

Revista Colombiana de **Cardiología**

Volumen 31 Suplemento 1

ISSN:0120-5633

Enero **2024**

www.rccardiologia.com

www.revcolcard.org

CONSENSO FORMAL BASADO EN LA EVIDENCIA Y OPINIÓN DE EXPERTOS EN INMUNOPROFILAXIS CON PALIVIZUMAB EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA CONGÉNITA

*FORMAL EVIDENCE-BASED AND EXPERT CONSENSUS ON
IMMUNOPROPHYLAXIS WITH PALIVIZUMAB IN PATIENTS
WITH CONGENITAL HEART DISEASE*

Órgano oficial de la **Asociación**



**SOCIEDAD COLOMBIANA
DE CARDIOLOGÍA & CIRUGÍA
CARDIOVASCULAR**

Revista Colombiana de Cardiología

EDITOR JEFE / EDITOR IN CHIEF

Darío Echeverri

Departamento de Cardiología, La Cardio/Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

COEDITOR / COEDITOR

Alberto Barón

Departamento de Cardiología, Clínica de Marly,
Bogotá, Colombia

EDITOR EMÉRITO / EMERITUS EDITOR

Jorge León-Galindo

Departamento de Cardiología, Fundación Santa Fe de Bogotá,
Bogotá, Colombia

EDITORES ASOCIADOS / ASSOCIATE EDITORS

Claudia V. Anchique
Servicio de Cardiología, Mediagnóstica Tecmedi
S.A.S., Duitama, Colombia

Dagnóvar Aristizábal
Centro Clínico y de Investigación SICOR,
Medellín, Colombia

Julián M. Aristizábal
Servicio de Electrofisiología, Clínica CES,
Medellín, Colombia

Alberto Barón
Departamento de Cardiología, Clínica de Marly,
Bogotá, Colombia

Luis M. Benítez
Departamento de Cardiología,
Centro Médico Clínica de Occidente,
Cali, Colombia

Ricardo Bohórquez
Departamento de Cardiología,
Hospital Universitario San Ignacio,
Bogotá, Colombia

Marisol Carreño
Servicio de Cirugía Cardiovascular Adultos,
Cardiología, Hospital Militar Central, Bogotá,
Colombia

Alejandro Escobar
Servicio de Cirugía Cardiovascular, Centro
Cardiovascular Somer Incare,
Medellín, Colombia

Ángel A. García
Unidad de Cardiología, Hospital Universitario
San Ignacio, Bogotá, Colombia

Juan E. Gómez
Servicio de Cardiología,
Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

Edgar Hernández
Departamento de Cardiología,
La Cardio/Fundación Cardioinfantil,
Bogotá, Colombia

Víctor M. Huertas
Instituto de Cardiopatías Congénitas,
La Cardio/Fundación Cardioinfantil,
Bogotá, Colombia

Nicolás I. Jaramillo
Unidad de Hemodinamia, Clínica Las Américas,
Medellín, Colombia

Fernando Lizcano
Centro de Investigación Biomédica,
Universidad de La Sabana,
Bogotá, Colombia

Patricio López
Fundación Oftalmológica de Santander -
Clínica FOSCAL,
Bucaramanga, Colombia

Dora I. Molina
Facultad de Ciencias para la Salud,
Universidad de Caldas,
Manizales, Colombia

Guillermo Mora
Servicio de Electrofisiología,
Fundación Santa Fe de Bogotá,
Bogotá, Colombia

Federico Núñez
Departamento de Cirugía Cardiovascular,
Fundación Clínica Shaio,
Bogotá, Colombia

Carlos Obando
Departamento de Cirugía Cardiovascular,
La Cardio/Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

Alejandro Orjuela
Servicio de Electrofisiología,
Hospital Universitario Santa Sofía de Caldas,
Manizales, Colombia

Ana C. Palacio
Departamento de Cardiología, Fundación Santa Fe
de Bogotá, Bogotá, Colombia

Julián Parada
Servicio de Cirugía Cardiovascular,
Hospital Universitario Los Comuneros,
Bucaramanga, Colombia

Juan H. Del Portillo
Servicio de Hemodiálisis, La Cardio/Fundación
Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

María J. Rodríguez
Departamento de Falla Cardíaca y Trasplante
Cardíaco, La Cardio/Fundación Cardioinfantil,
Bogotá, Colombia

Clara I. Saldarriaga
Unidad de Insuficiencia Cardíaca,
Clínica Cardiovid, Medellín, Colombia

Néstor Sandoval
Instituto de Cardiopatías Congénitas,
La Cardio/Fundación Cardioinfantil,
Bogotá, Colombia

Miguel Urina
Fundación del Caribe para la Investigación
Biomédica, Barranquilla, Colombia

Sebastián Vélez
Departamento de Cardiología, Hospital Pablo Tobón
Uribe (HPTU), Medellín, Colombia

Boris E. Vesga
Servicio de Hemodinamia, Instituto del Corazón,
Universidad Industrial de Santander,
Bucaramanga, Colombia

COMITÉ CIENTÍFICO INTERNACIONAL / INTERNATIONAL SCIENTIFIC COMMITTEE

Juan J. Badimón
Atherothrombosis Research Unit,
Cardiovascular Institute, New York,
Estados Unidos

Tomas Centella
Área de Cardiología, Hospital "Ramón y Cajal",
Madrid, España

José G. Díez
Interventional Cardiology, Texas Heart Institute,
Texas, Estados Unidos

José R. González-Juanatey
Área de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de
Santiago de Compostela, Santiago de Compostela,
España

Andrés Iñiguez
Área de Cardiología, Complejo Hospitalario
Universitario de Vigo, Vigo, España

Pedro Moreno
Cardiology Research, Interventional Cardiology,
Mount Sinai Hospital, New York, Estados Unidos

Carlos A. Morillo
Department of Medicine, McMaster University,
Hamilton General Hospital,
Hamilton, Canada

Daniel J. Piñeiro
Departamento de Medicina, Universidad
de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Héctor R. Villarraga
Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic,
Rochester Minnesota, Estados Unidos

Órgano oficial de la **Asociación**



SOCIEDAD COLOMBIANA
DE CARDIOLOGÍA & CIRUGÍA
CARDIOVASCULAR

COMITÉ DE ARBITRAJE / REVIEW COMMITTEE

Ana C. Palacio
Departamento de Cardiología, Fundación Santa Fe
de Bogotá, Bogotá, Colombia
Dagnóvar Aristizábal
Centro Clínico y de Investigación SICOR,
Medellín, Colombia
Ricardo Bohórquez
Departamento de Cardiología, Hospital
Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

John Bustamante
Centro de Bioingeniería, Universidad Pontificia
Bolivariana, Medellín, Colombia
Mauricio Duque
Departamento de Cardiología y Electrofisiología,
Clínica CES, Medellín, Colombia
Ángel A. García
Unidad de Cardiología, Hospital Universitario
San Ignacio, Bogotá, Colombia

Nicolás I. Jaramillo
Unidad de Hemodinamia, Clínica Las Américas,
Medellín, Colombia
Néstor Sandoval
Instituto de Cardiopatías Congénitas,
La Cardio/Fundación Cardioinfantil,
Bogotá, Colombia

COMITÉ DE COMUNICACIÓN DIGITAL / DIGITAL COMMUNICATION COMMITTEE

Julián M. Aristizábal
Servicio de Electrofisiología, Clínica CES,
Medellín, Colombia
Darío Echeverri
Departamento de Cardiología,
La Cardio/Fundación Cardioinfantil,
Bogotá, Colombia

Clara Saldarriaga
Unidad de Insuficiencia Cardíaca,
Clínica Cardio Vid, Medellín, Colombia
Juan H. Del Portillo
Servicio de Hemodinamia, La Cardio/Fundación
Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

Juan C. Díaz
CES Cardiología, Clínica Las Américas,
Clínica Las Vegas,
Medellín, Colombia

LISTA DE REVISORES / REVIEWERS LIST

Pedro Abad
Claudia V. Anchique
Carlos Arias
Dagnóvar Aristizábal
Julián M. Aristizábal
Álvaro Avezum
José R. Azpiri
Ana M. Barón
César Barrera
Daniel Berrocal
Juan C. Briceño
Andrés F. Buitrago
John Bustamante
Jaime Cabrales
Lina Caicedo
Víctor Caicedo
Jaime Camacho
Paul Camacho
Ivonne J. Cárdenas

Jonathan Cardona
Marisol Carreño
Carlos Carvajal
Gabriel Cassalet
Mauricio Cassinelli
Roque A. Córdoba
John A. Conta
Gina Cuenca
Tomás Chalela
Juan A. Delgado
Gabriel Díaz
José F. Díaz
Juan C. Díaz
Mónica Duarte
Mauricio Duque
Pedro Forcada
Hernán Fernández
Argemiro Fragozo
Ángel A. García

Juan E. Gómez
Mabel Gómez
Efraín Gómez
Nathalia González
César Hernández
Édgar Hernández
Heinz Hiller
Andrés Iñiguez
Nicolás Jaramillo
Alejandro Jiménez
Fernando Lizcano
Carlos A. Luengas
Fernando Manzur
Jorge E. Marín
Sandra Matiz
Enrique Melgarejo
Iván Melgarejo
Óscar Mendiz
Fernán Mendoza

Néstor Mercado
Carlos Mestres
Jorge D. Mor
Guillermo Mora
Carlos Morillo
Ana Múnera
Jaime Murillo
Solon Navarrete
Federico Núñez
Luz A. Ocampo
Paola L. Páez
Ricardo Peña
Nelson Pérez
Iván D. Rendón
Jairo A. Rendón
Fanny Rincón
Mónica Rincón
Nubia L. Roa
Diego Rodríguez

Nohora I. Rodríguez
Miguel Ronderos
Fernando Rosas
Álvaro Ruiz
José F. Saaibi
Carlos Sánchez
Juan M. Sarmiento
Jaime A. Serna
Pilar Serrano
Alberto Suárez
Adriana Torres
Miguel Urina
Édgar Varela
Diego Velásquez
Jorge Velásquez
Óscar Velásquez
Sebastián Vélez
Boris E. Vesga
Ricardo Zalaquett

La *Revista Colombiana de Cardiología (RCC)* es la publicación científica oficial de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

Es una publicación bimestral, *open access* (abierta sin costo para autores y lectores), de revisión por pares, que se publica en versión electrónica y acepta manuscritos para evaluación en español o inglés sobre aspectos básicos, epidemiológicos, quirúrgicos y clínicos en el área de la cardiología. Cuenta con un Comité Editorial compuesto de expertos nacionales e internacionales. La revista se encarga de divulgar artículos originales clínicos y experimentales sobre enfermedades cardiovasculares, reportes sobre terapéutica médica y quirúrgica, cardiología pediátrica, estudios cooperativos, epidemiología, estudios de medicamentos, métodos diagnósticos, reportes de casos clínicos, cartas al editor y editoriales.

Revista Colombiana de Cardiología (RCC) is the official scientific publication of the Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

It is a peer reviewed, bimonthly journal, that publishes online open access (free of charge for authors and readers) articles in Spanish or English about basic, epidemiological, surgical or clinical aspects in the field of Cardiology. It has an Editorial Committee composed of national and international experts. The journal's objective is to spread original articles, clinical and experimental, about cardiovascular diseases, reports about medical and surgery therapy, pediatric cardiology, cooperative studies, epidemiology, drug studies, diagnostic methods, case reports, letters to the editor and editorials.

Los trabajos originales deberán ser depositados en su versión electrónica en el siguiente URL:

<http://publisher.rccar.permanyer.com>



Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España – permanyer@permanyer.com

colombia@permanyer.com

Edición impresa en Colombia

ISSN: 0120-5633

Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores. Los editores y la editorial no son responsables por los contenidos publicados en la revista.

© 2023 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer.

Esta es una publicación *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Consenso formal basado en la evidencia y opinión de expertos en inmunoprofilaxis con palivizumab en pacientes con cardiopatía congénita

CONTENIDO

Presentación	1
<i>Darío Echeverri</i>	
Prólogo	3
<i>Mónica Guzmán-Bustamante</i>	
Consenso formal basado en la evidencia y opinión de expertos en inmunoprofilaxis con palivizumab en pacientes con cardiopatía congénita	4
<i>Autores principales: Mónica I. Guzmán-Bustamante, Óscar G. Arévalo-Leal, Alejandra J. Portilla-Ibarra, Antonio J. Madrid-Pinilla, Arnaldo A. Palomino-Rodríguez, Luis E. Ponce-Bravo, Olga C. Maza-Caneva, Sandra Flórez-Muñoz. Expertos metodológicos: Diana R. Chávez-Bejarano, Juan P. Zuluaga-Peña. Equipo participante: Heidi T. Barrios-Taibel, Javier M. Castro-Monsalve, Jaime A. Franco-Rivera, Andrea T. Padilla-Castro, Iván A. Pinto-Martínez, Claudia M. Staper-Ortega, Aída L. Figueroa-Reyes</i>	
Resumen	4
Introducción	5
Antecedentes o justificación	6
Método	8
Preguntas y recomendaciones	11
Enfoque diagnóstico	11
Recomendación 1	12
Recomendación 2	13
Recomendación 3	16
Recomendación 4.1	22
Recomendación 4.2	22
Recomendación 5	24
Recomendación 6	25
Recomendación 7	25
Recomendación 8.1	26
Recomendación 8.2	26
Recomendación 8.3	26
Recomendación 9	27
Recomendación 10	28
Recomendación 11	28
Recomendación 12	29
Recomendación 13	30
Anexos	30
Referencias	39

Revista Colombiana de Cardiología

Órgano oficial de la Asociación



SOCIEDAD COLOMBIANA
DE CARDIOLOGÍA & CIRUGÍA
CARDIOVASCULAR

Formal evidence-based and expert consensus on immunoprophylaxis with palivizumab in patients with congenital heart disease

SUMMARY

Presentation 1
Darío Echeverri

Prologue 3
Mónica Guzmán-Bustamante

Formal evidence-based and expert consensus on immunoprophylaxis with palivizumab in patients with congenital heart disease 4

Principal authors: Mónica I. Guzmán-Bustamante, Óscar G. Arévalo-Leal, Alejandra J. Portilla-Ibarra, Antonio J. Madrid-Pinilla, Arnaldo A. Palomino-Rodríguez, Luis E. Ponce-Bravo, Olga C. Maza-Caneva, Sandra Flórez-Muñoz. *Methodological experts:* Diana R. Chávez-Bejarano, Juan P. Zuluaga-Peña. *Participating team:* Heidy T. Barrios-Taibel, Javier M. Castro-Monsalve, Jaime A. Franco-Rivera, Andrea T. Padilla-Castro, Iván A. Pinto-Martínez, Claudia M. Staper-Ortega, Aída L. Figueroa-Reyes

Abstract 5

Introduction 5

Background or justification 6

Method 8

Questions and recommendations 11

Recommendation 1 12

Recommendation 2 13

Recommendation 3 16

Recommendation 4.1 22

Recommendation 4.2 22

Recommendation 5 24

Recommendation 6 25

Recommendation 7 25

Recommendation 8.1 26

Recommendation 8.2 26

Recommendation 8.3 26

Recommendation 9 28

Recommendation 10 25

Recommendation 11 28

Recommendation 12 29

Recommendation 13 30

Annexes 30

References 39

Presentación

Presentation

Darío Echeverri^{1*}

¹Editor Jefe, Revista Colombiana de Cirugía

En nombre de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular y su órgano oficial, la Revista Colombiana de Cardiología, queremos dar el reconocimiento a la Dra. Mónica Guzmán Bustamante, como Editora invitada del actual suplemento de “Consenso formal basado en la evidencia y en la opinión de expertos en inmunoprofilaxis con palivizumab en pacientes con cardiopatía congénita”, y a todos los distinguidos autores de los diferentes capítulos que lo integran, por el gran esfuerzo en el logro de este número extraordinario conformado por diferentes tópicos tratados con gran solvencia y nivel científico.

El virus sincitial respiratorio es una causa muy importante de enfermedad respiratoria aguda en la niñez de todo el mundo, y es, así mismo, uno de los virus más estudiados por la comunidad científica.

La respuesta inmunológica humoral, como la respuesta celular mediada por células T, es vital para la defensa eficaz del huésped. La infección natural no proporciona inmunidad duradera contra la infección; por tanto, las reinfecciones son comunes durante toda la vida. Este documento revisará varios aspectos del virus, la fisiopatología de la infección y las pautas para la prevención con inmunoprofilaxis.

Es así como este número extraordinario ofrece información crucial para la prevención de las infecciones por virus sincitial respiratorio en pacientes con cardiopatías congénitas.

De nuevo expresamos nuestro agradecimiento sincero a los autores que han contribuido gentilmente a esta edición, por todo su esfuerzo y el tiempo invertido.

Correspondencia:

Darío Echeverri
E-mail: decheveri@lacardio.org

Fecha de recepción: 12-02-2024
Fecha de aceptación: 12-02-2024

Disponible en internet: 26-02-2024
Rev Colomb Cardiol. 2024;31(Sup1):1
www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2022 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Prólogo

Prologue

Mónica Guzmán-Bustamante^{1,2}

¹Clínica CardioVID, Medellín. ²Capítulo de Cardiología Pediátrica, Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Bogotá, Colombia.

Con el pasar de los años han ocurrido cambios importantes en la forma cómo se lleva a cabo la toma de decisiones que conduce a procesos terapéuticos en la asistencia en salud y, más aún, en el área de la Cardiología pediátrica. Hemos pasado de una medicina en la que el médico, como ser individual, unido a su experticia personal y a su percepción del paciente, generaba un manejo dirigido a una medicina más homogénea tanto en su enfoque como en sus objetivos y, por ende, en sus resultados. Este cambio busca beneficiar a la mayoría de los enfermos y, a la vez, unificar la atención ofrecida a estos. Es así como se llega a la Medicina Basada en la Evidencia, que brinda una nueva manera de valorar y llevar a cabo el ejercicio médico. Atrás han quedado las épocas en las que el médico trabajaba de manera individualista, y hemos avanzado hacia la creación y unificación de conceptos que permiten tener una labor unificada y volcada hacia un mismo fin: cuidar y sanar a nuestros pacientes.

La publicación de este consenso formal basado en la evidencia y opinión de expertos en inmunoprofilaxis con palivizumab en pacientes con cardiopatía congénita, nace de la necesidad de proteger y, de esta manera, impactar de forma positiva en el cuidado de nuestros pacientes pediátricos menores de 2 años, portadores de cardiopatía congénita con significancia hemodinámica.

Este documento, además, busca fortalecer la conciencia de trabajo en equipo que, a su vez, lleva a la toma de conductas igualitarias, lo que es clave para el futuro de nuestra población a cuidar y para la generación de grupos de trabajo en los que se benefician todas las regiones de Colombia. De allí que la selección de personas para esta labor fuera crucial y con ellas se buscó cubrir un área representativa de todas nuestras regiones, donde la diversidad en las formas de pensar y actuar, además de las diferencias en la posibilidad de consecución de medicación fueron factores que se tuvieron en cuenta y fueron vitales para conformar las bases de este proyecto. Además, se requiere un enfoque que matice y armonice los medios y los fines en el marco de la prestación de servicios de cardiología pediátrica, buscando un equilibrio que abra nuevas oportunidades a través de una combinación de solidaridad, colegaje y esfuerzo.

Los cardiólogos pediatras mostramos cada vez mayor preocupación para la elaboración de proyectos como este, que se crean a partir de un enfoque ético, académico y en un marco epidemiológico que nos permite avanzar a una mejor protección de nuestra población objetivo.

En este sentido, y como se analizará en este consenso, los cardiólogos pediatras, necesitábamos dejar de lado opiniones y enfoques

Correspondencia:

*Mónica I. Guzmán-Bustamante

E-mail: monisaguzman@yahoo.ca

Fecha de recepción: 18-12-2023

Fecha de aceptación: 20-12-2023

Disponible en internet: 26-02-2024

Rev Colomb Cardiol. 2024;31(Supl1):2-3

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2022 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

individualistas, para, por el contrario, apoyados en un equipo calificado de epidemiólogos, conformáramos un grupo de trabajo que, con la generación de conceptos claros en cuanto al uso de palivizumab en el paciente cardíopata, beneficiara en la práctica clínica a todos aquellos profesionales, como neonatólogos, pediatras de alto riesgo, pediatras generales, intensivistas, neumólogos, inmunólogos, y, en general, a todos los actores que hacen parte fundamental del cuidado del paciente cardíopata.

Este proyecto fijó sus raíces en mayo de 2022, cuando se realizó el acercamiento al grupo de epidemiólogos que nos llevarían de la mano en este proyecto, el grupo Odds Epidemiology. Luego se conformó el primer equipo de trabajo de cardiólogos pediatras, con los doctores Óscar Arévalo (Fundación HOMI, Bogotá), Alejandra Portilla (Centro pediátrico y Cardiológico del Cauca, Popayán), Antonio Madrid (Hospital Universitario del Valle, Cali), Arnaldo Palomino-Rodríguez (Hospital Serena del Mar, Cartagena), Luis E. Ponce-Bravo (Hospital Infantil Los Ángeles, Pasto), Olga Maza-Caneva (Organización Clínica General del Norte, Barranquilla), Sandra Flórez (Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta) y yo, Mónica Guzmán-Bustamante (Clínica CardioVID, Medellín), quienes nos reunimos de manera presencial en septiembre del mismo año y formulamos las primeras preguntas, que serían las bases para las recomendaciones futuras en cuanto al uso de palivizumab en el paciente portador de cardiopatía congénita. Posteriormente, y con el fin de dar validez al Consenso, unimos en este proyecto a los doctores Heidy Barrios (Clínica Portoazul, Barranquilla), Javier Castro-Monsalve (Fundación Cardiovascular de Colombia, Bucaramanga), Jaime Franco (Fundación A. Shaio, Bogotá), Tatiana Padilla (Clínica El Rosario,

Medellín), Iván A. Pinto-Martínez (Fundación Cardiovascular de Colombia, Bucaramanga), Claudia Stapper (Fundación Cardioinfantil, Bogotá) y Aída Figueroa-Reyes (Clínica IMAT Oncomédica Auna, Montería), con los cuales, tras la valoración de la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones, se obtuvo que la certeza de la evidencia variaba de baja a moderada y, a menudo, la valoración disminuyó por el riesgo de sesgo e imprecisión, y las recomendaciones a favor indicaban que las consecuencias deseables, probablemente sobrepasaban las consecuencias indeseables. De esta manera, los elementos más importantes para esta decisión corresponden a la relación magnitud del efecto, disponibilidad social y costo.

El resultado de todo este esfuerzo llevado a cabo por un período cercano a dieciocho meses, es un consenso que, esperamos, sirva como guía en la toma de decisiones sobre la utilización de inmunoprofilaxis con palivizumab en pacientes portadores de cardiopatías congénitas, no solo en Colombia, sino en países vecinos que pudieran beneficiarse de éste, y al final del camino, sea un apoyo al buen juicio médico con que nuestros colegas ejercen su labor en el cuidado de nuestros niños.

Finalmente, agradecemos de manera muy especial a AstraZeneca, por su apoyo incondicional, al igual que a nuestros epidemiólogos que, con su paciencia y conocimiento, nos condujeron a este resultado; a la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, por su diligencia, apoyo y compromiso en la búsqueda de nuevas herramientas que impacten en la salud cardiovascular de nuestros pacientes; y, por último, a todos los colegas que tendieron amablemente su mano para apoyar este Consenso, que nace de pocos, para el beneficio de muchos.

Consenso formal basado en la evidencia y opinión de expertos en inmunoprofilaxis con palivizumab en pacientes con cardiopatía congénita

Formal evidence-based and expert consensus on immunoprophylaxis with palivizumab in patients with congenital heart disease

Autores principales: Mónica I. Guzmán-Bustamante^{1,*}, Óscar G. Arévalo-Lea², Alejandra J. Portilla-Ibarra^{3,4}, Antonio J. Madrid-Pinilla⁵, Arnaldo A. Palomino-Rodríguez⁶, Luis E. Ponce-Bravo⁷, Olga C. Maza-Caneva⁸, Sandra Flórez-Muñoz⁹. **Expertos Metodológicos:** Diana R. Chávez-Bejarano¹⁰, Juan P. Zuluaga-Peña¹¹. **Equipo Participante:** Heidy T. Barrios-Taibel^{12,13,14}, Javier M. Castro-Monsalve¹⁵, Jaime A. Franco-Rivera^{16,17}, Andrea T. Padilla-Castro¹⁸, Iván A. Pinto-Martínez¹⁹, Claudia M. Staper-Ortega²⁰, Aída L. Figueroa-Reyes^{21,22,23,24}.

¹Programa Corazón Univentricular. Clínica Cardio VID. Medellín, Colombia. ²HOMI, Hospital Universitario Mayor Mederi, Bogotá, Colombia. ³VHR Centro Pediátrico y Cardiológico del Cauca, Hospital Susana López de Valencia; ⁴Hospital Universitario San José. Popayán, Colombia. ⁵Departamento de Pediatría Universidad del Valle, Clínica Imbanaco. Cali, Colombia. ⁶Departamento de Pediatría, Hospital Serena del Mar, Cartagena, Colombia. ⁷Hospital infantil Los Ángeles, Cardiodiagnóstico Pediátrico. Pasto, Colombia. ⁸Organización Clínica General del Norte/Zentria. Barranquilla, Colombia. ⁹Grupo de Congénitas, Clínica Medical Duarte. Cúcuta, Colombia. ¹⁰Departamento de Investigación, Odds Epidemiology. Bogotá, Colombia. ¹¹Proyectos, Odds Epidemiology, Bogotá, Colombia. ¹²Cardiología Pediátrica, Clínica Misericordia; ¹³Clínica Reina Catalina; ¹⁴Clínica Porto Azul. Barranquilla, Colombia. ¹⁵Clínica de Falla y Trasplante Cardíaco Pediátrico, Fundación Cardiovascular. Bucaramanga, Colombia. ¹⁶Cardiología Pediátrica, Fundación Shaio; ¹⁷Fundación Santa Fe. Bogotá, Colombia. ¹⁸Cardiología Pediátrica, Clínica El Rosario. Medellín, Colombia. ¹⁹Cardiología Pediátrica, Hospital Internacional de Colombia–Instituto Cardiovascular, Floridablanca, Colombia. ²⁰Cardiología Pediátrica y Ecocardiografía, Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología. Bogotá, Colombia. ²¹Cardiología Pediátrica, Clínica IMAT-Oncomédica Aúna; ²²Clínica Cardiovascular del Caribe; ²³Clínica Casa del Niño; ²⁴Fundación Clínica del Río, Montería, Colombia.

