



PERÚ

**Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo**

**Seguro Social de Salud
EsSalud**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 005-DETS-IETSI-2025
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PALIVIZUMAB EN LA PREVENCIÓN DE
LA ENFERMEDAD GRAVE CAUSADA POR EL VIRUS RESPIRATORIO
SINCITAL EN NIÑOS MENORES DE 2 AÑOS DE EDAD CON
CARDIOPATÍA CONGÉNITA HEMODINÁMICAMENTE SIGNIFICATIVA**

Documento elaborado según Resolución de Instituto de Evaluación de
Tecnologías en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD-2024

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Marzo, 2025



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Yanire Sam Zavala – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Lucy Jesús Gendrau Castillo – directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Karen Estefany Neira Cruzado – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
4. Jamee Guerra Valencia – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTORES CLÍNICOS

- Joely Frisancho Berríos, médica especialista en cardiología pediátrica del Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR) - EsSalud.
- Tommy Prado Gómez, médico especialista en medicina intensiva pediátrica del Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR) - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI – EsSalud. Eficacia y seguridad de palivizumab en la prevención de la enfermedad grave causada por el virus respiratorio sincital en niños menores de 2 años de edad con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 005-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD-2024, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de palivizumab en la prevención de la enfermedad grave causada por el virus respiratorio sincital en niños menores de 2 años de edad con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, la médica Joely Frisancho Berríos, especialista en cardiología pediátrica del Instituto Nacional Cardiovascular “Carlos Alberto Peschiera Carrillo” - INCOR envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de aprobación de uso del producto farmacéutico palivizumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Según la especialista, esta tecnología ofrecería a los pacientes menores de 2 años de edad con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa un beneficio en términos de hospitalización, ingresos a unidad de cuidados intensivos neonatal, y complicaciones postoperatorias de tipo respiratorio.

Con el objetivo de precisar los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la médica Joely Frisancho Berríos, especialista en cardiología pediátrica, y el médico Tommy Prado Gómez, especialista en medicina intensiva pediátrica; junto con los representantes del equipo técnico del IETSI. Como resultado de la reunión, se estableció la siguiente pregunta PICO final:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Niños menores de 2 años de edad con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa ¹
Intervención	Palivizumab ²
Comparador	Placebo
Desenlace	Mortalidad Calidad de vida Eventos adversos

	Hospitalización ³ por infección con virus sincital respiratorio Duración de estancia hospitalaria por infección con virus sincital respiratorio
--	---

¹De acuerdo con criterios clínicos y/o ecocardiográficos y/o al uso de medicamentos para la cardiopatía congénita.

² Para la prevención de enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización, producidas por el virus sincital respiratorio, por vía intramuscular y en una dosis de 15 mg/kg de peso al mes durante los periodos previstos en que exista riesgo de infección por virus sincital respiratorio.

³ También el uso de ventilación mecánica asistida e ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

II. ASPECTOS GENERALES

El virus respiratorio sincital (VRS) representa la principal causa de infecciones agudas del tracto respiratorio inferior (IATRI) en niños hasta los dos años de edad (Tabor et al., 2020). El VRS puede causar una variedad de manifestaciones de la enfermedad, como bronquiolitis y neumonía, con presentaciones clínicas que van desde leves hasta graves (Ratti et al., 2023). En la mayoría de los casos, la enfermedad por VRS se cura espontáneamente; sin embargo, algunos grupos de niños pueden necesitar hospitalizaciones, experimentar morbilidad severa o muerte temprana (Ratti et al., 2023). Uno de estos grupos son los niños con cardiopatías congénitas, en quienes se ha reportado que la infección por VRS está asociada a una mayor morbilidad y mortalidad en comparación con la población pediátrica general (Fixler 1996; Navas et al., 1992; Moler et al., 1992; MacDonald et al., 1982).

En niños con cardiopatías congénitas, la enfermedad severa por VRS puede estar asociada con complicaciones pulmonares o cardíacas que pueden complicar aún más el tratamiento de cualquier condición de insuficiencia cardíaca subyacente, incluyendo demoras en cirugías correctivas planificadas o aumento de la morbilidad postoperatoria (Jung 2011; Geskey y Cyran 2012). En el grupo de niños con cardiopatías congénitas, el riesgo incrementado de enfermedad severa por VRS puede estar relacionado con múltiples factores fisiológicos incluyendo el compromiso de la función cardiorrespiratoria, cambios en los mecanismos de regulación pulmonar, desajuste de la ventilación-perfusión, potencial cianosis y/o hipertensión pulmonar (Cabalka 2004).

Actualmente, no existe un tratamiento específico para el tratamiento de las infecciones por VRS. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado estrategias de prevención que toman gran importancia, especialmente, en los grupos de pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad grave por VRS. Palivizumab es un anticuerpo monoclonal que está indicado en pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad grave por VRS que requiera hospitalización (DIGEMID 2023).

En relación con las autorizaciones de comercialización de palivizumab, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó este medicamento el 19 de junio de 1998 para la prevención de enfermedad grave del tracto respiratorio inferior causada por VRS en pacientes pediátricos (FDA, 2017). De igual manera, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) otorgó la autorización de comercialización de palivizumab el 13 de agosto de 1999, para la prevención de enfermedad seria del tracto respiratorio inferior que requiere hospitalización causada por el VRS (EMA, 2023).

En el Perú, palivizumab 100 mg/ml cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo la denominación de SYNAGIS® descritos en la Tabla 2. Palivizumab se encuentra aprobada por DIGEMID para la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización, producidas por el VRS en niños con alto riesgo de enfermedad por VRS: i) Niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por VRS; ii) Niños menores de 2 años de edad que hayan requerido tratamiento para displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses; iii) Niños menores de 2 años de edad con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (DIGEMID 2023). Palivizumab no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSa 2023) ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud 2024); pero, ha sido aprobado para su uso fuera del Petitorio Farmacológico de EsSalud para pacientes pediátricos con displasia broncopulmonar con antecedente de haber nacido a las 29 semanas o menos de gestación.

Tabla 2. Registro sanitario y costos de palivizumab

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Presentación	Costo unitario (S/)	Costo por temporada de riesgo* (S/)
SYNAGIS 50 mg/ml	BE01092	ASTRAZENECA PERU S.A.	Caja de cartón contiene 01 vial de vidrio incoloro con polvo liofilizado para inyección más una ampolla de vidrio incoloro	2,413.69†	12,068.45

† Obtenido del sistema informático SAP R/3-EsSalud. Fecha de compra: 02 de octubre de 2024.

* Considerando una temporada de riesgo de VRS de cinco meses, con una dosis mensual.

En el contexto de EsSalud, no se dispone de una medida profiláctica para prevenir el desarrollo de enfermedad grave causada por el VRS en la población objetivo de este dictamen. Por esta razón, los especialistas de EsSalud han solicitado la evaluación del uso

profiláctico de palivizumab, argumentando que este tratamiento podría ayudar a prevenir la hospitalización y reducir la morbilidad y mortalidad asociadas con la infección por VRS en niños con alto riesgo. En ese sentido, el presente dictamen preliminar presenta la evaluación de la eficacia y seguridad de palivizumab en comparación con placebo, en la prevención de la enfermedad grave causada por el virus respiratorio sincital en niños menores de 2 años de edad con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa.

III. METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, *The Cochrane Library* y Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS). Además, se realizó una búsqueda manual en Google en las páginas web pertenecientes a grupos internacionales y nacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica y sociedades especializadas en cardiología, tales como *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Agency for Healthcare Research and Quality's* (AHRQ), *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), *New Zealand Guidelines Group* (NZGG), *Haute Autorité de Santé* (HAS), *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER), *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), *Canadian Medical Association* (CMA), *American College of Physicians* (ACP), *Clinical Practice Guidelines*, *Registered Nurses Association of Ontario* (RNAO) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las bases *The Guidelines International Network* (GIN) y el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del *National Institutes of Health* (NIH) para identificar ensayos clínicos en desarrollo o que aún no hayan sido publicados.

De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección: guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos con o sin metaanálisis (MA) y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) de fase III.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de documentos se llevó a cabo en dos fases: en la primera, dos evaluadores revisaron de manera independiente los títulos y resúmenes de las publicaciones para preseleccionar los

