

11249

S
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ
DEPARTAMENTO DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

ESTUDIO PILOTO PARA EVALUAR LA SEGURIDAD DE UN ANTICUERPO
MONOCLONAL CONTRA VSR EN PACIENTES DE ALTO RIESGO Y
REVISION DE CONCEPTOS ACTUALES SOBRE INMUNOPROFILAXIS
PASIVA A VSR



T E S I S

SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

PARA OBTENER LA SUBESPECIALIDAD DE

NEONATOLOGIA

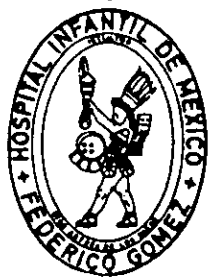
PRESENTA:

DRA. MARIA CRISTINA CEBALLOS VELA

DIRECTOR DE TESIS:
DRA. TERESA MURGIA DE SIERRA

INVESTIGADORES ASOCIADOS:
DR. ENRIQUE UDAETA MORA
DRA. MONICA VILLA GUILLEN
DRA. DINA VILLANUEVA V.

MEXICO, D. F. A 24 DE SEPTIEMBRE DE 1999.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

276621

I



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A MI ESPOSO:

Por su apoyo y comprensión. Con todo mi amor.



SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

A MIS PADRES:

Por todo cuanto soy, por su amor invaluable.

A MI ASESOR:

Por la paciencia y disponibilidad para realizar esta investigación.

TABLA DE CONTENIDOS

- 1.0 INTRODUCCION.
- 2.0 OBJETIVOS.
- 3.0 DISEÑO Y PROGRAMA DESCRIPTIVO.
- 4.0 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES.
 - CRITERIOS DE INCLUSION.
 - CRITERIOS DE EXCLUSION.
- 5.0 PROGRAMA DE ABASTECIMIENTOS Y MATERIAL.
 - POBLACION.
 - INMUNOPROFILAXIS.
 - MONITORIZACION.
- 6.0 PROGRAMA DE PROCEDIMIENTOS.
- 7.0 MANEJO Y EVENTOS INTERCURRENTES.
 - EFECTOS ADVERSOS.
 - DEFINICIONES.
 - TERAPIA CONCOMITANTE.
 - CRITERIOS PARA DESCONTINUAR PREMATURAMENTE PALIVIZUMAB.
 - REPLAZO DE PACIENTES QUIENES INTERRUMPIERON PREMATURAMENTE.
 - CRITERIOS PARA TERMINACION DEL PROGRAMA.
- 8.0 RESULTADOS
- 9.0 DISCUSIÓN
- 10.0 CONCLUSIÓN
- 11.0 TABLAS
- 12.0 HOJA DE MONITORIAZACIÓN
- 13.0 REFERENCIAS



1.0 INTRODUCCION.

ANTECEDENTES

El virus sincitial respiratorio (VSR) fue aislado por primera vez por Morris y colaboradores en 1956 ^{1,2}; inicialmente fue denominado "agente de coriza del chimpancé", ya que fue recuperado de un chimpancé que tenía catarro. Chanock y colaboradores demostraron que este virus infectaba a humanos ^{1,2}.

Posteriormente se denominó VSR por su capacidad de inducir la formación de sincitio en cultivo de células.

CARACTERISTICAS GENERALES DEL AGENTE ETIOLOGICO.

El Virus Sincicial Respiratorio (VSR) pertenece a la familia de Paramyxoviridae y al género Pneumovirus. Existen 2 grupos principales ^{1,2}. Se ha estimado que VSR posee un diámetro de 90 a 120nm. El genoma contiene RNA inverso + 15 222 nucleótidos, se han identificado 10 genes virales que codifican a 10 proteínas ³. Tres de estas proteínas (N, P y L) se asocian con la nucleocápside; dos son proteínas no estructurales (NS1 o IC y NS2 o IB); una más la SH, es una pequeña proteína hidrofóbica cuya localización no está definida. El VSR se clasifica en dos grandes grupos (A y B) ^{1,2}. Los dos determinantes antigénicos mayores de los grupos son las glucoproteínas de superficie F y G (gp-F y G) que son muy importantes ya que inducen la formación de anticuerpos neutralizantes ^{2,3}. La glucoproteína F (gp-F), con 70 kd tiene uniones disulfuro ⁴, e interviene en la fusión de la envoltura viral con la membrana plasmática con formación de un

sincitio ^{1,2}. Existe un alto grado de homología genética y antigénica entre la proteína F del VSR del grupo A y B ^{1,2,3}. Los anticuerpos contra la glucoproteína F neutraliza en forma similar al VSR del grupo A y del grupo B, su homología entre grupos es mayor a 90% y únicamente difieren en un epítipo ^{1,3,5}. La glucoproteína G (gp-G) produce la unión del virus a la célula. La homología en la secuencia de aminoácidos de la gp-G entre los grupos A y B es de 53% y se comparte sólo uno de seis epítopes entre los dos grupos. Anticuerpos monoclonales contra estas dos glucoproteínas han demostrado ser protectores *in vitro* e *in vivo* ^{9,10}.

REPLICACION VIRAL:

El virus se une a la célula a través de gp-G y la envoltura del VSR se fusiona con la membrana celular del huésped por medio de la gp-F. Dentro de la célula, la nucleocápside del VSR se libera al citoplasma donde se inicia la replicación. El RNA viral sirve de template para la formación de ácido ribonucleico mensajero (RNAm), el cual inicia la traslación a proteínas virales. También se forma RNA complementario que sirve de template para la síntesis de RNA viral. Es posible detectar virus infectante de 11 a 13 horas después de la inoculación a tejidos celulares. Se ha demostrado que VSR se replica de manera óptima en líneas celulares HeLa, HEP-2 y A549, otras líneas celulares se han utilizado para promover su replicación. La presencia de VSR en las células de cultivo se manifiesta por la aparición de un sincitio, el cual se detecta en promedio de tres a seis días después de la inoculación aunque puede tardar más. El VSR humano se replica en varias especies animales, el modelo animal que más se ha utilizado para estudiar la inmunidad al VSR es la rata algodónera.

EPIDEMIOLOGÍA:

La infección por VSR representa un problema de salud pública en la mayor parte del mundo y causa enfermedad respiratoria aguda en pacientes pediátricos de cualquier edad con brotes estacionales anuales generalmente desde el invierno al inicio de la primavera ^{1,2,5,6,7}. El pico de incidencia de enfermedad por VSR ocurre entre los 2-6 meses de edad ^{1,5,6}. Aproximadamente 40% de todas las infecciones primarias por VSR en niños producen enfermedades del tracto respiratorio bajo, incluyendo bronquiolitis y neumonía, y el 1% de niños con infección por VSR que requieren hospitalización ^{1,8,9}. La bronquiolitis está asociada con una inflamación bronquiolar generalizada, exudado y edema de mucosa, la cual resulta en un estrechamiento de la vía aérea y atrapamiento de aire en los pulmones, la principal complicación es falla respiratoria ^{1,2,10,11,12,13}.