Resumen

Introducción. Los lactantes que sufren cardiopatías congénitas representan una cohorte de pacientes en riesgo de infecciones graves causadas por el virus sincitial respiratorio. Las tasas de complicaciones de las infecciones respiratorias en estos pacientes son más altas comparadas con otros colectivos. Dada la importante carga personal y económica de la infección por el virus sincitial respiratorio en grupos de alto riesgo, se recomienda prevenir la infección. **Método.** La construcción del documento se desarrolló en las siguientes etapas: a) definición de las preguntas objeto de investigación, b) búsqueda, tamización, evaluación y selección de la evidencia; c) elaboración de síntesis de la evidencia dando respuesta a las preguntas objeto de investigación; d) evaluación GRADE; e) discusión en paneles formales, f) generación de recomendaciones y juicio de expertos y g) redacción, elaboración y revisión del documento de consenso. **Resultados.** Los 15 participantes llegaron a un consenso y formularon 16 recomendaciones las cuales en el desarrollo del Consenso se fusionaron y quedaron finalmente 13. La certeza de la evidencia varió entre baja a moderada; la valoración disminuyó por riesgo de sesgo e imprecisión, y las recomendaciones fueron débiles a favor, indicando que las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. Los elementos más importantes para esta decisión correspondieron a la relación magnitud del efecto y daño; disponibilidad social y costo. **Conclusión.** Las recomendaciones formuladas deben servir como una pauta para facilitar la inmunoprofilaxis en lactantes con cardiopatías congénitas. A medida que surja nueva evidencia, es posible que sea necesario reconsiderar y revisar cuidadosamente estas recomendaciones.

Palabras clave: Cardiopatías congénitas. Palivizumab. Virus sincitial respiratorio. Defectos cardíacos congénitos.

Correspondencia:

* Mónica I. Guzmán-Bustamante
E-mail: monisaguzman@yahoo.ca

Fecha de recepción: 20-06-2023

Fecha de aceptación: 15-11-2023

DOI: 10.24875/RCCAR.M23000223

Disponible en internet: 26-02-2024

Rev Colomb Cardiol. 2024;31(Supl1):4-43

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2022 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract

Introduction. Infants with congenital heart disease (CHD) constitute a patient cohort at risk of serious infections due to respiratory syncytial virus. The rate of respiratory infection complications in these patients is high compared with other groups. Given the high staff and economic burden of respiratory syncytial virus infection in high-risk groups, prevention of this infection is recommended. **Method.** The document was constructed in the following stages: a) defining the research questions; b) searching for, screening, evaluating and selecting the evidence; c) synthesizing the evidence to answer the research questions; d) conducting a GRADE evaluation; e) discussing in formal panels; f) establishing recommendations and expert opinion; and g) drafting, developing and reviewing the consensus document. **Results.** The 15 participants arrived at a consensus and framed 16 recommendations which, over the course of the consensus, were combined to ultimately leave 13. The certainty of the evidence ranged from low to moderate; the rating was lowered by the risk of bias and imprecision, and the recommendations were weakly in favor, indicating that the desirable consequences probably outweigh the undesirable consequences. The most important elements for this decision were the ratio of the effect size to damage, social availability and cost. **Conclusion.** The recommendations should serve as a guideline to facilitate immunoprophylaxis in infants with congenital heart disease. As new evidence emerges, these recommendations may need to be reconsidered and carefully reviewed.

Keywords: Congenital heart disease. Palivizumab. Respiratory syncytial virus. Congenital heart defects.

Introducción

La infección respiratoria aguda es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en niños menores de 5 años, y es el virus sincitial respiratorio (VSR) el agente causal más frecuente¹. En el mundo, el VSR es la causa más común de infección aguda de las vías respiratorias inferiores (IRAB) en la niñez, con al menos 3.4 millones (IC 95%: 2.8-4.3) de episodios que requieren ingreso hospitalario cada año². Con base en pequeños datos prospectivos de vigilancia, se sabe que la mayoría de los niños han sido infectados por el virus a la edad de 2 años (incluyendo dos o más episodios hasta en un 42% de los niños a esta edad)³.

Así mismo, la infección por VSR causa una variedad de manifestaciones de la enfermedad, como bronquiolitis y neumonía, con una presentación clínica que varía de leve a grave. En la mayoría de los casos, la enfermedad relacionada con el VSR tiene un curso autolimitado; sin embargo, algunos recién nacidos o lactantes pueden requerir hospitalización y experimentar morbilidad grave y mortalidad temprana. Debido a sus condiciones clínicas, los bebés con cardiopatía congénita están en alto riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la infección por el VSR, y, por tanto, corren mayor riesgo de hospitalización; las formas agudas graves pueden necesitar un seguimiento estricto para controlar las morbilidades a largo plazo⁴. Aumenta no solo las tasas de morbilidad y mortalidad de estos niños, sino también los costos del tratamiento debido a las tasas más altas de ingreso a las unidades de cuidados intensivos, oxigenoterapia más prolongada y ventilación mecánica⁵.

Existen condiciones clínicas asociadas que elevan la morbilidad de las infecciones respiratorias agudas, incluyendo algunos factores cardiovasculares, como

el aumento de la resistencia vascular pulmonar y la presencia de cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica. Entre los factores asociados a la cardiopatía congénita, se reconoce la alteración de la mecánica pulmonar secundaria al aumento o disminución del flujo pulmonar, lo cual produce una alteración en el equilibrio ventilación/perfusión determinante de una disminución en la distensibilidad, pulmonar y un aumento en la resistencia de la vía aérea⁶.

Las cardiopatías congénitas son un grupo de enfermedades en las que la estructura del corazón y/o los grandes vasos se encuentra alterada al nacer, hecho que puede afectar en forma variable los patrones de circulación de la sangre, además de causar menor capacidad de compensación ante la infección y alterar la distribución de oxígeno producido por la infección respiratoria¹.

La cardiopatía congénita es el tipo más común de defecto congénito; representa un tercio de todas las anomalías congénitas importantes, y es, por ende, un problema de salud mundial significativo⁷. La prevalencia total de cardiopatía congénita informada ha aumentado durante el último siglo, probablemente debido a la optimización de los métodos de diagnóstico y las modalidades de detección⁷. De igual forma, esta prevalencia total aumentó con el tiempo, de 0.6 por 1.000 nacidos vivos (IC 95%: 0.4-0.8) entre 1930 y 1934, a 9.1 por 1.000 nacidos vivos (IC 95%: 9.0-9.2) después de 1995⁸. En los últimos quince años, se produjo una estabilización correspondiente a 1.35 millones de recién nacidos con cardiopatía congénita cada año^{8,9}. Los estudios epidemiológicos han demostrado que el diagnóstico precoz y la intervención temprana pueden mejorar significativamente el pronóstico de los recién nacidos con cardiopatía congénita. Es, así mismo, la principal

causa de muerte entre los lactantes perinatales y los menores de 5 años¹⁰. Es así como un tratamiento inadecuado durante el primer año de vida conlleva mortalidad elevada⁹.

En Suramérica la cardiopatía congénita se presenta en 28 casos por 10.000 nacidos vivos, con lo que origina alrededor de 54.000 casos anuales¹¹, de los cuales 41.000 requieren algún tratamiento, pero lamentablemente solo 17.000 son intervenidos⁹. En Colombia es la tercera malformación congénita más frecuente (1.6-2.0 por 1.000 nacidos vivos), con el 17% de todas las anomalías congénitas, y, en mayor proporción, con los defectos del septo interventricular, aunque existe un subregistro importante por cardiopatía congénita no detectada al nacimiento¹².

La cardiopatía congénita reduce la capacidad del lactante para aumentar el gasto cardíaco y, al mismo tiempo, el suministro de oxígeno puede verse gravemente limitado. Si un bebé desarrolla IRAB por VSR, el consumo de oxígeno puede verse más afectado; en estos bebés, el trabajo respiratorio con reserva cardíaca comprometida, aumenta, por lo cual tienen un riesgo especial de enfermedad grave y hospitalización y, en algunos casos, pueden requerir ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), oxigenoterapia suplementaria y ventilación mecánica prolongada¹³.

Además, la IRAB por VSR puede causar mortalidad en el período inmediato que rodea a la cirugía cardíaca paliativa o correctiva con circulación extracorpórea⁷. El pronóstico del tratamiento quirúrgico para la enfermedad congénita es malo cuando la cirugía se realiza antes de la recuperación completa de la infección por VSR, o si el paciente es sometido a dicho evento con infección activa, en cuyo caso la hipertensión pulmonar posoperatoria desempeña un papel importante en la mortalidad¹⁴.

La cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, en asociación con la infección por VSR, puede conducir a una hospitalización prolongada¹⁵ y a mayor riesgo de muerte¹⁶. La infección por VSR también puede retrasar la cirugía cardíaca correctiva¹⁷ y aumentar potencialmente la morbilidad asociada a la cardiopatía congénita⁷. Se ha asociado, además, con un aumento del riesgo de muerte de 3.7 veces (IC 95%: 2.71-5.25) entre los lactantes hospitalizados por VSR¹⁸.

Hasta la fecha, no existe un tratamiento específico para la infección por VSR y el manejo de la enfermedad se basa en el control de los síntomas, aunque las formas graves requieren medidas de apoyo, como suplementos de oxígeno u otro tipo de asistencia respiratoria¹⁹. Por tanto, la mejor estrategia para limitar la propagación de la infección por VSR y proteger a los pacientes en riesgo de sufrir

complicaciones graves⁴ es el cumplimiento estricto de las recomendaciones profilácticas frente al VSR¹³, como lo son la adopción de estrategias preventivas de inmunización⁴, que constituyen el único factor protector modulable para disminuir la tasa de ingresos hospitalarios por IRA¹³.

Hoy en día, no existe vacuna disponible contra el VSR en población pediátrica²⁰. El ensayo de la Academia Americana de Pediatría²¹ recomendó el uso de palivizumab, un mAb que reconoce un sitio antigénico de la glicoproteína F del VSR⁴, y desde entonces, ha actualizado sus directrices para el uso de palivizumab cuatro veces, a medida que se dispuso de datos adicionales para proporcionar una mejor comprensión de los bebés y niños pequeños con mayor riesgo de hospitalización atribuible a la infección por VSR. Las recomendaciones de la declaración del año 2014 indicaron que los niños con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa que tienen más probabilidades de beneficiarse de la inmunoprofilaxis incluyen los bebés con cardiopatía acianótica que reciben medicamentos para controlar la insuficiencia cardíaca congestiva y requerirán procedimientos quirúrgicos cardíacos, así como los bebés con hipertensión pulmonar moderada a grave²².

Antecedentes o justificación

La infección del tracto respiratorio inferior (LRTI) asociada al VSR puede ser grave durante la infancia e impone una carga médica y financiera sustancial sobre los servicios de salud pediátricos y las familias en todo el mundo²³. Se sabe que infecta a casi todos los niños a los 2 años y el riesgo de enfermedad grave incrementa en ciertos grupos de alto riesgo bien reconocidos, como aquellos con cardiopatía congénita^{23,24}. Una revisión sistemática y un metaanálisis del año 2020 mostraron riesgo de VSR grave (OR: 2.2; IC 95%: 1.6-2.8), tasa de hospitalización (razón de tasas de incidencia, 2.8; IC 95%: 1.9-4.1) y caso índice de mortalidad (cociente de riesgos –RR–, 16.5; IC 95%: 13.7-19.8) asociados con VSR-LRTI mayores entre los niños con cardiopatía congénita subyacente en comparación con aquellos sin cardiopatía congénita. El riesgo de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (RR: 3.9; IC 95%: 3.4-4.5), la necesidad de oxigenoterapia suplementaria (RR: 3.4; IC 95%: 0.5-21.1) y el requerimiento de ventilación mecánica (RR: 4.1; IC 95%: 2.1-8.0) también fueron mayores entre los niños con cardiopatía congénita subyacente²⁵.

El VSR representa más de 30 millones de casos nuevos de infecciones de las vías respiratorias inferiores por año en todo el mundo, lo que da lugar a 3.2 millones de ingresos hospitalarios y casi 60.000 muertes en niños menores de 5 años²⁶.

Las infecciones por VSR provocan dieciséis veces más hospitalizaciones y visitas a urgencias en niños menores de 5 años, que las infecciones causadas por el virus de la gripe²⁷.

Las infecciones por VSR no sólo generan un mayor número de hospitalizaciones, sino que también pueden tener efectos negativos a largo plazo en la salud de los niños²⁷. Una revisión sistemática con estudios epidemiológicos prospectivos demostró, de manera consecuente, que la infección del tracto respiratorio inferior por VSR es un factor de riesgo significativo para morbilidad respiratoria continua, caracterizada por sibilancias tempranas transitorias y sibilancias recurrentes, y asma durante la primera década de la vida y posiblemente hasta la adolescencia y la edad adulta (solidez de la evidencia –SOE– alta); el VSR también se asoció con deterioro de la función pulmonar en esta población (SOE alta)²⁸. Estas consecuencias a largo plazo pueden tener efectos negativos en la calidad de vida general de los niños y la familia²⁷.

Por otro lado, el VSR es reconocido como la principal causa de hospitalización infantil en los Estados Unidos según un estudio de hace más de veinte años²⁹. El Centro Nacional de Inmunización y Enfermedades Respiratorias (NCIRD, por su sigla en inglés), en su última actualización de agosto de 2023³⁰, indica que cada año en los Estados Unidos, se estima que entre 58.000 y 80.000 niños menores de 5 años son hospitalizados debido a una infección por VSR. Cada año, el VSR es responsable de aproximadamente 500.000 visitas a urgencias, 1.5 millones de visitas ambulatorias³¹.

También, de manera consecuente, la evidencia ha demostrado que los bebés prematuros y los niños con enfermedades crónicas, enfermedad pulmonar (displasia broncopulmonar o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa) tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave por VSR^{32,33}.

En Colombia, un estudio prospectivo observacional multicéntrico no comparativo, llevado a cabo en seis ciudades colombianas (Barranquilla, Bucaramanga, Cali, Medellín, Cartagena y Pereira) inscribió a 600 pacientes de los cuales el 6.9% (n = 41) tenía cardiopatía congénita acianótica y no acianótica hemodinámicamente significativa (hipertensión o insuficiencia cardíaca con tratamiento médico). Cada paciente fue seguido durante la inmunoprofilaxis en un periodo de reclutamiento de dos años. La profilaxis se administró mensualmente durante la temporada del VSR con un máximo de cinco dosis. El 53.3% (n = 318) recibió tres o más dosis de palivizumab. El intervalo medio entre dosis fue de 39.6 días. Once pacientes (1.8%) fueron hospitalizados debido a una infección por VSR confirmada. Hubo una mortalidad por causas generales del 1.2% (7/596)

y 88 hospitalizaciones. La mortalidad específica por VSR en lactantes sometidos a profilaxis fue del 0.2% (1/596) debido a bronquiolitis sobreinfectada. Durante el estudio se reportaron en total 103 eventos adversos, de los cuales 95 (92.2%) fueron graves, mientras que los otros 8 (7.7%) se notificaron como no graves. Los autores concluyeron que palivizumab fue un tratamiento clínicamente efectivo y bien tolerado en la población colombiana³⁴.

Los mecanismos de este aumento de la morbilidad no se comprenden totalmente y los estudios sugieren que, además de los pulmones inmaduros o subdesarrollados, una respuesta inmunitaria desregulada puede desempeñar un papel. De hecho, los bebés pequeños con infección por VSR, en comparación con los bebés mayores (> 6 meses), tenían una expresión más baja de interferón en sangre y mucosas que se relacionó con una estadía hospitalaria más prolongada y mayor duración del oxígeno suplementario³⁵.

La infección por VSR se asocia con una morbilidad sustancial en los niños tanto en entornos de pacientes hospitalizados como ambulatorios. Los estudios también han mostrado infección por VSR en niños previamente sanos, lo que sugiere que las estrategias de control dirigidas solo a niños de alto riesgo tendrán un efecto limitado en la carga total de enfermedad de la infección por dicho virus⁶.

Sin embargo, la alta carga de enfermedad asociada con VSR enfatiza la necesidad de desarrollar intervenciones preventivas y terapéuticas seguras y efectivas³³. Desde 1998, el anticuerpo monoclonal humanizado palivizumab sigue siendo la única opción disponible autorizada para la prevención de la enfermedad grave por VSR en niños de alto riesgo; es decir, bebés prematuros y aquellos con enfermedad pulmonar crónica y cardiopatía congénita³³.

Se ha recomendado la inmunización pasiva con palivizumab en lactantes de alto riesgo²⁴, como un medio de profilaxis pasiva; no obstante, la garantía de la eficacia terapéutica depende del cumplimiento del paciente³⁶. El registro canadiense de palivizumab (CARESS)³⁶, compuesto por 19.235 bebés que recibieron un total de 83.447 inyecciones desde octubre de 2005 hasta mayo de 2014, indica que la adherencia a palivizumab se asoció de manera significativa con una menor incidencia de VSR (RR: 0.74; IC 95%: 0.60-0.93; p = 0.01); sin embargo, con la hospitalización asociada a VSR no lo es, pero sí de manera significativa con la incidencia de intubación, la duración de la hospitalización, la estancia en cuidados intensivos y la asistencia respiratoria. Es así como estos autores concluyeron que la adherencia puede tener implicaciones en niños con infecciones por VSR menos graves y en aquellos que ya están hospitalizados a causa de una infección por VSR³⁶.

Dado que en Colombia no existe un lineamiento o guía de práctica clínica que indique las pautas para el uso de palivizumab en población con cardiopatía congénita y esta se formula a criterio individual del médico tratante, desde la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular se decidió realizar un consenso formal que permita generar recomendaciones basadas en la evidencia y un consenso de expertos para la administración de palivizumab, teniendo en cuenta los datos recientes sobre la carga de morbilidad debida a la enfermedad por VSR, la efectividad y la seguridad de palivizumab en lactantes con cardiopatía congénita con riesgo de enfermedad grave por el virus en mención.

Método

La metodología para la realización del documento de consenso de recomendaciones incluyó definición de preguntas de investigación utilizando el modelo PICO.

- Población: niños \leq 24 meses con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa.
- Intervención: inmunoprofilaxis con palivizumab.
- Comparador: placebo o ninguna profilaxis.
- Desenlaces principales.

El criterio de valoración primario incluyó la hospitalización con infección por VSR o la mortalidad extrahospitalaria que resultó ser secundaria al VSR.

Los criterios de valoración secundarios incluyen la duración de la hospitalización, el tiempo de intubación y el tiempo en la UCI relacionado con la infección por VSR.

- Contexto: país de ingresos medios.
- Perspectiva: poblacional
- Realización de una búsqueda sistemática de literatura en ClinicalKey, Cochrane, ebscohost, Embase/PubMed, Epistemonikos, ScienceDirect y Web Of Science mediante términos MeSH y DeCS: los términos seleccionados se combinaron utilizando operadores lógicos booleanos (OR, AND, NOT). También se realizó una búsqueda manual (Google Scholar) de las referencias incluidas en los artículos seleccionados. Se tuvieron en cuenta publicaciones primarias y secundarias que estuvieran disponibles en texto completo. Se excluyeron: a) estudios relacionados con población o desenlaces no objeto, b) estudios con menos de cincuenta participantes, c) estudios de reportes de caso, series de caso y artículos de opinión; y d) documentos publicados en idiomas diferentes al español y al inglés.

Tras la búsqueda, todos los documentos identificados en las diferentes bases de datos consultadas se cargaron en el gestor bibliográfico

EndNote X9; posteriormente, se realizó un proceso de eliminación de duplicados, se excluyeron los artículos que no cumplían con los criterios de inclusión y se procedió a la tamización. Las referencias bibliográficas de los artículos encontrados fueron revisadas para identificar literatura que no hubiese sido capturada en la búsqueda en las fuentes de información definidas.

La tamización se realizó por pares a doble cegamiento haciendo uso de la herramienta Rayyan (aceptado, descartado, indeciso), para lo cual se dio lectura de títulos y resúmenes de los artículos; así mismo, se hizo la exploración de los contenidos de las publicaciones para valoración del cumplimiento de los criterios de inclusión. Los resultados indecisos fueron resueltos mediante discusión hasta que se alcanzó acuerdo. Los artículos que no estaban claros en el título o el resumen se revisaron con base en los criterios de selección en una revisión de texto completo.

Para realizar la evaluación de la calidad metodológica de los estudios seleccionados, se emplearon diferentes instrumentos validados internacionalmente de acuerdo con el diseño del estudio, como AMSTAR, Newcastle-Ottawa Scale (NOS) y riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane; para evaluar la certeza de la evidencia se utilizó el enfoque GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) según los dominios (riesgo de sesgo, imprecisión, inconsistencia, falta de direccionalidad y sesgo de publicación), cuyas calificaciones varían de alta a muy baja (Tabla 1) y los documentos insumo para la formulación de la propuesta de recomendación se elaboraron mediante síntesis narrativa de evidencia.

Como el objetivo es proporcionar recomendaciones prácticas válidas para lo cual una calidad metodológica de la evidencia aceptable es un requisito previo esencial, se definieron los siguientes criterios para el conjunto de síntesis de la mejor evidencia:

Fuerte evidencia - A	\geq 2 estudios de alta calidad \geq 75% de hallazgos consistentes en estos estudios
Evidencia moderada - B	1 estudio de alta calidad y/o \geq 2 estudios de calidad moderada \geq 75% de hallazgos consistentes en estos estudios
Evidencia limitada - C	1 estudio de calidad moderada y/o \geq 1 estudio de baja calidad

Evidencia contradictoria - D ≥ 2 estudios de cualquier calidad
 < 75% de hallazgos consistentes en estos estudios

Sin evidencia No se encontraron estudios admisibles

Se realizó un consenso formal bajo la metodología Delphi modificada, en reuniones virtuales vía Teams, con 15 participantes; en cada ronda, los expertos analizaron y discutieron teniendo en cuenta tanto su experiencia como la evidencia científica aportada mediante la revisión sistemática de la literatura de cada una de las preguntas definidas, derivando en conclusiones y recomendaciones sobre el tema tratado. Estas fueron a votación por parte del grupo panelista bajo una escala de tres ítems: acuerdo, en desacuerdo e indeciso. Se estableció como consenso el acuerdo igual o mayor al 80% de los votantes. En caso de no alcanzar el acuerdo total en la primera votación, se presentaron los argumentos y contraargumentos para disminuir el desacuerdo y se procedió de nuevo a la votación.

Posterior a esto, se aplicó una encuesta electrónica por medio de Google Docs con opciones de respuesta tipo Likert de acuerdo (1 Desacuerdo totalmente, 2 Desacuerdo, 3 Neutral, 4 De acuerdo y 5 Totalmente de acuerdo). La escala de Likert permitió evaluar el grado de acuerdo del grupo frente a las recomendaciones generadas para cada pregunta.

Se determinó la frecuencia de votaciones y se calculó la media y mediana con su intervalo de confianza del 95%. A partir de estos resultados se consideraron las siguientes acciones:

- Incluir la recomendación: si el 80% votó entre 4 y 5 o la mediana y su IC 95% estuvo entre 4 y 5.
- No incluir la recomendación: si el 80% votó entre 1 y 2 o la mediana y su IC 95% estuvo entre 1 y 2.
- Realizar una nueva discusión y ronda de votación: si no se alcanzó una votación del 80% en los rangos 1 a 2 o 4 a 5.

Para cada pregunta, las proporciones de acuerdo sobre el curso de acción propuesto se consideraron en función del número votos/número de encuestados.

En la **tabla 2** se presentan los resultados para cada una de las preguntas: el número de votantes que marcó alguna de las opciones 1 a 5, así como el cálculo de la media, mediana y su IC del 95%.

Seguido de este, mediante un formulario electrónico se realizaron preguntas abiertas para el juicio de los expertos. Los juicios fueron hechos de manera independiente y anónima por cada panelista (n = 15). Todos los juicios generados fueron registrados en una matriz, con lo cual se tuvo un resumen de los resultados obtenidos.

La fuerza de las recomendaciones fue jerarquizada en dos categorías (fuerte y débil) siguiendo la recomendación del marco de *Evidence to decision*, considerando cuatro dominios que guiaron el juicio: calidad de la evidencia, balance de riesgos-beneficios,

Tabla 1. Sistema GRADE; niveles de evidencia.

Calificación	Grado	Definición
A	Alta	Existe certeza de que el efecto real se aproxime a la estimación. La evidencia incluye un metaanálisis, una revisión sistemática de alta calidad o un estudio clínico con bajo riesgo de sesgos.
B	Moderada	Es probable que el efecto real se aproxime a la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente. La evidencia incluye una revisión sistemática o estudios de cohorte, con bajo riesgo de sesgos y una probabilidad alta de relación causal.
C	Baja	La confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación. La evidencia incluye estudios de cohorte con bajo riesgo de sesgos y una probabilidad media de relación causal.
D	Muy baja	Existe muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación. La evidencia incluye estudios de cohorte con alto riesgo de sesgo u opinión de expertos.