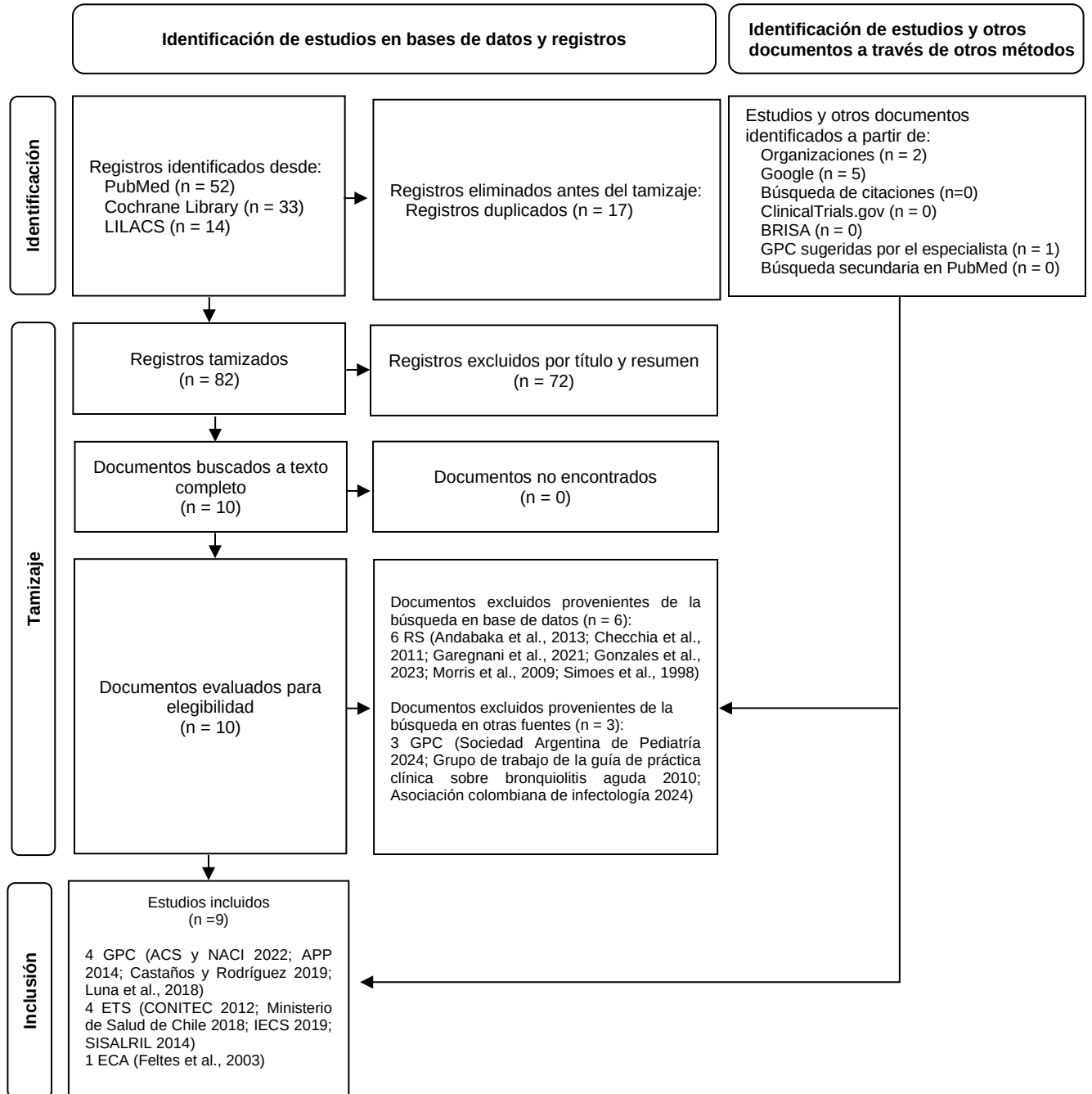
estudios a incluir o aquellos que requerían más información para tomar una decisión. En la segunda fase, uno de los evaluadores realizó la revisión a texto completo de los estudios preseleccionados para la selección final.

La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen está detallada en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1). Las estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos empleadas se describen a detalle en las Tabla 1, 2 y 3 del material suplementario.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos, se emplearon distintas herramientas seleccionadas según el tipo de documento. Para las GPC, se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II)*; para las RS, la herramienta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)*; y para los ECA, la herramienta *Risk of Bias (RoB)* de *Cochrane*. Además, se consideraron conceptos epidemiológicos y estadísticos que van más allá del alcance de las herramientas previamente mencionadas. Este enfoque permitió analizar los resultados de la evidencia como las limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372: n71

Luego del proceso de selección, se incluyeron cuatro GPC elaboradas por *The Advisory Committee Statement* (ACS) y *The National Advisory Committee on Immunization* (NACI) de Canadá (ACS y NACI 2022), Castaños y Rodríguez (Castaños y Rodríguez 2019), *The American Academy of Pediatrics* (Ralston et al., 2014), y Luna et al. (Luna et al., 2020); cuatro ETS elaboradas por el Comité Nacional de Incorporación de Tecnología (CONITEC 2012), el Ministerio de Salud de Chile (Ministerio de Salud de Chile 2018), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS 2019) y de la Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales (SISALRIL) (Svelti, Mejía, y Martínez 2024); y el ECA de Feltes et al (Feltes et al., 2003). No se identificaron RS con o sin MA que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

En general, las GPC de ACS/NACI, APP, Castaños y Rodríguez, y Luna et al. coinciden en recomendar el uso profiláctico de palivizumab en niños con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, pero, difieren en los rangos de edad que deben tener los niños. Mientras que las guías de ACS/NACI y de Castaños y Rodríguez establecen que para poder recibir palivizumab los niños deben ser menores de un año al inicio de la temporada de VRS, las guías de APP y de Luna et al. lo recomiendan para niños con edad de hasta un año.

La GPC de ACS/NACI recomienda palivizumab para niños con edad menor a un año al inicio de la temporada de VRS con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, recomendación que se realizó con el más alto nivel de recomendación (nivel fuerte¹) y de evidencia (nivel A²). En la GPC de la ACS/NACI, la evidencia de eficacia de palivizumab provino de cinco estudios, que fueron clasificados por los autores según su calidad. Estos estudios incluyen el ECA de Feltes et al., considerado de buena calidad³ (Feltes et al., 2003), dos estudios observacionales considerados de calidad razonable⁴ (en inglés “*fair quality*”) (Chiu et al., 2018; Soraiz, Andrés, y Castro, 2017), un estudio observacional clasificado como de baja calidad (Harris et al., 2011), y un estudio de tipo caso-control considerado de calidad razonable (en inglés “*fair quality*”)(Anderson et al., 2017). Tras analizar estos estudios, la ACS/NACI consideró que existe evidencia de buena calidad que indica que el palivizumab reduce el riesgo de hospitalización por VRS en niños con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas menores de 24 meses y en niños menores de seis meses. En contraste, la evidencia sobre la reducción del riesgo de

¹ Las ventajas conocidas/anticipadas superan las desventajas conocidas/anticipadas.

² NACI concluye que existente evidencia de buena calidad para recomendar la inmunización.

³ Estudio (incluidos metaanálisis o revisiones sistemáticas) que cumple bien todos los criterios específicos del diseño.

⁴ Estudio (incluyendo metaanálisis o revisiones sistemáticas) que no cumple (o no está claro que cumpla) al menos un de criterio específico de diseño; pero que no tiene ningún defecto falta conocido.

hospitalización por VRS en niños con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas menores de 12 meses es de menor calidad. Además, señalaron que existe evidencia de buena calidad que demuestra que el palivizumab reduce el número total de días de hospitalización por VRS, aunque no tiene efecto sobre la duración de la estancia hospitalaria, admisión a UCI, duración de la estancia en UCI, ni el uso de ventilación mecánica. En cuanto al efecto de palivizumab sobre la mortalidad por cualquier causa, indicaron que la evidencia es insuficiente.

Adicionalmente, los autores de la guía de ACS/NACI tomaron en cuenta la evidencia considerada de buena calidad, proveniente de tres estudios retrospectivos y una RS. Estos estudios reportaron que los niños con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas menores de 24 meses tienen un riesgo incrementado de hospitalización por VRS (Checchia et al., 2017; Chu et al., 2017) y que, durante el primer año de vida, las tasas de hospitalización por VRS son significativamente mayores que en el segundo año de vida en niños con cardiopatías congénitas (Boyce et al., 2000; Chiu et al., 2016; Chu et al., 2017). En la evaluación de calidad metodológica de la GPC de ACS/NACI, se advirtió que en la guía no se especifica el proceso de actualización, ni se menciona que haya sido revisada por expertos externos antes de su publicación. Esto último, genera dudas sobre las razones de los autores para emitir la recomendación. Además, en la guía no se proporciona información sobre los posibles conflictos de interés de los autores, lo que genera dudas sobre si la opinión de los expertos que participaron en la elaboración de las recomendaciones estuvo influenciada por intereses personales o económicos.

La GPC de Castaños y Rodríguez recomienda el uso de palivizumab en niños con edad menor a un año al inicio de la temporada de VRS con cardiopatía congénita e inestabilidad hemodinámicamente significativa, con el más alto nivel de recomendación (nivel fuerte⁵) y de evidencia (nivel alto⁶). Esta GPC utiliza el ECA de Feltes et al. como único estudio que sustentó la recomendación. En la evaluación de calidad metodológica de esta guía, se identificaron limitaciones que afectan la confianza en sus recomendaciones. En la guía no se establece una relación explícita entre la recomendación y la evidencia en la que se basaron para formularla. Esto se debe a que la recomendación se limita a niños menores de un año; sin embargo, el ECA Feltes et al. brinda evidencia sobre el efecto de palivizumab en niños menores de dos años. Es decir que, el límite de edad de la recomendación no coincide con los límites de edad de la población evaluada en el ECA de Feltes et al. Además, se observa que en la guía no se menciona que haya pasado por una revisión de expertos externos antes de su publicación.

⁵ Beneficios superan riesgos y costos (o viceversa). Aplicables a la mayoría de los pacientes sin reservas.

⁶ Ensayos clínicos aleatorizados sin fallas de diseño o evidencia muy fuerte de estudios observacionales.