La inmunidad natural contra el VSR es de corta duración por lo que las infecciones repetidas son comunes y las recurrencias pueden ser más graves que la primera infección ^{3,14}.

En Estados Unidos, el VSR es el agente etiológico más frecuente en infecciones del aparato respiratorio en lactantes menores. El VSR se estima que causa el 50 al 90% de las hospitalizaciones pediátricas por bronquiolitis en Estados Unidos de Norteamérica ¹ y 60-90% en Europa ¹⁵. También causa 25 - 50% de todas las neumonías en pediatría ^{1,15}. La estancia hospitalaria secundaria a una infección por VSR se calcula de 4 a 9 días en Estados Unidos y algunos países europeos ⁸. Más aún, las reinfecciones son frecuentes quizá por la presencia de dos grupos mayores de VSR, porque la inmunidad no ofrece protección cruzada y a que es

limitada. Las infecciones por VSR se adquieren en la comunidad, las guarderías, los hospitales, etc. En un estudio efectuado en el Hospital Infantil de México, se detectó VSR en 36% de un grupo de menores de cinco años de edad escogidos de manera aleatoria y que habían acudido a consulta externa del servicio de urgencias por presentar infección de vías respiratorias baja ^{8B}. En guarderías, las infecciones por VSR son muy frecuentes; en un estudio realizado por Henderson ^{8B} y colaboradores se observó que 98% de sujetos seronegativos para VSR fue infectado por este virus durante la primera epidemia de VSR, y 74 y 65% de éstos se reinfectaron durante la segunda y tercera epidemias, respectivamente. Esto se debió a que la transmisión de VSR es mayor en sitios donde se conglomeran niños y a que las reinfecciones por este virus son frecuentes. Las infecciones por VSR también son de adquisición nosocomial. En el Hospital Infantil de México se llevó a cabo un estudio en período de 22 meses para determinar la incidencia de infecciones por VSR en los pacientes hospitalizados en las salas de neonatología, aproximadamente el 13% los niños hospitalizados fueron positivos para VSR, el promedio de edad y días hospitalización al adquirir la infección por VSR fue de 25 y 29 días ^{8B}. Esto indica que infecciones nosocomiales por VSR son habituales en las salas de neonatología de este hospital. Es necesario diagnosticar infecciones por este virus de manera activa y oportuna con objeto de prevenir la transmisión y proporcionar el manejo correcto.

Se ha observado que la gravedad de la infección por VSR es mayor en varones y en sujetos de medio socioeconómico bajo.

Los niños prematuros con o sin displasia broncopulmonar (DBP), recién nacidos, niños con enfermedades congénitas cardíacas, y niños con inmunodeficiencia primaria o secundaria son particularmente vulnerables a enfermedades graves por VSR ^{1,6,14}. Los recién nacidos prematuros representan solo el 5% de los nacimientos, sin embargo, esta población representa el 20.3% de las hospitalizaciones por infección debida a VSR ^{8,17}. En un estudio prospectivo de niños mayores de 2 años con DBP, 40% requirieron de hospitalización durante un brote de VSR. ^{1,16,19,20,21,22}

La mayoría de los pacientes que acuden a los servicios de urgencias para obtener atención médica por presentar infecciones por VSR es menor de un año de edad. Los lactantes menores, sobre todo los menores de seis meses de edad, son quienes se infectan por VSR con más frecuencia y la enfermedad es más grave; los pacientes en este grupo de edad se hospitalizan más por infecciones respiratorias inferiores, que los niños mayores. En Estados Unidos, las infecciones primarias por VSR ocurren principalmente en sujetos de seis semanas a dos años, 95% de los niños son ya seropositivos para VSR en las primeras semanas de vida postnatal lo cual puede explicarse por la presencia al nacimiento, de anticuerpos maternos VSR específicos, que se ha sugerido son protectores contra el mismo ³². El VSR se presenta en la comunidad con un patrón estacional ya definido en algunos países, pero no en el nuestro. En Estados Unidos y Canadá, este virus se manifiesta anualmente en forma de brotes epidémicos con duración de cinco o seis meses, en las estaciones de invierno y primavera. En India, los brotes de

infección por VSR ocurren en las estaciones de lluvias. En Sudáfrica, en mayo, junio y julio ⁷.

La infección por VSR es transmitida por contacto directo o por fomites. Se ha demostrado que el VSR de las secreciones de los lactantes puede sobrevivir de 7 a 24 horas. La ruta más importante de transmisión parece ser la autoinoculación por medio de las manos contaminadas con secreciones infectadas. El período de incubación es de dos a ocho días. Después del inicio de los síntomas, el virus es excretado en secreciones nasales por un período de ocho a diez días.

El VSR se introduce en el huésped por las vías respiratorias superiores o por los ojos, avanza hacia el aparato respiratorio inferior. En general la infección queda confinada a las vías respiratorias, donde se produce daño importante con infiltración linfocítica peribronquial y edema. Posteriormente hay necrosis del epitelio, estos cambios ocasionan obstrucción de las vías respiratorias pequeñas, lo cual genera atrapamiento de aire, característico en infecciones por VSR. Puede haber también infiltrados intersticiales de linfocitos mononucleares.

El espectro clínico de infección por VSR es amplio. Hay factores de riesgo que incrementan la gravedad, entre los que se citan cardiopatía congénita, inmunodeficiencia, prematuridad, displasia broncopulmonar, fibrosis quística. La edad es también determinante, ya que a menor edad la evolución de la enfermedad es más inespecífica y grave que en niños mayores.

La infección primaria por VSR se puede manifestar como infección de vías respiratorias inferiores (bronquiolitis, neumonía y laringotraqueobronquitis); como infección de vías respiratorias superiores (rinorrea, otitis, etc); como apnea y cuadro sugestivo de sepsis (especialmente en recién nacidos) y casi nunca es asintomática

El diagnóstico de infección por VSR se debe sospechar si se reúnen las características clínicas y epidemiológicas citadas. El diagnóstico definitivo es posible empleando aislamiento viral y que se detecta con la formación de sincitio en la monocapa celular. Hay otras pruebas rápidas que poseen buena sensibilidad y especificidad