Adaptada de: Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cirugía Española* 2014;92(2):82-8; Balslem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6.

consumo de recursos, valores y preferencias de los profesionales de la salud (factibilidad –disponibilidad en el contexto–, aceptabilidad) y las observaciones emitidas por el colectivo experto.

1. ¿Superan los efectos deseables de las recomendaciones, los efectos indeseables? (balance de beneficios y riesgos).
2. ¿Podrían los recursos requeridos para implementar las recomendaciones ser menores a los recursos utilizados para la atención de los efectos en salud por su no implementación en la prestación de servicios de salud? (uso de recursos).
3. ¿Son aceptables las recomendaciones para su inclusión en la práctica clínica por todas las partes interesadas (pacientes, profesionales de salud y tomadores de decisiones)? (aceptabilidad).
4. ¿Puede la implementación de las recomendaciones aplicarse en todas las poblaciones de riesgo con pocas restricciones en el sistema de salud? (factibilidad).

Las opciones de respuesta para el juicio de expertos correspondieron a:

- No
- Probablemente no
- Incierto
- Probablemente sí
- Sí
- Varía

Se determinaron las recomendaciones como fuertes si el acuerdo era mayor o igual al 90%; de lo contrario, se consideraron como recomendaciones débiles (Tabla 3).

Las recomendaciones fuertes conllevan el mensaje que la intervención debería ser ofrecida a todos o a casi todos los pacientes si es a favor de la intervención (según la cual los efectos deseables probablemente superan los efectos no deseables), o que no debería ser usada en ninguno o casi ninguno de los pacientes si es en contra (los efectos no deseables probablemente son mayores que los efectos deseables). Por el contrario, una

Tabla 2. Distribución porcentual del acuerdo en la formulación de las recomendaciones correspondientes a cada una de las preguntas.

Recomendaciones	Votación n (%)					Media	Mediana IC 95%
	1	2	3	4	5		
Recomendación 1	-	-	-	1 (0.07)	14 (0.93)	4.93	5.00 (4.80 a 5.06)
Recomendación 2	-	-	-	-	15 (100)	5.00	5.00
Recomendación 3	-	-	-	-	15 (100)	5.00	5.00
Recomendación 4.1	-	-	-	1 (0.07)	14 (0.93)	4.93	5.00 (4.80 a 5.06)
Recomendación 4.2	-	-	-	-	15 (100)	5.00	5.00
Recomendación 5	-	-	-	-	15 (100)	5.00	5.00
Recomendación 6	-	-	-	-	15 (100)	5.00	5.00
Recomendación 7	-	-	-	2 (0.13)	13 (0.87)	4.85	5.00 (4.68 a 5.03)
Recomendación 8.1	-	-	-	2 (0.13)	13 (0.87)	4.85	5.00 (4.68 a 5.03)
Recomendación 8.2	-	-	-	1 (0.07)	14 (0.93)	4.93	5.00 (4.80 a 5.06)
Recomendación 8.3	-	-	-	1 (0.07)	14 (0.93)	4.83	5.00 (4.57 a 5.09)
Recomendación 9	-	-	-	-	15 (100)	5.00	5.00
Recomendación 10	-	-	-	-	15 (100)	5.00	5.00
Recomendación 11	-	-	-	-	15 (100)	5.00	5.00
Recomendación 12	-	-	-	1 (0.07)	14 (0.93)	4.93	5.00 (4.80 a 5.06)
Recomendación 13	-	-	-	-	15 (100)	5.00	5.00

recomendación débil conlleva el mensaje que lo que se está proponiendo debe ser considerado a la luz de las circunstancias clínicas, las preferencias y los valores de cada paciente (Anexo 1).

Se definió como recomendación fuerte cuando los clínicos consideraron que la conducta promovida debía ser implementada en la mayor parte de los pacientes. En el caso de una recomendación débil, se reconoce necesario considerar de manera más rigurosa las preferencias y los valores de los pacientes individuales. Al ser recomendaciones desde la perspectiva poblacional, se tuvo en cuenta, en el juicio de expertos, el uso limitado de los recursos en salud, la aceptabilidad y la factibilidad (Anexo 1).

Preguntas y recomendaciones

Enfoque diagnóstico

Pregunta 1. ¿Cómo se define la cardiopatía congénita con repercusión hemodinámicamente significativa?

La cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa en relación con el VSR, se ha definido como cardiopatía congénita cianótica no corregida o paliada o cardiopatía congénita acianótica asociada

con hipertensión pulmonar documentada (presión arterial pulmonar sistólica ≥ 40 mm Hg) y/o necesidad de medicación diaria para tratar la insuficiencia cardiaca congestiva³⁷.

Feltes et al.²¹, en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, incluyeron 1.287 niños con cardiopatía congénita asignados al azar 1:1 para recibir cinco inyecciones intramusculares mensuales de 15 mg/kg de palivizumab. Dicho estudio fue llevado a cabo 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), y con este fue autorizado el uso de palivizumab; los niños con los siguientes diagnósticos anatómicos se incluyeron en el estrato cianótico: atresia pulmonar con comunicación interventricular, 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 y anomalía de Ebstein o transposición D de las grandes arterias con/sin comunicación interventricular, con/sin estenosis pulmonar. Los restantes diagnósticos fueron estratificados como acianótico²¹.

Tabla 3. Distribución porcentual global del acuerdo en el juicio de expertos correspondiente a cada una de las recomendaciones.

Recomendaciones	Votación n (%)						Fuerza de la recomendación
	No	Probablemente no	Incierto	Probablemente sí	Sí	Varía	
Recomendación 1	-	-	-	13.33	86.67	-	Débil
Recomendación 2	-	1.68	-	16.70	79.94	1.68	Débil
Recomendación 3	-	-	-	13.35	84.97	1.68	Débil
Recomendación 4.1	-	-	-	11.67	88.33	-	Débil
Recomendación 4.2	-	-	-	11.67	88.33	-	Débil
Recomendación 5	-	-	-	12.05	86.18	1.77	Débil
Recomendación 6	-	-	-	15.00	85.00	-	Débil
Recomendación 7	-	-	-	18.33	80.00	1.67	Débil
Recomendación 8.1	-	-	1.65	16.68	80.00	1.67	Débil
Recomendación 8.2	-	-	1.65	16.68	80.00	1.67	Débil
Recomendación 8.3	-	-	1.65	16.68	80.00	1.68	Débil
Recomendación 9	-	-	-	13.35	84.98	1.67	Débil
Recomendación 10	-	3.35	-	11.65	83.33	1.67	Débil
Recomendación 11	-	-	-	11.66	86.66	1.68	Débil
Recomendación 12	-	-	-	21.65	78.35	-	Débil
Recomendación 13	-	-	-	10.00	88.32	1.68	Débil

Chiu et al.³⁸, en un estudio multicéntrico en el que inscribieron un total de 747 pacientes en el grupo de estudio y 809 en el grupo control de cuatro de los centros de cardiología pediátrica más grandes de Taiwán, definieron, de acuerdo con los criterios de reembolso del programa del Seguro Nacional de Salud (NHI) y cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa de la siguiente manera: cardiopatía congénita cianótica antes de la corrección total (mediante cirugía o intervención transcatóter) o después de la corrección total, pero con cianosis residual o síntomas de insuficiencia cardíaca; y cardiopatía congénita acianótica con síntomas de insuficiencia cardíaca, ya sea antes o después de la corrección total. Para los síntomas de insuficiencia cardíaca en estos criterios, deben cumplirse al menos dos de los siguientes: retraso del crecimiento con un peso corporal inferior al tercer percentil, cardiomegalia significativa (evaluada mediante estudios de imagen) y al menos dos medicamentos anticongestivos necesarios para el control de la insuficiencia cardíaca³⁸.

Lozano et al.¹, en un estudio de cohorte prospectiva en el que se evaluaron 217 niños menores de cinco años hospitalizados por infección respiratoria aguda en La Fundación Hospital Pediátrico de la Misericordia (HOMI) en la ciudad de Bogotá entre agosto de 2017 y junio de 2018, definieron los criterios de repercusión hemodinámica para cardiopatía congénita con base en los hallazgos ecocardiográficos para los defectos ventriculares e interauriculares, e incluyeron disfunción ventricular, hipertensión pulmonar, sobrecarga y dilatación de cavidades derechas, tamaño de los defectos cardíacos, interdependencia ventricular, desplazamiento del tabique interventricular y cambios geométricos del ventrículo izquierdo, y disfunción sistólica. En el caso particular del conducto arterioso permeable, se tuvo en cuenta la relación entre la aurícula izquierda y la aorta, el tamaño del defecto, la sobrecirculación pulmonar y la disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo¹.

Zhang et al.¹⁰, a través del sistema de vigilancia, investigaron la detección y el diagnóstico de cardiopatía congénita en un total de 594.860 registros en un seguimiento entre 2018 a 2020 en la ciudad de Beijing. El diagnóstico se basó en la Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10 (ICD-10); la cardiopatía congénita simple se refiere a la enfermedad cardíaca con un solo defecto que generalmente no causa cambios hemodinámicos. Se incluyeron comunicaciones interauriculares ≥ 3 mm y conducto arterioso persistente (CAP) ≥ 3 mm¹⁰. Se definieron doce tipos de defectos cardíacos congénitos críticos (CCHD de acuerdo con los estándares del Centro para el Control y la Prevención

de Enfermedades de los EE.UU., a saber: coartación de aorta (COA), doble salida del ventrículo derecho (DORV), anomalía de Ebstein, síndrome del corazón izquierdo hipoplásico (HLHS), interrupción del arco aórtico (IAA), atresia pulmonar, ventrículo único (SV), tetralogía de Fallot (TOF), retorno venoso pulmonar anómalo total (TAPVR), d-transposición de las grandes arterias (DTGA), atresia tricúspide y tronco arterial persistente (PTA)³⁹. La CCHD incluye trastornos cardíacos estructurales que impiden que el corazón bombee normalmente sangre al cuerpo, lo que conlleva una alta probabilidad de baja saturación de oxígeno en la sangre⁴⁰. El diagnóstico final se basó en ecocardiografía y fue confirmado por pediatras¹⁰.

Chiu et al.⁴¹, en un estudio prospectivo en el que incluyeron 772 pacientes atendidos en un centro de atención terciaria en Taiwán, definieron cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa como cardiopatía congénita cianótica antes de la corrección total (mediante cirugía o intervención transcatóter) o después de la corrección total, pero con cianosis residual o signos/síntomas de insuficiencia cardíaca, o cardiopatía congénita acianótica con signos/síntomas de insuficiencia cardíaca, ya sea antes o después de la corrección total. La presencia de signos/síntomas de insuficiencia cardíaca se basó en el cumplimiento de al menos dos de los siguientes tres criterios: a) retraso en el crecimiento, con un peso corporal inferior al tercer percentil; b) cardiomegalia significativa –evaluada a través de estudios de imágenes–; y c) al menos dos medicamentos necesarios para controlar la insuficiencia cardíaca⁴¹.

Las definiciones de cardiopatía congénita pueden no ser consistentes entre los estudios. Para facilitar la síntesis de la información se documentaron las definiciones de cardiopatía congénita utilizadas en los estudios individuales, que son útiles y pueden ser adoptadas para describir la epidemiología y el manejo de la cardiopatía congénita⁷.

Recomendación 1

El grupo de expertos de este consenso sugiere definir cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica significativa de la siguiente manera:

1. 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.
2. Cardiopatía congénita acianótica con signos/síntomas de insuficiencia cardíaca, ya sea antes o después de la corrección total.

La presencia de signos/síntomas de insuficiencia cardíaca se basó en el cumplimiento de al menos

dos de los siguientes tres criterios: a) peso para la talla inferior a -2 DE; b) cardiomegalia significativa – evaluada a través de estudios de imágenes–; y c) y/o necesidad de medicación para tratar la insuficiencia cardiaca congestiva.

Nivel de evidencia B

Fuerza de la recomendación Débil a favor

Pregunta 2. ¿Quién hace el diagnóstico de cardiopatía congénita?

El buen pronóstico para cardiopatía congénita se relaciona con la detección temprana y la remisión oportuna al especialista, con tratamientos y seguimiento a corto y largo plazo¹². El trabajo interdisciplinario donde se tienen en cuenta todos los diferentes puntos de vista con distintos enfoques, permite realizar diagnósticos más precisos y establecer el abordaje de forma integral. Es necesario establecer una ruta desde el diagnóstico de una cardiopatía congénita en la etapa prenatal hasta el nacimiento y el seguimiento pediátrico⁴².

Para los niños con cardiopatías congénitas, el proveedor de atención primaria pediátrica y el cardiólogo pediátrico colaboran para identificar la cardiopatía, controlar los síntomas, asesorar sobre las intervenciones necesarias y, en última instancia, proporcionar transiciones óptimas a los proveedores adultos. Estos niños, que a menudo tienen múltiples comorbilidades, reciben la mejor atención a través de un enfoque de equipo coordinado por el médico de atención primaria⁴³.

La causa de la cardiopatía congénita es multifactorial, y tiene influencias ambientales y genéticas. Por tanto, es útil que los proveedores de atención primaria, los genetistas, los obstetras y los cardiólogos pediátricos tengan un conocimiento básico de estos factores de riesgo⁴³.

Diferentes especialistas desempeñan un papel importante en la atención de los pacientes con cardiopatías sospechosas o confirmadas. Obstetras, genetistas, médicos materno-fetales, cardiólogos fetales, neonatólogos, cirujanos cardiovasculares, hemodinamistas pediátricos, enfermeras, psicólogos y trabajadores sociales deben trabajar en conjunto para brindar la mejor atención a la madre y al feto⁴².

El Ministerio de Salud de Chile, en su guía clínica para cardiopatías congénitas operables en menores de 15 años, recomienda que la confirmación diagnóstica de cardiopatía congénita se realice mediante ecocardiografía y evaluación clínica, por cardiólogo o pediatra con entrenamiento cardiológico (Grado de recomendación C¹)⁴⁴.

Ahmadi et al.⁴⁵, en su estudio de casos y controles realizado con un total de 898 niños con sus madres, remitidos a la Clínica de Cardiología Pediátrica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Ciencias Médicas de Isfahán, Irán, durante los años de 2014 a 2016, realizado con el objetivo de mejorar el conocimiento sobre los factores de riesgo de la cardiopatía congénita, mencionan como punto fuerte para la identificación de los casos que el diagnóstico fue confirmado por un cardiólogo pediátrico y fue documentado mediante ecocardiografía.

Por su parte, Rehman et al.⁴⁶, en el estudio transversal observacional realizado en el departamento de pediatría del Instituto de Cardiología de Peshawar, Pakistán, que incluyó 123 pacientes, 101 (82.1%) con cardiopatía congénita acianótica y 22 (17.8%) con cardiopatía congénita cianótica, el diagnóstico fue confirmado mediante ecocardiografía bidimensional (2D) y Doppler realizado por un cardiólogo pediatra.

Los autores del denominado panorama de los niños con enfermedades cardíacas en Colombia, publicado en 2019⁴⁷, recomiendan que el «El Ministerio de Salud, las empresas de los regímenes subsidiado y contributivo, enfermeras, médicos generales de atención primaria, obstetras, pediatras, cardiólogos pediátricos, cirujanos cardiovasculares, deben coordinarse para garantizar una gestión integral y oportuna que brinde una atención adecuada a las enfermedades cardíacas que conducen a calidad de vida y dignidad humana, y la reintegración social total con el mismo desarrollo físico y cognitivo de cualquier otro niño, lo que redundará en mejores condiciones para el niño y para la sociedad en su conjunto».

Recomendación 2

Se sugiere que el diagnóstico de cardiopatía congénita sea confirmado por un cardiólogo pediátrico.

Nivel de evidencia D

Fuerza de la recomendación Débil a favor

Pregunta 3. ¿Cuáles son las herramientas necesarias para el diagnóstico de cardiopatía congénita?

Las cardiopatías congénitas conllevan complicaciones a largo plazo, entre las que se incluyen arritmias cardíacas, endocarditis infecciosa e hipertensión pulmonar, además de la probabilidad de discapacidad física, alteraciones en el neurodesarrollo, alteraciones cognitivas y psicológicas, y disminución de la capacidad de participación en las actividades normales infantiles⁴⁸.

El cribado de cardiopatías congénitas tiene como objetivo cambiar su historia natural al detectarla

¹ Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios de baja calidad.

antes de que aparezcan los síntomas y comenzar una terapia temprana si es necesario. Si estas enfermedades se diagnostican cuando los síntomas ya están presentes, el daño suele ser irreversible. Los resultados a largo plazo mejoran si la enfermedad se detecta de forma asintomática⁴⁸.

El diagnóstico prenatal de cardiopatía congénita grave se asocia con mejoría en el estado preoperatorio, reducción de la morbilidad, incluida la hipoxemia neonatal, necesidad de soporte respiratorio invasivo y acidosis metabólica, y mayor supervivencia en defectos seleccionados⁴⁹.

Si se sospecha una cardiopatía congénita en el período prenatal, se debe intentar establecer sus características y determinar si es aislada o está asociada con otra condición, ya sea otra malformación o un trastorno genético, o ambos. En este caso, los pasos a seguir incluyen ecocardiograma fetal detallado, ecografía morfológica detallada y evaluación genética⁵⁰.

El diagnóstico prenatal de este grupo de enfermedades es crucial para poder brindar un tratamiento oportuno y mejorar el pronóstico de quienes las padecen⁴². Aunque el diagnóstico prenatal es posible, una proporción significativa de recién nacidos afectados no se detecta. Esta «brecha de diagnóstico», o el porcentaje de recién nacidos con cardiopatía congénita no detectado en el momento del alta hospitalaria, se ha estimado en un 25%⁵¹, lo que causa de 700 a 100 muertes infantiles atribuidas a cardiopatía congénita diagnosticada de manera tardía⁴⁰.

La detección intrauterina depende de varios factores, por lo que es fundamental que los pacientes tengan acceso fácil al sistema de salud⁵⁰. La tasa de detección prenatal varía ampliamente de acuerdo con el país, en la forma en que se realiza este cribado, la malformación cardíaca que se trate, las vistas anatómicas obtenidas de forma rutinaria y la formación del ecografista⁵²; de esta manera, la detección prenatal de la cardiopatía congénita se encuentra alrededor de un 45 a un 50% (IC 95%: 33.5-57.0%). Un metaanálisis y revisión sistemática de siete estudios de cohorte que evaluaron la tasa de detección de enfermedades coronarias durante el cribado prenatal, concluyó que la detección prenatal mostró una fuerte correlación con la gravedad de la cardiopatía congénita, al tener una tasa de detección de defectos univentriculares y heterotaxia superior al 85%⁵³. La mejoría en las tasas de detección de los programas de tamizaje se puede lograr con la introducción de guías clínicas y protocolos, y un sistema de redes que facilite la derivación de los pacientes sospechosos a expertos en cardiología fetal y con la configuración de equipos de cardiología

perinatal⁵⁴. Un programa de detección bien organizado será esencial para lograr una mayor tasa de detección⁵³.

Cuando el examen de ultrasonido prenatal se utiliza para detectar o generar sospechas de cardiopatía congénita, esto debería conducir a un ecocardiograma fetal detallado, con una precisión muy alta en el diagnóstico de cardiopatía congénita. Esto luego permite el parto y el manejo del recién nacido en un centro apropiado⁵⁵.

La ecocardiografía fetal representa la principal herramienta para el diagnóstico y la evaluación detallada del sistema cardiovascular fetal⁵⁴. Los objetivos de la evaluación cardíaca fetal incluyen mejorar la comprensión de la hemodinámica fetal, predecir los resultados en el útero, como la muerte fetal, identificar los requisitos para una transición exitosa a la sala de partos, incluida la necesidad de intervenciones posnatales, y minimizar la morbilidad y mortalidad posnatal⁵⁶.

Dentro de la ecocardiografía fetal existen dos estudios: tamizaje cardíaco fetal y estudios ecocardiográficos avanzados⁴². Identificar la presencia de un factor de riesgo es indicación para realizar una ecocardiografía fetal avanzada. Solo el 5 al 20% de los fetos que presentan cardiopatía congénita cuentan con un factor de riesgo identificado para dicho grupo de enfermedades. El 80 al 95% restante de las cardiopatías congénitas se produce en personas sin factores de riesgo, en la población de bajo riesgo, por lo que es imperativo garantizar un tamizaje cardíaco fetal eficaz en la población general para maximizar la detección de fetos con enfermedades cardíacas⁴². Un ecocardiograma fetal se considera costo-efectivo cuando el riesgo de cardiopatía congénita supera el 3%⁴³.

Los exámenes secuenciales a lo largo de la gestación pueden predecir la evolución de la enfermedad en el útero y durante la transición a la circulación posnatal en el momento del parto. Este enfoque permite ofrecer un asesoramiento prenatal detallado y posibilita la planificación para definir el manejo perinatal, seleccionando los fetos con riesgo de inestabilidad hemodinámica posnatal que podrían requerir un plan de parto especializado⁴⁹.

La Sociedad Española de Neonatología recomienda el cribado neonatal mediante oximetría de pulso en las primeras horas después del nacimiento, de forma combinada con la detección antenatal y la exploración clínica (Nivel de evidencia A1)⁵⁷.

Se ha demostrado que el diagnóstico prenatal y el manejo de la cardiopatía congénita neonatal crítica desempeñan un papel importante en la optimización del resultado de los recién nacidos con estas

afecciones, lo que permite estabilizar de manera oportuna la enfermedad antes de la cirugía cardíaca y reducir el riesgo de morbilidad perioperatoria, incluido el riesgo de lesiones neurológicas perioperatorias⁴⁹.

La tamización posnatal de cardiopatías congénitas se realiza mediante examen físico, oximetría de pulso y ecocardiograma⁴⁸.

El Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, en la guía de práctica clínica sobre detección de anomalías congénitas en el recién nacido del año 2013, recomienda la realización universal de oximetría de pulso no antes de las 24 horas de vida como estrategia de tamización para cardiopatías congénitas⁴⁸.

La oximetría de pulso previa al alta tiene una sensibilidad general del 76.3% IC 95%: 69.5-82.0) y una especificidad del 99.9% (IC 95%: 99.7-99.9) para la detección de defectos cardíacos congénitos críticos con una tasa de falsos positivos del 0.14% (IC 95%: 0.07-0.22)⁵⁸. La tasa de falsos positivos para la detección de cardiopatías congénitas críticas fue particularmente baja cuando la oximetría de pulso del recién nacido se realizó después de las 24 horas del nacimiento que cuando se hizo dentro de las 24 horas (0.06%; IC 95%: 0.03-0.13) frente a 0.42% (IC 95%: 0.20-0.89; $p = 0.027$)⁵⁸. Esto ha permitido interpretar que la oximetría de pulso es altamente específica para la detección de defectos cardíacos congénitos críticos con sensibilidad moderada, que cumple con los criterios para la detección universal⁵⁹. Cuando se obtiene una saturación anormal, la probabilidad de tener CCHD es 5.5 veces mayor que cuando se obtiene un resultado normal⁵⁹.

La detección de CCHD mediante oximetría de pulso en recién nacidos antes del alta mejora la detección de la cardiopatía congénita y se asocia con una reducción de la mortalidad infantil relacionada⁶⁰. La detección temprana de este tipo de enfermedades se convierte en un beneficio para quien las padece, con lo cual se disminuye la morbimortalidad y se mejora la calidad y la expectativa de vida; además, para el sistema de salud colombiano constituye una ventaja ya que es un método sencillo y de bajo costo que disminuye los insumos utilizados en el tratamiento y el control de las consecuencias de una cardiopatía congénita crítica no diagnosticada a tiempo a mediano y largo plazo⁶¹. La intervención temprana y adecuada se asocia a una supervivencia superior al 82% hasta la edad adulta, a pesar de las complicaciones quirúrgicas y las comorbilidades cardíacas y no cardíacas a largo plazo⁶².

La evidencia encontrada sugiere que la oximetría de pulso, además del examen físico neonatal, presenta características operativas óptimas que la

convierten en una prueba de tamizaje adecuada para la detección de CCHD en recién nacidos, fundamental en entornos de bajos y medianos recursos donde el apoyo tecnológico no está totalmente disponible⁶³. Esta prueba es factible y conveniente, ya que agiliza el traslado del recién nacido a hospitales de tercer nivel, lo cual reduce la estancia hospitalaria y los costos de atención⁶⁴.

La detección posnatal temprana de cardiopatía congénita se puede mejorar a través de protocolos de examen clínico estandarizados, pero la evaluación de recién nacidos con cardiopatía congénita requiere experiencia clínica debido a la transición de la circulación fetal a la posnatal en los recién nacidos. En este contexto, algunos recién nacidos con hipoxemia, incluso menor debido a retrasos en la adaptación de la circulación fetal o aquellos con enfermedad pulmonar primaria, inevitablemente tendrán resultados de detección positivos, entonces la evaluación neonatal inmediata y la evaluación ecocardiográfica subsiguiente serán primordiales⁶⁵.

Cuando se sospecha cardiopatía congénita, la ecocardiografía (ECO) es el estándar de oro para el diagnóstico; sin embargo, como prueba de detección no es rentable ni factible en países geográficamente grandes⁵⁵. Casi todos los pediatras están de acuerdo en realizar ecocardiografía en recién nacidos con síntomas cardiorrespiratorios, como cianosis y taquipnea, u otras anomalías no cardíacas, para descartar cardiopatía congénita⁶⁶.