La GPC de Luna et al. recomienda el uso de palivizumab en niños con edad menor o igual a un año con cardiopatía congénita cianótica o acianótica hemodinámicamente significativa, con el más alto nivel de recomendación (nivel A⁷) y de evidencia (nivel 1a⁸). Para formular esta recomendación, la GPC evaluó la evidencia proveniente del ECA de Feltes et al. y las recomendaciones de la guía de APP. En la evaluación de calidad metodológica de la guía de Luna et al. se observa que no se describen con claridad los criterios de selección de la evidencia empleada para emitir sus recomendaciones, ni los métodos empleados para formularlas. A pesar de que los autores señalan que se realizó una RS de la evidencia, no queda claro si la RS se usó para emitir las recomendaciones. Además, en esta guía no se indica el proceso de actualización, ni se brinda información sobre los posibles conflictos de interés de los autores.

La GPC de APP recomienda el uso de palivizumab en niños con edad menor o igual a un año con enfermedad cardíaca hemodinámicamente significativa, con el segundo nivel de recomendación (nivel moderado⁹) y el nivel B¹⁰ de evidencia, recomendación que fue reafirmada después de la publicación del reporte técnico de la APP en 2023 (Caserta et al., 2023). La evidencia con la que se reafirmó la recomendación de la APP del 2014, provino del ECA de Feltes et al. y de cuatro estudios retrospectivos (Boyce et al., 2000; Chang y Chen 2010; Friedman et al., 2017; Walpert et al., 2018). Los estudios retrospectivos reportaron que, tras la implementación de las recomendaciones de uso de palivizumab, se produjeron siete hospitalizaciones por VRS menos por año (Chang y Chen 2010). En contraste, otro estudio indicó que no se reportaron cambios en la duración de la estancia, ingreso a UCI, o mortalidad hospitalaria o costos directos para niños de 13 a 24 meses de edad con cardiopatías congénitas (Walpert et al., 2018). Los demás estudios retrospectivos reportaron que, en niños con cardiopatías congénitas la tasa de hospitalización por VRS en el segundo año de vida es menos de la mitad de la tasa en niños con bajo riesgo (Boyce et al. 2000), y que algunas cardiopatías congénitas podrían estar asociadas a un mayor riesgo de mortalidad por VRS, mientras que varias cardiopatías congénitas complejas podrían estar asociadas con un riesgo elevado de hospitalización por VRS en el segundo año de vida (Friedman et al., 2017). En la evaluación de calidad metodológica de la guía de la APP, se advierte que no se indica claramente el periodo de búsqueda de la evidencia en el reporte técnico que sustentó la reafirmación de las recomendaciones de la GPC.

Es importante señalar que, de las cuatro GPC evaluadas, solo la GPC de Castaños y Rodríguez proporciona una definición de cardiopatías congénitas con inestabilidad hemodinámicamente significativa. Según esta guía, dentro de este grupo se incluyen a los

⁷ Consistente con estudios de nivel 1 de alta calidad.

⁸ Revisiones sistemáticas, con homogeneidad, de ensayos clínicos aleatorizados controlados.

⁹ Se favorece una acción particular porque los beneficios previstos claramente superan los daños (o viceversa) y la calidad de la evidencia es buena pero no excelente (o no se puede obtener).

¹⁰ Ensayos o estudios de diagnóstico con limitaciones menores; hallazgos consistentes de múltiples estudios observacionales.

niños con cardiopatías con shunt de izquierda a derecha con insuficiencia cardíaca, que reciben medicación cardiológica y están en espera de cirugía (como en casos de comunicación interventricular [CIV] grande, canal aurículo-ventricular, tronco arterioso, anomalía total del retorno venoso pulmonar, doble salida de ventrículo derecho con hiperflujo). También se incluyen niños con cardiopatías cianóticas que requieren cirugía o inter-estadios (ventrículo único, hipoplasia de corazón izquierdo, atresia tricuspídea, atresia pulmonar con septum intacto, Tetralogía de Fallot con anastomosis sistémico pulmonar), y a aquellos con cardiopatías operadas que presentan defecto residual y repercusión hemodinámica.

En la ETS del Ministerio de Salud de Chile se recomienda la incorporación de palivizumab al Sistema de Salud de Chile para niños menores de dos años con cardiopatía congénita. Esta recomendación se basa en los resultados del ECA de Feltes et al. En el análisis de los resultados de dicho ECA, los autores de la ETS determinan que existe baja certeza sobre los resultados del desenlace de mortalidad a los 5 meses (RR 0.79; IC95%: 0.45 a 1.38). En contraste, la evidencia para el desenlace de hospitalización a los 5 meses (RR 0.88; IC95%: 0.80 a 0.97) tiene certeza moderada, lo que indicaría que palivizumab probablemente disminuiría las hospitalizaciones. Asimismo, los autores indican que la evidencia sobre eventos adversos serios (EAS) (RR 0.88; IC95%: 0.80 a 0.96) es de alta certeza, lo que sugiere que palivizumab no se asocia a EAS. En cuanto a los resultados de EAS, los autores señalan que su incidencia fue particularmente elevada tanto en el grupo de palivizumab como en el grupo placebo, debido a la definición de los EAS utilizada en el ECA, que consideró no solo eventos ocasionados por la intervención, sino también aquellos resultantes de la infección por VRS o de cualquier otro origen. En el análisis de impacto presupuestario, se proyectó que, considerando que 500 niños podrían beneficiarse anualmente con palivizumab, este tratamiento generaría un impacto de 1.994 millones de pesos chilenos en el primer año, y de 2.245 millones de pesos chilenos en el quinto año.

En la ETS del CONITEC se recomienda la incorporación de palivizumab al Sistema de Salud de Brasil para niños de hasta dos años de edad con cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica demostrada, así como en prematuros con edad gestacional menor o igual a 28 semanas. Cabe señalar que en esta ETS no solo se evaluó el uso profiláctico de palivizumab en niños de hasta 2 años con cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica demostrada (que es objetivo de la presente evaluación), sino también en otro grupo de riesgo; por lo que, la evidencia analizada no se limitó únicamente a la población objetivo de esta evaluación. Adicionalmente, es relevante mencionar que, a la fecha de elaboración de la ETS de CONITEC, palivizumab ya había sido incorporado en algunos estados y municipios de Brasil. Para emitir su recomendación, el CONITEC analizó la evidencia proveniente del ECA de Feltes et al. (Feltes et al., 2003), el ECA IMPACT (The IMPact-RSV Study Group 1998), un estudio de cohorte en prematuros (Pedraz et al., 2003),

un estudio observacional en prematuros (Mitchell et al., 2006), cuatro RS (Checchia et al., 2011; Morris et al., 2009; Simpson y Burls 2001; Wang et al., 2008) y una ETS (Dunfield y Mierzwinski-Urban 2007). De las RS analizadas por el CONITEC, solo las de Morris et al., Wang et al y Checchia et al. incluyeron el ECA de Feltes et al. que evalúa niños con cardiopatía congénita (Feltes et al., 2003). Tras evaluar estos estudios, el CONITEC concluyó que la evidencia disponible es de buena calidad metodológica y sugiere que la profilaxis con palivizumab reduce la hospitalización por VRS en un 45% en niños con cardiopatía congénita. En relación con la RS de Checchia et al., que incluyó un mayor número de estudios (Checchia et al. 2011), CONITEC indicó que esta mostró una reducción del 65% en la tasa total de hospitalización por VRS entre los niños (4.1% vs. 10.4%; OR 0.35, IC95% 0.25-0.47). Además, señalaron que la evidencia muestra una reducción en la cantidad de días de hospitalización relacionados con el VRS, la cantidad de días con oxígeno, la frecuencia de ingresos a UCI y los días con infección moderada o grave del tracto respiratorio inferior. En el análisis de costo-efectividad, basado en estudios realizados en países distintos a Brasil, se estableció que palivizumab no es costo-efectivo si se considera su uso en la totalidad de los pacientes para los cuales está indicado. Sin embargo, se consideró que podría ser rentable en niños con diagnóstico más específico. En el análisis de impacto presupuestario, realizado en prematuros con edad gestacional menor a 31 semanas, niños entre 32 y 36 semanas con enfermedad pulmonar crónica o enfermedad cardíaca congénita hasta los dos años de edad, se determinó que para el quinto año de la incorporación de palivizumab, el crecimiento en el gasto sería del 0.14%. Finalmente, CONITEC indicó que, aunque la evidencia disponible sugiere que palivizumab es eficaz, tres puntos de discusión fueron cruciales para tomar la decisión sobre su incorporación: i) indicaciones de uso de palivizumab donde es más rentable, a lo que los autores concluyen que el uso de palivizumab sólo sería justificable en los niños con alto riesgo; ii) la estacionalidad del virus, que varía según la región del país, lo que sugiere que la inmunización podría ocurrir en diferentes periodos según la región; y iii) la forma de distribución de palivizumab en los estados donde ya se encontraba disponible, que se realizaba mediante los centros de referencias de inmunobiológicos especializados o en unidades de atención temprana.

La ETS de SISALRIL concluye que palivizumab demostró ser efectivo en la reducción significativa de hospitalizaciones, tasas de infección por VRS, ingresos a la unidad de cuidados intensivos y uso de oxígeno suplementario en comparación con placebo o la no inmunización. Sin embargo, no observaron diferencias significativas en la reducción del uso de ventilación mecánica en pacientes pediátricos con riesgo de infección por VRS. Los autores de la ETS evaluaron la eficacia y seguridad de palivizumab en pacientes pediátricos con riesgo de infección por el VRS, incluyendo: i) pacientes con antecedentes de prematuridad (menor o igual a 35 semanas) y que tienen 6 meses de edad o menos al inicio de la temporada del VRS, y ii) menores de 24 meses con enfermedad broncopulmonar y/o

cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa. En la evaluación, no solo se analizó la evidencia que compara el uso de palivizumab versus placebo, sino también con otros comparadores. La evidencia provino de tres RS (Andabaka et al., 2013; Garegnani et al., 2021; Sun et al., 2023), dos evaluaciones económicas (García-Esteva et al., 2014; Guevara-Cuéllar 2014), y nueve GPC/ETS (ACS y NACI 2022; Castaños y Rodríguez 2019; CEFEN 2016; CONITEC 2018; Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis Aguda 2010; NHS England 2020; Pinchak, Vomero, y Pérez 2017; J. Robinson 2011). En las tres RS, la evidencia que aplica para niños con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa provino únicamente del ECA de Feltes et al. Por otro lado, las dos evaluaciones económicas coincidieron en determinar que el uso de palivizumab no sería costo-efectivo en Colombia ni en España.

