

MESA DE VACUNAS

PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN VRS CON PALIVIZUMAB

E. Doménech Martínez

*Catedrático de Pediatría de la Universidad de La Laguna**Jefe de Departamento de Pediatría del Hospital Universitario de Canarias. Tenerife*

El virus respiratorio sincitial (VRS) es una cadena simple, no segmentada y pertenece a la familia de los paramyxovirus. Contiene una proteína de adherencia (G) en la superficie que le permite que se ancle el virus a la célula, y una proteína de fusión (F) con la superficie de la célula, que le permite al virus penetrar¹.

El VRS es el único virus respiratorio que regularmente produce un importante brote epidémico cada año, el cual suele ocurrir en intervalos predecibles. Los brotes pueden variar en duración de una región a otra, y de una temporada a otra, alcanzando hasta 5-6 meses. La gravedad del brote epidémico varía de un año a otro, con la distribución combinada de dos cepas del VRS, la A y la B.

El VRS es la causa principal de infecciones de las vías aéreas inferiores en niños menores de 2 años², especialmente bronquiolitis y neumonía³. Se calcula que entre el 11% y el 19% de los niños menores de un año enfermarán de bronquiolitis y que un 15% de ellos requerirá hospitalización⁴. El 83% de los ingresados son niños menores de 12 meses. La tasa de hospitalización por VRS en lactantes menores de 6 meses es de 3.7% y en menores de 3 meses de un 5%, ingresando en la UCI un 7%. La mortalidad de los niños hospitalizados se calcula en 1-2%^{5,6}.

En España se ha estimado que el VRS motiva de 15000 a 20000 visitas de urgencia/año⁷ y de 7000 a 14000 hospitalizaciones por año, con una estancia media de 5.9 días⁸. La infección por VRS no genera una respuesta inmunitaria protectora para las subsiguientes infecciones por lo que son frecuentes las reinfecciones, no existiendo un tratamiento eficaz.⁹⁻¹¹ La incidencia de la infección por VRS es muy variable, aunque los estudios en nuestro entorno¹² y los estudios realizados en países próximos¹³ muestran una alta incidencia de hospitalización por VRS en lactantes a término y pretérmino en la época epidémica¹⁴.

Aunque el VRS infecta a toda la población pediátrica,

es en determinados grupos de población de riesgo donde provoca una infección respiratoria que progresa más frecuentemente a las vías respiratorias inferiores, provocando un cuadro de mayor gravedad, con mayor necesidad de oxigenoterapia, mayor número de ingresos en cuidados intensivos y mayor necesidad de ventilación mecánica que en la población pediátrica general. Estos grupos de riesgo son principalmente niños pretérmino con edad gestacional (EG) inferior o igual a 35^o semanas durante su primer año de vida, niños con neumo-patías crónicas (enfermedad pulmonar crónica o displasia broncopulmonar, fibrosis quística), niños con cardiopatías congénitas, inmunodeprimidos y trasplantados¹⁵⁻¹⁸.

El sistema inmune de los prematuros de EG menor o igual a 28^o semanas no produce IgA protectoras hasta pasados unos meses de su nacimiento, siendo éste el motivo para aconsejar la inmunoprofilaxis hasta los 12 meses. El intervalo de inmunodeficiencia es más reducido en los prematuros comprendidos entre 29^o y 32^o semanas de EG, por lo que en ellos la inmunoprofilaxis se extiende hasta los 6 meses. Entre 32^o y 35^o semanas de EG existe una gran indefinición por falta de estudios clínicos específicos, lo que ha provocado una gran variabilidad en el uso de palivizumab (anticuerpo monoclonal humanizado de origen murino, obtenido por métodos recombinantes y que neutraliza la proteína F del virus) en esta población, abarcando desde una ausencia casi absoluta de uso en algunas regiones hasta una utilización más generalizada¹⁹⁻²¹.