El diagnóstico de CCHD durante la primera infancia depende de ecocardiogramas de vistas múltiples ya que el diagnóstico clínico de cardiopatía congénita obtenido a partir de una sola vista puede ser poco fiable. Las investigaciones recientes sobre el análisis automatizado de la anomalía de la estructura del corazón suelen centrarse en las fotografías bidimensionales de vista única o imágenes dinámicas del ecocardiograma⁶⁷.

El soplo cardíaco es el motivo más común de derivación a un cardiólogo y es la indicación más frecuente para un ecocardiograma inicial (61.1%) frente a otras indicaciones como dolor torácico (8.8%), síncope (5.2%), palpitaciones (2.1%) y complicaciones fetales (0.1%). Además, los hallazgos ecocardiográficos anormales se observan con mayor frecuencia durante el primer año de vida entre los pacientes pediátricos con soplos cardíacos⁶⁸. Los soplos cardíacos debidos a cardiopatía congénita se auscultan más fácilmente después de la disminución de la resistencia pulmonar que se produce después de varias semanas de vida. Los soplos patológicos que se describen como más fuertes que 2/6 en intensidad, diastólicos y holosistólicos (pansistólicos) y están asociados con roces, chasquidos o galopes

son relevantes para la cardiopatía congénita, ya que esta incluye no solo soplos patológicos, sino también soplos cardíacos asintomáticos no sindrómicos⁶⁶.

Yoon et al.⁶⁶, en una revisión sistemática en la que se incluyeron seis estudios de cohorte, cuatro estudios transversales y dos informes de casos, para un total de 1.928 sujetos del Reino Unido (Newcastle upon Tyne), Israel (Jerusalén), Canadá (Ontario/Ottawa), Canadá (Québec/Montreal), Turquía (Konya), Irán (Ardabil), Reino Unido (Birmingham), Jordania (Ammán), Estados Unidos (Florida/Miami), Estados Unidos (Wisconsin/Madison), Estados Unidos (Nueva York) y Alemania (Leipzig), la incidencia de soplos cardíacos osciló entre 0.6 y 8.6%. Adicionalmente, encontraron que más del 37% de los recién nacidos con soplos cardíacos asintomáticos no sindrómicos tenían cardiopatía congénita moderada a grave, diagnosticada mediante ecocardiograma. Por tanto, esta es una herramienta no invasiva, útil para la detección de problemas cardíacos en recién nacidos con soplos cardíacos y es un procedimiento de diagnóstico sencillo para la cardiopatía congénita, que mejora los resultados clínicos para recién nacidos con cardiopatía congénita grave.

La CCHD a menudo presenta anomalías evidentes en el ecocardiograma, que pueden ser reconocidas fácilmente por los médicos de los hospitales primarios, lo que permite una transferencia oportuna de los pacientes a hospitales pediátricos con especialistas. Sin embargo, debido a la falta de ecografistas cardíacos experimentados, sigue existiendo un gran número de niños con diagnóstico tardío de CCHD, especialmente subtipos simples, como comunicación interauricular y comunicación interventricular, lo cual tiene un impacto grave en su pronóstico y vida futura⁶⁷.

En las «brigadas de cardiología pediátrica» realizadas por la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología con el objetivo de estimar la frecuencia relativa, por departamentos y por regiones, de las diferentes cardiopatías congénitas en la población pediátrica asistente a aquellas realizadas en once departamentos de Colombia entre los años 2008 y 2013, se realizó examen físico inicial para detectar signos o síntomas indicadores de cardiopatía, pulsioximetría, toma de signos vitales, electrocardiograma y ecocardiograma diagnóstico. Mediante esta estrategia fueron valorados 5.900 pacientes; el 56.1% (3.309) de la población estudiada fue diagnosticada con cardiopatía congénita. De todas las cardiopatías, las cinco más frecuentes fueron: comunicación interventricular (15.6%), estenosis u obstrucción del ventrículo derecho (9%), comunicación interauricular (7.7%), ducto arterioso persistente (6.2%) y obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (5.3%)¹².

El cribado cardíaco debe planificar todos los componentes; inicialmente, la capacitación del personal de salud que realice la prueba, la sensibilización de los padres y la disposición de un sistema eficiente para la pronta referencia a los centros hospitalarios especializados con el fin de establecer el tratamiento adecuado conforme a los resultados obtenidos⁶⁴.

Recomendación 3

Se sugiere diagnosticar cardiopatía congénita mediante ecocardiografía realizada por un cardiólogo pediatra.

Nivel de evidencia B

Fuerza de la recomendación Débil a favor

Puntos de buena práctica

- La detección prenatal de la cardiopatía congénita debe realizarse mediante ecocardiograma fetal.
- La tamización posnatal de cardiopatías congénitas debe hacerse mediante examen físico y oximetría de pulso previo al alta.

Tipo de recomendación: Recomendaciones de buena práctica en la experiencia clínica del grupo desarrollador del consenso. Representa los aportes locales (RPC).

Enfoque manejo clínico

Pregunta 4.1 ¿Debería utilizarse palivizumab como inmunoprofilaxis frente a enfermedades graves por infección por virus sincitial respiratorio en niños con cardiopatías congénitas cianosantes (cualquier cianosante)?

Pregunta 4.2 ¿Debería utilizarse palivizumab como inmunoprofilaxis frente a enfermedades graves por infección por virus sincitial respiratorio en niños con cardiopatías congénitas (no cianóticas) no corregidas, o con cardiopatías complejas parcialmente corregidas (intervención paliativa), con repercusión hemodinámica (hipertensión pulmonar moderada o grave, insuficiencia cardíaca, hipoxemia)?

Pregunta 4.3 ¿Debería utilizarse palivizumab como inmunoprofilaxis frente a enfermedades graves por infección por virus sincitial respiratorio en pacientes corregidos quirúrgicamente con lesiones residuales hemodinámicamente significativas y/o antecedentes de complicaciones pulmonares graves con necesidad de ventilación mecánica prolongada?

En la actualidad no existe una vacuna disponible para prevenir el VSR. El único medio de profilaxis contra la enfermedad por VSR es la protección pasiva temporal con la preparación de anticuerpos monoclonales como palivizumab^{69,70}. Este solo se ha estudiado en niños menores de 2 años, con problemas de salud subyacentes. La eficacia de la profilaxis con palivizumab (riesgo de ingresos hospitalarios asociados al VSR) en poblaciones mixtas de lactantes con riesgo de infección grave por VSR, se asocia con reducciones del 38 al 86% en el riesgo de ingresos hospitalarios asociados al VSR, con un número necesario a tratar (NNT) de 2 a 24 para prevenir una hospitalización⁶⁹. Estudios observacionales han mostrado una amplia variación en el efecto y algunos estudios no han mostrado ningún beneficio. Palivizumab se ha utilizado durante más de dos décadas en muchos países y tiene un buen historial de seguridad, ya que los casos de anafilaxia, el evento adverso grave más importante, son muy raros⁶⁹.

Feltes et al.²¹, en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, incluyeron 1.287 niños pequeños con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa de 76 centros, de los cuales 682 (53.0%) estaban en el estrato cianótico y 605 (47.0%) en el estrato «otro», asignados al azar 1:1, los cuales fueron incluidos si tenían ≤ 24 meses de edad en el momento de la asignación aleatoria, y tenían cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa documentada determinada por el investigador y cardiopatía congénita no operada o parcialmente corregida. Los niños eran excluidos si tenían estado cardíaco o respiratorio inestable, incluidos defectos cardíacos tan graves que no se esperaba supervivencia o para los cuales se planificó o anticipó un trasplante cardíaco; fueron hospitalizados, a menos que se previera el alta en un plazo de 21 días, estuvieran programados para cirugía cardíaca dentro de las dos semanas posteriores a la asignación aleatoria, requirieran ventilación mecánica, soporte hemodinámico con oxigenación por membrana extracorpórea, presión positiva continua en las vías respiratorias u otro soporte mecánico, respiratorio o cardíaco; o tuvieran anomalías no cardíacas asociadas o disfunción de órganos terminales que resultaban en una supervivencia anticipada de menos de seis meses o anomalías inestables de la función del órgano terminal²¹.

Los niños con los siguientes diagnósticos anatómicos fueron incluidos en el estrato cianótico: atresia pulmonar con comunicación interventricular, atresia pulmonar con tabique intacto, tetralogía de Fallot, ventrículo único incluyendo corazón izquierdo o derecho hipoplásico, atresia tricúspide, doble salida del ventrículo derecho con vasos en transposición,

anomalía de Ebstein o D-transposición de las grandes arterias con/sin comunicación interventricular, con/sin estenosis pulmonar. Los niños restantes se estratificaron en el estrato «otro» (acianótico)²¹.

Los niños recibieron inyección intramuscular de palivizumab (15 mg/kg) cada 30 días, para un total de cinco dosis, y fueron seguidos durante 150 días. En general, el 93% del grupo de palivizumab y el 91.8% del grupo de placebo recibieron las cinco inyecciones planificadas; el 95.6% del grupo de palivizumab y el 95.5% del grupo de placebo completaron el estudio. La profilaxis mensual con palivizumab se asoció con una reducción relativa del 45% en las hospitalizaciones por VSR ($p = 0.003$). Las tasas de hospitalización por VSR fueron del 9.7% en el grupo de placebo y del 5.3% en el grupo de palivizumab. Las tasas de hospitalización por VSR para lactantes menores de seis meses fueron del 12.2% con placebo frente al 6.0% con palivizumab, con tasas correspondientes al 7.3% frente al 6.1% para lactantes de 6 a 12 meses y del 4.3% frente al 1.8% para niños de 1 a 2 años. En el estrato cianótico, las hospitalizaciones por VSR se redujeron en un 29%, del 7.9% en el grupo placebo al 5.6% en el grupo palivizumab ($p = 0.285$). En el estrato «otros», las hospitalizaciones por VSR se redujeron en un 58%, del 11.8% en el grupo placebo, al 5.0% en el grupo en el grupo de palivizumab ($p = 0.003$). Los niños asignados al azar a palivizumab tuvieron significativamente menos días totales de hospitalización por VSR por cada 100 niños (reducción del 56% $p = 0.003$) y una reducción del 73% en el total de días de hospitalización por VSR con aumento de oxígeno suplementario por cada 100 niños ($p = 0.014$). También hubo una tendencia a que los días de intubación y de UCI fueran menores en los grupos tratados con palivizumab²¹.

Los eventos adversos fueron similares en los grupos de tratamiento; a ningún niño se le suspendió el fármaco por un evento adverso relacionado. Se produjeron eventos adversos graves en el 55.4% de los que recibieron palivizumab y en el 63.1% de quienes recibieron placebo ($p = 0.005$). Esta tendencia se observó tanto en el estrato cianótico (59.9 vs. 67.1%; $p = 0.056$) como en el estrato «otro» (50.3 vs. 58.7%; $p = 0.041$).

Como eventos adversos graves fueron notificados arritmia, en el 0.2% del grupo de palivizumab y en el 0.3% del grupo de placebo, y cianosis en el 3.6% y en el 2.2% de los casos, respectivamente. En los treinta días siguientes a la aparición de la cardiopatía cianótica, en el grupo palivizumab, 14 pacientes (2.2%) y en el grupo placebo, 12 pacientes (1.9%), fueron sometidos a cirugía urgente o precoz o fallecieron (1 en cada grupo); no se notificaron eventos adversos graves relacionados con palivizumab. Cuando se eliminaron del análisis los eventos adversos graves

informados durante todas las hospitalizaciones por VSR, el valor de p fue 0.043. No se atribuyeron muertes al fármaco del estudio²¹.

Estos resultados demostraron el beneficio de la profilaxis con palivizumab en niños con cardiopatía congénita. La reducción en la tasa de hospitalización por VSR se dio tanto en el estrato cianótico (7.9% placebo vs. 5.6% palivizumab; $p = 0.285$) como en el «otro» o estratos acianóticos (11.8 vs. 5.0%; $p = 0.003$), aunque la reducción fue estadísticamente significativa solo en el estrato acianótico. Así mismo, se demostró que el palivizumab es seguro y bien tolerado para la profilaxis de la enfermedad grave por VSR en esta población²¹. Con base en estos datos, se concluye que el tratamiento mensual con palivizumab ofrece un medio seguro y eficaz para reducir la morbilidad y la mortalidad asociada a la infección por VSR en niños pequeños y lactantes con cardiopatía congénita⁷¹.

Los autores han indicado claramente que se observaron reducciones en la hospitalización por VSR en ambos estratos, aunque el estudio no tenía suficiente poder estadístico para tales análisis de subgrupos².

Cohen et al.⁷², en un estudio observacional en el que se recopilaron datos sobre 19.548 sujetos, entre los años 2000 y 2004, en 256 centros de Estados Unidos que recibieron profilaxis del VRS con palivizumab, se evaluaron los sujetos del registro inscritos con cardiopatía congénita durante las cuatro temporadas. En este lapso, se inscribieron 1.500 sujetos con cardiopatía congénita (7.7% de la cohorte total del registro) ($n = 1.067$), de los cuales el 71% tenía cardiopatía congénita acianótica. El cumplimiento del programa de inyección aumentó cada temporada, del 72.0% en la primera temporada al 85.3% en la cuarta. A lo largo de las cuatro estaciones, el 83.4% de los sujetos con cardiopatía congénita cumplieron con el régimen de inyecciones. En las cuatro temporadas del registro, se obtuvo la información de seguimiento incluyendo los datos de hospitalización para 1.490 de los sujetos con cardiopatía coronaria⁷².

En general, el 1.9% de los sujetos con cardiopatía congénita tratados con profilaxis con palivizumab tuvieron una hospitalización por VSR confirmada por laboratorio. La tasa de hospitalización fue significativamente más alta que la tasa de hospitalización entre los sujetos del registro sin cardiopatía coronaria (1.9 vs. 1.2%; $p = 0.03$). Entre los sujetos con cardiopatía congénita cianótica y acianótica, las tasas de hospitalización fueron del 2.6 y el 1.6%, respectivamente. Los sujetos con cardiopatía congénita cianótica tuvieron mayores tasas de hospitalización que aquellos con

cardiopatía congénita acianótica en tres de cuatro temporadas. Se observó una tendencia decreciente en la proporción de hospitalizaciones por VSR en las cuatro temporadas (2002 a 2004) para todos los casos con cardiopatía congénita ($p = 0.0215$) y para aquellos con cardiopatía congénita acianótica ($p = 0.0046$)⁷².

Los datos prospectivos recopilados en el registro de resultados de palivizumab brindan el conjunto de datos publicado más grande disponible sobre bebés con cardiopatía congénita que han recibido palivizumab y los resultados han indicado bajas tasas de hospitalización que confirman la eficacia de este medicamento y son consecuentes con el ensayo clínico previo a la autorización y las pautas revisadas de la Academia Estadounidense de Pediatría⁷².

Anderson et al.⁷³, en su estudio multicéntrico entre 849 menores de 24 meses estadounidenses y canadienses en el que se utilizó palivizumab en 434 (51%) de los niños elegibles hospitalizados con infección del tracto respiratorio inferior y se identificó VRS en 403 (47%), la eficacia de palivizumab fue del 58% (IC 95%: 43-69%). Así mismo, este fármaco evitó los ingresos a la unidad de cuidados intensivos en un 62% (IC 95%: 35-78%). La eficacia no ajustada de palivizumab en la prevención de hospitalizaciones relacionadas con el VSR en bebés de alto riesgo fue del 43.3% (IC 95%: 34.1-51.2%). Entre las 29 y 35 semanas de edad gestacional y ≤ 6 meses de edad cronológica sin enfermedad pulmonar crónica por prematuridad o cardiopatía congénita, la eficacia de palivizumab fue del 74% (IC 95%: 56.2-84.7%). El estudio demostró que palivizumab previene las hospitalizaciones por VSR y los ingresos a la unidad de cuidados intensivos en bebés de alto riesgo, lo cual sugiere que la eficacia en la vida real es similar a la eficacia observada en los ensayos clínicos prospectivos⁷³.

Raguz et al.⁷⁴, en el estudio de cohorte retrospectivo que incluyó 101 niños, realizado en la Clínica de Enfermedades Infantiles de la UCH Mostar, Bosnia y Herzegovina en el período comprendido entre octubre de 2008 y marzo de 2016, sugieren que palivizumab es efectivo y eficiente ya que el 25% de los niños que fueron readmitidos en el hospital no tenían VSR. Concluyen que palivizumab fue efectivo y eficiente en niños en riesgo, durante el período de ocho años de inmunización con las cinco dosis recomendadas. Además, debido a la falta de tratamiento etiológico dirigido a las infecciones causadas por VSR, palivizumab es una de las posibles medidas preventivas, y representa una forma eficaz para combatir el virus, que es una causa de mortalidad en niños en situación de riesgo, particularmente en países en vías de desarrollo⁷⁴.

Chiu et al.³⁸ en el estudio de cohorte observacional multicéntrico en pacientes menores de 1 año, cuya cohorte estuvo compuesta por 1.556 pacientes de Taiwán (747 pacientes en el grupo de estudio y 809 en el grupo de control) con el objetivo de analizar la eficacia de un nuevo protocolo de palivizumab para la cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa en áreas subtropicales sin una clara estacionalidad del VSR, de los cuales el 43% tenía cardiopatía congénita cianótica, con una media de dosis de palivizumab por paciente de 3.9, encontraron que la tasa de hospitalización asociada al VSR fue del 49% (NNT: 45) para todos los casos en comparación con el grupo de control. La disminución en la tasa de hospitalización asociada al VSR fue significativa en cardiopatía congénita cianótica hemodinámicamente significativa (65%; $p = 0.028$; NNT: 31), pero no en la acianótica (35%; $p = 0.287$). Los días de hospitalización y la tasa de ingreso a la unidad de cuidados intensivos, también disminuyeron de manera similar en el grupo de tratamiento (57 y 60%, respectivamente) en comparación con el grupo de control. La tasa de supervivencia libre de hospitalización fue significativamente mayor para aquellos que recibieron profilaxis con palivizumab ($p = 0.009$). El protocolo de profilaxis con palivizumab implicó seis dosis de inyección (15 mg/kg por dosis) a intervalos de al menos cuatro semanas después del diagnóstico de cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa. Los autores concluyeron que la profilaxis con palivizumab a través de este protocolo mensual para pacientes con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa es eficaz para reducir las hospitalizaciones relacionadas con el VSR; así mismo, los resultados obtenidos sugieren que la profilaxis con palivizumab fue efectiva en pacientes con cardiopatía congénita cianótica y posiblemente en pacientes con cardiopatía congénita acianótica³⁸.

Mohammed et al.⁷⁵, en un estudio retrospectivo en el que estudiaron a 530 pacientes que recibieron profilaxis con palivizumab para el período comprendido entre octubre de 2010 y marzo de 2016 en el King Abdulaziz Cardiac Center (KACC), Riyadh, Arabia Saudita, de los cuales poco más de la mitad (52.5%) tenía cardiopatía congénita acianótica hemodinámicamente significativa, identificaron que, entre los que recibieron profilaxis, 14 (2.6%) desarrollaron infección por VSR, 13 (2.5%) requirieron ingreso hospitalario y uno (0.1%) necesitó ingreso a la UCI. La tasa de infección por VSR en el grupo que recibió palivizumab fue del 3%. No hubo efectos secundarios graves, aunque algunos pacientes informaron que desarrollaron fiebre leve después de la administración del medicamento. No hubo muertes relacionadas con la infección por VSR; sin embargo, 11 pacientes fallecieron por causas no

relacionadas con la infección por VSR. La tasa de cumplimiento promedio para las seis temporadas fue del 97%. En conclusión, palivizumab es seguro, bien tolerado y eficaz en la profilaxis de la infección grave por VSR en pacientes con cardiopatía congénita, y se resalta la reducción de los ingresos hospitalarios⁷⁵. Los resultados de este estudio fueron consecuentes con los de estudios internacionales de profilaxis con palivizumab, y con los resultados del ECA de Feltes et al.²¹

Por su parte, Chiu et al.⁴¹, en un estudio prospectivo en el que incluyeron 772 pacientes nacidos entre 2014 y 2018 que recibieron al menos una dosis de palivizumab en el Hospital de la Universidad Nacional de Taiwán y se les dio seguimiento hasta los 2 años, 46% tenía cardiopatía congénita cianótica y de estos el 23% tenía anomalías asociadas. El estudio tenía como objeto determinar la tasa de hospitalización relacionada con VSR en pacientes menores de 2 años con cardiopatía congénita cianótica y acianótica hemodinámicamente significativa, que recibieron profilaxis con palivizumab de acuerdo con las pautas subtropicales; se obtuvo como resultados una tasa de hospitalización relacionada con el VSR a los 2 años del 5.5%, y una tasa de hospitalización del 3.2% para los pacientes de 12 meses o menores, y del 2.2% para los pacientes de 13 a 24 meses ($p = 0.21$). Las tasas de hospitalización a dos años de los pacientes con cardiopatía congénita cianótica (5.0%) frente a la acianótica (5.8%) fueron similares ($p = 0.64$). Menos del 10% de las hospitalizaciones relacionadas con el VSR se produjeron en pacientes durante el período de profilaxis con palivizumab. La mayoría de las infecciones ocurrieron en pacientes (69%) que ya no cumplían los criterios para la profilaxis con palivizumab y en pacientes (17%) antes de que se iniciara la profilaxis con palivizumab porque el diagnóstico de cardiopatía congénita se retrasó. No hubo diferencias significativas entre las tasas de ingreso a la UCI e intubación endotraqueal para pacientes con cardiopatía congénita acianótica frente a aquellos con cardiopatía congénita cianótica. Además, el estudio indicó que seguir la directriz subtropical fue económico, porque el número medio de inyecciones de palivizumab fue de solo 3.3 por paciente. Los autores concluyeron que los resultados respaldan la afirmación de que la profilaxis con palivizumab reduce las tasas de hospitalización relacionadas con el VSR en niños menores de 1 año, con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa⁴¹. Igualmente, los resultados concuerdan con el efecto profiláctico de cinco inyecciones de palivizumab administradas durante el estudio realizado por Feltes et al.²¹

Ratti et al.⁴, en un estudio retrospectivo llevado a cabo en una división de cardiología pediátrica

de un centro de atención secundaria en Italia, que incluyó a 128 lactantes con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, concluyó que se proporciona evidencia de la eficacia de palivizumab en la protección de pacientes menores de 2 años con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa ante la enfermedad por VSR y sus complicaciones potencialmente mortales. Todos los pacientes con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa recibieron profilaxis contra el VSR, de los cuales 26 recibieron solo profilaxis parcial (≤ 3 dosis) porque nacieron al comienzo del período epidémico y fueron diagnosticados durante el período epidémico o durante la hospitalización por bronquiolitis. Veintisiete pacientes con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa requirieron hospitalización por bronquiolitis y mostraron una puntuación de gravedad respiratoria más alta en comparación con los niños del grupo control (3.2 ± 0.9 y 2.3 ± 0.9 respectivamente); sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.1211$); el 28.6% de los pacientes con enfermedad coronaria analizados fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos frente al 10% en el grupo control⁴.

Ante al impacto de la profilaxis con palivizumab en la hospitalización, 26 de 27 pacientes con enfermedad coronaria hospitalizados por bronquiolitis no recibieron un ciclo completo de profilaxis (≤ 3 dosis). El análisis multivariado confirmó una asociación significativa entre el diagnóstico de enfermedad coronaria, la UCIP y la duración de la hospitalización ($p < 0.0001$ y 0.0036 , respectivamente). Los pacientes con cardiopatía congénita que completaron un ciclo de profilaxis tuvieron menos probabilidades de ser hospitalizados por bronquiolitis (0.99 vs. 96.30%; $p < 0.0001$) comparado con un grupo de niños sanos de la misma edad. Los pacientes con cardiopatía congénita con profilaxis incompleta, además de tener más probabilidades de ser hospitalizados, en caso de hospitalización tienen una estancia más larga que los pacientes control (14.4 ± 21.7 días vs. 6.2 ± 2.3 días; $p < 0.0001$)⁴.

Simon et al.⁷⁶, en un estudio observacional poscomercialización (Registro alemán SYNAGIS™) en el que se ingresaron datos sobre los factores de riesgo y el curso clínico de los niños que recibieron al menos una inyección de palivizumab entre 2009 y 2016, documentaron un total de 63.572 vacunas para los 12.729 pacientes evaluables de 2009 a 2016, con un promedio de 5.0 vacunas por paciente por temporada. La cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa fue la razón principal para la profilaxis en el 13% de todos los pacientes evaluables. La tasa de hospitalización relacionada con VSR en la población con cardiopatía congénita evaluable fue del 0.8%, muy inferior a la tasa de hospitalización del 5.3% del grupo de

palivizumab del estudio de Feltes et al.²¹. El 16.9% requirió cuidados intensivos (mediana de duración 3 días) y el 8.0% necesitó ventilación mecánica. No se informó ninguna muerte relacionada con la infección por VSR. Conforme a las limitaciones del estudio por su diseño y porque el número total de pacientes con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa es menor de lo esperado, este trabajo confirma la eficacia y seguridad de la profilaxis con palivizumab⁷⁶.

Las recomendaciones para el uso de palivizumab para la prevención de infecciones por VSR divulgadas por la Academia Americana de Pediatría mencionan que las decisiones respecto a la profilaxis con palivizumab en niños con cardiopatía congénita deben tomarse sobre la base del grado de compromiso cardiovascular fisiológico. Los niños menores de 24 meses de edad con cardiopatía congénita que tienen más probabilidades de beneficiarse de la inmunoprofilaxis incluyen: a) lactantes que reciben medicación para controlar la insuficiencia cardíaca congestiva, b) lactantes con hipertensión pulmonar de moderada a grave, y c) lactantes con cardiopatía cianótica⁷⁷. En el año 2014 realizaron una actualización en la que mencionan que ciertos niños menores de 12 meses con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa pueden beneficiarse de la profilaxis con palivizumab y los niños con mayor probabilidad de beneficiarse incluyen bebés con enfermedad cardíaca acianótica que reciben medicamentos para la insuficiencia cardíaca congestiva y requerirán procedimientos quirúrgicos cardíacos, así como bebés con hipertensión pulmonar de moderada a grave²².