La ETS de IECS concluye que existe evidencia de alta calidad que muestra que palivizumab es efectivo en la reducción del número de hospitalizaciones y de ingresos en terapia intensiva en pacientes con cardiopatías hemodinámicamente significativas y en pacientes prematuros, aunque sin impacto en la mortalidad. En la ETS, se evaluó palivizumab en comparación con la ausencia de inmunización, en pacientes con alto riesgo de infecciones severas por VRS. Los autores analizaron dos RS que evaluaron la eficacia de palivizumab (Andabaka et al., 2013; K. Robinson, Odelola, y Saldanha 2016) y una RS que evaluó su costo-efectividad (Mac et al. 2019). De estas, solo la RS de Andabaka et al. evaluó el uso de palivizumab en niños con cardiopatías, cuya evidencia provino únicamente del ECA de Feltes et al. (Feltes et al., 2003). Adicionalmente, los autores analizaron seis GPC, (Figueras Aloy y Carbonell Estrany 2015; Fernández Jonusas et al. 2016; Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis Aguda 2010; Castaños y Rodríguez 2019; Committee on Infectious Diseases and Bronchiolitis Guidelines Committee et al. 2014), aunque una de ellas no está disponible (CPS 2019). También revisaron tres ETS (CADTH 2007; Ministerio de Salud de Chile 2017; Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén 2014) y diversos informes de políticas de cobertura de palivizumab. Del análisis de las guías, el IECS señala que existe un consenso de recomendación de uso de palivizumab en pacientes con alto riesgo de infección por VRS durante la temporada del VRS; pero que, existen divergencias en los criterios que definen a la población con indicación de palivizumab. En cuanto con la costo-efectividad, el IECS concluye que las evaluaciones económicas presentan una gran heterogeneidad, con estudios que muestran que palivizumab es una opción costo-ahorrativa hasta estimaciones que consideran una razón de costo-efectividad incremental mayor a un millón de dólares por año de vida ajustado por calidad.

El ECA pivotal de palivizumab fue un estudio multicéntrico¹¹, doble ciego y controlado por placebo, tuvo como objetivo determinar la seguridad, tolerancia y eficacia de palivizumab en 1287 niños con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa. El estudio se llevó a cabo durante cuatro temporadas consecutivas de virus respiratorio sincital (VRS), desde 1998 hasta 2002, aunque cada niño participó solo en una temporada. Los niños fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir palivizumab 15 mg/kg (n=639) o placebo (n=648) por vía intramuscular cada 30 días, hasta completar un total de 5 dosis. El placebo tenía la misma formulación que palivizumab, pero sin el anticuerpo y con la adición de 0.02% de polisorbato 80 (Tween-80) en un volumen igual al de palivizumab. Tanto el palivizumab como el placebo fueron productos liofilizados en viales codificados, reconstituidos por un farmacéutico con agua esterilizada (la concentración final de palivizumab fue de 100 mg/ml) y dispensados en jeringas que no permitía identificar el contenido. La aleatorización se realizó con un sistema de voz interactivo, se basó en una secuencia generada por computadora, y se estratificó por centro para reducir el efecto de las discrepancias en la práctica y por estrato de lesión cardíaca anatómica (cianótica u otra). En el estrato de cianóticos¹² se incluyeron los siguientes diagnósticos: atresia pulmonar con defecto del tabique ventricular, atresia pulmonar con tabique intacto, tetralogía de Fallot, ventrículo único que incluye corazón izquierdo o derecho hipoplásico, atresia tricúspide, ventrículo derecho de doble salida con grandes arterias transpuestas, anomalía de Ebstein o D-transposición de las grandes arterias con/sin defecto del tabique ventricular, con/sin estenosis pulmonar; el resto de diagnósticos se estratificaron en el estrato “otro” (acianótico¹³).

Para el cálculo del tamaño de muestra, los autores estimaron que, asumiendo una tasa de hospitalización por VRS del 12.0 % en el grupo placebo y del 7.2% en el grupo de palivizumab, aproximadamente 1280 niños debían ser aleatorizados para tener una potencia estadística del 80% para hallar una reducción del 40% en la incidencia de hospitalización por VRS, usando un alfa bilateral de 0.05. Después del segundo año de estudio, el Comité de Monitoreo de Seguridad de Datos Independiente realizó un análisis interino planificado del desenlace principal (hospitalización por VRS). Este análisis se llevó a cabo cuando el 54% del total de pacientes (n=688) había completado el estudio en ese momento. Para determinar el valor p ajustado necesario para la significancia del desenlace principal, los autores emplearon el procedimiento de Lan-DeMets con límites aproximados de O'Brien-Fleming, estableciendo un umbral de 0.048. Además, en una revisión del ensayo clínico de Feltes et al. realizada por la FDA, se señala que el Comité de Monitoreo de

¹¹ El estudio se realizó en 76 centros en Estados Unidos (n=47), Canadá (n=6), Suecia (n=3), Alemania (n=4), Polonia (n=6), Francia (n=4) y Reino Unido (n=6).

¹² La cianosis es la coloración azul oscura de la piel y las membranas mucosas causada por el aumento de la cantidad de hemoglobina reducida o anormal en los vasos sanguíneos cutáneos.

¹³ La no cianosis es una condición en la que la piel y las mucosas no presentan una coloración azulada, a diferencia de la cianosis. Esto se debe a que el nivel de oxígeno en la sangre no se ve afectado de manera significativa.

Seguridad de Datos Independiente estuvo conformado por un bioestadístico, un pediatra especialista en enfermedades infecciosas y un cardiólogo pediatra (FDA 2003).

En el estudio se analizaron niños con edad menor o igual a 24 meses al momento de la aleatorización, con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa determinada por el investigador, y que no habían sido operados o tenían una cardiopatía congénita parcialmente corregida. No se analizaron niños que tuvieran un estado cardíaco o respiratorio inestable, incluyendo defectos cardíacos tan graves que no tuvieran esperanza de sobrevivir o que tuvieran planificado o previsto un trasplante cardíaco; niños que estaban hospitalizados, al menos que se anticipe el alta dentro de los 21 días; niños con cirugía cardíaca programada dentro de las 2 semanas posteriores a la asignación aleatoria; niños que requerían ventilación mecánica, oxigenación por membrana extracorpórea, presión positiva continua en las vías respiratorias u otro soporte respiratorio o cardíaco mecánico; niños con anomalías no cardíacas asociadas o disfunción de órganos terminal que resultara en una supervivencia anticipada de menos de 6 meses o anomalías inestables de la función de órganos terminales; niños con defectos pequeños del tabique auricular o ventricular no complicados o con conducto arterioso persistente. Los niños fueron seguidos por 150 días desde la aleatorización (30 días luego de la última inyección de estudio programada) para la evaluación de los desenlaces de hospitalización y la recurrencia de EA.

El desenlace primario del ECA fue la incidencia de la hospitalización por VRS, que incluyó tanto las hospitalizaciones primarias por VRS como las hospitalizaciones nosocomiales por VRS. La infección por VRS se identificó mediante una prueba comercial de antígeno a partir de las secreciones respiratorias. Las hospitalizaciones primarias por VRS se definieron como aquellas debidas a una enfermedad cardiorrespiratoria aguda en la que la prueba de antígeno de VRS fue positiva dentro de las 48 horas previas o posteriores al ingreso. Además, las muertes ocurridas fuera del hospital que pudieran demostrarse como asociadas con el VRS también se consideraron criterios de valoración primarios de hospitalización por VRS. Por otro lado, una hospitalización nosocomial por VRS se definió como aquella en la que los pacientes hospitalizados tenían una medida objetiva de empeoramiento del estado cardiorrespiratorio, informado como un EAS, junto con una prueba de antígeno de VRS. Las decisiones sobre la hospitalización, el alta y otros aspectos de la terapia para la enfermedad por VRS se dejaron a discreción del médico tratante. Entre los desenlaces secundarios evaluados en el estudio y relevantes para el presente dictamen se encuentran: la estancia hospitalaria por VRS, ingresos a la unidad de cuidados intensivos (UCI) por VRS, y el uso de ventilación mecánica. En cuanto al perfil de seguridad, se analizaron los reportes de EA, EAS y mortalidad. Según la publicación, cualquier cambio adverso en la condición médica del niño al momento del ingreso se consideró como un EA, el cual fue clasificado según la gravedad y evaluado en función de su posible relación con el fármaco del estudio. Los EAS se definieron como aquellos que: resultaron en la muerte,

pusieron en peligro la vida, resultaron en hospitalización u hospitalización prolongada; resultaron en discapacidad significativa, o fueron otro evento médico importante que requirió intervención para prevenir uno de los resultados anteriores. No se analizó el desenlace de calidad de vida. Todos los pacientes aleatorizados se incluyeron en los análisis de seguridad y eficacia.