Estos prematuros mayores han mostrado frecuencias de reingreso por VRS iguales o superiores a los pacientes menores de 32 semanas de EG²² y una utilización mayor de los recursos sanitarios posteriormente a la infección²³. Publicaciones recientes han mostrado la idoneidad de limitar el uso generalizado de palivizumab en el segmento 32^o a 35^o semanas de EG²⁴, abogando por una mejor definición de los factores de riesgo asociados que suponen un incremento en el riesgo de hospitalización de estos pacientes y así subsegmentar a este seg-

mento de población tan grande²⁵⁻²⁷. En nuestra medio estos factores han sido estudiados mediante un estudio multicéntrico caso-control (FLIP) y se han descrito cinco factores de riesgo altamente significativos: edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la estación, lactancia materna ausente o inferior a 2 meses, tener al menos un hermano en edad escolar, igual o más de 4 adultos residiendo en la casa y antecedentes familiares de sibilancias²⁸. El PICNIC Study Group en Canadá también ha mostrado otros factores de riesgo significativos para la infección por VRS: nacer en la primera parte de la estación, pequeños para su edad gestacional, asistencia a guarderías, más de 2 fumadores en el hogar, hacinamiento en el hogar (> 5 personas), hermanos en edad escolar y varón²⁹.

Tanto la difusión de las medidas higiénicas como la inmunoprofilaxis con palivizumab han conseguido que el número de pacientes prematuros con EG igual o inferior a 32^o semanas que requieren ingreso hospitalario por VRS haya decrecido y así se ha constatado en los estudios del Grupo IRIS (diferencia en el número de hospitalizaciones de hasta el 70%)¹⁰. Diversos estudios han mostrado importantes diferencias en las tasas de hospitalización entre el periodo anterior y posterior a la disponibilidad de palivizumab, con tasas de ingreso en pacientes que recibieron inmunoprofilaxis más bajas que las esperadas del 2.9%³⁰⁻³³.

La infección por VRS en niños de riesgo se asocia con alto consumo de recursos asistenciales¹⁸. Por ejemplo, la probabilidad de reingreso por afectación respiratoria durante los 2 años siguientes a un ingreso por VRS es hasta ocho veces mayor que en niños no hospitalizados por VRS²³. Además, cada vez más estudios identifican la neumonía o bronquiolitis asociada con el VRS en la infancia como un factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias recurrentes en épocas posteriores de la vida del niño³⁴⁻³⁶.

La morbilidad por VRS también puede afectar la calidad de vida relacionada con la salud. Por ejemplo, a los 5 años de edad, la calidad de vida medida con el Health Utilities Index Mark 2 (HUI2) es significativamente menor en niños prematuros con hospitalización previa por VRS que en niños sin VRS³⁷.

Teniendo en cuenta que no hay datos contundentes de eficacia en la prevención de mortalidad o morbilidad mayor, que el ingreso hospitalario no siempre indica gravedad de la infección (aunque implica costes económicos y sociales añadidos) y que el coste de la inmunoprofilaxis es elevado, todas las recomendaciones elaboradas en diferentes países proponen algún tipo de restricción respecto a las indicaciones aprobadas en la fi-

cha técnica del producto. Las publicaciones referentes a la relación coste-beneficio^{24,38-41} no facilitan la identificación precisa de los grupos de niños con mayor riesgo en que el palivizumab tendría un mejor beneficio fármaco-económico.

RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VRS

El virus se elimina con las secreciones respiratorias de los niños infectados durante 6-7 días. El tiempo que el virus permanece en las manos generalmente es menos de una hora. El tiempo de supervivencia en superficies lisas puede superar las 7 horas. Se ha cultivado el virus en estetoscopios usados en hospitales; como resultado aparecen numerosas infecciones nosocomiales⁴².

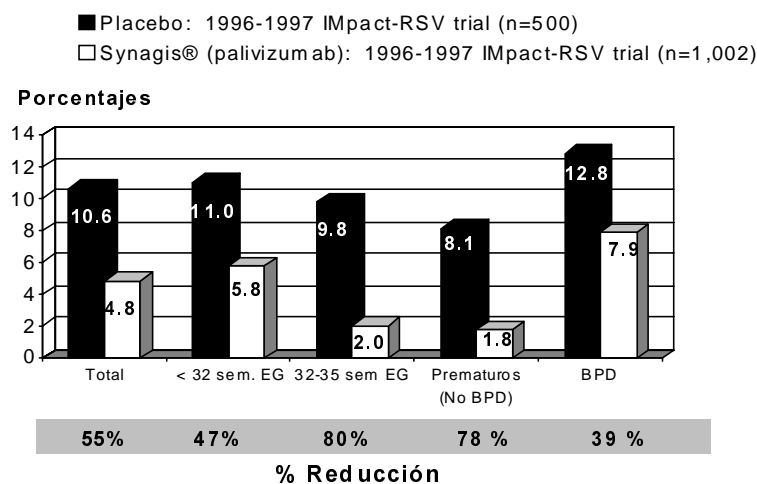
Al no disponerse de una vacuna eficaz, la prevención se basa en medidas higiénicas, medidas de aislamientos y la administración de palivizumab.