En el año 2010, la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SECPCC) planteó, mediante el método Delphi modificado, una serie de recomendaciones para la prevención del VSR en niños con cardiopatías congénitas. Sobre la base del beneficio demostrado y la experiencia del experto, se consideró recomendable la profilaxis con palivizumab en:

- Niños menores de 24 meses con cardiopatías congénitas (cianóticas o no cianóticas) no corregidas, o con cardiopatías complejas parcialmente corregidas (intervención paliativa), que presentan repercusión hemodinámica (hipertensión pulmonar moderada-grave, insuficiencia cardíaca, hipoxemia).
- Niños con cardiopatías congénitas corregidas quirúrgicamente que presentan lesiones residuales con repercusión hemodinámica.
- Niños con cardiopatías congénitas corregidas mediante cirugía, con antecedentes de complicaciones pulmonares graves, que han

precisado ventilación mecánica prolongada.

- d. Niños con cardiopatías congénitas corregidas sin lesiones residuales, pero que en el posoperatorio inmediato continúan con repercusión hemodinámica⁷⁸.

Acerca de la profilaxis con palivizumab para la infección por VSR, la Sociedad Italiana de Neonatología⁷⁹ indica que se puede considerar útil para niños con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, menores de 12 meses al comienzo de la temporada epidémica y que cumplan con los siguientes criterios:

a. Lactantes con cardiopatía cianogénica previa al procedimiento quirúrgico o posterior a un procedimiento paliativo, por indicación del cardiólogo pediátrico en función del estado hemodinámico del paciente (Nivel de evidencia IV – Fuerza de la recomendación A).

b. Lactantes con cardiopatía no cianogénica en tratamiento por insuficiencia cardíaca congestiva y que están programados para someterse a cirugía (Nivel de evidencia II – Fuerza de la recomendación A).

c. Lactantes con hipertensión pulmonar moderada a grave (Nivel de evidencia II – Fuerza de la recomendación A).

d. Bebés con cardiopatía congénita reparada mediante cirugía, que continúan necesitando terapia para la insuficiencia cardíaca congestiva (Nivel de evidencia II – Fuerza de la recomendación A).

En 2017, un comité directivo internacional de médicos con experiencia en cardiopatías pediátricas identificó preguntas clave sobre la administración de palivizumab y formuló recomendaciones basadas en la evidencia utilizando una metodología de consenso *cuasi-Delphi*. Con base en el beneficio demostrado y a partir de la experiencia clínica, la inmunoprofilaxis contra enfermedades graves por infección por VSR fue recomendada a:

- a. Niños menores de 2 años con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa no operada, que requieren medicación para controlar su insuficiencia cardíaca congestiva, están cianóticos, con saturaciones de oxígeno menores al 85%, y tienen hipertensión pulmonar o anomalías sintomáticas de las vías respiratorias (acuerdo/en desacuerdo 7/1; Grado/nivel de evidencia: 1A).
- b. Durante el primer año de vida en niños con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa tratada mediante cirugía, con defectos residuales, o para niños de 1 a 2 años hasta 6 meses después de la operación o caso por caso (acuerdo/en desacuerdo 8/0; Grado/nivel de evidencia: 1A).

- c. Todos los niños menores de 2 años diagnosticados o en tratamiento, por ejemplo, con vasodilatadores pulmonares, oxígeno, diuréticos y anticoagulantes, para la hipertensión arterial pulmonar idiopática, definida como una presión arterial pulmonar media en reposo > 25 mm Hg más allá de los primeros meses de vida, o con hipertensión pulmonar asociada con cardiopatía congénita o secundaria a miocardiopatía (acuerdo/desacuerdo 8/0; Grado/nivel de evidencia: 1A; 1B).

- d. Niños menores de 2 años con una afección genética o asociada que tienen cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, independientemente del diagnóstico primario (de acuerdo/en desacuerdo 7/1; Grado/nivel de evidencia: 2A)⁸⁰.

No se recomienda la inmunoprofilaxis rutinaria contra el VSR en pacientes con cardiopatías congénitas no hemodinámicamente significativas, por ejemplo, comunicación interauricular tipo *ostium secundum*/comunicación interventricular pequeña, coartación aórtica leve, conducto arterioso permeable pequeño)^{79,80}.

La Sociedad Japonesa de Cardiología Pediátrica y Cirugía Cardíaca (JSPCCS), en sus pautas de consenso para el uso de palivizumab en infantes y niños con cardiopatía congénita, recomienda la administración de palivizumab para prevenir y minimizar la incidencia de infección por VSR en niños con cardiopatía congénita de 2 años o menores, al comienzo de la temporada del VSR y tienen al menos una de las siguientes afecciones: a) anomalías hemodinámicamente significativas, b) no se han sometido a cirugía o tienen síntomas restantes después de una cirugía correctiva o paliativa, c) hipertensión pulmonar antes o después de la cirugía, d) cirugía programada –cardíaca o no cardíaca– o cateterización cardíaca, e) anomalías hemodinámicas leves complicadas por anomalías orgánicas funcionales respiratorias (Recomendación IA²)⁸¹.

Un grupo de expertos en VSR de Europa, Canadá e Israel, incluidos representantes de las Sociedades Científicas Neonatales, Perinatales y Pediátricas Europeas⁸², llevó a cabo una revisión sistemática de la evidencia para la prevención del VSR y palivizumab en los últimos cinco años, con el

² Clase I: Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y efectivo. Nivel A: Datos derivados de múltiples ensayos clínicos aleatorios o metaanálisis de dichos estudios. Grado de recomendación A: Fuerte base científica, altamente recomendado.

objetivo de desarrollar recomendaciones profilácticas fundamentadas en los principios básicos para los países desarrollados. Es así como recomendaron palivizumab para: a) lactantes de 12 meses o menores, con enfermedad cianótica o acianótica hemodinámicamente significativa, y b) niños de 12 a 24 meses, cianóticos o acianóticos, que permanecen hemodinámicamente inestables (Nivel de evidencia A, grado de recomendación A).

El Comité Asesor Nacional sobre Inmunización hace las recomendaciones a la Agencia de Salud Pública de Canadá (PHAC)⁶⁹ e indica que palivizumab se debe ofrecer a lactantes menores de 12 meses, con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (según la evaluación de un cardiólogo pediátrico) al inicio de la temporada de VSR (Recomendación fuerte). Palivizumab se puede considerar en lactantes menores de 12 meses de edad con cardiopatía crónica hemodinámicamente significativa (según la evaluación de un cardiólogo pediátrico) distinta de la congénita (Recomendación discrecional). Palivizumab se puede considerar en niños de 12 a 24 meses de edad al comienzo de la temporada de VSR en espera de trasplante de corazón o que han recibido un trasplante de corazón en los seis meses anteriores al inicio de la temporada de VSR (Recomendación discrecional). Adicionalmente, recomienda que para los niños con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa y enfermedad pulmonar crónica, se deben seguir las recomendaciones para enfermedad pulmonar crónica (Recomendación fuerte).

Los pacientes cardiopatas deben ser objeto de una evaluación individualizada por parte de los facultativos que los atiendan, quienes disponen de la información clave para integrar todas las circunstancias clínico-epidemiológicas concurrentes en cada caso, antes de tomar la decisión clínica más apropiada para la seguridad de cada paciente⁷⁸.

La eficacia de palivizumab para prevenir la infección grave por VSR se ha demostrado en varios estudios, por ello es recomendada como inmunización pasiva en todo el mundo⁸³. Sin embargo, la eficacia de palivizumab para evitar ingresos a la unidad de cuidados intensivos es del 62% (IC 95%: 35-78%)⁷³. Esta tasa no es satisfactoria si se tienen en cuenta los elevados costos de adquisición de palivizumab. Para reducir el costo de la hospitalización, la pérdida de productividad y el sufrimiento de los niños es necesario maximizar la eficacia de palivizumab⁸³. La administración de este fármaco se ha asociado con una tasa muy baja de eventos adversos graves⁷⁶.

Recomendación 4.1

El grupo de expertos sugiere la administración de palivizumab para prevenir y minimizar la incidencia

de infección por VSR en niños de 2 años o menores, con cardiopatía congénita y que tienen al menos una de las siguientes afecciones:

- Cardiopatía congénita cianótica.
- Cardiopatía congénita acianótica hemodinámicamente significativa.
- Cardiopatía congénita intervenida de forma endovascular o quirúrgica que presentan lesiones residuales con repercusión hemodinámica o cianosis persistente.
- Hipertensión pulmonar grave.

Nivel de evidencia B

Fuerza de la recomendación Débil a favor

Recomendación 4.2

No se sugiere inmunoprofilaxis rutinaria contra el VSR en pacientes con cardiopatías congénitas sin repercusión hemodinámica (por ejemplo, comunicación interauricular tipo *ostium secundum*, comunicación interventricular pequeña, estenosis pulmonar, estenosis aórtica no complicada, coartación aórtica leve, conducto arterioso permeable pequeño).

Nivel de evidencia D

Fuerza de la recomendación Débil en contra

Pregunta 5. ¿Debería utilizarse palivizumab como inmunoprofilaxis para la prevención de enfermedades graves por infección por virus sincitial respiratorio en niños menores de 2 años en tratamiento médico por miocardiopatía?

Pregunta 6. ¿Debería utilizarse palivizumab como inmunoprofilaxis para la prevención de enfermedades graves por infección por virus sincitial respiratorio en niños menores de 2 años con trasplante cardíaco, durante el primer año postrasplante?

Pregunta 7. ¿Debería utilizarse palivizumab como inmunoprofilaxis para la prevención de enfermedades graves por infección por virus sincitial respiratorio en niños menores de 2 años con arritmias graves, recurrentes, que tienen o han tenido repercusión hemodinámica?

En la actualidad no hay recomendaciones formales publicadas para la inmunoprofilaxis del VSR en bebés con miocardiopatías, aunque existe alguna evidencia del beneficio potencial en niños sintomáticos⁸⁰. A pesar de esta falta de orientación formal, los expertos han indicado ciertas directrices clínicas.

La Sociedad Cardíaca Pediátrica Francesa⁸⁴ recomienda la profilaxis con palivizumab en lactantes de alto riesgo de complicaciones respiratorias tras

infección por VSR, específicamente en lactantes menores de 1 año que presentan miocardiopatía que cursa con insuficiencia cardíaca. Las decisiones de profilaxis con palivizumab deben tomarse en colaboración con el cardiólogo pediátrico para optimizar la relación costo-beneficio, en función del grado de compromiso cardiovascular fisiológico.

La Asociación Pediátrica Eslovena, Grupo Asesor del Ministerio de Sanidad esloveno²⁷, recomienda el uso de palivizumab en menores de un año con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, hipertensión pulmonar o miocardiopatía.

En el año 2008, la Sociedad Austriaca de Salud Infantil y Juvenil recomendó el uso de palivizumab en lactantes con defecto cardíaco hemodinámicamente significativo (si está pendiente de cirugía correctora o es posible un trasplante durante más de 24 meses), hipertensión pulmonar, miocardiopatía (excluida la cardiopatía congénita no hemodinámicamente significativa)²⁷.

En 2010, la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SECPCC)⁷⁸ planteó, mediante el método Delphi modificado, una serie de recomendaciones para la prevención del VSR en niños con cardiopatías congénitas, sobre la base del beneficio demostrado y la experiencia del experto. Se recomendó el uso de profilaxis con palivizumab en aquellos niños menores de 2 años con diagnóstico de miocardiopatía que requirieran medicación. En los casos leves que no se precisa medicación; esta indicación solo se mantiene para el primer año de vida. También se considera apropiado el uso preventivo de palivizumab en niños cardiopatas con ingreso programado para un procedimiento diagnóstico (cateterismo) o terapéutico durante la estación de riesgo, durante los primeros 2 años de vida, y para niños con inmunodeficiencia (congénita o adquirida) comórbida con cardiopatía congénita⁷⁸.

Las declaraciones de política de la Academia Estadounidense de Pediatría (2009) recomendaron la profilaxis con palivizumab en: a) bebés con miocardiopatía leve que no reciben tratamiento médico para la afección, b) lactantes que reciben medicación para controlar la insuficiencia cardíaca congestiva⁷⁷, y c) niños menores de 2 años que se someten a un trasplante cardíaco durante la temporada de VSR (2004)²².

Por su parte, la Sociedad Italiana de Neonatología considera útil recomendar la profilaxis con palivizumab para niños con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, menores de 12 meses, al comienzo de la temporada epidémica y que cumplan con los siguientes criterios:

- a. Bebés con cardiopatía congénita reparada mediante cirugía, que continúan necesitando terapia para la insuficiencia cardíaca congestiva (Nivel de evidencia II – Fuerza de la recomendación A).
- b. Lactantes que padecen miocardiopatía congestiva asociada a falla cardíaca, que requieran manejo anticongestivo (Nivel de evidencia II – Fuerza de la recomendación A).
- c. Recién nacidos en lista de espera para trasplante cardíaco o en periodo postrasplante (Nivel de evidencia II – Fuerza de la recomendación A)⁷⁹.

Con base en el beneficio demostrado y por su propia experiencia clínica, expertos globales⁸⁰ han recomendado: a) inmunoprofilaxis para VSR en los niños menores de 1 año con miocardiopatías que requieran tratamiento médico, incluidos terapia anticongestiva y soporte de oxígeno (Nivel de evidencia: 2a; 2b)³; b) inmunoprofilaxis contra enfermedades graves por infección por VSR para niños menores de 2 años que están en lista de espera para trasplante de corazón, en niños menores de 2 años en su primer año después del trasplante cardíaco debido a su condición de inmunosupresión (Nivel de evidencia: 3).

La Sociedad Checa de Neonatología, la Sociedad Checa de Cardiología Pediátrica (para cardiopatía congénita) y la Sociedad Checa de Neumología Pediátrica (para poblaciones especiales)²⁷ recomiendan el uso de palivizumab en lactantes con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (con circulación univentricular o con hipoxemia grave o con insuficiencia cardíaca -derivación izquierda-derecha significativa indicada para cirugía o miocardiopatía dilatada o con hipertensión pulmonar grave o tras trasplante cardíaco).

La Agencia Sueca de Productos Médicos recomienda el uso de palivizumab en lactantes con cardiopatía congénita hemodinámicamente

³ II: evidencia obtenida de un estudio aleatorizado individual y adecuadamente diseñado.

A: indica una recomendación particular respaldada por evidencia científica de buena calidad.

B: existe alguna duda de que el procedimiento/intervención deba ser siempre recomendado, pero se piensa que su ejecución debe ser considerada atentamente.

Clase IIa: El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.

C: opinión de consenso de expertos basados en la experiencia clínica y/o estudios clínicos a pequeña escala, incluidos ensayos retrospectivos y estudios de investigación de registro.

significativa, hipertensión pulmonar y miocardiopatía (Exclusión: cardiopatía congénita que ha sido corregida o no requiere cirugía)²⁷.

La Sociedad Neonatal Helénica recomienda el uso de palivizumab en lactantes de 12 meses o menores, con miocardiopatía hipertrófica (mCH) y cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa al inicio de la temporada del VSR (lactantes con cardiopatía congénita no cianótica en tratamiento por insuficiencia cardíaca congestiva y programados para cirugía); en lactantes de 12 meses o menores, con mCH e hipertensión pulmonar moderada a grave al inicio de la temporada epidémica; y en lactantes de 12 meses o menores, con mCH que padecen miocardiopatía que cursa con falla cardíaca congestiva en tratamiento al inicio de la temporada epidémica²⁷.

La Sociedad Italiana de Neonatología recomienda el uso de palivizumab en lactantes con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, en espera de cirugía correctiva o trasplante, hipertensión pulmonar y miocardiopatía²⁷.

La Sociedad de Neonatología Turca recomienda el uso de profilaxis con palivizumab en lactantes menores de 2 años portadores de cardiopatía congénita y miocardiopatía que muestren compromiso hemodinámico y requieran de medicación, y en menores de 12 meses con antecedente de cardiopatía reparada que aun requieran medicación, al igual que en pacientes que se encuentren en lista de trasplante o en periodo postrasplante²⁷.

Las pautas de consenso para el uso de palivizumab en infantes y niños con cardiopatía congénita de la JSPCCS, recomiendan la administración de palivizumab para prevenir y minimizar la incidencia de infección por VSR en niños de 24 meses o menores, al inicio de la temporada de VSR y la aparición de miocardiopatía, hipertensión arterial pulmonar idiopática, arritmia, etc. (incluidos aquellos que esperan un trasplante de corazón o aquellos en la fase temprana posterior al trasplante) que presentan anomalías hemodinámicamente significativas (Recomendación IIA, nivel de evidencia C)⁸¹.

El Comité Asesor Nacional sobre Inmunización (2022) hace las recomendaciones a la Agencia de Salud Pública de Canadá (PHAC) indicando que palivizumab se debe ofrecer en niños de 12 a 24 meses en espera de un trasplante de corazón o que hayan recibido un trasplante de corazón dentro de los meses posteriores al inicio de la temporada de VSR (Recomendación discrecional de Comité Consultivo Nacional de Vacunación canadiense). El Comité Consultivo Nacional de Vacunación canadiense concluye que no hay evidencia suficiente para recomendar el uso de palivizumab en esta población

(Evidencia Grado I); por tanto, esta se basa en la opinión de expertos. No hay evidencia sobre la carga de la enfermedad por VSR o el uso de palivizumab en este grupo. Se postula que estos lactantes tendrán disfunción cardíaca grave y probablemente recibirán terapia inmunosupresora durante la temporada de VSR y que podrán beneficiarse de palivizumab⁶⁹.

Hayes et al.⁸⁵, en un estudio retrospectivo de cohortes en el que se utilizó la base de datos del Sistema de Información de Salud Pediátrica (PHIS) y se registraron 3.815 pacientes pediátricos hospitalizados por trasplante de Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio, encontraron que 1 de cada 6 receptores pediátricos de trasplantes de órganos sólidos fue hospitalizado con el VSR o enfermedad prevenible por vacunación (R/VPI) en los primeros cinco años después del trasplante y que los receptores de trasplantes de corazón tenían mayor riesgo de hospitalización en comparación con otros receptores de trasplantes de órganos sólidos.

El estudio en mención tuvo como universo todos los receptores de trasplante cardíaco ortotópico, menores de 18 años, que se sometieron a un trasplante de corazón desde septiembre de 2003 hasta diciembre de 2018 y que estaban disponibles en la base de datos del PHIS. De 3.815 receptores de trasplante, 17.9% tuvieron una hospitalización R/VPI durante el período de estudio. Los pacientes con más de una hospitalización relacionada con R/VPI eran más jóvenes en el momento del trasplante, y más propensos a tener cardiopatía congénita subyacente o a someterse a un nuevo trasplante durante el periodo de estudio. En análisis ajustados, hubo mayor riesgo de hospitalización por R/VPI en pacientes que requerían soporte circulatorio mecánico antes del trasplante, pacientes que recibieron inducción con ≥ 2 agentes inmunosupresores y pacientes menores de 2 años en el primer año después del trasplante. Se observó que los niños menores de 2 años presentaban mayor riesgo de R/VPI en el primer año postrasplante. Cabe destacar que la indicación del trasplante (cardiopatía congénita frente a miocardiopatía) no fue significativa, lo que indica que la mayor incidencia de IPV/R en pacientes con cardiopatía congénita probablemente se deba a la edad en el momento del trasplante⁸⁵.

Recomendación 5

Se sugiere la administración de palivizumab para prevenir y minimizar la incidencia de infección por VSR en niños de 24 meses o menores, portadores de miocardiopatía hemodinámicamente significativa.

Nivel de evidencia

D

Fuerza de la recomendación Débil a favor

Recomendación 6

Se debe considerar inmunoprofilaxis contra enfermedades graves por infección por VSR para niños menores de 2 años que están en lista de espera para trasplante de corazón, y en su primer año después del trasplante cardíaco debido a su condición de inmunosupresión.

Nivel de evidencia C

Fuerza de la recomendación Débil a favor

Recomendación 7

Se sugiere inmunoprofilaxis con palivizumab en niños menores de 2 años con taquicardiomiopatía. Esta recomendación se basa en la opinión de expertos.

Nivel de evidencia B

Fuerza de la recomendación Débil a favor

Enfoque manejo farmacológico**Pregunta 8. ¿Cuándo y cómo reanudar la profilaxis para el virus sincitial respiratorio en el paciente cardiópata que la suspendió a causa de una intervención quirúrgica con circulación extracorpórea?**

Debido a que se ha observado una disminución media en la concentración sérica de palivizumab del 58% después de los procedimientos quirúrgicos que implican circulación extracorpórea²¹, para los niños que aún requieren profilaxis después de un procedimiento quirúrgico, se debe considerar una dosis posoperatoria de palivizumab (15 mg/kg) luego de ser sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea en menores de 24 meses tan pronto como estén estables desde el punto de vista hemodinámico (IA)^{22,77}.

Los infantes hospitalizados que califican para profilaxis durante la temporada de VSR deben recibir la primera dosis de palivizumab de 48 a 72 horas antes del alta o inmediatamente después del alta (CIII)⁷⁷.

La SECPCC recomendó que la profilaxis con palivizumab en niños con cardiopatía que tengan criterios para su uso (15 mg/kg de peso en inyección intramuscular) debe comenzar el mes previo al inicio de la estación epidémica y debe mantenerse mensualmente hasta completar toda la campaña estacional. Los pacientes cardiópatas que reciban profilaxis para el VSR y tengan una intervención quirúrgica con circulación extracorpórea deben recibir una dosis adicional tras la intervención, tan pronto se encuentren clínicamente estables⁷⁸.

Expertos globales⁸⁰ recomiendan la inmunoprofilaxis contra enfermedades graves debidas a

infección por VSR en el primer año de vida de niños con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, corregida mediante cirugía, con defectos residuales, o para niños de 1 a 2 años, hasta 6 meses después de la operación o caso por caso. Se debe considerar la administración de una dosis de palivizumab inmediatamente después de las operaciones que implican circulación extracorpórea debido a las disminuciones observadas en los niveles séricos de palivizumab a niveles no protectores (Nivel de evidencia 1a, 1b).

En niños con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa después de la cirugía, Jung Bae continúa el tratamiento durante seis meses, incluso después de la resolución del defecto hemodinámico, para dar tiempo a la recuperación⁸⁰.

En niños con cardiopatía congénita paliada, Jung Bae continúa el tratamiento durante seis meses después de la cirugía paliativa y preferiblemente durante los primeros dos años de vida⁸⁰.

Gil-Jaurena considera la inmunoprofilaxis del VSR para niños con enfermedades cardíacas que están programados para un procedimiento de diagnóstico, como cateterismo, durante la temporada del VSR, o que están en riesgo durante los primeros dos años de vida⁸⁰.

Dodge-Khatami utiliza el juicio clínico caso por caso en pacientes con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa o con cardiopatía congénita parcialmente corregida, y recomienda la inmunoprofilaxis del VSR durante el resto de la temporada o durante dos meses, lo que sea más largo, para permitir la máxima recuperación de la cirugía⁸⁰.

Para los niños entre 1 y 2 años, que han tenido intervención quirúrgica temprana para cardiopatía congénita, también se recomendó inmunoprofilaxis del VSR hasta seis meses después de la operación o caso por caso; sin embargo, hubo algunas diferencias de opinión acerca de la duración de la continuación de la inmunoprofilaxis en el período posquirúrgico. Pueden ser necesarias decisiones de casos individualizadas y depender de la intención y el resultado de la intervención quirúrgica; es decir, si la cirugía es paliativa, puede haber un acuerdo general para la profilaxis durante al menos la duración de la temporada del VSR. En los casos de corrección quirúrgica completa, las decisiones de inmunoprofilaxis pueden parecer menos claras; sin embargo, para todos los niños con cardiopatía congénita operada, es decir, tanto paliativos como totalmente correctivos, la continuación de la profilaxis puede ser apropiada para permitir tiempo suficiente para la recuperación general y la remodelación fisiológica. Además, debido a que se ha demostrado una disminución de más del 50% en

los niveles de concentración sérica de palivizumab, esto es, a niveles no protectores, después del baipás cardiopulmonar, se debe considerar la administración de una dosis de palivizumab posterior a cirugías de este tipo, con el fin de proteger por completo a los pacientes contra el riesgo de enfermedad grave debido a la infección por el VSR durante el período de recuperación vulnerable⁸⁰.

Los niños con cardiopatía congénita cianótica tienen mayor riesgo de hospitalización asociada al VSR que aquellos con cardiopatía congénita acianótica. Los niños con cardiopatía congénita cianótica son dados de alta del hospital después de una operación paliativa y continúan con su vida cotidiana en el hogar y en la comunidad. La hipoxia y el dióxido de carbono elevado de la infección por VSR pueden alterar fácilmente la hemodinámica al afectar la resistencia vascular pulmonar y somática. Por tanto, los niños con cardiopatía congénita cianótica son un objetivo prioritario para la administración de palivizumab⁸³.

Recomendación 8.1

Para los niños menores de 24 meses que aún requieren profilaxis después de un procedimiento quirúrgico, se sugiere una dosis posoperatoria de palivizumab (15 mg/kg) después de ser llevados a circulación extracorpórea.

Nivel de evidencia C
Fuerza de la recomendación Débil a favor

Recomendación 8.2

Los expertos sugieren que la inmunoprofilaxis se administre tras la intervención, cuando el paciente esté clínicamente estable, con referencia a que haya pasado un período posoperatorio de seguridad en el que no se encuentre en el área de cuidado intensivo, no requiera terapia inotrópica y esté en proceso de un alta hospitalaria.

