



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado e Investigación

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES  
DEL ESTADO

EXPERIENCIA CLÍNICA EN EL USO DE PALIVIZUMAB EN PACIENTES  
PREMATUROS PARA LA PREVENCIÓN DE NEUMONÍA CAUSADA POR VIRUS  
SINCICIAL RESPIRATORIO, DEL HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ  
MATEOS ISSSTE

Trabajo de Investigación que presenta:

DRA TANIA JIMENEZ VASQUEZ

Para obtener el diploma de la subespecialidad de:

NEONATOLOGIA

Asesor de Tesis:

Dr. Juan José Rodríguez Zepeda

Dra. Alma Olivia Aguilar Lucio

NUMERO DE REGISTRO 145.2011



2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## AUTORIZACIONES

---

---

---

DR. FÉLIX MARTÍNEZ ALCALA  
COORDINADOR DE CAPACITACIÓN DESARROLLO E  
INVESTIGACIÓN

---

DR GUILBALDO PATIÑO CARRANZA  
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

---

DRA MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO  
JEFE DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

## AUTORIZACIONES

---

DRA ALMA OLIVIA AGUILAR LUCIO  
PROFRA. TITULAR DEL CURSO

---

DR JUAN JOSE RODRIGUEZ  
ASESOR DE TESIS

## AGRADECIMIENTO

*Agradezco con profundo Cariño a mi familia por apoyarme siempre...los amo. con admiración y gratitud a mis maestros que son el pilar de mi formación como profesionalista, para mis amigos y compañeros con quienes compartí experiencias de todos colores..*

*A Homero porque simplemente te amo.*

## INDICE

RESUMEN	6
SUMARY	7
ANTECEDENTES	8
OBJETIVOS	13
JUSTIFICACION	14
METODOLOGIA	15
RESULTADOS	17
DISCUSION	19
CONCLUSIONES	22
ANEXOS	23
BIBLIOGRAFIA	32

## RESUMEN

ANE. Dra. Jiménez Vásquez Tania; Dr. Juan José Rodríguez Zepeda; Dra. Alma Olivia Aguilar Lucio; Dra Eunice Rodríguez Arellano.

### Introducción.

El palivizumab anticuerpo monoclonal humanizado, desarrollado para su unión a la proteína F del VSR las proteínas G y F del VSR importantes en la patogenicidad del virus; la proteína G ayuda a la adherencia viral a las células huésped y la proteína F ayuda a la penetración viral y a su dispersión célula a célula en el tejido respiratorio. Los prematuros tardíos tienen la función pulmonar disminuida durante toda su vida, destacando la importancia de evitar la infección por VSR que agrava su pronóstico.

### Objetivo

Disminuir la hospitalización de los prematuros egresados del servicio, a causa de neumonía por VSR tras la aplicación del palivizumab

### Material y métodos

Estudio de cohorte, retrolectivo, longitudinal dinámico, incluyo a prematuros egresados del servicio de neonatología durante el periodo 2009-2010, se aplico palivizumab a 70 pacientes, 1ª dosis el día de su egreso, se citó cada mes hasta completar cinco dosis (15mg/kg), con un grupo testigo de 95 pacientes, se compararon ambos grupos con variables de: sexo, peso y edad gestacional, cardiopatía congénita, displasia broncopulmonar,

### Resultados

La muestra fue 165 pacientes: hombres 74(44.8%), 91(55.2%) mujeres, edad gestacional promedio  $33.2 \pm 2.5$  semanas, peso promedio al nacimiento de  $1.67 \pm 0.42$  kg; 126 (76.4%) del total de los pacientes sin cardiopatías, 39 de ellos con algún tipo de cardiopatía congénita como: PCA 20 (12.1%), CIA 9(5.5%), HAP 2(1.2%), Complejas 8 (4.8%), en el grupo de vacunados 36(51.4%) presentaron Displasia Broncopulmonar y 34(48.5%) no la presentaron: de los No vacunados 23 (24.2%) tuvieron displasia y los restantes 72 (75.8%) no tuvieron; de los si vacunados 24 (34.3%), fueron menores de 32 semanas y 46 (65.7%) fueron mayores de 32 semanas de edad gestacional al nacimiento; del grupo no vacunados fueron < de 32 semanas 17 (17.9%) y 78 (82.1%) fueron > de 32 SDG, se detectaron 3 (3.2%) con malformaciones de vías aéreas. Se identificó que el palivizumav funciona como un factor de protección (RM=0.11), con un valor estadístico de (IC 95%= 0.02-0.04 p=0.001).