MEDIDAS HIGIÉNICAS

Se recomienda establecer programas educativos y de divulgación sobre la infección por VRS y las barreras higiénicas, destinados a los padres y al personal sanitario. En el ambiente familiar las medidas preventivas incluyen no exponer al niño al humo del tabaco ni a entornos contagiosos (ej: guarderías, grandes almacenes, salas de espera, fiestas infantiles, habitación compartida con un hermano mayor). También es importante insistir en el lavado de manos, especialmente durante los períodos en que los contactos de los niños de alto riesgo presentan infecciones respiratorias o cuando estos niños están expuestos a adquirir infecciones respiratorias por contagio de hermanos que asisten a la guardería o a la escuela. Se evitará la exposición a personas resfriadas y se preconizará la utilización de pañuelos desechables. La educación familiar sobre los factores de riesgo tendrá lugar sobre todo antes del alta y durante las visitas de seguimiento en la época del VRS. Se recomienda señalar las medidas higiénicas de forma explícita en el informe de alta hospitalaria de los niños de alto riesgo.

El contagio es más por contacto que respiratorio y se conoce que distancias de 2 metros pueden ser protectoras. La divulgación de estos conocimientos junto con las medidas de control como son: el lavado de manos⁴³, el uso de mascarillas y de batas, el reagrupamiento de los enfermos y la limitación de visitas externas y de toda actividad programada (cirugía, ingresos para estudio, etc.) en caso de existir un brote por VRS, son de gran importancia en la profilaxis y el control de las infecciones nosocomiales.

Estudio IMPact: Análisis de la Hospitalización por Grupos



The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998; 102(3):531-537.

ADMINISTRACIÓN DE PALIVIZUMAB

De acuerdo con la evidencia científica actual (Figura 1)⁴⁴, la profilaxis con palivizumab se considera^{19,45}:

Muy recomendable en:

- Niños menores de 2 años afectos de enfermedad pulmonar crónica que han requerido tratamiento (suplementos de oxígeno, broncodilatadores, diuréticos o corticoides) en los 6 meses anteriores al inicio de la estación del VRS o que son dados de alta durante la misma (Evidencia nivel I = obtenida a partir de, al menos, un ensayo controlado, aleatorizado y adecuadamente diseñado).
- Niños menores de 2 años afectos de cardiopatía congénita con alteración hemodinámica significativa (en tratamiento por insuficiencia cardíaca, con hipertensión pulmonar moderada o grave, o con hipoxemia)^{46,47} (Evidencia nivel I).
- Niños prematuros nacidos a las 28⁶ semanas de gestación o menos que tengan 12 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS o dados de alta durante la misma (Evidencia nivel I).
- Niños prematuros nacidos entre las 29^o y 32^o semanas de gestación que tengan 6 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS o sean dados de alta durante la misma (Evidencia nivel I).

Recomendable en:

- Niños prematuros nacidos entre las 32¹ y 35^o semanas de gestación y menores de 6 meses al comienzo de la estación o dados de alta durante la misma (Evi-

dencia nivel I) que presenten dos o más de los siguientes factores de riesgo⁴⁸ (Evidencia nivel II-1 = obtenida a partir de ensayos controlados bien diseñados pero sin aleatorización):

- Edad cronológica <10 semanas al comienzo de la estación.
- Ausencia de lactancia materna o de duración inferior a 2 meses (por indicación médica)
- Tener al menos un hermano en edad escolar (< 14 años).
- Asistencia a guardería.
- Antecedentes familiares de sibilancias.
- Condiciones de hacinamiento en el hogar (≥ 4 personas adultas).
- Malformaciones de vías aéreas o enfermedad neuromuscular¹⁹.

La recomendación para este grupo de prematuros dependerá de los recursos económicos disponibles, debido a que se han publicado diversos estudios sobre coste/efectividad del palivizumab^{24,41,49}, según los cuales el ahorrar un ingreso hospitalario en éste grupo podría tener un mayor coste que el propio ingreso, en función de los costes hospitalarios y de la utilización de otras medidas preventivas.