Nivel de evidencia D
Fuerza de la recomendación Débil a favor

Recomendación 8.3

Se sugiere que la decisión de la administración de palivizumab después de la intervención quirúrgica debe ser individualizada por el médico tratante (cardiólogo pediatra, pediatría, neonatólogo, intensivista pediátrico) de acuerdo con la condición clínica del paciente y el resultado de la cirugía cuando este se encuentre en un servicio hospitalario con miras a un alta hospitalaria.

Nivel de evidencia C
Fuerza de la recomendación Débil a favor

Pregunta 9. ¿Existe alguna indicación de ajuste a cinco dosis de palivizumab en pacientes cardiopatas en países sin estacionalidad?

Palivizumab es un anticuerpo IgG1 monoclonal humanizado, dirigido específicamente a la proteína de fusión del VSR, que es muy activo contra las cepas A y B del VSR. Se ha demostrado que este medicamento (15 mg/kg por vía intramuscular) es seguro, bien tolerado y eficaz para prevenir la enfermedad grave por VSR en pacientes pediátricos de alto riesgo⁸⁶. Se requiere una inyección mensual para proporcionar una protección adecuada contra la infección por el VSR²¹.

La Academia Estadounidense de Pediatría (AAP)⁷⁷ ha recomendado una inyección mensual de palivizumab para todos los lactantes con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, para un número máximo de cinco dosis durante la temporada en la que prevalece el VSR, independientemente del mes en que se administre la primera dosis, para todas las ubicaciones geográficas.

Debido a la agrupación estacional, la Academia Estadounidense de Pediatría⁷⁷ no recomienda la administración de más de cinco dosis de aplicación mensual dentro de los Estados Unidos, debido a que cinco dosis mensuales de palivizumab a 15 mg/kg por dosis, proporcionarán más de seis meses (> 24 semanas) de concentraciones séricas de palivizumab por encima del nivel deseado para la mayoría de niños. Para los bebés calificados que requieren cinco dosis, una dosis que comienza en noviembre y continúa por un total de cinco dosis mensuales, proporcionará protección para la mayoría de ellos hasta abril y se recomienda para la mayoría de las áreas de los Estados Unidos. Si la profilaxis se inicia en octubre, la quinta y última dosis debe administrarse en febrero, lo que proporcionará protección a la mayoría de los bebés hasta marzo. Si la profilaxis se inicia en diciembre, la quinta y última dosis debe administrarse en abril, lo que proporcionará protección a la mayoría de los bebés hasta mayo²².

En los países subtropicales y las regiones ecuatoriales, como Taiwán y el sudeste asiático, la agrupación estacional de la infección por el VSR no es evidente³⁸. Aunque se ha demostrado que la administración mensual de palivizumab para la profilaxis en lactantes de alto riesgo para prevenir la infección por VSR es eficaz, debe programarse de acuerdo con los patrones de circulación local del virus⁸⁷.

Claydon et al.⁸⁸, hacen un análisis de cohorte descriptivo basado en la población de los 406 cursos aprobados de palivizumab durante cuatro temporadas (2012/13 a 2015/16) en 325 niños con cardiopatía

congénita hemodinámicamente significativa inscritos en el Programa de inmunoprofilaxis de VSR de Columbia Británica, única jurisdicción que utiliza calendarios abreviados de cuatro dosis y fecha fija. Los niños recibieron hasta cuatro dosis de 15 mg/kg por vía intramuscular; la segunda dosis se administró a los 21 días (máximo 28 días) después de la primera dosis, y las dosis posteriores se administraron con 28 días (máximo 35 días) de diferencia. Si un bebé se sometía a circulación extracorpórea durante la temporada, se administraba una dosis adicional (inmediatamente después del procedimiento). De los 391 cursos de palivizumab administrados, 351 (89.8%) incluyeron hasta cuatro dosis, y 38 (9.7%) incluyeron una quinta dosis adicional, la cual fue recibida inmediatamente después de la cirugía de baipás cardíaco en 33 casos (8.4%) y a criterio del médico en 5 casos (1.3%). Dos cursos (0.5%) incluyeron seis dosis, a criterio del médico. Otros 30 cursos (7.7%) no se cumplieron, 7 por incumplimiento durante la temporada, 3 por ingreso hospitalario, 4 por fallecimiento del paciente, 2 por criterio del médico tratante y 14 por causas no especificadas. Veinticuatro (96%) de los 25 ingresos ocurrieron dentro del período de dosificación de cuatro dosis de palivizumab, y el ingreso restante ocurrió 52 días después de la cuarta dosis. Sesenta y cuatro (72%) de 89 ingresos fueron VSR negativos. En 17 admisiones, el paciente tuvo un resultado positivo en la prueba de VSR, con una tasa de admisiones confirmadas por VSR de 4.2 por 100 aprobaciones de temporada (IC 95%: 2.5-6.6%). Este resultado concuerda con el hecho de que la mayoría de las infecciones por VSR en América del Norte y Europa ocurren en diciembre y enero, meses durante los cuales se espera que la cobertura con palivizumab no sea diferente entre esquemas de cuatro y cinco dosis. En lactantes con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, un programa de palivizumab de fecha fija de cuatro dosis durante una temporada de seis meses brindó una protección estacional comparable a la de un ensayo clínico con un programa estándar de cinco dosis⁸⁸.

Kamori et al.⁸³, en un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron 498 pacientes (n = 277 para cardiopatía congénita), evaluaron la relación entre el momento de la administración de la primera dosis de palivizumab y su efecto sobre la hospitalización relacionada con VSR en el mundo real. Se revisaron las historias clínicas de 2015 a 2019. El 21% (105) completaron la primera dosis en julio, cuando suele comenzar la temporada de VSR en Japón. De acuerdo con las indicaciones para la administración de palivizumab según el sistema de seguro médico japonés, se incluyeron niños (≤ 2 años) con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa y pacientes que

tenían indicación de palivizumab a partir del 1.º de julio de cada año. La profilaxis con palivizumab se detuvo a mediados de marzo de cada año, época en la cual, según los investigadores, la epidemia había terminado. El número de pacientes por número total de dosis fue de 2 para 4 veces, 17 para 5 veces, 47 para 6 veces, 163 para 7 veces, 265 para 8 veces y 4 para 9 veces. Veintitrés (4.6%, 23/498) pacientes fueron hospitalizados con infección por VSR durante el período de seguimiento, 18 de estos con cardiopatía congénita. El estudio encontró que los pacientes fueron hospitalizados por infección por VSR antes de la administración o después de solo una dosis de palivizumab en las primeras etapas de la temporada de VSR y que la cianosis originada por la cardiopatía congénita fue un factor de riesgo notable (3.25; IC 95%: 1.33-7.94; $p < 0.01$) para la hospitalización relacionada con el VSR en pacientes que tenían indicación de profilaxis con palivizumab. Los retrasos en la administración de dicho medicamento al comienzo de la temporada aumentan la tasa de hospitalización relacionada con la infección por VSR⁸³.

El hallazgo de la baja tasa de hospitalización relacionada con el VSR, después de que la tasa de administración alcanzó el 100%, sugiere que la administración temprana de la primera dosis es esencial. Sin embargo, identificar el inicio de la temporada de VSR es un desafío. Se requiere superar la dificultad para acceder a los servicios médicos y la escasez de recursos humanos y no humanos en los hospitales para administrar palivizumab lo antes posible. Además, determinar el inicio de la temporada es complejo ya que varía de un año a otro, lo que dificulta iniciar la administración en el momento correcto. Un enfoque realista es que los niños que tienen factores de riesgo deben comenzar la administración de palivizumab lo antes posible ante alguna señal de que ha comenzado la temporada de VSR para evitar la hospitalización relacionada con el virus⁸³.

Recomendación 9

Se sugiere administrar en todos los menores de 24 meses con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, un número máximo de cinco dosis de palivizumab a 15 mg/kg a partir de la confirmación diagnóstica, con un intervalo de 28 días.

Nivel de evidencia B

Fuerza de la recomendación Débil a favor

Pregunta 10. ¿Qué es lo recomendable en pacientes cardíacas cuando están hospitalizados y están recibiendo profilaxis para virus sincitial respiratorio con palivizumab?

La Academia Estadounidense de Pediatría⁷⁷ recomienda que los infantes que han comenzado la profilaxis con palivizumab a principios de la temporada y son hospitalizados en la fecha en que se debe aplicar la siguiente dosis mensual, deben recibir esa dosis según lo programado mientras permanecen en el hospital (nivel de evidencia IA).

El consenso de la Sociedad Japonesa de Cardiología Pediátrica y Cirugía Cardíaca⁸¹ recomienda que cuando se administre palivizumab a lactantes o niños pequeños dados de alta de la unidad de cuidados intensivos neonatales/unidad de cuidados intensivos, la dosis se administre al menos tres días antes del alta, teniendo en cuenta el tiempo necesario para aumentar la concentración sérica del medicamento. El período de mantenimiento de una concentración efectiva de palivizumab es más corto después de la primera administración que después de la segunda dosis; por tanto, se recomienda un intervalo más corto desde la primera administración, para la administración posterior al alta⁸¹.

Recomendación 10

Se sugiere que los infantes que han comenzado la profilaxis con palivizumab y son hospitalizados por causa diferente a VSR, no deben interrumpir su esquema de inmunoprofilaxis con palivizumab de acuerdo con la programación previa a la hospitalización.

Nivel de evidencia D

Fuerza de la recomendación Débil a favor

Pregunta 11. ¿Qué es lo recomendable en pacientes cardiopatas cuando están hospitalizados y aún no han recibido profilaxis para virus sincitial respiratorio con palivizumab?

El Comité Consultivo Nacional de Vacunación canadiense (National Advisory Committee on Immunization, NACI, su sigla en inglés) indica que no se debe administrar palivizumab para prevenir la infección por VSR nosocomial en niños elegibles que permanecen hospitalizados. Puede considerarse cuando todas las demás medidas han fallado en controlar un brote de VSR en una unidad de cuidados intensivos neonatales⁶⁹.

La guía para la profilaxis con palivizumab en lactantes y niños pequeños con mayor riesgo de infección por VSR en Arabia Saudita⁸⁹ no recomienda la profilaxis con palivizumab para la prevención de la enfermedad por VRS asociada a la atención sanitaria.

Recomendación 11

El panel de expertos sugiere que el paciente cardiopata hospitalizado que cumpla los criterios de inclusión debe iniciar su esquema de inmunoprofilaxis

con palivizumab durante la estancia hospitalaria o asegurar que sea administrado inmediatamente después del alta.

El panel de expertos generó la recomendación en búsqueda de favorecer la adherencia y protección del paciente hospitalizado considerando que debe iniciarse la inmunoprofilaxis con palivizumab siete días previos al alta hospitalaria, según los criterios definidos de elegibilidad del paciente en riesgo de VSR.

Nivel de evidencia D

Fuerza de la recomendación Débil a favor

Pregunta 12. ¿Cómo y cuándo continuar profilaxis con palivizumab en el paciente cardiopata que está infectado con virus sincitial respiratorio?

La guía de práctica clínica, «Diagnóstico y manejo de la bronquiolitis», publicada por la Academia Estadounidense de Pediatría en 2014, no recomienda la continuación de la profilaxis mensual para un bebé o niño pequeño que experimente una hospitalización por VSR⁹⁰.

El VSR se clasifica en los subgrupos A y B, según las diferencias antigénicas en la glicoproteína G de superficie. Los subgrupos se clasifican aún más en genotipos según el análisis genético. La capacidad del VSR para causar reinfecciones a lo largo de la vida probablemente se deba tanto a la variabilidad de la cepa como a una respuesta inmunitaria que no protege completamente contra la infección posterior. Se producen reinfecciones con cepas tanto heterólogas como homólogas. Más de una cepa de VSR puede circular simultáneamente en una comunidad. Sin embargo, las hospitalizaciones repetidas por VSR durante una temporada son raras²². Debido a la rareza de infecciones repetidas en la misma temporada, la AAP recomienda la interrupción de la profilaxis con palivizumab entre los niños que experimentan una hospitalización por VSR. Así lo confirma el Comité Consultivo Nacional de Vacunación canadiense⁶⁹ cuando indica que palivizumab debe suspenderse durante la temporada si un niño es hospitalizado por infección por VSR.

Por su parte, el Comité de Inmunización y Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Canadiense de Pediatría⁹¹ no recomienda la continuación del palivizumab mensual para niños hospitalizados con infección por VSR. Las infecciones repetidas por VSR en una temporada no son comunes. Aunque se recomienda en la monografía del producto, el número necesario a tratar es, sin duda, muy alto si se continúa con palivizumab después de una infección por VSR⁹².

La declaración de práctica clínica desarrollada por el Ministerio de Salud con el respaldo del Grupo

Asesor Técnico Nacional de Inmunización (NITAG) en Arabia Saudita⁸⁹ recomienda que la profilaxis mensual debe suspenderse en cualquier niño que experimente una hospitalización por VSR.

La SJCPCC⁸¹ recomienda que cuando los pacientes tienen infección por VSR mientras reciben inyecciones de palivizumab, se deben hacer administraciones continuas durante la temporada de VSR para prevenir la infecciones de las vías respiratorias bajas grave debido a la reinfección.

La Asociación Saudí de Neumología Pediátrica⁹³ recomienda que, si un bebé que está recibiendo profilaxis para VSR experimenta un avance del virus, la profilaxis mensual debe continuar según lo planeado hasta que se hayan administrado un máximo de cinco dosis (Recomendación 3B).

Recomendación 12

Se sugiere suspender la inmunoprofilaxis con palivizumab en menores de 24 meses con cardiopatía congénita hospitalizados por infección con VSR.

Nivel de evidencia D

Fuerza de la recomendación Débil a favor

Enfoque buenas prácticas clínicas

Pregunta 13. ¿Son recomendables los programas de profilaxis con palivizumab?

De Souza et al.⁵, en un estudio de cohorte prospectivo y observacional, que incluyó 104 niños de 2 años o menores, con cardiopatía congénita con importancia hemodinámica confirmada y fueron sometidos a inmunoprofilaxis con palivizumab entre el 1.º de enero y el 31 de junio de 2016 en un hospital de referencia especializado en cardiología en Belém, Pará, Brasil, evaluaron la eficacia del programa palivizumab y sus dosis mensuales recomendadas en estos menores. Los resultados mostraron que no hubo ni un solo caso de prueba positiva para VSR humano (VSRH) después de la inmunización con palivizumab, lo que sugiere una eficacia total de la inmunoprofilaxis con dicho medicamento. Sin embargo, no se puede afirmar su efectividad ya que no fue incluido un grupo control de pacientes similares que no tomaron la inmunización pasiva con palivizumab⁵.

Batista et al.⁹⁴, en el estudio de cohorte retrospectivo con una muestra de 129 niños reclutados en el Hospital Materno-infantil Presidente Vargas (HMIPV) y en el Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), ambos ubicados en la ciudad de Porto Alegre, en el Sur de Brasil, evaluaron a efectividad de un programa público de profilaxis con palivizumab sobre la incidencia de hospitalizaciones por infecciones del tracto respiratorio inferior y VSR en niños con alto riesgo de infecciones graves por VSR. La muestra incluía menores de dos años

con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas. Los casos (grupo palivizumab) fueron elegidos entre mayo de 2014 y agosto de 2016, un período posterior a la incorporación de palivizumab al *Brazilian Public Health System* (SUS), y los controles fueron elegidos de mayo de 2009 a agosto de 2016. El 53.5% (n = 69) recibió palivizumab y se observó adherencia a tres o más dosis en el 78%. Por otro lado, 60 (46.5%) niños no recibieron palivizumab. El uso de palivizumab se mantuvo asociado de forma independiente con la hospitalización por cualquier causa y la hospitalización por infecciones del tracto respiratorio inferior, y fue un factor protector, con reducciones del riesgo relativo del 66 y el 52%, respectivamente. Los resultados sugieren que la adopción del programa profiláctico logró la efectividad esperada para los pacientes estudiados, lo que corrobora los hallazgos de ensayos clínicos internacionales publicados anteriormente.

Chen et al.⁹⁵, en un estudio retrospectivo realizado en 222 pacientes con HS-CHD en Hong Kong, evaluaron la proporción de lactantes que podrían haberse beneficiado de un programa de profilaxis con palivizumab, indicando que al tener en cuenta la eficacia de palivizumab, el NNT para prevenir un HRSV con un régimen de cinco dosis sería 55.6 (IC 95%: 66.6-74.6), en tanto que para un régimen de seis dosis sería 38.5 (IC 95%: 33.3-43.4). Se demostró que la carga de VSRH en pacientes con HS-CHD en Hong Kong, una región subtropical, es al menos similarmente alta, si no más, en comparación con países de clima templado.

Fitzpatrick et al.⁹⁶, en la serie temporal controlada e interrumpida en la que se evaluaron la efectividad de dos programas de palivizumab dirigidos a lactantes de alto riesgo, que ocurren antes del segundo cumpleaños de un niño utilizando las bases de datos demográficas y administrativas de salud integrales disponibles para todos los niños nacidos en Ontario, Canadá durante 1993-2016, indicaron que las tasas de enfermedades graves relacionadas con el VSR disminuyeron sustancialmente entre los bebés de alto riesgo desde que se introdujo palivizumab en Ontario en 1998. Inmediatamente después de la introducción de palivizumab en 1998 el «cambio de nivel» entre los niños elegibles para palivizumab fue de -18.3% (-46.6 a 9.9), mientras que el «cambio de nivel» entre los niños no elegibles para palivizumab fue del -7.9% (-14.7 a 1.2), lo que resultó en un relativo «cambio de nivel» de -10.4 (-39.4 a 18.6) entre los lactantes elegibles para palivizumab, en comparación con los lactantes no elegibles para dicho fármaco. En relación con los cambios en los lactantes no elegibles, la mejoría en las tasas de VSR observadas después de la primera introducción de palivizumab entre los lactantes elegibles para palivizumab, no fue estadísticamente significativa.

Entre los lactantes menores de 6 meses, elegibles para palivizumab, el descenso absoluto de las tasas fue del 65.4% (51.4 a 75.4%) durante el periodo de estudio; en cambio, se observaron descensos del 31.1% (26 a 36%) entre los lactantes menores de 6 meses no elegibles. Las admisiones relacionadas con el VRS disminuyeron entre los lactantes elegibles para palivizumab clínicamente significativo, pero no fueron estadísticamente significativas en comparación con los lactantes no elegibles para palivizumab, lo que sugiere una efectividad reducida en comparación con la eficacia clínica⁹⁶.

Las disminuciones en el VSR grave entre los niños no elegibles para palivizumab podrían reflejar cambios en la dinámica del VSR, la prevalencia de cofactores que influyen en la gravedad de la infección (por ejemplo, el tabaquismo de los padres) u otros factores. Este gran estudio basado en la población, que abarcó varias décadas, encontró que las enfermedades graves relacionadas con el VSR disminuyeron sustancialmente entre los bebés de alto riesgo en Ontario, Canadá⁹⁶.

Si bien existe una gran evidencia para apoyar la eficacia clínica de palivizumab, este trabajo proporciona información muy necesaria sobre la efectividad en el mundo real de los programas de palivizumab, que parecen haber reducido la efectividad en comparación con las estimaciones de ensayos clínicos. Se necesita investigación adicional para determinar si, y en qué medida, la efectividad de los programas de palivizumab podría mejorarse asegurando que los niveles terapéuticos se mantengan durante toda la temporada de VSR (es decir, adhiriéndose al programa de dosificación mensual) y existen los esfuerzos para promover la disponibilidad y la aceptación de palivizumab entre los niños elegibles, particularmente cuando se financian con fondos públicos⁹⁶.

Teniendo en cuenta la multitud de pasos necesarios para recibir una serie completa de palivizumab (por ejemplo, conocimiento de los padres, elegibilidad, administración, aprobación y cumplimiento), los estudios de eficacia son fundamentales para determinar el impacto en el mundo real. Incluso en lactantes de alto riesgo claramente elegibles, la eficacia real de estos programas de palivizumab no es comparable a las estimaciones de eficacia basadas en ensayos⁹⁶.

Incluir las dosis de inmunoprofilaxis del VSR en el programa regular de inmunización puede ayudar a mitigar la mortalidad relacionada con el VSR; sin embargo, se requiere un examen más detallado de los beneficios y la viabilidad de esta recomendación⁹³.

Recomendación 13

Se sugiere la implementación y el cumplimiento de la inmunoprofilaxis con palivizumab en pacientes

con cardiopatía congénita que cumplan los criterios de inclusión a través de programas formales y organizados que permitan dar la mayor cobertura y optimización del recurso.

Nivel de evidencia D

Fuerza de la recomendación Débil a favor

Usuarios

- Equipo de la salud que atiende directamente a los pacientes (médicos de atención primaria, médicos especialistas y demás personal de salud) implicado en el diagnóstico y manejo de los pacientes.
- Tomadores de decisiones administrativas: EAPB, IPS, entidades territoriales y Ministerio de Salud y Protección Social.
- Academia.
- Familiares y cuidadores de los pacientes.

Declaración de conflictos de interés

Todos los miembros del grupo desarrollador y participantes expertos de este consenso realizaron la declaración de conflicto de intereses al inicio del proceso, previo a las sesiones formales de consenso, y ninguno presenta conflicto relacionado con la realización de este documento.

Independencia editorial

El trabajo técnico para el desarrollo del presente documento ha sido realizado de manera independiente por el grupo desarrollador. Es de aclarar que ni la empresa de investigación que apoyó el desarrollo del documento ni la compañía farmacéutica que patrocinó la realización del proyecto, tienen derechos sobre el mismo.

El proyecto siguió los principios éticos para realizar investigación en Colombia establecidos en la Resolución 8430 de 1993.

Financiación

Existe una empresa patrocinadora la cual no tuvo injerencia sobre el contenido del documento, respetando los derechos de autor para la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

Anexos

Anexo 1. Términos de búsqueda.