TERAPIAS ACTUALES

Hasta el momento, la ribavirina parece la única terapia antiviral disponible para el tratamiento de pacientes con infección por VSR. Los resultados demuestran una eficacia limitada, esto combinado con la dificultad en su administración (el cual debe ser en forma de aerosol) y el posible efecto adverso como mutagénico y teratogénico, han limitado su uso ^{8,14,15}. Sin embargo, los cuidados de soporte (líquidos parenterales, suplemento de oxígeno, etc.) y el manejo de broncoespasmo (beta-agonistas) y anti-inflamatorios (corticosteroides) permanecen como intervenciones predominantes para la enfermedad por VSR. ^{14,7,8,15,22,23}. Ninguna terapia de soporte ha sido eficaz contra la enfermedad por VSR ^{23,24}; debido a esto, la prevención es la principal arma contra este virus ya

que las vacunas aún están en fase de experimentación y actualmente lo que ha demostrado ser eficaz para disminuir la hospitalización y gravedad asociada a infección por VSR en pacientes de alto riesgo es la inmunoprofilaxis pasiva; para este tipo de inmunización se ha utilizado una preparación de inmunoglobulina policlonal enriquecida, para neutralizar VSR (RespiGam),²⁵, este producto está disponible en Estados Unidos y Canadá ya que es seguro y efectivo no solo para VSR sino en otros tipos de infecciones respiratorias; se requiere grandes volúmenes para su administración (15mg/kg) y debe ser proporcionado mensualmente por una infusión intravenosa durante 2 a 3 horas en la estación de VSR. Su uso se ha asociado a mayor incidencia de episodios de cianosis en pacientes con cardiopatías congénitas cianógenas lo cual ha limitado su uso en esta población²⁶. La otra opción de la inmunoprofilaxis pasiva es el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra la glicoproteína F del VSR; debido a que esta glicoproteína es similar entre ambos grupos se confiere protección contra los dos. Palivizumab (Medi-493) se ha producido con una tecnología con DNA recombinante y se aplica por vía intramuscular²⁷.

Las regiones determinantes de complementariedad del anticuerpo murino monoclonal (MAB/129)²⁸, se injertaron dentro de una estructura de anticuerpo humano dando como resultado Palivizumab que es un anticuerpo monoclonal humanizado, el cual contiene secuencias de aminoácidos humanos (95%) y murinos (5%). Se producen de un cultivo de células mamarias y purificadas mediante un proceso de repetida depuración viral y pasos de inactivación este unido con una alta afinidad a una proteína F conservada ($K_d=1.4 \times 10^{-8}$ nM). Este

anticuerpo es 50-100 veces más potente que RespiGam para neutralizar VSR^{31,32,33}. Además Palivizumab ha demostrado *in vitro* que neutraliza los grupos de VSR de cepas obtenidas en diversas regiones geográficas de Estados Unidos, Inglaterra, España y Suiza.

In vitro y en modelos de experimentación animal se ha demostrado que la unión de Palivizumab al VSR es altamente específico. Por ejemplo: en tejidos humanos se estudió la reactividad cruzada y biodisponibilidad de palivizumab y no se encontró una respuesta específica en treinta biopsias de adultos y niños estudiados³³, además, los estudios de toxicidad aguda en tres especies, ratas Dawley, monos y conejos demostraron tolerancia en el sitio de inyección sin datos de toxicidad.

La rata algodонера es susceptible a infecciones del tracto respiratorio superior e inferior por VSR y ha sido útil para evaluar la eficacia y potencia de preparaciones de anticuerpos para uso profiláctico contra VSR^{29,30,31}. En la rata algodонера, el pretratamiento con palivizumab ha demostrado que reduce los títulos virales pulmonares (replicación) en 99% cuando las concentraciones séricas de palivizumab alcanzan aproximadamente 30 µg/ml. No se ha visto que esta preparación incremente la replicación viral, ni la inflamación pulmonar o el dato histopatológico. Además las cepas mutantes de VSR son susceptibles a esta preparación. Las reinfecciones por VSR después del uso de palivizumab no han demostrado que incrementan los títulos virales (replicación) o el daño pulmonar

histopatológico. En neonatos y niños, la vida media de palivizumab, es de aproximadamente 20 días (rango 16.8-26.8 días), similar al valor reportado en adultos, y consistente con otros productos de IgG. La dosis de 10 a 15 mg/kg de palivizumab mantenida en promedio de 30 días ha demostrado una eficacia en el modelo de ratón. Y debido a que una dosis de 15 mg/kg asegura niveles séricos $>30\mu\text{g/ml}$, esta es la que se recomienda en niños porque se considera el nivel protector (37.5% en el grupo de 10 mg/kg. comparado con 90.4% en el grupo de 15 mg/kg.).

EFICACIA DEL SYNAGIS.

Un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en paralelo, controlado, se realizó durante el invierno de 1996-1997³⁴; este estudio fue realizado en niños con DBP (menores de 2 años de edad y que requirieron terapia para DBP dentro de los 6 últimos meses previos al estudio) o con antecedente de prematuro (menor o igual a 35 semanas de gestación y que fueran menores a 6 meses de edad al inicio del estudio). Los pacientes recibieron mensualmente 5 inyecciones intramusculares de palivizumab a dosis de 15 mg/kg o un placebo.

El estudio fue conducido por 119 centros de Estados Unidos, 11 centros de Inglaterra y 9 centros en Canadá. 1502 niños fueron hospitalizados, 500 fueron grupo placebo y 1002 grupo palivizumab. Los grupos fueron agrupados al inicio de

acuerdo a factores de riesgo para VSR y demográficos, no hubo diferencias significativas entre los grupos en sexo, raza, peso al nacimiento, edad gestacional, edad de desarrollo, historia de infecciones previas de VSR o títulos de anticuerpos neutralizantes para VSR. Aproximadamente la mitad (50.7%) de los niños tuvieron criterios de displasia broncopulmonar y la mitad tuvieron criterios de ser prematuros (49.3%). La edad gestacional promedio fue de 29 semanas y el peso al nacimiento promedio de 1261 gr, 99% de los niños completaron el estudio.

Estudios clínicos controlados han demostrado que palivizumab a dosis de 15mg/kg durante 5 meses (durante la estación de VSR) disminuye la incidencia de hospitalización asociado a VSR hasta en un 55%.

Esta reducción en el número de hospitalizaciones por VSR se observó en los niños prematuros ($p=0.001$); y en los niños con DBP ($p=0.038$). La eficacia del tratamiento se observó en todos los países participantes.

También se observó una reducción significativa a favor de palivizumab, con relación a los días de hospitalización por VSR por 100 niños ($p=0.001$), en el total del promedio de días de hospitalización con requerimiento de oxígeno ($p=0.001$), y en incidencia de admisiones a la unidad de cuidados intensivos neonatales ($p=0.026$).

SEGURIDAD DE PALIVIZUMAB.

Los datos demostraron que palivizumab, a dosis de 15 mg/kg intramuscular, es seguro y bien tolerado. En general hay pocas diferencias en la incidencia de efectos adversos entre pacientes que recibieron palivizumab y en aquellos que recibieron placebo. En estudios de 1002 pacientes pediátricos asignados a recibir palivizumab, no hubo evidencia clínicamente significativa de respuesta inmune directa contra palivizumab.

En los estudios pediátricos que incluyeron niños con alto riesgo de infección por VSR, palivizumab fue generalmente bien tolerado con una seguridad similar al placebo. La mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados y no parece estar relacionado con la droga. Los efectos adversos más comunes fueron: la infección de vías respiratorias altas, otitis media, rinitis, fiebre, eritema, tos, elevación de TGO, diarrea, y disnea y han sido reportados en más del 10% de las veces.

Los efectos adversos que fueron reportados en 0.4% o más de los pacientes que recibieron palivizumab, y tuvieron una posible, probable o definitiva relación del estudio de la droga fueron: fiebre, reacción en el sitio de la inyección, eritema, diarrea, infección de vías respiratorias.