## SUMMARY

ANE. Dr. Tania Vásquez Jiménez, Dr. Juan José Rodríguez Zepeda, Dr. Alma Oliuvia Lucio Aguilar, Dr. Eunice Rodríguez Arellano.

### Introduction.

Palivizumab "humanized monoclonal antibody developed for binding to the F protein of RSV" proteins of RSV G and F major in the pathogenicity of the virus, the G protein helps viral adhesion to host cells and helps the F protein viral penetration and cell to cell dispersion in the respiratory tissue. Late preterm infants have reduced lung function throughout life, highlighting the importance of preventing RSV infection worsens their prognosis.

### Objective

Reducing the hospitalization of infants discharged from service due to RSV pneumonia after application of palivizumab

### Material and methods

Cohort study, retrospective, longitudinal dynamic graduates include a premature neonatal ward during the period 2009-2010, palivizumab was applied to 70 patients, 1 st dose on the day of discharge, was quoted each month until completion of five doses (15mgkdo) with a control group of 95 patients, comparing both groups of variables: sex, weight and gestational age, congenital heart disease, bronchopulmonary dysplasia,

### Results

The sample was 165 patients: 74 men (44.8%), 91 (55.2%) women, mean gestational age  $33.2 \pm 2.5$  weeks, mean weight at birth of  $1.67 \pm 0.42$  kg, 126 (76.4%) of all patients without heart , 39 of them with some type of congenital heart disease as PCA 20 (12.1%), CIA 9 (5.5%), HAP 2 (1.2%), complex 8 (4.8%) in the vaccinated group 36 (51.4%) Bronchopulmonary dysplasia and 34 (48.5%) had not: the Non-vaccinated 23 (24.2%) had dysplasia and the remaining 72 (75.8%) did not, of whether to vaccinate 24 (34.3%) were less than 32 weeks and 46 (65.7%) were older than 32 weeks gestational age at birth, unvaccinated group were <32 weeks 17 (17.9%) and 78 (82.1%) were > 32-SDG, were found 3 (3.2%) airway malformations. Palivizumav identified that functions as a protective factor (OR = 0.11), with a statistical value (95% CI 0.02 to 0.04 = p = 0.001)



## ANTECEDENTES

---

El Virus sincicial respiratorio (VSR) pertenece al género Pneumovirus, de la familia Paramixoviridae, su comportamiento epidémico es cíclico y es considerado la causa más común de bronquiolitis, neumonías y hospitalización en pacientes lactantes y preescolares.<sup>1</sup>

La incidencia reportada entre 15 y 20 mil consultas médicas de urgencias al año y más de 14 000 hospitalizaciones asociadas a la infección por este agente, con promedio de estancia hospitalaria en México es de 6.7 días<sup>2</sup>.

La Academia Americana de Pediatría ha identificado a grupos de pacientes especiales de mayor riesgo para el desarrollo de complicaciones secundarias por infección del VCR, dentro de los que se mencionan a los recién nacidos de pretérmino con edad gestacional igual o inferior a 35 semanas, niños con neumopatías crónicas, fibrosis quística o con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, estas condiciones también son aceptadas por la Sociedad Mexicana de Pediatría y la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica.<sup>3</sup>

Por esta Razon el Consenso Mexicano sobre Inmunizaciones en el Recién Nacido de Pretérmino 2007, estableció una recomendación para realizar un análisis dentro de la mejor evidencia científica actual, con la finalidad de establecer cuáles de los factores de riesgo ( y su respectivo nivel de ponderación) deben ser tomados en cuenta para la decisión de indicar inmunoterapia preventiva con palivizumab en el grupo de recién nacidos. La intención es prevenir gran parte de las complicaciones y hospitalizaciones asociadas a la infección del VSR en este grupo de pacientes.<sup>4</sup>