Antiviral agents/*administration & dosage
Congenital heart disease
Heart defects, congenital
Heart defects, congenital/*complications
Heart defects, congenital/diagnosis
Heart defects, congenital/diagnostic imaging

Hospitalization	Patient compliance/*statistics & numerical data
Humans	Primary prevention/methods
Infant	Respiratory syncytial virus
Infant, newborn	Respiratory syncytial virus infections/*prevention & control
Palivizumab	Respiratory syncytial viruses
Palivizumab/*administration & dosage	Respiratory tract infections/*prevention & control/ virology
Palivizumab/*therapeutic use	

Anexo 2. Algoritmos de búsqueda

Fecha de búsqueda	Fuente información	Diseño estudio	Algoritmo de búsqueda	Resultados
7/10/2022	PubMed	Todos	((("palivizumab"[MeSH Terms] OR "palivizumab"[All Fields]) AND ("respiratory syncytial virus infections"[MeSH Terms] OR ("respiratory"[All Fields] AND "syncytial"[All Fields] AND "virus"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "respiratory syncytial virus infections"[All Fields]) AND ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields]) AND ("heart diseases"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "heart diseases"[All Fields] OR ("heart"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "heart disease"[All Fields])) AND (y_5[Filter]))	36
7/10/2022	PubMed	Todos	((("palivizumab administration"[All Fields] AND ("dosage"[All Fields] OR "dosages"[All Fields])) OR "palivizumab/therapeutic use"[MeSH Terms]) AND ("heart defects, congenital"[MeSH Terms] OR ("Heart"[All Fields] AND "Defects"[All Fields] AND "Congenital"[All Fields]) OR "congenital heart defects"[All Fields] OR ("Congenital"[All Fields] AND "Heart"[All Fields]) AND "disease"[All Fields]) OR "congenital heart disease"[All Fields])) OR "heart defects, congenital/complications"[MeSH Terms] OR ("respiratory syncytial viruses"[MeSH Terms] OR ("respiratory"[All Fields] AND "syncytial"[All Fields] AND "viruses"[All Fields]) OR "respiratory syncytial viruses"[All Fields])) AND ((y_5[Filter]) AND (clinicalstudy[Filter] OR clinicaltrial[Filter] OR comparativestudy[Filter] OR consensusdevelopmentconference[Filter] OR controlledclinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR multicenterstudy[Filter] OR observationalstudy[Filter] OR practiceguideline[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]))	920
7/10/2022	PubMed	Todos	((("palivizumab/therapeutic use"[MeSH Terms] AND "heart defects, congenital"[MeSH Terms] AND "respiratory syncytial viruses"[MeSH Terms]) OR "heart defects, congenital/complications"[MeSH Terms] OR "palivizumab"[MeSH Terms]) AND ((y_5[Filter]) AND (clinicalstudy[Filter] OR clinicaltrial[Filter] OR comparativestudy[Filter] OR consensusdevelopmentconference[Filter] OR controlledclinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR multicenterstudy[Filter] OR observationalstudy[Filter] OR practiceguideline[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]))	599
7/10/2022	PubMed	Todos	((("palivizumab/therapeutic use"[MeSH Terms] AND "heart defects, congenital"[MeSH Terms] AND "respiratory syncytial viruses"[MeSH Terms]) OR "heart defects, congenital/complications"[MeSH Terms] OR "palivizumab"[MeSH Terms]) AND ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "infant newborn"[All Fields])) AND ((y_5[Filter]) AND (clinicalstudy[Filter] OR clinicaltrial[Filter] OR comparativestudy[Filter] OR consensusdevelopmentconference[Filter] OR controlledclinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR multicenterstudy[Filter] OR observationalstudy[Filter] OR practiceguideline[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]))	125

7/10/2022	PubMed	Todos	("palivizumab"[MeSH Terms] AND "heart defects, congenital"[MeSH Terms]) AND ("respiratory syncytial viruses"[MeSH Terms]) AND "infant"[MeSH Terms]	21
7/10/2022	PubMed	Todos	((("heart defects, congenital"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "defects"[All Fields] AND "congenital"[All Fields]) OR "congenital heart defects"[All Fields] OR ("congenital"[All Fields] AND "heart"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "congenital heart disease"[All Fields]) AND ("palivizumab"[MeSH Terms] OR "palivizumab"[All Fields]) AND ("respiratory syncytial viruses"[MeSH Terms] OR ("respiratory"[All Fields] AND "syncytial"[All Fields] AND "viruses"[All Fields]) OR "respiratory syncytial viruses"[All Fields] OR ("respiratory"[All Fields] AND "syncytial"[All Fields] AND "virus"[All Fields]) OR "respiratory syncytial virus"[All Fields]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields] OR "infants"[All Fields] OR "infant s"[All Fields])) AND ((y_5[Filter]) AND (clinicalstudy[Filter] OR clinicaltrial[Filter] OR comparativestudy[Filter] OR consensusdevelopmentconference[Filter] OR controlledclinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR multicenterstudy[Filter] OR observationalstudy[Filter] OR practiceguideline[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]))	17
7/10/2022	PubMed	Todos	((("palivizumab administration"[All Fields] AND ("dosage"[All Fields] OR "dosages"[All Fields])) OR "palivizumab/therapeutic use"[MeSH Terms]) AND "respiratory syncytial virus infections/prevention and control"[MeSH Terms] AND ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields]) AND ("heart defects, congenital"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "defects"[All Fields] AND "congenital"[All Fields]) OR "congenital heart defects"[All Fields] OR ("congenital"[All Fields] AND "heart"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "congenital heart disease"[All Fields]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields] OR "infants"[All Fields] OR "infant s"[All Fields])) AND ((y_5[Filter]) AND (clinicalstudy[Filter] OR clinicaltrial[Filter] OR comparativestudy[Filter] OR consensusdevelopmentconference[Filter] OR controlledclinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR multicenterstudy[Filter] OR observationalstudy[Filter] OR practiceguideline[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]))	15
7/10/2022	Pubmed	Todos	((("palivizumab"[MeSH Terms] AND "heart defects, congenital"[MeSH Terms]) AND ("respiratory syncytial viruses"[MeSH Terms]) AND "infant"[MeSH Terms]) AND (y_5[Filter])	2
7/10/2022	PubMed	Todos	("heart defects, congenital"[MeSH Terms] AND "palivizumab"[MeSH Terms]) AND (y_5[Filter])	9
7/10/2022	Embase	Todos	('palivizumab/exp OR palivizumab) AND ('respiratory syncytial virus infections'/exp OR 'respiratory syncytial virus infections' OR (('respiratory'/exp OR respiratory) AND syncytial AND ('virus'/exp OR virus) AND ('infections'/exp OR infections))) AND ('congenital heart disease'/exp OR 'congenital heart disease' OR (('congenital'/exp OR congenital) AND ('heart'/exp OR heart) AND ('disease'/exp OR disease))) AND ('infant'/exp OR infant) AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [systematic review]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2017-2022]/py	16
7/10/2022	Embase	Todos	palivizumab/de AND 'congenital heart disease'/de AND 'infant'/de AND 'respiratory syncytial virus infection'/de	87
7/10/2022	Embase	Todos	#3 AND (2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py) AND ('cohort analysis'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'practice guideline'/de OR 'systematic review'/de)	29
7/10/2022	Web Of Science	Todos	congenital heart disease AND palivizumab AND respiratory syncytial virus	211
7/10/2022	Web of Science	Todos	congenital heart disease AND palivizumab AND respiratory syncytial virus -keyword plus	2
7/10/2022	Web of Science	Todos	palivizumab AND heart defects congenital AND infant	2

7/10/2022	ClinicalKey	GPC	congenital heart disease complications	9
8/10/2022	Ebscohost	Todos	Congenital heart disease AND infant AND palivizumab/limite 2018-2023/ revistas	5
8/10/2022	PubMed	Todos	Palivizumab AND prophylaxis AND respiratory syncytial virus infection AND younger AND congenital heart disease	5
8/10/2022	ScienceDirect	Todos	Palivizumab AND prophylaxis AND respiratory syncytial virus infection AND younger AND congenital heart disease	48
8/10/2022	Cochrane	RSL	Congenital heart disease AND infant AND palivizumab	1
8/10/2022	Cochrane	RSL	Palivizumab in Title Abstract Keyword - with Cochrane Library publica- tion date Between Jan 2017 and Oct 2022, in Cochrane Reviews, Trials (Word variations have been searched)	2
8/10/2022	Cochrane	RSL	MeSH descriptor: [Palivizumab] explode all trees and with qualifier(s): [administration & dosage - AD]	2
8/10/2022	PubMed	Todos	(("palivizumab/administration and dosage"[MeSH Terms] OR "palivizu- mab/therapeutic use"[MeSH Terms]) AND "respiratory syncytial virus infections/prevention and control"[MeSH Terms] AND "heart defects, con- genital"[MeSH Terms]) AND (y_5[Filter])	9
8/10/2022	PubMed	Todos	(("palivizumab/administration and dosage"[MeSH Terms] OR "palivizu- mab/therapeutic use"[MeSH Terms]) AND "heart defects, congenital/ complications"[MeSH Terms]) AND (y_5[Filter])	5
8/10/2022	ScienceDirect	Todos	palivizumab/administration and dosage OR palivizumab/therapeutic use AND respiratory syncytial virus infections/prevention and control AND heart defects, congenital AND (y_5[Filter])	124
1/12/2022	Google Scholar	Todos	Infants with hemodynamically significant congenital heart disease AND risk of respiratory syncytial virus hospitalization	65
10/12/2022	PubMed	Todos	((("test s"[All Fields] OR "tested"[All Fields] OR "testing"[All Fields] OR "testings"[All Fields] OR "tests"[All Fields]) AND ("detect"[All Fields] OR "detectabilities"[All Fields] OR "detectability"[All Fields] OR "detecta- ble"[All Fields] OR "detectables"[All Fields] OR "detectably"[All Fields] OR "detected"[All Fields] OR "detectible"[All Fields] OR "detecting"[All Fields] OR "detection"[All Fields] OR "detections"[All Fields] OR "detects"[All Fields]) AND ("heart defects, congenital"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "defects"[All Fields] AND "congenital"[All Fields]) OR "conge- nital heart defects"[All Fields] OR ("congenital"[All Fields] AND "heart"[All Fields] AND "defects"[All Fields]))) AND (y_5[Filter])	533
10/12/2022	PubMed	Todos	((("test s"[All Fields] OR "tested"[All Fields] OR "testing"[All Fields] OR "testings"[All Fields] OR "tests"[All Fields]) AND ("detect"[All Fields] OR "detectabilities"[All Fields] OR "detectability"[All Fields] OR "detecta- ble"[All Fields] OR "detectables"[All Fields] OR "detectably"[All Fields] OR "detected"[All Fields] OR "detectible"[All Fields] OR "detecting"[All Fields] OR "detection"[All Fields] OR "detections"[All Fields] OR "detects"[All Fields]) AND ("heart defects, congenital"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "defects"[All Fields] AND "congenital"[All Fields]) OR "conge- nital heart defects"[All Fields] OR ("congenital"[All Fields] AND "heart"[All Fields] AND "defects"[All Fields]))) AND (2020:2023[pdat])	309
10/12/2022	PubMed	RSL	("heart defects, congenital/diagnosis"[MeSH Terms] AND ("infant, new- born"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "newborn"[All Fields] OR "newborns" [All Fields] OR "newborn s"[All Fields])) AND (y_5[Filter]) AND (sys- tematicreview[Filter])	21
10/12/2022	PubMed	RSL	((("test s"[All Fields] OR "tested"[All Fields] OR "testing"[All Fields] OR "testings"[All Fields] OR "tests"[All Fields]) AND ("detect"[All Fields] OR "detectabilities"[All Fields] OR "detectability"[All Fields] OR "detecta- ble"[All Fields] OR "detectables"[All Fields] OR "detectably"[All Fields] OR "detected"[All Fields] OR "detectible"[All Fields] OR "detecting"[All Fields] OR "detection"[All Fields] OR "detections"[All Fields] OR "detects"[All Fields]) AND ("heart defects, congenital"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "defects"[All Fields] AND "congenital"[All Fields]) OR "conge- nital heart defects"[All Fields] OR ("congenital"[All Fields] AND "heart"[All Fields] AND "defects"[All Fields]))) AND (systematicreview[Filter])	27

10/12/2022	PubMed	Todos	((("detect"[All Fields] OR "detectabilities"[All Fields] OR "detectability"[All Fields] OR "detectable"[All Fields] OR "detectables"[All Fields] OR "detectably"[All Fields] OR "detected"[All Fields] OR "detectible"[All Fields] OR "detecting"[All Fields] OR "detection"[All Fields] OR "detections"[All Fields] OR "detects"[All Fields]) AND ("heart defects, congenital"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "defects"[All Fields] AND "congenital"[All Fields]) OR "congenital heart defects"[All Fields] OR ("congenital"[All Fields] AND "heart"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "congenital heart disease"[All Fields]) AND (("cardiologi"[All Fields] OR "cardiologie"[All Fields] OR "cardiology"[MeSH Terms] OR "cardiology"[All Fields] OR "cardiology s"[All Fields]) AND ("diagnosis"[MeSH Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields] OR "screen"[All Fields] OR "screenings"[All Fields] OR "screened"[All Fields] OR "screens"[All Fields]))) AND (2020:2023[pdat]))	496
3/01/2022	PubMed	Todos	((("palivizumab"[MeSH Terms] OR "palivizumab"[All Fields]) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prophylaxis"[All Fields] OR "prophylaxies"[All Fields] OR "prophylaxy"[All Fields]) AND ("cardiomyopathie"[All Fields] OR "cardiomyopathies"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathies"[All Fields] OR "cardiomyopathy"[All Fields])) AND ((humans[Filter]) AND (2018/1/1:2023/1/5[pdat]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter]))	0
3/01/2022	PubMed	Todos	((("palivizumab"[MeSH Terms] OR ("palivizumab"[MeSH Terms] OR "palivizumab"[All Fields]) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prophylaxis"[All Fields] OR "prophylaxies"[All Fields] OR "prophylaxy"[All Fields])) AND "heart defects, congenital"[MeSH Terms]	65
3/01/2022	PubMed	Todos	((("palivizumab"[MeSH Terms] OR "palivizumab"[All Fields]) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prophylaxis"[All Fields] OR "prophylaxies"[All Fields] OR "prophylaxy"[All Fields])) AND ((humans[Filter]) AND (2018/1/1:2023/1/5[pdat]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter]))	174
3/01/2022	PubMed	Todos	((("palivizumab"[MeSH Terms] OR "palivizumab"[All Fields]) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prophylaxis"[All Fields] OR "prophylaxies"[All Fields] OR "prophylaxy"[All Fields]) AND ("heart defects, congenital"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "defects"[All Fields] AND "congenital"[All Fields]) OR "congenital heart defects"[All Fields] OR ("heart"[All Fields] AND "defects"[All Fields] AND "congenital"[All Fields]) OR "heart defects congenital"[All Fields])) AND (english[Filter] OR spanish[Filter])	57
4/01/2022	ScienceDirect	Todos	congenital heart disease AND palivizumab prophylaxis AND respiratory syncytial virus AND infants. Year: 2018-2023, Article type: Review articles, Research articles	48
4/01/2022	Epistemikos	Todos	palivizumab AND congenital heart disease) (title:(palivizumab AND heart defects, congenital OR palivizumab prophylaxis) OR abstract:(palivizumab AND heart defects, congenital OR palivizumab prophylaxis))	9
6/01/2022	PubMed	Todos	((("respiratory syncytial viruses"[MeSH Terms] OR ("respiratory"[All Fields] AND "syncytial"[All Fields] AND "viruses"[All Fields]) OR "respiratory syncytial viruses"[All Fields] OR ("respiratory"[All Fields] AND "syncytial"[All Fields] AND "virus"[All Fields]) OR "respiratory syncytial virus"[All Fields]) AND ((("palivizumab"[MeSH Terms] OR "palivizumab"[All Fields]) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prophylaxis"[All Fields] OR "prophylaxies"[All Fields] OR "prophylaxy"[All Fields])) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields] OR "infants"[All Fields] OR "infant s"[All Fields])) AND ((y_5[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR comparativestudy[Filter] OR consensusdevelopmentconference[Filter] OR controlledclinicaltrial[Filter] OR guideline[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR multicenterstudy[Filter] OR observationalstudy[Filter] OR practiceguideline[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]))	78

6/01/2022	PubMed	Todos	((("palivizumab"[MeSH Terms] OR "palivizumab"[All Fields]) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prophylaxis"[All Fields] OR "prophylaxies"[All Fields] OR "prophylaxy"[All Fields])) AND ((y_5[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR comparativestudy[Filter] OR consensusdevelopmentconference[Filter] OR controlledclinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR multicenterstudy[Filter] OR observationalstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]))	51
6/01/2022	PubMed	Todos	("transplantability"[All Fields] OR "transplantable"[All Fields] OR "transplantated"[All Fields] OR "transplantating"[All Fields] OR "transplantation"[MeSH Terms] OR "transplantation"[All Fields] OR "transplantations"[All Fields] OR "transplanted"[All Fields] OR "transplanting"[All Fields] OR "transplantation"[MeSH Subheading] OR "transplantation s"[All Fields] OR "transplanter"[All Fields] OR "transplanters"[All Fields] OR "transplantation"[All Fields] OR "transplants"[MeSH Terms] OR "transplants"[All Fields] OR "transplant"[All Fields]) AND ("palivizumab"[MeSH Terms] OR "palivizumab"[All Fields]) AND ("heart defects, congenital"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "defects"[All Fields] AND "congenital"[All Fields]) OR "congenital heart defects"[All Fields] OR ("congenital"[All Fields] AND "heart"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "congenital heart disease"[All Fields])	6
6/01/2022	PubMed	Todos	("transplantability"[All Fields] OR "transplantable"[All Fields] OR "transplantated"[All Fields] OR "transplantating"[All Fields] OR "transplantation"[MeSH Terms] OR "transplantation"[All Fields] OR "transplantations"[All Fields] OR "transplanted"[All Fields] OR "transplanting"[All Fields] OR "transplantation"[MeSH Subheading] OR "transplantation s"[All Fields] OR "transplanter"[All Fields] OR "transplanters"[All Fields] OR "transplantation"[All Fields] OR "transplants"[MeSH Terms] OR "transplants"[All Fields] OR "transplant"[All Fields]) AND ("heart"[MeSH Terms] OR "heart"[All Fields] OR "hearts"[All Fields] OR "heart s"[All Fields]) AND ("palivizumab"[MeSH Terms] OR "palivizumab"[All Fields]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields] OR "infants"[All Fields] OR "infant s"[All Fields])	9
21/01/2022	PubMed	Todos	('respiratory syncytial virus prophylaxis' OR (('respiratory'/exp OR respiratory) AND syncytial AND ('virus'/exp OR virus) AND ('prophylaxis'/exp OR prophylaxis))) AND congenital heart disease	219
21/01/2022	PubMed	Todos	((("significance"[All Fields] OR "significances"[All Fields] OR "significant"[All Fields] OR "significants"[All Fields]) AND ("heart defects, congenital"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "defects"[All Fields] AND "congenital"[All Fields]) OR "congenital heart defects"[All Fields] OR ("congenital"[All Fields] AND "heart"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "congenital heart disease"[All Fields]) AND ("palivizumab"[MeSH Terms] OR "palivizumab"[All Fields])) AND (y_5[Filter])	28
21/01/2022	PubMed	Todos	((("palivizumab"[MeSH Terms] OR "palivizumab"[All Fields]) AND ("heart defects, congenital"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "defects"[All Fields] AND "congenital"[All Fields]) OR "congenital heart defects"[All Fields] OR ("congenital"[All Fields] AND "heart"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "congenital heart disease"[All Fields])) AND (y_5[Filter])	51
21/02/2022	Ebscohost	Todos	((('palivizumab'/exp OR palivizumab) AND ('prophylaxis'/exp OR prophylaxis) AND reduces AND ('hospitalization'/exp OR hospitalization) AND due AND to AND ('respiratory'/exp OR respiratory) AND syncytial AND ('virus'/exp OR virus) AND in AND young AND ('children'/exp OR children) AND with AND hemodynamically AND significant AND ('congenital'/exp OR congenital) AND ('heart'/exp OR heart) AND ('disease'/exp OR disease))	152

Anexo 3. Resultados votación juicio de expertos

Juicio		Escala	Recomendación 1	Recomendación 2	Recomendación 3
Dominio 1	¿Los efectos deseables de las recomendaciones superan los efectos indeseables?	No			
		Probablemente no			
		Incierto			
		Probablemente si		6.7	
		Si	100	93.3	100
		Varía			
	Conclusión	Fuerte	Fuerte	Fuerte	
Dominio 2	¿Los recursos requeridos para implementar las recomendaciones, podrían ser menores a los recursos utilizados para la atención de los efectos en salud por su no implementación en la prestación de servicios de salud?	No			
		Probablemente no			
		Incierto			
		Probablemente si		6.7	6.7
		Si	100	93.3	93.3
		Varía			
	Conclusión	Fuerte	Fuerte	Fuerte	
Dominio 3	¿Las recomendaciones son aceptables para su inclusión en la práctica clínica por todas las partes interesadas (pacientes, profesionales de salud y tomadores de decisiones)?	No			
		Probablemente no			
		Incierto			
		Probablemente si		6.7	6.7
		Si	100	93.3	93.3
		Varía			
	Conclusión	Fuerte	Fuerte	Fuerte	
Dominio 4	¿La implementación de las recomendaciones puede aplicarse en todas las poblaciones de riesgo con pocas restricciones en el sistema de salud?	No			
		Probablemente no		6.7	
		Incierto			
		Probablemente si	53.3	46.7	40.0
		Si	46.7	40.0	53.3
		Varía		6.7	6.7
	Conclusión	Débil	Débil	Débil	
Promedio de votación y conclusión resultado		Puntaje total Si	346.70	319.90	339.90
		No	0	0	0
		Probablemente no	0	1.68	0
		Incierto	0	0	0
		Probablemente si	13.33	16.70	13.35
		Si	86.68	79.95	84.98
		Varía	0	1.68	1.68
	Conclusión	Débil	Débil	Débil	
Juicio		Escala	Recomendación 4	Recomendación 5	Recomendación 6
Dominio 1	¿Los efectos deseables de las recomendaciones superan los efectos indeseables?	No			
		Probablemente no			
		Incierto			
		Probablemente si		6.7	6.7
		Si	100	93.3	93.3
		Varía			
	Conclusión	Fuerte	Fuerte	Fuerte	

Dominio 2	¿Los recursos requeridos para implementar las recomendaciones, podrían ser menores a los recursos utilizados para la atención de los efectos en salud por su no implementación en la prestación de servicios de salud?	No			
		Probablemente no			
		Incierto			
		Probablemente si	6.7	6.7	6.7
		Si	93.3	93.3	93.3
		Varía			
		Conclusión	Fuerte	Fuerte	Fuerte
Dominio 3	¿Las recomendaciones son aceptables para su inclusión en la práctica clínica por todas las partes interesadas (pacientes, profesionales de salud y tomadores de decisiones)?	No			
		Probablemente no			
		Incierto			
		Probablemente si	6.7	13.3	13.3
		Si	93.3	86.7	86.7
		Varía			
		Conclusión	Fuerte	Débil	Débil
Dominio 4	¿La implementación de las recomendaciones puede aplicarse en todas las poblaciones de riesgo con pocas restricciones en el sistema de salud?	No			
		Probablemente no			
		Incierto			
		Probablemente si	33.3	21.4	33.3
		Si	66.7	71.4	66.7
		Varía		7.1	
		Conclusión	Débil	Débil	Débil
Promedio de votación y conclusión resultado	Puntaje total Si	353.30	344.70	340.00	
	No	0	0	0	
	Probablemente no	0	0	0	
	Incierto	0	0	0	
	Probablemente si	11.68	12.05	15.00	
	Si	88.33	86.18	85.00	
	Varía	0	1.78	0	
	Conclusión	Débil	Débil	Débil	
Juicio					
Juicio		Escala	Recomendación 7	Recomendación 8	Recomendación 9
Dominio 1	¿Los efectos deseables de las recomendaciones superan los efectos indeseables?	No			
		Probablemente no			
		Incierto			
		Probablemente si	6.7	6.7	6.7
		Si	93.3	93.3	93.3
		Varía			
		Conclusión	Fuerte	Fuerte	Fuerte
Dominio 2	¿Los recursos requeridos para implementar las recomendaciones, podrían ser menores a los recursos utilizados para la atención de los efectos en salud por su no implementación en la prestación de servicios de salud?	No			
		Probablemente no			
		Incierto			
		Probablemente si	20.0	13.3	6.7
		Si	80.0	86.7	93.3
		Varía			
		Conclusión	Débil	Débil	Fuerte

Dominio 3	¿Las recomendaciones son aceptables para su inclusión en la práctica clínica por todas las partes interesadas (pacientes, profesionales de salud y tomadores de decisiones)?	No			
		Probablemente no			
		Incierto			
		Probablemente si	13.3	26.7	6.7
		Si	86.7	73.3	93.3
		Varía			
Conclusión		Débil	Débil	Fuerte	
Dominio 4	¿La implementación de las recomendaciones puede aplicarse en todas las poblaciones de riesgo con pocas restricciones en el sistema de salud?	No			
		Probablemente no			
		Incierto		6.7	
		Probablemente si	33.3	20.0	33.3
		Si	60.0	66.7	60.0
		Varía	6.7	6.7	6.7
Conclusión		Débil	Débil	Débil	
Promedio de votación y conclusión resultado	Puntaje total Si	320.00	320.00	339.90	
	No	0	0	0	
	Probablemente no	0	0	0	
	Incierto	0	1.65	0	
	Probablemente si	18.33	16.68	13.35	
	Si	80.00	80.00	84.98	
	Varía	1.68	1.68	1.68	
Conclusión		Débil	Débil	Débil	

	Juicio	Escala	Recomendación 10	Recomendación 11	Recomendación 12	Recomendación 13
Dominio 1	¿Los efectos deseables de las recomendaciones superan los efectos indeseables?	No				
		Probablemente no				
		Incierto				
		Probablemente si			20.0	
		Si	100	100	80.0	100
		Varía				
Conclusión		Fuerte	Fuerte	Débil	Fuerte	
Dominio 2	¿Los recursos requeridos para implementar las recomendaciones, podrían ser menores a los recursos utilizados para la atención de los efectos en salud por su no implementación en la prestación de servicios de salud?	No				
		Probablemente no	6.7			
		Incierto				
		Probablemente si	13.3	6.7	20.0	6.7
		Si	80.00	93.3	80.0	93.3
		Varía				
Conclusión		Débil	Fuerte	Débil	Fuerte	
Dominio 3	¿Las recomendaciones son aceptables para su inclusión en la práctica clínica por todas las partes interesadas (pacientes, profesionales de salud y tomadores de decisiones)?	No				
		Probablemente no				
		Incierto				
		Probablemente si	20.0	13.3	20.0	6.7
		Si	80.0	86.7	80.0	93.3
		Varía				
Conclusión		Débil	Débil	Débil	Fuerte	

Dominio 4	¿La implementación de las recomendaciones puede aplicarse en todas las poblaciones de riesgo con pocas restricciones en el sistema de salud?	No				
		Probablemente no	6.7			
		Incierto				
		Probablemente si	13.3	26.7	26.7	26.7
		Si	73.3	66.7	73.3	66.7
		Varía	6.7	6.7		6.7
	Conclusión	Débil	Débil	Débil	Débil	
	Puntaje total Si	333.30	346.70	313.30	353.30	
	No	0	0	0	0	
	Probablemente no	3.35	0	0	0	
	Incierto	0	0	0	0	
	Probablemente si	11.65	11.66	21.66	10.00	
	Si	83.33	86.66	78.35	88.33	
	Varía	1.68	1.68	0	1.68	
	Conclusión	Débil	Débil	Débil	Débil	

Declaración de conflictos de interés

Este Consenso formal, basado en la evidencia y en la opinión de expertos en inmunoprofilaxis con palivizumab en pacientes con cardiopatías congénitas, recibió financiación por parte de AstraZeneca Colombia, la cual otorgó a la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular un monto económico para avances académicos en el área de cardiología pediátrica. AstraZeneca Colombia no ha participado en ninguna de las fases del diseño, toma de decisiones, elaboración del material, análisis de la bibliografía, selección de los miembros del panel, dinámica del mismo, ni elaboración del informe y del manuscrito.

El consenso tuvo la participación de un total de quince expertos en cardiología pediátrica de diferentes lugares de Colombia, cuyo propósito fue abrazar experiencias de toda la geografía colombiana. Es así como se consolidó un grupo de profesionales con la mayor experiencia en el uso de la molécula en mención y con las credenciales académicas y profesionales, en ciudades como Medellín, Bogotá, Popayán, Cali, Cartagena, Pasto, Barranquilla, Cúcuta, Floridablanca y Montería. Cabe resaltar, que los expertos participantes no recibieron ninguna compensación económica por el desarrollo de la actividad por parte de la industria ni ejercen como trabajadores de ésta.