En este estudio, no se detectaron efectos adversos atribuibles a la interacción de palivizumab y corticoesteroides, broncodilatadores, e inmunizaciones de rutina

como vacuna de influenza. Los niños con enfermedades febriles que recibieron palivizumab no presentaron complicaciones

2.0 OBJETIVO.

El objetivo de este estudio es evaluar la seguridad de la inyección intramuscular mensual de 15mg/Kg de palivizumab administrada a niños prematuros con y sin displasia broncopulmonar (DBP) egresados de una UCIN de 3er. Nivel en un país subdesarrollado y evaluar la posibilidad de aplicar el esquema completo en una población de nivel socioeconómico bajo.

3.0 DISEÑO Y PROGRAMA DESCRIPTIVO.

Este es un protocolo en fase IV, multicéntrico, abierto para determinar la seguridad de palivizumab en niños con historia de prematuridad con o sin displasia broncopulmonar. El proyecto incluye un tamaño de muestra de aproximadamente 1,050 niños alrededor del mundo. Los niños que cumplan los criterios deben ser invitados a participar en este programa. Por lo que los padres deben dar su consentimiento de información y participación, para que su hijo (a) reciba 5 inyecciones intramusculares de palivizumab

(15mg/kg) aproximadamente cada 30 días durante el brote de VSR (La estación de VSR en México abarca 5 meses según estudios preliminares).

Todos los niños incluidos en el programa deben vigilarse por 180 días para detectar los efectos adversos (150 días de duración del programa, mas 30 días de un programa de seguimiento). Estos niños deben estar monitorizados estrechamente durante la administración mensual de la inyección y después de 30 minutos después de la dosis de administración.

4.0 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES.

4.1 Población de Estudio

Criterios de inclusión:

4.1.1 Niños de 35 semanas de edad gestacional al nacimiento y menores de 6 meses de edad al momento de ingresar al estudio o niños con DBP que son menores de 24 meses de edad al momento del estudio (edad con base a la edad actual no a la edad corregida), que requieren de manejo médico (oxígeno, esteroides, diuréticos, broncodilatadores) dentro de los últimos 6 meses al momento de ingresar al estudio.

- Pacientes menores de 24 meses, y menores de 28 SEG, al nacimiento que reciban aminofilina u oxígeno ó diuréticos 6 meses previos a iniciar el estudio.
- Los pacientes deben ingresar voluntariamente al estudio y los padres deben firmar la hoja de consentimiento, después de que se ha explicado y entendido los objetivos del programa.
- Los padres de los pacientes deben comprometerse voluntariamente a terminar el tiempo del protocolo como se determinó.
- Infección de VSR documentada por test pack positivo. No se realizaran cultivos, ni algún otro estudio diagnóstico.

4.2 Pacientes que por cualquiera de los siguientes criterios no deben ser elegidos para incluirse en el programa.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes hospitalizados al momento del estudio (a no ser que el egreso sea anticipado dentro de 30 días.)
- Ventilación mecánica (incluyendo presión positiva continua a la vía aérea, CPAP) al momento del estudio.
- Pronóstico de vida menor de 6 meses.
- Insuficiencia renal conocida.
- Disfunción hepática conocida.
- Crisis convulsivas crónicas.
- Enfermedad cardíaca congénita (excepto en niños que previamente tuvieron cardiopatía congénita no complicada (v gr. PCA, defectos septales pequeños, quienes estuvieran anatómicamente y hemodinámicamente normales al tiempo del estudio).
- Con una inmunodeficiencia conocida.
- Con reacción alérgica conocida a productos con Ig.
- Pacientes que vivan fuera del D.F. ó zona conurbada.

5.0 MATERIAL Y METODOS

5.1 Población: recién nacidos pretérminos <35 semanas de edad gestacional y <6 meses, y lactantes <2 años con DBP y con manejo de oxígeno, diurético, broncodilatadores y/o xantinas en los seis meses previos a su ingreso al estudio.

5.2 Inmunoprofilaxis: anticuerpos monoclonales 15mg/kg/do mensual durante 5 meses en un período de enero-julio 1999.

Los laboratorios Abbott van aportaron frascos que contienen 100mg de liofilizado estéril de anticuerpo monoclonal. Palivizumab puede ser reconstituido con 1 ml de agua inyectable estéril para dar una concentración final de 100mg/ml de palivizumab, 50mM de histidina, 3.2mM glicina y 6% (w/v) manitol con pH 6.0

Administración de palivizumab.

Los pacientes incluidos en el estudio recibieron palivizumab 100mg/ml cuando se reconstituya con 1 ml de agua inyectable: la solución después de 20 minutos de ser clara se tornara opalescente. Palivizumab se administró por vía intramuscular en la cara anterolateral del muslo. Un total de cinco inyecciones administradas a cada paciente durante la estación de VSR. Los pacientes recibieron su primera inyección después de haber ingresado al programa. La segunda inyección se

administró 25 a 30 días después de la primera y las inyecciones subsecuentes deben administrarse en intervalos de 30 ± 5 días. La cantidad de palivizumab administrada se determinó por el peso del paciente al momento de su aplicación y ajustada a 15mg/kg de palivizumab.

Procedimiento de pesado del paciente.

El peso del paciente fue medido por la misma persona. Una báscula digital fue utilizada.

- La escala fue chequeada para cada medición utilizando un estándar.
- El paciente se pesó desnudo.
- Se repitió la medición una vez.
- Se registró ambas mediciones.
- Si entre las 2 mediciones había variación de 10 gramos, se realizó una tercera vez (10 gr. pueden no afectar el resultado de la dosis).

Almacenamiento de palivizumab.

Palivizumab debe ser almacenado en "módulos" de pequeñas cajas que contengan 5 frascos, cada frasco de 100mg de producto liofilizado. Cada frasco es de un solo uso. Los médicos deben ser enseñados sobre el regreso de frascos no útiles.

Clasificación del palimizumab.

Cada frasco de palimizumab contiene 100mg de dosis. Debe clasificarse con la siguiente información adicional: nombre del producto, número de lote, fecha de caducidad, distribuidor del producto, forma de administración.

Almacenamiento y disposición del material.

Palimizumab se almacenó a 2-8°C, durante su almacenamiento se mantuvo en su contenedor original dentro del refrigerador, se protegió del congelador. Palimizumab debe ser usado en 6 hrs. después de que se ha agregado la inyección de agua estéril. Este producto no debe ser utilizado después de la fecha de caducidad. Todos los frascos utilizados para este estudio deben ser mantenidos bajo una adecuada supervisión del investigador, cuidando de no permitir que se manipule los frascos por personas no incluidas en el estudio. Toda la droga no utilizada debe ser regresada a los laboratorios Abbott.

5.3 Monitorización para seguridad: a) Signos vitales basal, a los 30, 60 y 120 minutos después de la aplicación, b) valorar el área de aplicación de la inyección en ese mismo período, c) reporte de los padres al investigador de cualquier efecto adverso en los 30 días posterior a la aplicación de palivizumab.