Se suma el riesgo natural de infección, se agregan otros factores biológicos y sociales que también repercuten en el incremento de la morbilidad; hasta el 2007 no existía algún método que permitiera saber cual de todos los factores son ponderantes para el desarrollo de infecciones respiratorias.<sup>4</sup>

El palivizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, fue desarrollado para su unión a la proteína F del virus sincicial respiratorio (VSR), las proteínas G y F del que tienen importancia en la patogenicidad del mismo; la proteína G ayuda a la adherencia viral a las células huésped y la proteína F ayuda a la penetración viral y a su dispersión célula a célula en el tejido respiratorio. El palivizumab se une a la proteína F, impide la fusión del VSR con la célula huésped y la creación de un sincicio funcional en el tejido afectado, con lo que disminuye la transmisión del virus de una célula a otra y se reduce la incidencia de infecciones de la vía aérea inferior; es un anticuerpo humanizado (95% IgG humana y 5% IgG murina) tiene baja inmunogenicidad (1%) por lo que su relación beneficio riesgo es favorable.<sup>5</sup>

Diversos estudios mostraron que el palivizumab neutraliza los dos subtipos (A y B) del VSR, reduce la replicación del virus en un 99% en los animales sujetos a experimentación en una concentración sérica de 40 µg/ml, fue un nivel de referencia para los estudios clínicos posteriores.<sup>5</sup>

Estudios para evaluar la seguridad, la tolerancia, la inmunogenicidad y la farmacocinética en lactantes prematuros (< 35 semanas), permitieron establecer que el palivizumab a 15mg/kg IM mensual mantiene las concentraciones séricas por encima de los 40 µgr/ml y que la vida media de 20 días es suficiente para mantener la administración una vez por mes, el estudio farmacocinético muestra un aumento progresivo de las concentraciones del anticuerpo en las sucesivas dosis lo que justifica la repetición de sus aplicaciones.<sup>6</sup>

Un estudio fase 3 que incluyó a 1502 niños con DBP y prematuros menores de 6 meses de edad, comparó palivizumab (5 dosis mensuales de 15mg/kg) con placebo, mostrando reducciones significativas en la tasa de hospitalización con la administración de palivizumab, con disminuciones del 80% y más en los lactantes de 32-35 semanas de gestación, este mismo estudio mostró un análisis de la farmacocinética con un aumento progresivo de las concentraciones séricas del fármaco luego de las sucesivas dosis mensuales hasta alcanzar 72-50 µgr/ml después de la cuarta dosis, y enfatizó la administración una vez al mes durante los periodos anticipados de riesgo para la infección por VSR en la comunidad.<sup>6</sup>

#### Función pulmonar posnatal en lactantes prematuros

Fiedrich y Jones en el 2007 observaron que los prematuros sanos tienen volúmenes pulmonares similares a los de neonatos nacidos a término durante los primeros 2 años de vida, sin embargo mantienen el flujo espiratorio forzado (FEF) por debajo de los valores de los nacidos a término durante ese período; los flujos reducidos en forma persistente ante la presencia de una capacidad vital forzada normal y la ausencia de recuperación de la maduración en la función de las vías respiratorias indican que el nacimiento prematuro está asociado con un desarrollo pulmonar alterado, además la persistencia del FEF reducido puede contribuir a un aumento del riesgo de enfermedades respiratorias recurrentes en estos bebés en las primeras etapas de vida; El nacimiento prematuro está asociado con un desarrollo pulmonar alterado.<sup>6</sup>

Prematuros tardíos con infección por virus sincicial respiratorio se observó que los prematuros tardíos presentaron 7 veces mayor probabilidad de sufrir patología neonatal que aquellos bebés nacidos a término, con una incidencia importante en la infección por VSR.<sup>6</sup>

En el 2003 realizó un estudio en donde se observa que entre lactantes menores de 1 año hospitalizados (n=304) por infección por VSR comprobado, los bebés nacidos entre 33-35 semanas de edad gestacional tuvieron mayores o similares requerimientos de recursos hospitalarios que los bebés de menos de 32 semanas de EG; el 48% requirió internación en la unidad de la terapia intensiva, el 38.7% requirió intubación, la estancia promedio hospitalaria fue de 8.4 días y de 7.7 días en la UTI, en comparación con recién nacidos a término los requerimientos fueron mayores, en otro estudio realizado en el mismo año, se destaca que en los prematuros tardíos (33-35 SEG) hospitalizados por bronquiolitis sin especificación de etiología son más frecuentes las complicaciones y los costos por hospitalización, en relación a los bebés nacidos a término, los prematuros tardíos tienen peor evolución cuando padecen infección por VSR en comparación con los recién nacidos a término.<sup>7</sup>