La comparación estadística de los grupos se realizó con la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas y la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para las variables continuas. El análisis de Kaplan-Meier que evalúa el tiempo hasta la primera hospitalización por VRS se utilizó como prueba confirmatoria que explica el seguimiento incompleto. La prueba de Cochran-Mantel-Haenszel se utilizó para evaluar el desenlace primario en todos los estratos. La regresión logística se realizó con las variables predefinidas (edad, sexo y estrato). La evaluación de los eventos adversos (términos codificados COSTART¹⁴) se realizó evaluando el número de niños en cada grupo con al menos un evento por sistema corporal y la distribución de la gravedad y la relación de estos eventos.

Las características basales fueron similares entre los grupos de palivizumab y placebo. El promedio y el error estándar de edad en meses fue de 6.8 (0.2) en el grupo palivizumab y de 6.5 (0.2) en el grupo placebo ($p=0.510$). El 45.5% (290/639) y el 46.9% (304/648) de los niños fueron de sexo femenino en el grupo palivizumab y de placebo, respectivamente. En relación con los factores de riesgo para VRS, se reporta que el promedio y el error estándar de personas en el hogar fue de 4.4 (0.1) para ambos grupos. El 11.9 % (76/639) y 10.6% (69/648) fueron niños que asistían a guarderías, el 33.0% (211/639) y 34.4% (223/648) tenían fumadores en el hogar, y el 27.7% (172/639) y 29.7% (191/648) presentaron antecedente de asma en la familia en el grupo de palivizumab y placebo, respectivamente. Dentro de las características de la cardiopatía congénita, se reporta que el 53.1% (339/639) y el 52.9% (343/648) pertenecieron al estrato cianótico, el 62.0 % (396/639) y el 60.3% (391/648) tenían cirugía cardíaca previa o cateterismo intervencionista, el 11.4% (73/639) y 13.0 % (84/648) presentaron episodio hipercianótico, el 62.8% (401/639) y 66.0% (428/648) tenían insuficiencia cardíaca congestiva, el 23.8% (152/639) y 25.3% (164/648) tuvo hipertensión pulmonar, y el 37.1% (237/639) y 39.0% (253/648) tuvo aumento del flujo sanguíneo pulmonar en el grupo de palivizumab y placebo, respectivamente. El 93.0% (594/639) en el grupo de palivizumab y el 91.8% (595/648) en el grupo placebo recibieron las 5 inyecciones planeadas, y el 95.6% (595/639) y 95.5% (619/648) completó el estudio en cada uno de los grupos de estudio.

Los resultados del estudio mostraron que la profilaxis con palivizumab reduce en un 45.0% (IC95%: 23.0 a 67.0) la tasa de hospitalización por VRS (palivizumab 5.3% [34/639] vs.

¹⁴ Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms (COSTART) fue desarrollado por la FDA para codificar, archivar y recuperar informes de reacciones adversas.

placebo 9.7% [63/648]; RR 0.55 IC95%: 0.37 a 0.82¹⁵; p=0.003). Las hospitalizaciones por infecciones nosocomiales de VRS se dieron en el 0.5% (3/639) y el 1.4% (9/648) en el grupo palivizumab y placebo, respectivamente. El 0.3% (2/639) y 0.5% (3/648) de los niños tuvo más de una hospitalización por VRS, respectivamente. Para el análisis del desenlace primario, en el caso de los niños con más de una hospitalización solo se contabilizó un evento de hospitalización. Adicionalmente, los autores señalan que dos niños, uno en cada grupo de estudio, murió en la sala de emergencia por bronquiolitis por VRS y que estos fueron contabilizados como eventos para el análisis del desenlace primario. En la publicación se reportan los resultados de tres análisis de sensibilidad que fueron consistentes con los resultados del desenlace primario. El primer análisis de sensibilidad consideró a niños (14 en el grupo de palivizumab y 9 en el grupo placebo) que tuvieron una hospitalización por enfermedad cardiorrespiratoria con evidencia de infección respiratoria (fiebre, apnea, CORYZA), sin etiología alternativa y sin prueba de antígeno o con prueba negativa realizada fuera del periodo de estudio (palivizumab 5.5% [35/639] vs. placebo 9.7% [63/648]; reducción del 43.0% (IC95%: 20.0 a 66.0); p=0.004). El segundo análisis de sensibilidad¹⁶ consideró a niños (28 en el grupo de palivizumab y 29 en el grupo placebo) que no tuvieron una hospitalización por VRS documentada y no completaron el seguimiento hasta el día 150 (palivizumab 5.8% [37/639] vs. placebo 10.0% [65/648]; reducción del 42.0% (IC95%: 19.0 a 65.0); p=0.005). El tercer análisis de sensibilidad¹⁷ consideró tres niños (1 del grupo de palivizumab y dos del grupo placebo) que fueron hospitalizados con evidencia de infección respiratoria del tracto inferior por VRS pero que no cumplieron con la definición de caso establecida en el protocolo (palivizumab 5.5% [35/639] vs. placebo 10.0% [65/648]; reducción del 45.0% (IC95%: 23.0 a 67.0); p=0.002). En el estrato de cianóticos, la diferencia en la tasa de hospitalizaciones por VRS entre los grupos de palivizumab y placebo no fue estadísticamente significativa (palivizumab 5.6% (19/339) vs. placebo 7.9% (27/343); p=0.285 prueba exacta de Fisher). En contraste, en el estrato de acianóticos las diferencias en la tasa de hospitalización por VRS si alcanzaron la significancia estadística (palivizumab 5.0% [15/300] vs. placebo 11.8% [36/305], reducción del 58% [no se presentan los intervalos de confianza]; RR 0.42 IC95%: 0.24 a 0.76¹⁸; p=0.003). En el grupo de niños con edad menor de seis meses las tasas de hospitalizaciones por VRS fueron de 6.0% (no se reporta el numerador ni el denominador) para palivizumab y 12.2% (no se reporta el numerador ni el denominador) para placebo, en el grupo con edad de entre 6 y 12 meses fueron 6.1% (no se reporta el numerador ni el

¹⁵ Calculado por el equipo de IETSI, utilizando el comando csi 34 63 605 585, level (95).

¹⁶ Los eventos fueron adicionados a cada grupo de tratamiento en proporción al número de niños que hubieran tenido una hospitalización por VRS si la proporción de hospitalizados fuera igual entre los grupos (n x 0.097 eventos adicionales para palivizumab; n x 0.053 eventos adicionales para placebo).

¹⁷ Los eventos fueron adicionados a cada grupo de tratamiento en proporción al número de niños que hubieran tenido una hospitalización por VRS si la proporción de hospitalizados fuera igual entre los grupos (n X 0.097 eventos adicionales para palivizumab; n X 0.053 eventos adicionales para placebo).

¹⁸ Calculado por el equipo de IETSI, utilizando el comando csi 15 36 285 269, level (95).

denominador) y 7.3% (no se reporta el numerador ni el denominador), y en el grupo de edad de entre uno y dos años fueron 1.8% (no se reporta el numerador ni el denominador) y 4.3% (no se reporta el numerador ni el denominador), respectivamente.

Los resultados para los desenlaces secundarios del ECA, mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de palivizumab en la estancia hospitalaria por VRS (palivizumab: 57.4 días/100 niños vs. placebo: 129.0 días/100 niños; reducción relativa 56.0%; $p=0.003$). El total de días de estancia hospitalaria por VRS fue de 367 en el grupo de palivizumab y 836 en el grupo placebo. Los autores del ECA también reportan que la hospitalización por VRS prolongada (mayor o igual a 14 días) ocurrió en el 0.8% (5/639) en el grupo de palivizumab y 2.5% (16/648) en el grupo de placebo ($p=0.03^{19}$). Adicionalmente, en un documento de la FDA se reporta que el promedio (D.E) de los días de estancia hospitalaria fue de 10.8 (16.3) y 13.3 (22.1), y que la mediana y el rango intercuartílico fue de 5.6 (0-81) y 6.1 (0-133) en los grupos de palivizumab y placebo, respectivamente (FDA 2003). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de niños que ingresaron a la UCI durante el estudio (palivizumab: 2.0% [13/639] vs. placebo: 3.7% [24/648]; $p=0.94$); días de estancia en UCI (palivizumab: 15.9 días/100 niños vs. placebo: 71.2 días/100 niños; reducción relativa 78.0%; $p=0.080$), ni en el número total de días en UCI (palivizumab: 101 vs. placebo: 461). De igual forma, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el uso de ventilación mecánica (palivizumab: 1.3% [8/639] vs. placebo: 2.2% [14/648]; $p=0.282$), en el número de días con ventilación mecánica (palivizumab: 6.5 días/100 niños vs. placebo: 54.7 días/100 niños; reducción relativa 88.0%; $p=0.224$), ni en el total de días con ventilación mecánica (palivizumab: 42 vs. placebo: 354).

En relación con el perfil de seguridad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el total de niños fallecidos (palivizumab: 3.3% [21/639] vs. placebo: 4.2% [27/648]; $p=0.463$). Ninguna se consideró relacionada con la intervención de estudio.