5.4 Monitorización de la enfermedad por VSR: a todos los pacientes que presentaron infección de vías respiratorias altas y bajas se les tomó una prueba rápida por ELISA en cada evento de infección para detectar VSR.

6.0 PROCEDIMIENTOS DEL PROGRAMA

Aproximadamente 1,050 niños en el mundo (100 a 200 sitios con 5 a 15 pacientes en cada lugar, en el HIM se estudiaron 15 pacientes) que reunieron los criterios de selección fueron involucrados en el programa siguiendo los procedimientos reguladores locales en sus respectivas ciudades.

En la visita inicial, el médico revisó los elementos del programa con los familiares, la información de medicación actual, se obtuvo el consentimiento por escrito de los padres, la información demográfica de los niños, (sexo, raza, peso al nacer, peso actual, edad gestacional, edad actual, (en meses), nacimientos múltiples, número de fumadores en casa, tratamiento con Respigam), evaluación de medicamentos concomitantes, se obtuvo la información de peso de los pacientes y se administró la inyección de palivizumab intramuscular como se describió previamente en la sección 5.2; se anotó la cantidad de palivizumab administrado al paciente. Además los padres fueron instruidos para contactar al médico si su hijo llegaba a enfermar.

5.4 Monitorización de la enfermedad por VSR: a todos los pacientes que presentaron infección de vías respiratorias altas y bajas se les tomó una prueba rápida por ELISA en cada evento de infección para detectar VSR.

6.0 PROCEDIMIENTOS DEL PROGRAMA

Aproximadamente 1,050 niños en el mundo (100 a 200 sitios con 5 a 15 pacientes en cada lugar, en el HIM se estudiaron 15 pacientes) que reunieron los criterios de selección fueron involucrados en el programa siguiendo los procedimientos reguladores locales en sus respectivas ciudades.

En la visita inicial, el médico revisó los elementos del programa con los familiares, la información de medicación actual, se obtuvo el consentimiento por escrito de los padres, la información demográfica de los niños, (sexo, raza, peso al nacer, peso actual, edad gestacional, edad actual, (en meses), nacimientos múltiples, número de fumadores en casa, tratamiento con Respigam), evaluación de medicamentos concomitantes, se obtuvo la información de peso de los pacientes y se administró la inyección de palivizumab intramuscular como se describió previamente en la sección 5.2; se anotó la cantidad de palivizumab administrado al paciente. Además los padres fueron instruidos para contactar al médico si su hijo llegaba a enfermar.

En la segunda visita (25 a 30 días después de la primera inyección), el médico tratante obtuvo la información respecto a los medicamentos concurrentes e inmediatamente se reportaron los eventos adversos no reportados previamente por los padres y se administró la segunda inyección intramuscular como se describe en la sección 5.2 si está indicado.

En la tercera, cuarta y quinta visitas (comenzando 30 ± 5 días después de la visita previa), el médico tratante obtuvo información de medicamentos concurrentes e inmediatamente se reportó los eventos adversos no reportados previamente por los padres pero directamente relacionados con el palivizumab y se administró la tercera, cuarta, quinta inyección intramuscular.

En la última visita (día 150) el médico tratante recabó la información de la medicación actual, e inmediatamente reportó los eventos adversos no reportados previamente por los padres, relacionada con el paciente.

7.0 MANEJO DE LOS EVENTOS INTERCURRENTES

7.1 Efectos adversos.

La guía Internacional Abbott en GCP define como un evento adverso como cualquier situación médica indeseable en un paciente a quién se le administró un producto en estudio el cual no necesariamente tiene una relación causal con el uso del producto. Un evento adverso puede ser un síntoma, signo o resultado anormal o resultado de laboratorio o de una prueba.

En la segunda visita (25 a 30 días después de la primera inyección), el médico tratante obtuvo la información respecto a los medicamentos concurrentes e inmediatamente se reportaron los eventos adversos no reportados previamente por los padres y se administró la segunda inyección intramuscular como se describe en la sección 5.2 si está indicado.

En la tercera, cuarta y quinta visitas (comenzando 30 ± 5 días después de la visita previa), el médico tratante obtuvo información de medicamentos concurrentes e inmediatamente se reportó los eventos adversos no reportados previamente por los padres pero directamente relacionados con el palivizumab y se administró la tercera, cuarta, quinta inyección intramuscular.

En la última visita (día 150) el médico tratante recabó la información de la medicación actual, e inmediatamente reportó los eventos adversos no reportados previamente por los padres, relacionada con el paciente.

7.0 MANEJO DE LOS EVENTOS INTERCURRENTES

7.1 Efectos adversos.

La guía Internacional Abbott en GCP define como un evento adverso como cualquier situación médica indeseable en un paciente a quién se le administró un producto en estudio el cual no necesariamente tiene una relación causal con el uso del producto. Un evento adverso puede ser un síntoma, signo o resultado anormal o resultado de laboratorio o de una prueba.

Un efecto adverso puede ocurrir mientras el paciente está recibiendo un producto en estudio en un estudio de Abbott.

A través de la duración del programa, el médico tratante monitorizó cada paciente cuidadosamente por la presencia de eventos adversos desde la fecha de la primera inyección, hasta 150 días después del inicio.

Un evento adverso reportado inmediatamente es el que involucra la muerte, una situación que pone en riesgo la vida, hospitalización del paciente (admisión o prolongación de la estancia), discapacidad/incapacidad discontinua significativa o persistente o efectos médicos importantes, independientemente de su relación con el palivizumab.

7.2 Definiciones.

Situación que pone en riesgo la vida: el paciente tuvo riesgo de muerte durante el evento. No se refiere al riesgo hipotético de muerte si los efectos adversos fueran más graves o progresivos.

Discapacidad/incapacidad persistente o significativa: cualquier efecto adverso cuyo pronóstico se asocia con una alteración sustancial de la capacidad para llevar funciones vitales normales. Esto no incluye la interrupción transitoria de las actividades diarias.

Eventos médicos importantes: los eventos que pueden no resultar en muerte, pero ponen en riesgo la vida, o requieren hospitalización pueden ser considerados como efectos adversos serios, cuando basados en un juicio médico apropiado, pueden deteriorar al paciente que puede requerir intervención médica o quirúrgica para prevenir alguno de los efectos adversos serios listados en la definición de eventos adversos graves.

7.2.1 Definiciones de eventos adversos.

El médico tratante clasificará la gravedad del efecto adverso de acuerdo a las siguientes definiciones.

Leve. El efecto adverso fue transitorio y fácilmente tolerado por el paciente. La acción específica es opcional.

Moderado. El efecto adverso fue causa de malestar en el sujeto e interrumpió sus actividades cotidianas.

Grave. El efecto adverso causó considerable interferencia con las actividades usuales del paciente y pudo haber sido incapacitante o atentar contra la vida.