- Infecciones nosocomiales. Aún siendo una infección epidémica estacional⁵⁰, en el medio hospitalario el VRS puede aparecer durante todo el año provocando en algunos casos infecciones nosocomiales. No hay datos claros sobre la protección que el palivizu-

mab ofrece en los brotes de infección nosocomial por VRS. En esta circunstancia es esencial extremar las medidas de aislamiento y control⁴³, y puede considerarse la utilización de palivizumab si existen 3 o más niños afectados de VRS, adelantando su administración a los neonatos ingresados tributarios de recibirlo tras el alta. También puede ser útil la vía endovenosa, con la utilización de los filtros adecuados y según el protocolo de uso compasivo de fármacos hospitalarios, para tratar de alcanzar niveles inmunoprotectores más rápidamente⁵¹.

No está indicado el palivizumab en el tratamiento de la enfermedad por VRS una vez establecida (Evidencia nivel I), aunque se han descrito algunas experiencias de su uso en pacientes infectados, sobre todo inmunodeprimidos y trasplantados, pero por el momento no se dispone de ensayos clínicos que aporten una evidencia clara para su uso en estos pacientes^{15,51}.

No contraindican la aplicación de palivizumab las enfermedades intercurrentes. Si un niño sometido a inmunoprofilaxis adquiere la infección por VRS, aquella no debe interrumpirse pues las reinfecciones son posibles (Evidencia nivel III= obtenida a partir de opiniones de autoridades reconocidas, experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos).

Calendario de aplicación

Adelantarse a la epidemia y no esperar a que se haya extendido es una de las pautas más importantes para conseguir una adecuada protección de los pacientes, ya que algunos estudios muestran que parece necesario más de una dosis para conseguir niveles inmunoprotectores⁵². Es importante el cumplimiento adecuado del calendario de administración de la inmunoprofilaxis ya que la efectividad es menor en aquellos pacientes que no cumplieron escrupulosamente el calendario. Una vez iniciada la profilaxis debe continuarse durante toda la estación¹⁹.

Dado que en nuestro medio la patología por VRS suele iniciarse a finales de octubre-noviembre, se recomienda iniciar la profilaxis a mediados de octubre y continuarla con una aplicación mensual hasta el final del período epidémico (mediados de febrero, 5 dosis), para obtener una cobertura inmunitaria hasta marzo (Evidencia nivel III). Excepcionalmente, si la epidemia se alarga, podría administrarse una 6ª dosis. En los neonatos tributarios de inmunoprofilaxis que deban ser dados de alta durante la estación del VRS, se recomienda la administración de la primera dosis de palivizumab 3-5 días antes del alta y mensualmente durante lo que quede de estación del VRS.

Condiciones de administración

La prescripción y dispensación es siempre a través

de la farmacia hospitalaria. De esta forma, además de asegurar la correcta utilización, se consigue una concentración de pacientes en fechas predeterminadas que puede conducir a un ahorro del producto, por utilización completa de los viales. Se tendrá un especial cuidado en evitar los contactos con otros niños afectados de procesos respiratorios. Por ello es recomendable un horario y dependencias que minimicen el riesgo de contagio.

El almacenaje y transporte del palivizumab debe realizarse entre 2° y 8° C, sin congelar. Una vez reconstituida la solución de palivizumab, se dejará como mínimo 20 minutos a la temperatura ambiente y se administrará durante las 3 horas siguientes a la preparación. La dosis mensual será de 15 mg/kg, por vía intramuscular.

Vacunación concomitante

La inmunoprofilaxis con palivizumab no afecta al calendario vacunal ordinario, que será seguido con normalidad, y tampoco interfiere en la vacunación antigripal que puede administrarse a partir de los 6 meses de edad.