En contraste, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de EAS a favor de palivizumab (palivizumab: 55.4% [354/639] vs. placebo: 63.1% [409/648]; $p=0.005$). Esta tendencia se mantuvo tanto en el estrato de pacientes cianóticos (59.9% vs. 67.1%; $p=0.056$) como en el de pacientes acianóticos (50.3% vs. 58.7%; $p=0.041$). La arritmia y la cianosis fueron reportados como EAS en el 0.2% y 0.3%, y 3.6% (23/639) y 2.2% (14/648), en los grupos de palivizumab y placebo, respectivamente. En la evaluación de los EAS relacionados con la intervención no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio (0.0% [0/639] vs. 0.5% [3/648]; $p=0.249$). Asimismo, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de EA entre el grupo de palivizumab y placebo (95.6% [611/639] vs. 96.5% [625/648];

¹⁹ Calculado por el equipo de IETSI, utilizando el comando tabi 5 16 \ 634 632

p=0.477). Adicionalmente, los autores indican que ningún niño discontinuó la droga de estudio por EA relacionados con la intervención de estudio. Dentro de los EA con una incidencia mayor o igual a 1% se reportan: fiebre (palivizumab: 27.1% vs. placebo: 23.9%), infección (palivizumab: 5.6% vs. placebo: 2.9%), reacción en el sitio de la inyección (palivizumab: 3.4% vs. placebo: 2.2%), conjuntivitis (palivizumab: 11.3% vs. placebo: 9.3%), arritmia (palivizumab: 3.1% vs. placebo: 1.7%), y cianosis (palivizumab: 9.1% vs. placebo: 6.9%). Los eventos de arritmia y de cianosis fueron considerados no relacionados con la intervención de estudio.

En el análisis crítico del ECA de Feltes et al., se identificaron limitaciones que generan incertidumbre y restan precisión a los resultados. Una de las principales limitaciones es que la determinación de la presencia de una cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa fue realizada por el investigador, sin una definición precisa de esta condición. Esto dificulta la delimitación clara de la población de estudio. Además, si bien en la publicación se presentan los resultados del análisis de la incidencia de hospitalización por VRS en subgrupos de edad, no se reporta el número de total de niños ni la cantidad de eventos que ocurrió en cada subgrupo. Este análisis tampoco se describe en la sección de métodos del estudio y no se tuvo acceso al protocolo del estudio para verificar si formaba parte del plan de análisis o si se realizaron más análisis de los inicialmente previstos. Esto eleva el riesgo de sesgo de notificación. Otra limitación es la ausencia de una descripción sobre la medición del desenlace de estancia hospitalaria en la publicación. Se observó que una mayor cantidad de participantes en el grupo placebo tuvo estancias hospitalarias más prolongadas en comparación con el grupo de palivizumab (≥ 14 días: 0.8% (5/639) en palivizumab vs. 2.5% (16/648) en placebo). Esto pudo haber influido en los resultados e incrementa el riesgo de sesgo de medición. En cuanto a los desenlaces de admisión a UCI y uso de ventilación mecánica por VRS, se advierte que el reporte basado en el total de días o en el total de días normalizado por 100 pacientes aleatorizados no es interpretable, debido a que, no se presenta la información del número de días por evento, ni se reportan la media, desviación estándar, mediana o rango intercuartílico, los cuales son valores que permitirían conocer la verdadera distribución de los datos y la magnitud del efecto de los tratamientos de estudio. Además, se observó que la no diferencia en la incidencia de hospitalización por VRS en el subgrupo de pacientes cianóticos pudo deberse a la falta de poder estadístico para hallar diferencias en este subgrupo. Finalmente, se consideró que la empresa farmacéutica MedImmune Inc, fabricante de palivizumab, financió el estudio y participó del desarrollo del estudio y en la elaboración del manuscrito. Esto es relevante, ya que existe evidencia que demuestra que el patrocinio de estudios por parte de farmacéuticas puede aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al., 2017).

Para la toma de decisión, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) Actualmente, no existe tratamiento para la infección por el VRS, por lo que la prevención es crítica para evitar el desarrollo de la enfermedad grave; ii) En EsSalud, no se dispone de una medida profiláctica para prevenir la enfermedad grave causada por el VRS en niños menores de dos años con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, lo que deja un vacío en la atención de esta población; iii) El ECA de Feltes et al., es el único ECA que brinda evidencia para responder a la pregunta PICO, reporta que el uso profiláctico de palivizumab, en comparación con placebo, reduce la incidencia de hospitalización por VRS, desenlace de relevancia clínica para el paciente; iv) La evidencia muestra un perfil de seguridad similar entre palivizumab y placebo en niños con cardiopatías congénitas; v) Las GPC de ACS/NACI, APP, Castaños y Rodríguez, y Luna et al. recomiendan el uso profiláctico de palivizumab en niños con cardiopatías congénitas; vi) Organismos como CONITEC y el Ministerio de Salud de Chile han optado por incluir palivizumab en sus programas para niños con cardiopatías congénitas; vii) Las ETS de SISALRIL y de IECS concluyen que palivizumab ofrece un beneficio en la reducción de la incidencia de hospitalización por VRS; viii) Finalmente, existe experiencia previa de uso de palivizumab en población pediátrica para la prevención de enfermedad grave causada por el virus sincital respiratorio.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de palivizumab para la prevención de la enfermedad grave causada por el virus respiratorio sincital en niños menores de 2 años de edad con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de 1 año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACS, Advisory Committee Statement, y National Advisory Committee on Immunization NACI. 2022. «An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) Recommended use of palivizumab to reduce complications of respiratory syncytial virus infection in infants». <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/vaccines-immunization/palivizumab-respiratory-syncytial-virus-infection-infants/palivizumab-resp-infection-infants-eng.pdf>.
- Andabaka, Tea, Jason W Nickerson, Maria Ximena Rojas-Reyes, Juan David Rueda, Vesna Basic Vrca, y Bruno Barsic. 2013. «Monoclonal Antibody for Reducing the Risk of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children». Editado por Evidence-. *Based Child Heal.* 8 (6): 2243-2376. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006602.pub4>.
- Anderson, Evan J., Phyllis Carosone-Link, Ram Yogev, Jumi Yi, y Eric A. F. Simões. 2017. «Effectiveness of Palivizumab in High-Risk Infants and Children: A Propensity Score Weighted Regression Analysis». *The Pediatric Infectious Disease Journal* 36 (8): 699-704. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001533>.
- Boyce, T. G., B. G. Mellen, E. F. Mitchel, P. F. Wright, y M. R. Griffin. 2000. «Rates of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection among Children in Medicaid». *The Journal of Pediatrics* 137 (6): 865-70. <https://doi.org/10.1067/mpd.2000.110531>.
- Cabalka, Allison K. 2004. «Physiologic Risk Factors for Respiratory Viral Infections and Immunoprophylaxis for Respiratory Syncytial Virus in Young Children with Congenital Heart Disease». *The Pediatric Infectious Disease Journal* 23 (1): S41. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000108220.94201.1a>.
- CADTH. 2007. «Technology Report Palivizumab Prophylaxis against Respiratory Syncytial Virus». Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pdf/I3006_tr_Palivizumab_e.pdf.
- Caserta, Mary T., Sean T. O'Leary, Flor M. Munoz, Shawn L. Ralston, y COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. 2023. «Palivizumab Prophylaxis in Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection». *Pediatrics* 152 (1): e2023061803. <https://doi.org/10.1542/peds.2023-061803>.
- Castaños, Claudio, y Susana Rodríguez. 2019. «GAP 2013: Manejo de la Bronquiolitis Actualización 2019». https://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/guias_atencion/GAP_2015_BQL_actualizada_2019.pdf.
- CEFEN, Comité de Estudios Fetoneonatales. 2016. «Recomendaciones sobre el uso de palivizumab. Actualización 2015 Recommendations for palivizumab use. Update 2015». <https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/recomendaciones-sobre-el-uso-de-palivizumab-nbspactualizaci-oacuten-2015.pdf>.
- Chang, Ruey-Kang R., y Alex Y. Chen. 2010. «Impact of Palivizumab on RSV Hospitalizations for Children with Hemodynamically Significant Congenital Heart

- Disease». *Pediatric Cardiology* 31 (1): 90-95. <https://doi.org/10.1007/s00246-009-9577-0>.
- Checchia, Paul A., Luba Nalysnyk, Ancilla W. Fernandes, Parthiv J. Mahadevia, Yingxin Xu, Kyle Fahrbach, y Robert C. Sr Welliver. 2011. «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 | Society of Critical Care Medicine* 12 (5): 580-88. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182070990>.
- Checchia, Paul A., Bosco Paes, Louis Bont, Paolo Manzoni, Eric A. F. Simões, Brigitte Fauroux, Josep Figueras-Aloy, y Xavier Carbonell-Estrany. 2017. «Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Congenital Heart Disease». *Infectious Diseases and Therapy* 6 (1): 37-56. <https://doi.org/10.1007/s40121-016-0142-x>.
- Chiu, Shuenn-Nan, Pei-Lan Shao, Hui-Chi Chen, Ming-Tai Lin, Li-Min Huang, Feng-Yu Kao, San-Kuei Huang, Jou-Kou Wang, y Mei-Hwan Wu. 2016. «Risk of Respiratory Syncytial Virus Infection in Cyanotic Congenital Heart Disease in a Subtropical Area». *The Journal of Pediatrics* 171 (abril):25-30.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.12.029>.
- Chiu, Shuenn-Nan, Jieh-Neng Wang, Yun-Ching Fu, Hung-Tao Chung, Ling-Yin Chang, Mei-Hwan Wu, Yu-Chuan Hua, et al. 2018. «Efficacy of a Novel Palivizumab Prophylaxis Protocol for Respiratory Syncytial Virus Infection in Congenital Heart Disease: A Multicenter Study». *The Journal of Pediatrics* 195 (abril):108-114.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.11.044>.
- Chu, Patricia Y., Christoph P. Hornik, Jennifer S. Li, Michael J. Campbell, y Kevin D. Hill. 2017. «Respiratory Syncytial Virus Hospitalisation Trends in Children with Haemodynamically Significant Heart Disease, 1997-2012». *Cardiology in the Young* 27 (1): 16-25. <https://doi.org/10.1017/S1047951116000470>.
- Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén. 2014. «Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén Palivizumab para profilaxis de infecciones por Virus Sincicial Respiratorio (VSR) en prematuros de 32 a 35 semanas de edad gestacional». https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883703/palivizumab-profilaxis-infecciones-virus-sincicial-respiratorio_ZYSaHNz.pdf.
- Committee on Infectious Diseases and Bronchiolitis Guidelines Committee, Michael T. Brady, Carrie L. Byington, H. Dele Davies, Kathryn M. Edwards, Mary Anne Jackson, Yvonne A. Maldonado, et al. 2014. «Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection». *Pediatrics* 134 (2): e620-38. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1666>.
- CONITEC. 2012. «Palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório». https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/incorporados/palivizumabe_virussincicial_final_2012.pdf.