Se utilizaron las siguientes definiciones para determinar la relación entre los efectos adversos y el palivizumab:

Probable. El evento adverso tiene una fuerte relación temporal con el producto en estudio o hubo recurrencia con una siguiente dosis sin identificar otra etiología.

No posible. El evento adverso tiene poca o ninguna relación temporal con el producto en estudio hay una o más etiologías alternativas.

No relacionado. El evento adverso es debido a una enfermedad subyacente o concurrente o efecto de otra fórmula y no se relaciona con el producto en estudio (ejemplo no tiene relación temporal con el producto en estudio o tiene otra mejor alternativa etiológica).

7.3 Terapia concomitante.

Los pacientes no recibieron otros agentes en investigación o Respigam mientras se encuentra en el programa y 30 días después de la última dosis de palivizumab. Se les permitió a los pacientes recibir medicamentos para tratar reacciones adversas y tratamientos de rutina para condiciones médicas subyacentes. Las inmunizaciones de rutina se administraron con la condición de no ser aplicadas cercanas al sitio de aplicación del palivizumab para facilitar la evaluación de los efectos adversos.

La información acerca de medicación y tratamientos concomitantes incluyendo inmunizaciones de rutina y el uso de algunos medicamentos para tratar efectos adversos se registraron iniciando con los medicamentos que estaba recibiendo el niño al inicio del

estudio así como en los 30 días después de la última visita para el esquema de la inyección.

7.4 Criterios para discontinuación prematura del palivizumab.

Los padres tuvieron el derecho para decidir si su hijo salía del programa en cualquier momento sin perjuicio para el paciente.

7.5 Salida temprana de pacientes.

Cuando la participación de los pacientes terminó tempranamente, toda la documentación del protocolo así como una descripción completa de las razones por las cuales se eliminó, se incluyeron en la forma de salida y se completó tan pronto como fue posible.

7.6 Criterios para la terminación del programa.

Hay acuerdo en que, por causas razonables o basadas en el riesgo significativo que representará la exposición continua al palivizumab para los pacientes, el médico tratante o responsable, los Laboratorios Abbott, podían terminar este programa antes de completarlo, notificando el hecho por escrito en un tiempo razonable.

8.0 RESULTADOS:

Se reclutaron 16 pacientes pero se excluyó uno por presentar datos compatibles con hepatitis un mes después de la primera dosis de palivizumab. Este evento sucedió en el periodo post-quirúrgico inmediato y estuvo asociado a exposición a halotano. El paciente fue valorado por un médico ajeno al equipo de investigadores quien consideró que dicho cuadro fue secundario al efecto del anestésico.

Las características generales de los 15 sujetos incluidos se presentan en la tabla 1.

Al analizar esta tabla llama la atención que ocho niños (75%) cursaban con enfermedad pulmonar crónica activa, lo cual puede estar relacionado con la gravedad y el uso de ventilación mecánica durante su hospitalización en UCIN, el peso al nacimiento y la inmadurez de los pacientes seleccionados para el estudio. A los 15 pacientes se les aplicó Palivizumab (15 mg/kg/dosis) cada mes durante 5 meses, por vía intramuscular. Se observó que la mediana del tiempo transcurrido entre el egreso de los pacientes de la UCIN y la recepción de la primera dosis de palivizumab fue de 3 meses.

Previo a la administración de la primera dosis de palivizumab, dos pacientes presentaron infección por VSR; uno 90 días antes del estudio; este paciente ameritó hospitalización durante 15 días y oxígeno durante 10 días. En otro paciente se detectó VSR el día en que recibió la primera dosis de la droga estudio, este paciente cursaba con un cuadro de IVRA.

Los principales eventos adversos que presentaron los pacientes que recibieron palivizumab se muestran en la tabla 2. Como se observa en dicha tabla, uno presentó eritema en el sitio de aplicación en la primera dosis, el cual se resolvió con medios físicos (aplicación de hielo). Otro paciente presentó bronquiolitis una semana después de recibir la segunda dosis de palivizumab. Estos eventos se consideraron eventos adversos PROBABLEMENTE relacionados al uso de palivizumab. Tres pacientes presentaron gastroenteritis, en uno se presentó 1 semana después de la aplicación del medicamento y en dos fueron dos semanas después de la aplicación de palivizumab y en ambos casos este evento adverso se consideró probablemente NO RELACIONADO al uso de palivizumab ya que se presentó varios días después de la administración y porque se presentó en la época del año que se detecta rotavirus con mayor frecuencia en México. Desgraciadamente no fue posible realizar pruebas pertinentes para descartar este agente etiológico en el cuadro de estos pacientes. Los signos vitales se mantuvieron estables durante el período de estudio.

En los seis meses de seguimiento, ocho de los pacientes presentaron un total de doce cuadros de vías respiratorias (altas diez y bajas dos: uno bronquiolitis, uno neumonía), a todos se les tomó muestra de células por raspado de nasofaringe para detección rápida de VSR por ELISA y no se detectó el virus en ninguno de ellos.

A partir del momento que la población de estudio recibió anticuerpos monoclonales contra VSR, ningún paciente ameritó hospitalización por infección respiratoria durante los seis meses que duró el estudio y solo dos pacientes ingresaron al hospital por razones quirúrgicas (hernioplastía inguinal) y no se detectaron complicaciones.

9.0 DISCUSIÓN:

La infección de vías respiratorias bajas constituye una de las amenazas más graves en los graduados de la UCIN. La infección por VSR representa un problema de salud pública en la mayor parte del mundo y causa enfermedad respiratoria aguda sobretodo en pacientes pediátricos. Este virus se presenta con brotes estacionales anuales que en algunos países están bien definidos; por ejemplo, en EEUU y Canadá generalmente estos brotes se presentan en Invierno y primavera. Los agentes etiológicos de IVRB en los dos primeros años de vida son principalmente agentes virales, y de éstos, el VSR ocupa el primer lugar ^{1,2,5,6,7}.

Existen factores de riesgo para desarrollo de enfermedad grave por VSR, entre ellos resaltan la prematuridad, displasia broncopulmonar (DBP), malformaciones cardiacas e inmunodeficiencias. En nuestra experiencia, el 57% de los pacientes egresados de la UCIN con DBP son hospitalizados en el primer año de seguimiento y tres cuartas partes de estas son debidas a infecciones respiratorias (datos no publicados Drs: Villa, Murguía). El papel de VSR en este tipo de pacientes ha sido analizado por Groothuis y col ¹⁸, en este estudio se siguieron a 30 niños menores de 2 años egresados de la UCIN con DBP grave, 18 de éstos niños adquirieron VSR y 11 se hospitalizaron, además 5 de ellos cursaron con reinfección al momento de la hospitalización, lo que enfatiza el problema de la reinfección con este virus ¹⁸. En nuestro estudio se encontró que hubo cuatro hospitalizaciones por infección respiratoria previo al uso de palivizumab, de éstos se detectó VSR en un paciente (6.5% de la población de estudio), es probable que esta cifra subestime el verdadero papel de este virus en nuestros graduados de la UCIN ya que no

se hizo detección del virus en los otros tres pacientes, debido a que se atendieron en otras instituciones previo al inicio del estudio.