BIBLIOGRAFIA

1. Muñoz FM, Piedra PAP, Glezen WP. Safety and immunogenicity of respiratory syncytial virus purified fusion protein-2 vaccine in pregnant women. *Vaccine* 2003; 21:3465-7.
2. Ducoffre G, Cauchi P, Hendrickx E. Respiratory Syncytial virus epidemiology in Belgium in 1998, 1999 y 2000. *J Perinat Med* 2001; 29 (Suppl I, Part 2):352.
3. Collins PL, McIntosh K, Chanock RM. Respiratory syncytial virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Chanock RM, Melnick JL, Monath TP, et al, editors. *Field's virology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1996:1313-51.
4. Editorial. Respiratory syncytial virus: a community problem. *Br Med J* 1979; 2:457-8.
5. Institute of Medicine Committee on Issues and Priorities for New Vaccine Development Prospects for immunising against respiratory syncytial virus. In: *New Vaccine Development Establishing Priorities*. Washington, DC: National Academy of Sciences Press. 1988; 1:397-409.
6. Heikkinen T, Valkonen H, Lehtonen L, Vainionpaa R, Ruuskanen O. Hospital admission of high risk infants for respiratory syncytial virus infection: implications for palivizumab prophylaxis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90:F64-F68.
7. Colinas J, Rodríguez del Corral C, Gómez P, Fierro A, Muro JM, Jiménez E. Bronquiolitis. Revisión de 153 casos y estudio comparativo del tratamiento con ribavirina. *An Esp Pediatr*. 1997; 46:143-7.
8. Vicente D, Montes M, Cilla G, Pérez-Yarza EG, Pérez-Trallero E. Hospitalization for respiratory syncy-

- tial virus in the paediatric population in Spain. *Epidemiol Infect* 2003; 131:867-72.
9. García-García ML, Ordobás M, Calvo C, González-Álvarez MI, Aguilar J, Arregui A et al. Infecciones virales de vías respiratorias inferiores en lactantes hospitalizados: etiología, características clínicas y factores de riesgo. *An Esp Pediatr* 2001; 55:101-7.
 10. Simoes EAF. Respiratory Syncytial Virus Infection. *Lancet* 1999; 354:847-52.
 11. Domachowske JB, Rosenberg HF. Advances in the treatment and prevention of severe viral bronchiolitis. *Pediatric Annals* 2005; 34:35-41.
 12. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J, and the IRIS Study Group. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2003; 22:823-7.
 13. Lanari M, Giovannini M, Giuffrè L, Marini A, Rondini G, Rossi GA, et al, and the investigators of the RADAR Study Group. Prevalence of Respiratory Syncytial Virus Infection in Italian Infants Hospitalized for Acute Lower Respiratory Tract Infections, and Association Between Respiratory Syncytial Virus Infection Risk Factors and Disease Severity. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33:458-65.
 14. Carbonell-Estrany X, Quero J, Bustos G, Coteró A, Doménech E, Figueras-Aloy J, et al. Rehospitalization because of respiratory syncytial virus infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J*, 2000; 19:592-7.
 15. Boeckh M, Berrey MM, Bowden RA, Crawford SW, Balsley J, Corey L. Phase I evaluation of the Respiratory Syncytial Virus-Specific Monoclonal Antibody Palivizumab in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplants. *JID* 2001; 184:350-4.
 16. Cody Meissner H. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2003; 22:S40-45.
 17. Kneyber MCJ, Moons KGM, de Groot R, Moll HA. Prediction of Duration of Hospitalization in Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatric Pulmonol* 2002; 33:453-7.
 18. Greenhough A, Cox S, Alexander J, Lenny W, Turnbull F, Burgess S, et al. Health Care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child* 2001; 85:463-8.
 19. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised Indications for the Use of Palivizumab and Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Intravenous for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections. *Pediatrics* 2003; 112:1442-46.
 20. Redatto dal Consiglio Direttivo della Società Italiana di Neonatologia. Raccomandazioni della Società Italiana di Neonatologia per la prevenzione delle malattie da virus respiratorio sinciziale (VRS). Aggiornamento 2004. *Acta Neonatologica* 2004; 1:1-11.
 21. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on the Recommended Use of Monoclonal Anti-RSV Antibody (Palivizumab). *CCDR* 2003; 29 (ACS-7,8):1-16.
 22. Horn SD, Smout RJ. Effect of Prematurity on Respiratory Syncytial Virus Hospital Resource Use and Outcomes. *J Pediatr* 2003; 143:S133-S141.
 23. Sampalis JS. Morbidity and Mortality after RSV-Associated Hospitalizations Among Premature Canadian Infants. *J Pediatr* 2003; 143:S150-S156.
 24. Wegner S, Vann JJ, Liu G, Byrns P, Cypra C, Campbell W, et al. Direct Cost Analyses of palivizumab Treatment in a Cohort of At-Risk Children: Evidence From the North Carolina Medicaid Program. *Pediatrics* 2004; 114:1612-19.
 25. Simoes EAF. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr* 2003; 143:S118-S126.
 26. Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio JA, Schechtman KB, Strunk R, Storch G, et al. Severity of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Is Affected by Cigarette Smoke Exposure and Atopy *Pediatrics* 2005; 115:e7-e14.
 27. Welliver RC. Review of Epidemiology and Clinical Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Infection. *J Pediatr* 2003; 143:S112-S117.
 28. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J for the IRIS Study Group. Case-Control Study of the Risk Factors Linked to Respiratory Syncytial Virus Infection Requiring Hospitalization in Premature Infants Born at a Gestational Age of 33-35 Weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:815-20.
 29. Law B, Langley JM, Allen U, Paes B, Lee DSC, Mitchell I, et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study of Predictors of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection for Infants Born at 33 through 35 Completed Weeks of Gestation. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 806-14.
 30. Palivizumab Outcomes Registry Study Group. Palivizumab Prophylaxis of Respiratory Syncytial Virus Disease in 2000-2001: Results from the Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35:484-9.