- CONITEC. 2018. «Protocolo de Uso Palivizumabe para prevenção da Infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório». https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/relatorio_protocolouso__palivizumabe.pdf.
- CPS, Canadian Paediatric Society. 2019. «Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection». <https://cps.ca/en/documents/position/preventing-hospitalizations-for-rsv-infections>.
- DIGEMID. 2023. «Ficha Técnica: Información para el profesional Synagis 100 mg/mL (palivizumab) Solución inyectable».
- Dunfield, L, y M Mierzwinski-Urban. 2007. «Palivizumab prophylaxis against respiratory syncytial virus [Technology Report number 80]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health». https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pdf/I3006_tr_Palivizumab_e.pdf.
- EMA, European Medicines Agency. 2023. «SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS SYNAGIS». https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synagis-epar-product-information_en.pdf.
- EsSalud. 2024. «Petitorio Farmacológico de ESSALUD». <https://ietsi.essalud.gob.pe/petitorio-farmacologico-essalud/>.
- FDA, Food and Drug Administration. 2003. «CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH Approval Package for: APPLICATION NUMBER: BLA 103770/S-5033». https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/bla/2003/103770Orig1s5033.pdf.
- FDA, Food and Drug Administration. 2017. «HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: SYNAGIS». https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/103770s5200lbl.pdf.
- Feltes, Timothy F., Allison K. Cabalka, H. Cody Meissner, Franco M. Piazza, David A. Carlin, Franklin H. Top, Edward M. Connor, Henry M. Sondheimer, y Cardiac Synagis Study Group. 2003. «Palivizumab Prophylaxis Reduces Hospitalization Due to Respiratory Syncytial Virus in Young Children with Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease». *The Journal of Pediatrics* 143 (4): 532-40. [https://doi.org/10.1067/s0022-3476\(03\)00454-2](https://doi.org/10.1067/s0022-3476(03)00454-2).
- Fernández Jonusas, Silvia, Deleys Albas Maubett, Daniela Satragno, A. Cattaino, Margarita Martín Alonso, Cecilia Rubio, y Ricardo Nieto. 2016. «Recomendaciones sobre el uso de palivizumab: Actualización 2015». *Archivos argentinos de pediatría* 114 (febrero):84-88. <https://doi.org/10.5546/aap.2016.84>.
- Figueras Aloy, J., y X. Carbonell Estrany. 2015. «Actualización de las recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología para la utilización del palivizumab como profilaxis de las infecciones graves por el virus respiratorio sincicial». *Anales de Pediatría* 82 (3): 199.e1-199.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.10.004>.

- Fixler, D. E. 1996. «Respiratory Syncytial Virus Infection in Children with Congenital Heart Disease: A Review». *Pediatric Cardiology* 17 (3): 163-68. <https://doi.org/10.1007/BF02505206>.
- Friedman, Deborah, Jon Fryzek, Xiaohui Jiang, Adam Bloomfield, Christopher S. Ambrose, y Pierre C. Wong. 2017. «Respiratory Syncytial Virus Hospitalization Risk in the Second Year of Life by Specific Congenital Heart Disease Diagnoses». *PloS One* 12 (3): e0172512. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172512>.
- García-Esteba, R, C Navarro-Palenzuela, J Bautista-Paloma, A Romero-Tabares, y C Beltrán-Calvo. 2014. «Efectividad, seguridad y eficiencia del palivizumab en la prevención de la infección por el virus respiratorio sincicial en prematuros [Effectiveness, safety and efficiency of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection in premature infants]». <https://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?ID=32014001400>.
- Garegnani, Luis, Lea Styrmisdóttir, Pablo Roson Rodriguez, Camila Micaela Escobar Liquitay, Ignacio Esteban, y Juan VA Franco. 2021. «Palivizumab for Preventing Severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection in Children - Garegnani, L - 2021 | Cochrane Library». <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013757.pub2/full>.
- Geskey, Joseph M., y Stephen E. Cyran. 2012. «Managing the Morbidity Associated with Respiratory Viral Infections in Children with Congenital Heart Disease». *International Journal of Pediatrics* 2012 (1): 646780. <https://doi.org/10.1155/2012/646780>.
- Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis Aguda. 2010. «Guía de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis Aguda». https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_475_Bronquiolitis_AIAQS_resum.pdf.
- Guevara-Cuéllar, César Augusto. 2014. «Costo utilidad de profilaxis con palivizumab versus no profilaxis en niños con riesgo de infección de virus sincicial respiratorio en Colombia». *CES Medicina* 28 (2): 203-19.
- Harris, Kevin C., Aslam H. Anis, Marsha C. Crosby, Laurie M. Cender, James E. Potts, y Derek G. Human. 2011. «Economic Evaluation of Palivizumab in Children with Congenital Heart Disease: A Canadian Perspective». *The Canadian Journal of Cardiology* 27 (4): 523.e11-15. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2010.12.064>.
- IECS. 2019. «Palivizumab para prevenir infecciones respiratorias bajas por virus sincicial respiratorio / Palivizumab to prevent respiratory syncytial virus lower respiratory infections». <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/04/1178344/iecs-irr-741-1.pdf>.
- Jung, Jo Won. 2011. «Respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease: global data and interim results of Korean RSV-CHD survey». *Korean Journal of Pediatrics* 54 (5): 192-96. <https://doi.org/10.3345/kjp.2011.54.5.192>.
- Luna, Manuel Sánchez, Paolo Manzoni, Bosco Paes, Eugenio Baraldi, Veerle Cossey, Amir Kugelman, Rupesh Chawla, et al. 2020. «Expert Consensus on Palivizumab Use for Respiratory Syncytial Virus in Developed Countries». *Paediatric Respiratory Reviews*

33 (febrero):35-44. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.12.001>.

- Lundh, Andreas, Joel Lexchin, Barbara Mintzes, Jeppe B. Schroll, y Lisa Bero. 2017. «Industry Sponsorship and Research Outcome». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2:MR000033. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>.
- Mac, Stephen, Amanda Sumner, Samuel Duchesne-Belanger, Robert Stirling, Matthew Tunis, y Beate Sander. 2019. «Cost-Effectiveness of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus: A Systematic Review». *Pediatrics* 143 (5): e20184064. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-4064>.
- MacDonald, N. E., C. B. Hall, S. C. Suffin, C. Alexson, P. J. Harris, y J. A. Manning. 1982. «Respiratory Syncytial Viral Infection in Infants with Congenital Heart Disease». *The New England Journal of Medicine* 307 (7): 397-400. <https://doi.org/10.1056/NEJM198208123070702>.
- Ministerio de Salud de Chile. 2017. «INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE. Virus Respiratorio Sincicial». https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/04/882247/informe-de-evaluacion-cientifica-basada-en-la-evidencia-disponi_y0NbqjD.pdf.
- Ministerio de Salud de Chile. 2018. «Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Virus Respiratorio Sincicial. Fecha 2ª Edición: 2018». Santiago, Chile. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2025/01/1585928/virus-respiratorio-sincicial.pdf>.
- MINSA. 2023. «Petitorio nacional único de medicamentos esenciales para el sector salud (PNUME) Resolución Ministerial N.º 633-2023-MINSA». Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/4387054-633-2023-minsa>.
- Mitchell, Ian, Suzanne Tough, Lynne Gillis, y Carina Majaesic. 2006. «Beyond Randomized Controlled Trials: A “Real Life” Experience of Respiratory Syncytial Virus Infection Prevention in Infancy with and without Palivizumab». *Pediatric Pulmonology* 41 (12): 1167-74. <https://doi.org/10.1002/ppul.20507>.
- Moler, F. W., A. S. Khan, J. N. Meliones, J. R. Custer, J. Palmisano, y T. C. Shope. 1992. «Respiratory Syncytial Virus Morbidity and Mortality Estimates in Congenital Heart Disease Patients: A Recent Experience». *Critical Care Medicine* 20 (10): 1406-13. <https://doi.org/10.1097/00003246-199210000-00008>.
- Morris, Shaun K., Biljana Dzolganovski, Joseph Beyene, y Lillian Sung. 2009. «A meta-analysis of the effect of antibody therapy for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection». *BMC Infectious Diseases* 9 (1): 106. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-106>.
- Navas, L., E. Wang, V. de Carvalho, y J. Robinson. 1992. «Improved Outcome of Respiratory Syncytial Virus Infection in a High-Risk Hospitalized Population of Canadian Children. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in