Actualmente no existe un tratamiento específico contra la infección por VSR, la ribavirina inhalada es el único antiviral aprobado por FDA para el manejo de infección por VSR, sin embargo es muy costosa y los resultados terapéuticos son muy cuestionables¹⁸. Debido a esto, los esfuerzos de la ciencia están encaminados a LA PREVENCIÓN. Los estudios con las vacunas contra VSR están aún en etapas de experimentación³⁴ y lo que actualmente está aceptado por la Asociación de Alimentos y Drogas de E.E.U.U. (FDA) y la Academia Americana de Pediatría (AAP) para prevenir la infección por VSR es la inmunoprolifaxis pasiva. Se ha aceptado tanto la preparación de gammaglobulina hiperinmune contra VSR (Respigam) como el anticuerpo monoclonal (palivizumab) contra la glicoproteína F de VSR.

Palivizumab, se ha producido con una tecnología con DNA recombinante, hasta el momento no hay evidencia clínica significativa de respuesta inmune directa contra el anticuerpo monoclonal.

Los eventos adversos encontrados en este estudio fueron de poco significado clínico y con excepción del eritema en sitio de aplicación de palivizumab, no se encontró una fuerte asociación causa efecto con los otros eventos reportados (gastroenteritis y bronquiolitis). Sin embargo es importante estudiar la respuesta inmune del huésped contra palivizumab ya que existe el riesgo teórico de una probable formación de complejo antígeno-anticuerpo (IgG humana del recipiente contra anticuerpo monoclonal) que pueda desencadenar broncoespasmo. En el paciente que se reportó bronquiolitis

hubiera sido adecuado tomar muestra sérica para determinación de anticuerpos contra palivizumab para explorar esta situación teórica. Sin embargo, este evento adverso solo se ha reportado en algunos estudios con una incidencia muy baja, como en el estudio IMPACT que fue de 0.4% ³⁴

Este estudio demuestra la seguridad de un anticuerpo monoclonal específico contra VSR (palivizumab) en pacientes pediátricos de alto riesgo. Los datos de 15 niños incluidos con prematuridad con o sin displasia broncopulmonar (DBP) así como lo reportado en la literatura³⁴. apoya la seguridad y tolerancia de las inyecciones mensuales de palivizumab, administrada en forma intramuscular (IM) a dosis de 15mg/kg/dosis; así mismo, el hecho de que el 100% de los pacientes incluidos recibieron las cinco dosis, apoya la factibilidad de cumplir con el esquema completo y que probablemente esté condicionado por la facilidad de su administración por la vía IM, a diferencia de la administración por vía intravenosa que es necesaria cuando se utiliza RSV-IGIV (Respigam). Es importante el hecho de que los pacientes seleccionados para el estudio entendieron de manera EXCEPCIONAL la importancia de este virus como potencial agente que podría poner en riesgo la salud de sus hijos y a pesar de vivir lejos del hospital y de pertenecer a un nivel socioeconómico muy bajo acudieron puntualmente a recibir el medicamento según se había programado. Cabe mencionar que el anticuerpo monoclonal se administró sin ningún costo.

Es importante realizar un estudio de costo beneficio en pacientes de alto riesgo, como los descritos en este estudio para determinar la factibilidad de utilizar de manera rutinaria este medicamento en condiciones similares en nuestra población.

La eficacia se ha evaluado en algunos estudios en donde los pacientes que recibieron palivizumab tuvieron una reducción significativa tanto en la incidencia como en la rehospitalización por enfermedad por VSR³⁴, nuestro estudio no tuvo como objetivo explorar la eficacia de este monoclonal, sin embargo es importante destacar, que posterior a la administración de palivizumab ningún niño de alto riesgo tuvo que ser hospitalizado por IVRB, y en ninguno de los sujetos de estudio se detectó VSR. Este hallazgo debe ser tomado con cautela ya que el número de pacientes estudiados es pequeño y la época del año de seguimiento fue de Enero a Julio; los cuatro primeros meses son de gran actividad en infecciones respiratorias pero no así los meses de Mayo, Junio y Julio.

RECOMENDACIONES:

Con base en la seguridad y la eficacia de palivizumab, la AAP ha emitido las siguientes recomendaciones:

- 1) Niños menores de 24 meses de edad con enfermedad pulmonar crónica quienes han requerido tratamiento médico en los 6 meses previos.
- 2) Recién nacidos pretérminos ≤ 32 semanas de gestación.

Entre este grupo se deben considerar

- a) Pretérminos ≤ 28 semanas se pueden beneficiar hasta los 12 meses de vida.
 - b) Pretérminos de 29-32 semanas hasta los 6 meses de edad
- 3) Recién nacidos entre 32 y 35 semanas de gestación sin enfermedad pulmonar crónica que son < 6 meses de edad al inicio de la enfermedad por VSR y tienen factores de

riesgo adicionales: edad escolar, exposición al humo de tabaco en casa, múltiples hermanos, hacinamiento.

- 4) Palivizumab no debe ser utilizado como tratamiento para enfermedad por VSR.
- 5) Palivizumab no debe ser utilizado como tratamiento para enfermedad por VSR.
- 6) La inmunoprofilaxis pasiva no se ha estudiado sistemáticamente en inmunodeficiencias, sin embargo es probable que tenga algún efecto benéfico. En pacientes con inmunodeficiencia que reciban IgG IV mensual, se podría sustituir ésta por RVS IG durante los meses en los que hay actividad por este virus.
- 7) Este tipo de inmunoprofilaxis no se ha estudiado en infecciones nosocomiales.
- 8) RSV IgG interfiere con la respuesta a MMR en tanto que palivizumab no se ha determinado aún.

En nuestro país surgen las siguientes necesidades:

1. Establecer el patrón estacional de VSR.
2. Analizar el papel de la contaminación y desnutrición en el curso clínico de la infección por VSR.
3. Realizar estudios de costo-beneficio para así establecer estrategias de inmunoprofilaxis en niños de alto riesgo.

10.0 CONCLUSION:

Palivizumab es seguro para prevenir enfermedad grave por VSR en niños prematuros (<35 semanas de edad gestacional) incluyendo aquellos con enfermedad pulmonar crónica activa. La administración IM mensual es bien tolerada.

11.0 TABLAS

TABLA 1 CARACTERISTICAS GENERALES

CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES		
SEXO:	Femenino	7
	Masculino	8
PESO:	Al nacer (promedio ± DS)	1536 gr. ± 550 gr.
	Al ingreso (promedio ± DE)	4940 gr. ± 2697 gr.
EDAD	SDG al nacer (prom. ± DE)	31.1 ± 3.5 semanas
	Al ingreso	10.3 ± 5 meses
DIAGNOSTICO DE INGRESO AL ESTUDIO	Prematuridad	6
	Displasia broncopulmonar	9

SDG = Semanas de gestación.

UCIN = Unidad de cuidados intensivos neonatales.