31. Romero JR. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998 to 2002: results from four years of palivizumab usage. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:S46-54.
32. Oh P, Lanctot KL, Yoon A, Lee DSC, Paes BA, Simmons BS, et al on behalf of the COMPOSS investigators. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: utilization and outcomes. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:512-8.
33. Cohen AH, Resch B. Experience with palivizumab prophylaxis for preventing RSV disease. *The Journal of Respiratory Diseases for Pediatricians*, 2000; 2 Supplement:S24-S29.
34. Stein RT, Sherill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354:541-5.
35. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy and Asthma and Allergy at Age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:137-141.
36. Piedimonte G. The association between respiratory syncytial virus infection and reactive airway disease. *Respiratory Medicine* 2002; 96 (supplement B):S25-S29.
37. Greenough A, Alexander J, Burgess S, et al. Health care utilisation of prematurely born, preschool children related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child* 2004; 89:673-78.
38. Shireman TI, Braman KS. Impact and cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis for Kansas Medicaid's high-risk children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:1251-55.
39. Kamal-Bahl S, Doshi J, Campbell J. Economic analyses of respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:1034-41.
40. Klassen TP. Economic evaluations of immunoprophylaxis in infants at high risk for respiratory syncytial virus. Shedding light or creating confusion?. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:1180-81.
41. Roeckl-Wedmann I, Liese JG, Grill E. Economic evaluation of possible prevention of RSV-related hospitalisations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr* 2003; 162:237-44.
42. Blydt-Hansen T, Subbarao K, Quennec P, McDonald J. Recovery of respiratory syncytial virus from stethoscopes by conventional viral culture and polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:164-5.
43. Lam BCC, Lee J, Lau YL. Hand Hygiene Practices in a Neonatal Intensive Care Unit: A Multimodal Intervention and Impact on Nosocomial Infection. *Pediatrics* 2004; 114:e565-e571.
44. The Impact-RSV Study Group. palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102:531-7.
45. Figueras Aloy J, Quero J, y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección respiratoria por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63:357-62.
46. Feltes TF, Cabalka AK, Cody Meissner H, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, et al, for the Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab Prophylaxis Reduces Hospitalization due to Respiratory Syncytial Virus in Young Children with Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease. *J Pediatr* 2003; 143:532-40.
47. Suárez P, Malo P, Maroto E, Santos de Soto J. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial en pacientes con cardiopatía congénita. http://www.secardioped.org/pdfs/profilaxis_virus_vrs.htm
48. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, IRIS Study Group, Law B and PICNIC Study Group Identifying Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Among Infants Born After 33 Through 35 Completed Weeks of Gestation. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:S1-S9.
49. Vogel AM, McKinlay MJ, Ashton T, Lennon DR, Harding JE, Pinnock R, et al. Cost-effectiveness of palivizumab in New Zealand. *J Pediatr Child Health* 2002; 38:352-7.
50. Grimaldi M, Gouyon B, Michaut F, Huet F, Gouyon JB for the Burgundy Perinatal Network. Severe Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: Epidemiologic Variations Associated with the Initiation of palivizumab in Severely Premature Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:1081-85.
51. Sáez-Llorens X, Moreno MT, Ramilo O, Sánchez PJ, Top FH, Connor EM, for the MEDI-493 Study Group. Safety and pharmacokinetics of palivizumab Therapy in Children Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:707-12.
52. Wu SY, Bonaparte J, Pyati S. Palivizumab Use in Very Premature Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatrics* 2004; 114:e554-e556.