11, 1.48]	6 menos por 1000 (de 9 menos a 5 más)	⊕○○○ Muy Baja a,b,d
<b>Hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR, con antecedente de DBP (a los 150 días de seguimiento)</b>	CRÍTICO	01 ECA (Impact, et al)	39/496 (7.9%)	34/266 (12.8%)	0.62 [0.40, 0.95]	49 menos por 1000 (de 77 menos a 6 menos)	⊕⊕○○ Baja a,c,d
<b>Hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR</b>	CRÍTICO	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace					

<b>Infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica</b>	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace					
<b>Sibilancias recurrentes</b>	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace					
<b>Eventos adversos locales y sistémicos (a los 150 días de seguimiento)</b>	IMPORTANTE	01 ECA (Impact, et al)	110/1002 (11%)	50/500 (10%)	1.10 [0.80, 1.51]	10 más por 1000 (de 20 menos a 51 más)	⊕○○○ Muy Baja a,b,d
<b>Eventos adversos grado III y IV</b>	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace					
<b>SUBGRUPO: LACTANTES PREMATUROS NACIDOS CON &gt; 1500 A ≤ 2500G CON COMORBILIDADES</b>							
No se encontró ningún estudio que reporte evidencia para ningún desenlace priorizado en la PICO							
<b>SUBGRUPO: LACTANTES PREMATUROS NACIDOS CON &gt; 1000 A ≤ 1500G CON COMORBILIDADES</b>							
<b>Mortalidad (a los 150 días de seguimiento)</b>	CRÍTICO	01 ECA (Impact, et al)	4/1002 (0.4%)	5/500 (5.0%)	0.40 [0.11, 1.48]	6 menos por 1000 (de 9 menos a 5 más)	⊕○○○ Muy Baja a,b,d
<b>Hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores asociado al VSR (a los 150 días de seguimiento)</b>	CRÍTICO	01 ECA (Impact, et al)	39/496 (7.9%)	34/266 (12.8%)	0.62 [0.40, 0.95]	49 menos por 1000 (de 77 menos a 6 menos)	⊕⊕○○ Baja a,c,d
<b>Infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica</b>	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace					
<b>Sibilancias recurrentes</b>	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace					
<b>Eventos adversos locales y sistémicos (a los 150 días de seguimiento)</b>	IMPORTANTE	01 ECA (Impact, et al)	110/1002 (11%)	50/500 (10%)	1.10 [0.80, 1.51]	10 más por 1000 (de 20 menos a 51 más)	⊕○○○ Muy Baja a,b,d
<b>Eventos adversos grado III y IV</b>	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace					
<b>SUBGRUPO: LACTANTES PREMATUROS NACIDOS CON ≤1000G CON COMORBILIDADES</b>							
No se encontró ningún estudio que reporte evidencia para ningún desenlace priorizado en la PICO							



**Abreviaturas utilizadas:** n: número de eventos; N: número total de participantes por grupo intervención y control; ECAs: ensayos clínicos aleatorizados; RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**

a: No se disminuye nivel de certeza debido a bajo riesgo de sesgo (evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos identificados, por cada desenlace, mediante ROB-1.0).

b: Se disminuyó 2 niveles de certeza debido a imprecisión muy seria: El IC 95% no fue estadísticamente significativo, incluyó punto de corte de 0.75 y 1.25.

c: Se disminuyó 1 nivel de certeza debido a imprecisión seria: El IC 95% fue estadísticamente significativo, incluyó punto de corte de 0.75.

d: Se disminuyó 1 nivel debido a evidencia indirecta seria: No cumple con un componente de la pregunta pico: la población de estudio evaluada no se clasifica en subgrupos según edad gestacional. Se utiliza como referencia el promedio de la edad gestacional al nacer de la población de estudio.