Adicionalmente, durante la ejecución y el desarrollo del Consenso se contó con el apoyo metodológico de Odds Epidemiology, SAS, desde que inició el día 24 de septiembre de 2022 de manera presencial, cuando se realizó la reunión de apertura del consenso, la presentación y la definición de los roles de los

participantes y la definición de las preguntas objeto de investigación con sus alcances. Posteriormente, se efectuaron un total de siete paneles virtuales, con una participación cercana al 92% por parte de los expertos. Dichas reuniones tuvieron una duración promedio de dos horas, durante las cuales se hizo la exposición a cargo del grupo de metodólogos, sobre la síntesis de evidencia realizada, para luego hacer la discusión formal de expertos en paneles con el fin de generar recomendaciones basadas en la evidencia y evaluadas por juicio de expertos.

Los participantes firmaron documentos de confidencialidad de información, protección de datos y conflictos de interés durante el mes de octubre de 2022. Esta labor fue llevada a cabo por todos los participantes y por el grupo de metodólogos. Este proceso lo realizó de manera digital cada uno de los participantes.

Finalmente, es importante manifestar que el patrocinador del proyecto efectúa en su totalidad el pago de su aporte a la Sociedad Colombiana de Cardiología, donde los recursos únicamente fueron destinados al grupo Odds Epidemiology, quienes realizaron todas las labores de acompañamiento, desarrollo y ejecución de las actividades dispuestas en la metodología. Los participantes expertos no recibieron compensación económica durante el ejercicio del proyecto.

Referencias

1. Lozano-Espinosa DA, Huertas-Quiñones VM, Rodríguez-Martínez CE. Impact of pulmonary hypertension and congenital heart disease with hemodynamic repercussion on the severity of acute respiratory infections in children under 5 years of age at a pediatric referral center in Colombia, South America. *Cardiology in the Young*. 2020;30(12):1866-73. doi:10.1017/S1047951120002991.

2. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* (London, England). 2010;375(9725):1545-55. doi:10.1016/S0140-6736(10)60206-1.
3. Nduaguba SO, Tran PT, Choi Y, Winterstein AG. Respiratory syncytial virus reinfections among infants and young children in the United States, 2011–2019. *PLoS ONE*. 2023;17(2):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0281555.
4. Ratti C, Greca AD, Bertonecchi D, Rubini M, Tchana B. Prophylaxis protects infants with congenital heart disease from severe forms of RSV infection: an Italian observational retrospective study: Palivizumab prophylaxis in children with congenital heart disease. *Italian Journal of Pediatrics*. 2023;49(1):4. doi:10.1186/s13052-022-01399-z.
5. de Souza RP, Ribeiro ALR, de Menezes SAF, Machado LFA. Incidence of respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease undergoing immunoprophylaxis with palivizumab in Pará state, north region of Brazil. *BMC Pediatrics*. 2019;19(1):299. doi:10.1186/s12887-019-1681-6.
6. Maja D, Ina MB. Respiratory syncytial virus infections among children with congenital heart disease. *The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in the Young*; 2019.
7. Checchia PA, Paes B, Bont L, Manzoni P, Simoes EA, Fauroux B, et al. Defining the risk and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among infants with congenital heart disease. *Infect Dis Ther*. 2017;6(1):37-56. doi:10.1007/s40121-016-0142-x.
8. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2241-7. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.025.
9. Sandoval N. Congenital Heart Disease in Colombia and Worldwide. *Rev Colomb Cardiol*. 2015;22(1):e1-e2. doi:10.1016/j.rccar.2015.03.005.
10. Zhang Y, Zhang W, Xu H, Liu K. Epidemiological aspects, prenatal screening and diagnosis of congenital heart defects in Beijing. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:777899. doi:10.3389/fcvm.2021.777899.
11. Arenas OAV, Agudelo JMP, Rojas DG, Durán OAG, Lizarralde JGH, Ángel PFJ, et al. Caracterización de cardiopatías congénitas en Manizales 2010-2016. *Revista Med*. 2020;28(1):41-50. doi:https://doi.org/10.18359/rmed.4313.
12. García A, Caicedo M, Moreno K, Sandoval N, Ronderos M, Dennis R. Diferencias regionales en cardiopatías congénitas. *Rev Colomb Cardiol*. 2017;24(2):161-8. doi:https://doi.org/10.1016/j.rccar.2016.06.012.
13. Medrano López C, García-Guereta L. Community-acquired respiratory infections in young children with congenital heart diseases in the palivizumab era: the Spanish 4-season civic epidemiologic study. *Ped Infect Dis J*. 2010;29(12):1077-82. doi:10.1097/INF.0b013e3181efdc5.
14. Zachariah P, Simoes AFE. Respiratory syncytial virus infection and congenital heart disease: review. *Southern African Journal of Epidemiology and Infection*. 2008;23(2):17-9. doi:10.10520/EJC80782.
15. Meberg A, Bruu AL. Respiratory syncytial virus infections in congenital heart defects--hospitalizations and costs. *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway: 1992). 2006;95(4):404-6. doi:10.1080/08035250500447944.
16. Thorburn K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Archives of Disease in Childhood*. 2009;94(2):99-103. doi:10.1136/adc.2008.139188.
17. Altman CA, Englund JA, Demmler G, Drescher KL, Alexander MA, Watrin C, et al. Respiratory syncytial virus in patients with congenital heart disease: a contemporary look at epidemiology and success of preoperative screening. *Pediatric Cardiology*. 2000;21(5):433-8. doi:10.1007/s002460010103.
18. Simon A, Ammann RA, Wilkesmann A, Eis-Hübinger AM, Schildgen O, Weimann E, et al. Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre database. *Eur J Pediatr*. 2007;166(12):1273-83. doi:10.1007/s00431-007-0426-y.
19. Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Italian Journal of Pediatrics*. 2014;40. doi:10.1186/1824-7288-40-65.
20. Moreno-Espinosa S, Estrada-Ruelas I, Sanchez-Miranda Y, Flores-Arizmendi RA, Macias-Aviles HA, Ruiz-Gutierrez HH, et al. Prevention of severe respiratory syncytial virus infection in the pediatric population in Mexico: position of a group of experts. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2020;77(3):100-11. doi:doi:10.24875/bmhim.19000166.
21. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner C, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatrics*. 2003;143(4):532-40. doi:10.1067/s0022-3476(03)00454-2.
22. Committee; COIDaBG, Brady MT, Byington CL, Davies HD, Edwards KM, Jackson MA, et al. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134(2):e620-38. doi:10.1542/peds.2014-1666.
23. Simões EAF, Bont L, Manzoni P, Fauroux B, Paes B, Figueras-Aloy J, et al. Past, present and future approaches to the prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection in children. *Infectious Diseases and Therapy*. 2018;7(1):87-120. doi:doi:10.1007/s40121-018-0188-z.
24. Sel K, Aypar E, Donmez YN, Aliyev E, Aykan HH, Karagoz T, et al. Palivizumab compliance in congenital heart disease patients: factors related to compliance and altered lower respiratory tract infection viruses after palivizumab prophylaxis. *Cardiol Young*. 2020;30(6):818-21. doi:10.1017/S1047951120001092.
25. Chaw PS, Wong SWL, Cunningham S, Campbell H, Mikolajczyk R, Nair H. Acute lower respiratory infections associated with respiratory syncytial virus in children with underlying congenital heart disease: systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*. 2020;222(Suppl 7):S613-s9. doi:10.1093/infdis/jiz150.
26. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet* (London, England). 2017;390:946-58.
27. Berger A, Borszewska-Kornacka MK, Daly M, Herting E, Manzoni P, Midulla F, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) in preterm and ill infants. In: Cramer S, Mader S, Pfeil J, Schwaiger C, Zimmermann L (eds.). *Position paper*. 2nd. ed. European Foundation for the Care of Newborn Infants (EFCNI); 2021. p. 40.
28. Fauroux B, Simões EAF, Checchia PA, Paes B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, et al. The burden and long-term respiratory morbidity associated with respiratory syncytial virus infection in early childhood. *Infect Dis Ther*. 2017;6(2):173-97. doi:10.1007/s40121-017-0151-4.

29. Leader S, Kohlhasse K. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. *J Pediatr.* 2003;143(5 Suppl):S127-32. doi:10.1067/s0022-3476(03)00510-9.
30. Centers for Disease Control and Prevention. RSV in Infants and Young Children [Internet]. Clifton Road Atlanta, GA, USA: CDC; 2023 [updated August 4, 2023; cited 10 Sep 2023]. Respiratory Syncytial Virus Infection (RSV). <https://www.cdc.gov/rsv/high-risk/infants-young-children.html#>.
31. Lively JY, Curns AT, Weinberg GA, Edwards KM, Staat MA, Prill MM, et al. Respiratory syncytial virus-associated outpatient visits among children younger than 24 months. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.* 2019;8(3):284-6. doi:10.1093/jpids/piz011.
32. García CG, Bhoire R, Soriano-Fallas A. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics.* 2010;126(06):e1453-e60.
33. Acero-Bedoya S, Wozniak PS, Sanchez PJ, Ramilo O, Mejias A. Recent Trends in RSV Immunoprophylaxis: Clinical Implications for the Infant. *American Journal of Perinatology.* 2019;36:S63-S7. doi:10.1055/s-0039-1691803.
34. Pinerros JG, De la Hoz-Valle J, Galvis C, Celis A, Ovalle O, Sandoval CC, et al. Effectiveness of palivizumab immunoprophylaxis in infants with respiratory syncytial virus disease in Colombia. *Journal of Infection in Developing Countries.* 2021;15(11):1708-13. doi:10.3855/jidc.12561.
35. Mejias A, Dimo B, Suarez NM. Whole blood gene expression profiles to assess pathogenesis and disease severity in infants with respiratory syncytial virus infection. *PLoS Med.* 2013;10(11):e1001549.
36. Chan P, Li A, Paes B, Abraha H, Mitchell I, Lanctot KL, et al. Adherence to palivizumab for respiratory syncytial virus prevention in the Canadian Registry of Palivizumab. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2015;34(12):e290-7. doi:10.1097/INF.0000000000000922.
37. Feltes TF, Sondheimer HM, Tulloh RMR, Harris BS, Jensen KM, Losonsky GA, et al. A randomized controlled trial of motavizumab versus palivizumab for the prophylaxis of serious respiratory syncytial virus disease in children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatric Research.* 2011;70(2):186-91. doi:10.1203/PDR.0b013e318220a553.
38. Chiu SN, Wang JN, Fu YC, Chung HT, Chang LY, Wu MH, et al. Efficacy of a novel palivizumab prophylaxis protocol for respiratory syncytial virus infection in congenital heart disease: a multicenter study. *J Pediatr.* 2018;195:108-14 e1. doi:10.1016/j.jpeds.2017.11.044.
39. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities. Critical congenital heart defects screening methods: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2023 [Cited 3 Feb 2023]. <https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/hcp.html>.
40. Grosse SD, Riehle-Colarusso T, Gaffney M, Mason CA, Shapira SK, Sontag MK, et al. CDC grand rounds: newborn screening for hearing loss and critical congenital heart disease. *MMWR Morbidity and mortality weekly report.* 2017;66(33):888-90. doi:10.15585/mmwr.mm6633a4.
41. Chiu SN, Wang CC, Lin MT, Chen CA, Lu CW, Hua YC, et al. Reappraisal of the subtropical guidelines on palivizumab prophylaxis in congenital heart disease. *Frontiers in Pediatrics.* 2022;9. doi:10.3389/fped.2021.756787.
42. Copado Mendoza DY, Martínez García AJ, Acevedo Gallegos S. Importancia del diagnóstico prenatal de las cardiopatías congénitas. *Perinatología y Reproducción Humana.* 2018;32(3):127-30. doi:https://doi.org/10.1016/j.rph.2018.08.001.
43. Scott M, Neal AE. Congenital heart disease. *Prim Care.* 2021;48(3):351-66. doi:10.1016/j.pop.2021.04.005.
44. Ministerio de Salud. Guía Clínica Cardiopatías Congénitas Operables en menores de 15 años. Serie Guías Clínicas. MINSAL; 2010.
45. Ahmadi A, Gharipour M, Navabi ZS, Heydari H. Risk factors of congenital heart diseases: A hospital-based case-control study in Isfahan, Iran. *ARYA Atherosclerosis.* 2020;16(1):1-6. doi:10.22122/arya.v16i1.1941.
46. Rehman Y, Wazir HD, Akbar A, Khan AM, Hussain I, Afridi A, et al. Congenital heart disease and its association in children with down syndrome. *Cureus.* 2022;14(9):e29176. doi:10.7759/cureus.29176.
47. Enríquez LE, Prada M, Basto-Duarte MC, Muñoz-Pérez Y. The panorama for children with heart disease in Colombia. *Colombian Journal of Anesthesiology.* 2019;47(4):236-42. doi:http://dx.doi.org/10.1097/CJ9.0000000000000131.
48. Ministerio de Salud y Protección Social-Colciencias. Guía de práctica clínica. Detección de anomalías congénitas en el recién nacido. In: Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS (ed.). Guía No. 03. Minsalud; 2013. p. 1-320.
49. Sanapo L, Moon-Grady AJ, Donofrio MT. Perinatal and delivery management of infants with congenital heart disease. *Clin Perinatol.* 2016;43(1):55-71. doi:10.1016/j.clp.2015.11.004.
50. Meller CH, Grinenco S, Aiello H, Córdoba A, Sáenz-Tejeira MM, Marantz P, et al. Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management. *Arch Argent Pediatr.* 2020;118(2):e149-e61. doi:10.5546/aap.2020.eng.e149.
51. Mouldedoux JH, Walsh WF. Evaluating the diagnostic gap: statewide incidence of undiagnosed critical congenital heart disease before newborn screening with pulse oximetry. *Pediatric Cardiology.* 2013;34(7):1680-6. doi:10.1007/s00246-013-0697-1.
52. Karim JN, Bradburn E, Roberts N, Papageorgiou AT. First-trimester ultrasound detection of fetal heart anomalies: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: the Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2022;59(1):11-25. doi:10.1002/uog.23740.
53. van Velzen CL, Ket JCF, van de Ven PM, Blom NA, Haak MC. Systematic review and meta-analysis of the performance of second-trimester screening for prenatal detection of congenital heart defects. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;140(2):137-45. doi:10.1002/ijgo.12373.
54. Muñoz Salazar H, Enriquez G, Avila N, Palermo MSF. Diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas. In: Forestieri OÁ, Uranga JP (eds.). Salud de la mujer Enfoque interdisciplinario de su proceso de atención. Universidad Nacional de La Plata (UNLP); 2022. p. 1720-96.
55. Wong KK, Fournier A, Fruitman DS, Graves L, Human DG, Narvey M, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pediatric Cardiology Association Position Statement on Pulse Oximetry Screening in Newborns to Enhance Detection of Critical Congenital Heart Disease. *The Canadian Journal of Cardiology.* 2017;33(2):199-208. doi:10.1016/j.cjca.2016.10.006.
56. Pinto NM, Morris SA, Moon-Grady AJ, Donofrio MT. Prenatal cardiac care: Goals, priorities and gaps in knowledge in fetal cardiovascular disease: Perspectives of the Fetal Heart Society. *Progress in Pediatric Cardiology.* 2020;59:101312. doi:10.1016/j.pppedcard.2020.101312.
57. Sánchez Luna M, Pérez Muñuzuri A, Sanz López E, Leante Castellanos JL, Benavente Fernández I, Ruiz Campillo CW, et al. Cribado de cardiopatías congénitas críticas en el periodo neonatal. Recomendación de la Sociedad Española

- de Neonatología. *Anales de Pediatría*. 2018;88(2):112.e1-e6. doi:<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.06.011>.
58. Plana MN, Zamora J, Suresh G, Fernandez-Pineda L, Thangaratinam S, Ewer AK. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;3(3):Cd011912. doi:10.1002/14651858.CD011912.pub2.
 59. Thangaratinam S, Brown K, Zamora J, Khan KS, Ewer AK. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborn babies: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9835):2459-64. doi:10.1016/s0140-6736(12)60107-x.
 60. Hom LA, Chan Salcedo C, Revenis M, Martin GR. Quality improvement interventions to improve critical congenital heart disease screening. *Pediatric Quality & Safety*. 2019;4(5):e221. doi:10.1097/pq9.0000000000000221.
 61. Flórez-Muñoz SL, Rubiano-Pedroza JA, Molina-Medina CN, Lozada-Muñoz A, Rocha-Pacheco LM. Tamizaje con oximetría de pulso en el diagnóstico de cardiopatías congénitas críticas en recién nacidos. *Rev Colomb Cardiol*. 2021;28(6):583-9. doi:<https://doi.org/10.24875/rccar.m21000100>.
 62. Abouk R, Grosse SD, Ailes EC, Oster ME. Association of US state implementation of newborn screening policies for critical congenital heart disease with early infant cardiac deaths. *JAMA*. 2017;318(21):2111-8. doi:10.1001/jama.2017.17627.
 63. Aranguren Bello HC, Londoño Trujillo D, Troncoso Moreno GA, Domínguez Torres MT, Taborda Restrepo A, Fonseca A, et al. Oximetry and neonatal examination for the detection of critical congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. *F1000Research*. 2019;1(8):242. doi:10.12688/f1000research.17989.1
 64. Atitlán-Gil A, Mendiola-Figueroa LR, Morales-Argüelles VH, Salomón-Ganado A, Medécigo-Castelán E, Erdmenger-Orellana J. Implementation of diagnostic screening for congenital heart disease in Hidalgo, Mexico. *Archivos de Cardiología de México*. 2020;90(1):39-46. doi:10.24875/acm.19000304.
 65. Clausen H, Norén E, Valtonen S, Koivu A, Sairanen M, Liuba P. Evaluation of circulating cardiovascular biomarker levels for early detection of congenital heart disease in newborns in Sweden. *JAMA network open*. 2020;3(12):e2027561. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.27561.
 66. Yoon SA, Hong WH, Cho HJ. Congenital heart disease diagnosed with echocardiogram in newborns with asymptomatic cardiac murmurs: a systematic review. *BMC pediatrics*. 2020;20(1):322. doi:10.1186/s12887-020-02212-8.
 67. Wang J, Liu X, Wang F, Zheng L, Gao F, Zhang H, et al. Automated interpretation of congenital heart disease from multi-view echocardiograms. *Medical Image Analysis*. 2021;69:101942. doi:10.1016/j.media.2020.101942.
 68. Lang SM, Bolin E, Hardy S, Tang X, Collins RT. Diagnostic yield of outpatient pediatric echocardiograms: impact of indications and specialty. *Pediatric cardiology*. 2017;38(1):162-9. doi:10.1007/s00246-016-1497-1.
 69. 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. Ottawa, ON: Public Health Agency of Canada (PHAC); 2022.
 70. Moore D, Sinilaite A, Killikelly A. Summary of the National Advisory Committee on Immunization (NACI) statement update on the recommended use of palivizumab to reduce complications of respiratory syncytial virus infection in infants. *Canada Communicable Disease Report*. 2022;48(7/8):363-6. doi:10.14745/ccdr.v48i78a08.
 71. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner C. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *ACC Current Journal Review*. 2004;13(3):77. doi:<https://doi.org/10.1016/j.accreview.2004.02.080>.
 72. Cohen SA, Zanni R, Cohen A, Harrington M, VanVeldhuisen P, Boron ML, et al. Palivizumab use in subjects with congenital heart disease: results from the 2000-2004 Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatric Cardiology*. 2008;29(2):382-7. doi:10.1007/s00246-007-9039-5.
 73. Anderson EJ, Carosone-Link P, Yogev R, Yi J, Simoes EAF. Effectiveness of palivizumab in high-risk infants and children a propensity score weighted regression analysis. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017;36(8):699-704. doi:10.1097/inf.0000000000001533.
 74. Raguz MJ, Brzica J, Grgic I. Palivizumab: The effects of prophylactic immunization on the occurrence of infections caused by the respiratory syncytial virus. *Klinische Padiatrie*. 2017;229(5):281-5. doi:10.1055/s-0043-112499.
 75. Mohammed MHA, Agouba R, Obaidy IE, Alhabshan F, Abu-Sulaiman R. Palivizumab prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in patients younger than 2 years of age with congenital heart disease. *Ann Saudi Med*. 2021;41(1):31-5. doi:10.5144/0256-4947.2021.31.
 76. Simon A, Gehrmann S, Wagenpfeil G, Wagenpfeil S, Chaw PS, Wong SWL, et al. Use of palivizumab in germany - report from the german synagis™ registry 2009 - 2016. *Klinische Padiatrie*. 2018;230(5):263-9. doi:10.1055/a-0595-7771.
 77. Committee on Infectious D. From the American Academy of Pediatrics: Policy statements-Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2009;124(6):1694-701. doi:10.1542/peds.2009-2345.
 78. Medrano Lopez C, Garcia-Guereta L, Fernandez Pineda L, Malo Concepcion P, Maroto Alvaro E, Santos de Soto J, et al. Clinical consensus on respiratory syncytial virus (RSV) infection prophylaxis and the use of palivizumab in paediatric cardiology. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72(6):432 e1-13. doi:10.1016/j.anpedi.2010.03.001.
 79. Bollani L, Baraldi E, Chirico G, Dotta A, Lanari M, Del Vecchio A, et al. Revised recommendations concerning palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus (RSV). *Italian Journal of Pediatrics*. 2015;41:97-. doi:10.1186/s13052-015-0203-x.
 80. Tulloh RMR, Medrano-Lopez C, Checchia PA, Stapper C, Sumitomo N, Gorenflo M, et al. CHD and respiratory syncytial virus: global expert exchange recommendations. *Cardiol Young*. 2017;27(8):1504-21. doi:10.1017/S104795117000609.
 81. Yamagishi H, Oyama K, Miura M, Ono H, Yokoyama U, Kusuda S, et al. Consensus guidelines for the use of palivizumab in infants and young children with congenital heart disease (JSPCCS 2019). *Journal of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery*. 2020;4(1):45-52. doi:10.24509/jpccs.0401G1.
 82. Luna MS, Manzoni P, Paes B, Baraldi E, Cossey V, Kugelman A, et al. Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2020;33:35-44. doi:10.1016/j.prrv.2018.12.001.
 83. Kamori A, Morooka Y, Yamamura K, Chong PF, Kuga N, Takahata Y, et al. Effect of delayed palivizumab administration on respiratory syncytial virus infection-related hospitalisation: A retrospective, observational

- study. *Medicine*. 2021;100(47):e27952-e. doi:10.1097/md.00000000000027952.
84. Chantepie A. Use of palivizumab for the prevention of respiratory syncytial virus infections in children with congenital heart disease. Recommendations from the French Paediatric Cardiac Society. *Archives De Pédiatrie*. 2004;11(11):1402-5. doi:10.1016/j.arcped.2004.06.007.
 85. Hayes EA, Hart SA, Gowda C, Nandi D. Hospitalizations for respiratory syncytial virus and vaccine preventable infections following pediatric heart transplantation. *The Journal of Pediatrics*. 2021;236:101-7.e3. doi:https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.05.025.
 86. Sáez-Llorens X, Moreno MT, Ramilo O, Sánchez PJ, Top FH, Jr., Connor EM, et al. Safety and pharmacokinetics of palivizumab therapy in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2004;23(8).
 87. Chi H, Hsu C-H, Chang J-H, Chiu N-C, Hung H-Y, Kao H-A, et al. A Novel six consecutive monthly doses of palivizumab prophylaxis protocol for the prevention of respiratory syncytial virus infection in high-risk preterm infants in Taiwan. *PLOS One*. 2014;9(6):e100981. doi:10.1371/journal.pone.0100981.
 88. Claydon J, Popescu CR, Shaiba L, Christopherson C, Human D, Taylor R, et al. Outcomes related to respiratory syncytial virus with an abbreviated palivizumab regimen in children with congenital heart disease: a descriptive analysis. *CMAJ Open*. 2019;7(1):E88-E93. doi:10.9778/cmajo.20180167.
 89. Al Aql F, Al-Hajjar S, Bin Mahmoud L, Al-Alaiyan S, Tufenkji H, Bin-Hussain I, et al. Guidelines for palivizumab prophylaxis in infants and young children at increased risk for respiratory syncytial virus infection in Saudi Arabia. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2016;3(1):38-42. doi:https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2015.11.005.
 90. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1474-e502. doi:10.1542/peds.2014-2742.
 91. Public Health Agency of Canada. NACI literature review on the effects of palivizumab prophylaxis on reducing the complications associated with respiratory syncytial virus in infants. An Advisory Committee Review National Advisory Committee on Immunization (NACI). Ottawa, Ontario: Minister of Health; 2023.
 92. Robinson JL, Le Saux N, Canadian Paediat S. Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Paediatrics & Child Health*. 2015;20(6):322-7. doi:10.1093/pch/20.6.321.
 93. Alharbi AS, Alzahrani M, Alodayani AN, Alhindi MY, Alharbi S, Alnemri A. Saudi experts' recommendation for RSV prophylaxis in the era of COVID-19: Consensus from the Saudi Pediatric Pulmonology Association. *Saudi Medical Journal*. 2021;42(4):355-62. doi:10.15537/smj.2021.42.4.20200769.
 94. Batista JDL, Ferreira MAP, Xavier CD, de Souza ITA, Cruz LN, Polanczyk CA. A post-incorporation study on the use of palivizumab in the Brazilian public health system. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 2021;63. doi:10.1590/s1678-9946202163005.
 95. Chen RHS, Chiu SSS, Lee SL, TC Y. Population-based respiratory syncytial virus hospitalization disease burden and cost effectiveness of palivizumab prophylaxis in infants with hemodynamically significant congenital heart diseases. *J Pediat Infants*. 2021;4(2):48-55.
 96. Fitzpatrick T, McNally JD, Stukel TA, Kwong JC, Wilton AS, Fisman D, et al. Palivizumab's real-world effectiveness: A population-based study in Ontario, Canada, 1993-2017. *Archives of Disease in Childhood*. 2021;106(2):173-9. doi:10.1136/archdischild-2020-319472.