- Canada». *The Journal of Pediatrics* 121 (3): 348-54. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)90000-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)90000-0).
- NHS England. 2020. «Palivizumab passive immunisation against Respiratory Syncytial Virus (RSV) in at risk pre-term infants». <https://www.england.nhs.uk/south/wp-content/uploads/sites/6/2021/07/phe-ref-ra-21.035-palivizumab-passive-immunisation-against-respiratory-syncytial-virus-rsv-in-at-risk-pre-term.pdf>.
- Pedraz, Carmen, Xavier Carbonell-Estrany, José Figueras-Aloy, José Quero, y The Iris Study Group. 2003. «Effect of Palivizumab Prophylaxis in Decreasing Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations in Premature Infants». *The Pediatric Infectious Disease Journal* 22 (9): 823-27. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000086403.50417.7c>.
- Pinchak, Catalina, Alejandra Vomero, y Walter Pérez. 2017. «GUÍAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE BRONQUIOLITIS EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES». https://www.sup.org.uy/wp-content/uploads/2020/11/diagnostico_tratamiento_bronquiolitiss_05_06_017_hoja.pdf.
- Ralston, Shawn L., Allan S. Lieberthal, H. Cody Meissner, Brian K. Alverson, Jill E. Baley, Anne M. Gadomski, David W. Johnson, et al. 2014. «Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis». *Pediatrics* 134 (5): e1474-1502. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2742>.
- Ratti, Chiara, Anna della Greca, Deborah Bertonecelli, Monica Rubini, y Bertrand Tchana. 2023. «Prophylaxis protects infants with congenital heart disease from severe forms of RSV infection: an Italian observational retrospective study». *Italian Journal of Pediatrics* 49 (enero):4. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01399-z>.
- Robinson, JL. 2011. «Preventing respiratory syncytial virus infections». *Paediatrics & Child Health* 16 (8): 487-88.
- Robinson, K, O Odelola, y I Saldanha. 2016. «Palivizumab for Prophylaxis against Respiratory Syncytial Virus Infection in Children with Cystic Fibrosis». *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023 (7). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007743.pub6>.
- Simpson, S., y A. Burls. 2001. «A Systematic Review of the Effectiveness and Cost-Effectiveness of Palivizumab (Synagis) in the Prevention of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection in Infants at High Risk of Infection». En *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-Assessed Reviews [Internet]*. Centre for Reviews and Dissemination (UK). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK68498/>.
- Soraiz, MG, SB Andrés, y SB Castro. 2017. «PVZ in Infants Less than 1 Year with Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease in Argentina a Comparative Study with Historical Control Group». *Cardiology in the Young*, WCPCCS 2017:Abstract P2182 -S165-6., Supplement 4.
- Sun, Mingyao, Honghao Lai, Feiyang Na, Sheng Li, Xia Qiu, Jinhui Tian, Zhigang Zhang, y Long Ge. 2023. «Monoclonal Antibody for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus in Infants and Children: A Systematic Review and Network Meta-analysis».

JAMA Network Open 6 (2): e230023.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.0023>.

Svelti, S, Y Mejía, y M Martínez. 2024. «Palivizumab en pacientes pediátricos con riesgo de infección por Virus Sincitial Respiratorio. Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales (SISALRIL)». Republica Dominicana.
https://docs.bvsalud.org/biblioref/2024/11/1579038/palivizumab-en-pacientes-pediatricos-con-riesgo-de-infeccion-p_5B1OyLs.pdf.

Tabor, David E., Fiona Fernandes, Annefleur C. Langedijk, Deidre Wilkins, Robert Jan Lebbink, Andrey Tovchigrechko, Alexey Ruzin, et al. 2020. «Global Molecular Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus from the 2017-2018 INFORM-RSV Study». *Journal of Clinical Microbiology* 59 (1): e01828-20.
<https://doi.org/10.1128/JCM.01828-20>.

The IMPact-RSV Study Group. 1998. «Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization from Respiratory Syncytial Virus Infection in High-Risk Infants. The IMPact-RSV Study Group». *Pediatrics* 102 (3 Pt 1): 531-37.

Walpert, Adam S., Ian D. Thomas, Merlin C. Lowe, y Michael D. Seckeler. 2018. «RSV Prophylaxis Guideline Changes and Outcomes in Children with Congenital Heart Disease». *Congenital Heart Disease* 13 (3): 428-31.
<https://doi.org/10.1111/chd.12590>.

Wang, D., C. Cummins, S. Bayliss, J. Sandercock, y A. Burls. 2008. «Immunoprophylaxis against Respiratory Syncytial Virus (RSV) with Palivizumab in Children: A Systematic Review and Economic Evaluation». *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 12 (36): iii, ix-x, 1-86. <https://doi.org/10.3310/hta12360>.

VIII. ANEXO

ANEXO N.º 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir una dosis mensual de palivizumab 15 mg/kg debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Paciente pediátrico con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa
Grupo etario	Niños menores de dos años al inicio de la estación de riesgo de infección por virus respiratorio sincital*
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	Cinco meses (una dosis por mes)
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento[§]	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios: - Cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa**: Cardiopatía congénita cianótica antes de la intervención (cirugía paliativa, cirugía correctiva o intervención hemodinámica) o después de la intervención, pero con cianosis residual o signos/ síntomas de insuficiencia cardíaca; y/o cardiopatía congénita acianótica con signos/ síntomas de insuficiencia cardíaca, ya sea antes o después de la corrección total o parcial; y/o hipertensión pulmonar moderada o severa primaria o secundaria; y/o la presencia de signos/síntomas de insuficiencia cardíaca; y/o necesidad de medicación para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva. - Sin sintomatología de infección respiratoria.
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento utilizando el Anexo N° 07	Se debe enviar un informe a los dos meses y al término de la administración, adjuntando la siguiente información: - Registro en historia clínica de infección por el virus respiratorio sincital, de corresponder. - Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAM[‡]) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia[†] del centro asistencial de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento	• Negativa de uso de los padres o apoderado legal del infante • Intolerancia, reacción alérgica o sospecha de reacción adversa seria al producto. • Otros, según evaluación clínica del médico tratante.

Nota: El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de cardiología pediátrica, neumología pediátrica, neonatología, o pediatría de los establecimientos de salud a partir del nivel III, con capacidad resolutoria acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

* En las estaciones de otoño-invierno (basado en los reportes del CDC Perú desde el 2020 hasta el 2024) o de acuerdo con la epidemiología local (basado en informes internos de cada institución) o según el riesgo de la población.

**El diagnóstico de la cardiopatía debe realizarse por un médico especialista en cardiología pediátrica o cardiología de adultos, este último en caso no haya cardiólogo pediatra.

§El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

† Según lo establecido en la Directiva N.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud"

‡ RAM: reacción adversa a medicamentos.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Fecha de búsqueda: 30 de enero de 2025		Resultado
#1	(Heart Defects, Congenital[Mesh] OR Congenital Heart[tiab] OR Heart Abnormal[tiab] OR Congenital Cardiopath*[tiab] OR Congenital Cardiomyopath*[tiab] OR Heart Malformat*[tiab] OR Deletion[tiab] OR DiGeorge[tiab] OR Alagille[tiab] OR Aortic Coarctat*[tiab] OR Bicuspid[tiab]) AND (Palivizumab[Mesh] OR Palivizumab[tiab] OR Synagis[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	52

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Fecha de búsqueda: 30 de enero de 2025		Resultado
#1	MH Heart Defects, Congenital	52
#2	(Congenital NEAR/1 Heart):ti,ab,kw	2611
#3	(Heart NEAR/1 Abnormal*):ti,ab,kw	206
#4	(Congenital NEAR/1 Cardiopath*):ti,ab,kw	12
#5	(Congenital NEAR/1 Cardiomyopath*):ti,ab,kw	10
#6	(Heart NEAR/1 Malformat*):ti,ab,kw	222
#7	Deletion:ti,ab,kw	1990
#8	DiGeorge:ti,ab,kw	35
#9	Alagille:ti,ab,kw	60
#10	(Aortic NEAR/1 Coarctat*):ti,ab,kw	120
#11	Bicuspid:ti,ab,kw	1189
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6193
#13	MH Palivizumab	7
#14	Palivizumab:ti,ab,kw	170
#15	Synagis:ti,ab,kw	35
#16	#13 OR #14 OR #15	177
#17	#12 AND #16	33

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Fecha de búsqueda: 30 de enero de 2025		Resultado
#1	((mh:(heart defects, congenital) OR (congenital heart) OR (cardíaco congenito) OR (coração congenito) OR (corazón congénito) OR (cardiaco congenito) OR (heart abnormal) OR (corazon anormal) OR (coração anormal) OR (congenital cardiopath*) OR (cardiopatía congenita) OR (congenital cardiomyopath*) OR (cardiomiopatia congenita) OR (heart malformat*) OR (malformación cardíaca) OR (malformação cardíaca) OR (deletion) OR (delección) OR (deleção) OR (digeorge) OR (alagille) OR (aortic coarctat*) OR (coartación aórtica) OR (coartação aórtica) OR (bicuspid*)) AND (mh:(palivizumab) OR (palivizumab) OR (synagis))) AND db:("LILACS" OR "BRISA") AND instance:"lilacsplus"	14