TABLA 2 EVENTOS ADVERSOS

EVENTOS ADVERSOS	No DE EVENTOS	CATEGORIA
Gastroenteritis	3	Probablemente no relacionado
Broquiolitis	1	Probablemente relacionado.
Eritema en sitio de aplicación	1	Relacionado

12.0 HOJA DE MONITORIZACION

NOMBRE: _____

	BASAL	30 MIN.	1 HORA	2 HORAS
Frec. Cardiaca				
Frec. Respirat.				
T/A				
Temperatura				

FECHA: _____

	BASAL	30 MIN.	1 HORA	2 HORAS
Frec. Cardiaca				
Frec. Respirat.				
T/A				
Temperatura				

FECHA: _____

	BASAL	30 MIN.	1 HORA	2 HORAS
Frec. Cardiaca				
Frec. Respirat.				
T/A				
Temperatura				

FECHA: _____

	BASAL	30 MIN.	1 HORA	2 HORAS
Frec. Cardiaca				
Frec. Respirat.				
T/A				
Temperatura				

FECHA: _____

	BASAL	30 MIN.	1 HORA	2 HORAS
Frec. Cardiaca				
Frec. Respirat.				
T/A				
Temperatura				

FECHA: _____

VACUNAS:

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

13.0 REFERENCIAS.

- 1 Hall CB. Respiratory syncytial virus, in Textbook of Pediatric infectious Diseases. Feigen RD, Cherry JD eds. 1998. WB Saunders, Philadelphia, 2084-2111.
2. Ruuskanen O, and Ogra PL. Respiratory syncytial virus. In: Current Problems in Pediatrics. 1993;50-79.
3. Anderson LJ, Heirholzer JC, Tsou C, Hendry RM , Fernie BF, Stone Y, and McIntosh k. Antigenic characterization of respiratory syncytial stains with monoclonal antibodies. J. Infect. Dis. 1985; 151:626-633.
4. Kimpen JLL, Schaad UB, Treatment of respiratory virus bronchiolitis: 1995 poll of members of the European Society of Pediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis.* 1997; 16:479-481.
5. Filippelli MB, Rearick T, Respiratory syncytial virus. *Nursing Clinics of North America* 1993;28:651-671.
6. Miller H. Respiratory syncytial virus and the use of ribavirin . *Maternal Child Nursing* 1992;17:238.
7. American Academy of Pediatrics. 1997 Red Book Report of the Committee on Infectious Diseases 24th ed. American Academy of Pediatrics^Respiratory Syncytial virus^Peter G ED. 443-447.
8. Behrendt DE, Decker MD, Burch DJ, Watson PH for the International RSV Study Group. International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. *Eur J Pediatr* 1998;157:215-220.
- 8B Santos P JI. *Temas de Pediatría-infectología-*. 1996 Ed. Interamericana Mc Graw-Hill, 1ra ed.
9. Meissner HC, Economic impact of viral respiratory disease in children. *J Pediatr* 1994;124:S17-21.
10. Adams JM, Imagawa DT and Zike K. Relationship of pneumonitis in infants to respiratory syncytial virus. *Lancet* 1961;81:502-506.
11. Aherme W, Bird T, Court SDM, Gardner PS, McQuillin J. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J. Clin. Pathol.* 1970;24:7-18.
12. Gardner PS, Turk DC, Aherme WA, et al.. Deaths associated with respiratory tract infection in childhood. *Br Med J.* 1967;4:316-320.
13. Gardner PS, McQuillin J, and Court SDM. Speculation on pathogenesis in death from respiratory syncytial virus infection. *Br Med. J.* 1970;7:327-330
14. The immune system in : Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant, 5th ed. Fanaroff AA and Martin RJ eds. Mosby Year Book, Chicago. 1992;587-690.
15. De Boeck K. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: clinical aspects and epidemiology. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1996;51:210-213.
16. Cunningham CK, McMillan JA, and Gross SJ. Rehospitalization for respiratory illness in infants of less than 32 weeks gestation. *Pediatrics.* 1991;88:52-532.
17. 1992-1993 World Health Organization Preterm Birth Statistics. 1993 United Nations World Demographic Yearbook.
18. Groothuis JR, Gutierrez KM, Lauer BA. Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1988;82:199-203.

19. Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J, and PICNIC. Improve outcome of respiratory syncytial viral infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *J. Pediatr.* 1992;121:348-354.
20. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J. Med.* 1982;307:397-400.
21. Wang E, Law BJ, Stephens D, Pediatrics Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC). Prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J. Pediatr.* 1995;126:212-219.
22. Law BJ de Carvalho V and PICNIC. Respiratory syncytial infections in hospitalized children: regional differences in patient populations and management practices. *Pediatr. Infect Dis. J.* 1993;12:659-663.
23. Kimpen JLL. Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: hope and despair. In: Tiboel D. Van der Voort E, eds. *Intensive care in childhood: a challenge to the future.* Heidelberg: Springer-Verlag, 1996;354-361.
24. McGowan JE Jr, Chesney PJ, Crossley KB, LlaForce FM. Guidelines for the use of systemic glucocorticosteroid in the management of selected infections. *J. Infect Dis* 1992;165:1-13.
25. The PREVENT Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics* 1997;99:93-99.
26. Simoes EAGF, Sondheim HM, Top FH Jr, et al. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. *J. Pediatrics.* In Press.
27. Johnson S, Oliver C, Prince GA, Hemming VG, Pfarr DS, Wang SC, Dormitzer M, O'Grady J, Koenig S, Tamura JK, Woods R, Bansal G, Couchenour D, Tsao E, Hall WC and Young JF. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J. Infect Dis.* 1997;176:1215-1224.
28. Beeler JA, Coelingh K, Neutralization epitopes of the F glycoprotein of respiratory syncytial virus: effect of mutation upon fusion function. *J. Virol.* 1989;63:2941-2950.
29. Johnson S, Pfarr DS, Koenig S, Woods R, Young JF, Prince GA, Griego S, Dillon SB. A direct comparison of the activities of two humanized RSV Mabs: MEDI-493 and RSHZ19. In preparation.
30. Meissner C, Groothuis J, Rodriguez W, et al. Safety and pharmacokinetics of an intramuscular monoclonal antibody to RSV(SB209763) in infants and young children at risk for severe RSV disease. Presented at 1997 International Congress of Antimicrobial Agents and Chemotherapy^{H-88}.
31. Prince GA, Jenson AB, Horswood RL, Camargo E, Chanock RM. The pathogenesis of respiratory syncytial virus infection in cotton rats. *Am J. Pathol.* 1978;93:1-792.
32. Prince GA, Horswood RL, Chanock RM. Quantitative aspects of passive immunity to respiratory syncytial virus in infant cotton rats. *J. Virol.* 1985;55:517-520.
33. Prince GA, Hemming VG, Horswood RL, Chanock RM, Immunoprophylaxis and immunotherapy of respiratory syncytial virus infection in the cotton rat. *Virus Res.* 1985;3:193-206.

34. Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high risk infants. *Pediatrics*. 1998; 102(3):531-37.