La mortalidad asociada a infección por VSR también está significativamente elevada en los prematuros tardíos, los prematuros tienen 70 veces más probabilidades de morir por enfermedad asociada a VSR en comparación con los neonatos nacidos a término, los prematuros tardíos tienen mayor riesgo; quintuplican las probabilidades de muerte en comparación con los neonatos nacidos a término.<sup>7</sup>

Efectos a largo plazo de la prematuridad y la infección por virus sincicial respiratoria.

La infección por VSR en los primeros años de vida se asocia a broncoespasmo recurrente durante la infancia; no está relacionado directamente con la prematuridad, la población de neonatos prematuros, tiene mayor riesgo de enfermedad grave asociada al germen.<sup>7</sup>

La función pulmonar a lo largo de la vida aumenta hasta alrededor de los 20 años luego se mantiene con una declinación paulatina y solo aparecerán manifestaciones de deterioro de esta función hacia los 75-80 años, sin embargo si la función pulmonar no alcanza inicialmente el desarrollo normal (como en los prematuros) el deterioro respiratorio se manifestará antes, hacia los 50-60 años aunque el ritmo de declinación sea el mismo también puede suceder que la declinación sea más rápida en relación con el tabaquismo o la existencia de enfermedades respiratorias como el asma, las personas que llegan a la vida adulta con insuficiencia de la función pulmonar están en riesgo de padecer enfermedades pulmonares obstructivas en su vida adulta posterior, en especial si padecieron enfermedades de las vías respiratorias bajas desde una edad temprana.<sup>8</sup>

Un estudio realizado en 2007 se observó que los individuos que tenían una función pulmonar más baja en los primeros años de vida continuaban con parámetros inferiores, en comparación con los otros sujetos, hasta los 22 años de edad, después de un ajuste para la altura, el peso, la edad y el sexo. Los prematuros tardíos seguramente se encuentran en esa población y seguirán con función pulmonar disminuida a lo largo de su vida, lo que destaca la importancia de evitar otros factores como infección por VSR que pueda agravar su pronóstico.<sup>8</sup>

El palivizumab ha sido considerado un fármaco que genera costos directos aparentemente elevados para su uso en Latinoamérica, lo que ha frenado su aplicación en forma generalizada a los pacientes con riesgo, para el año 2000 el factor costo justificaba la recomendación de este anticuerpo monoclonal aplicada única y exclusivamente en niños de riesgo corroborado, en Argentina se observó la necesidad de realizar estudios que permitieran adecuar las indicaciones de profilaxis en ese país, con un modelo de administración hipotética; en él se identificaron 42 pacientes que cumplían criterios de riesgo, por lo que requerían la administración de palivizumab y fueron seguidos por este proyecto durante el periodo de mayor epidemia; se concluyó en este estudio que la tasa de hospitalización por VSR fue muy elevada y dentro de la población más susceptible se incluyó recién nacidos prematuros mayores de 32 semanas de gestación, con base en los resultados se realizó un estudio de casos y controles para conocer los principales factores de riesgo asociados a la hospitalización, encontrando los resultados que dentro de los principales factores de riesgo biológico, social, las variables que mostraron mayor peso fueron, mayor número de hermanos o convivientes menores a 10 años de edad. Actualmente el uso de palivizumab está adoptado a los criterios de la Academia Americana de Pediatría como estándar de identificación de ese riesgo; aunque hay pocos artículos que evidencian riesgo estadístico y en su caso si éste es o no significativo, actualmente la tendencia más

que identificar factores es considerar el costo de utilizar o no el palivizumab con la consecuente variabilidad en los porcentajes de hospitalización enfermedad y muerte.<sup>8</sup>

En la literatura los factores de riesgo constantes son: prematuridad, uso de oxígeno, enfermedad pulmonar crónica, egreso de la unidad de cuidados intensivos concordante con la estación en la que circula el virus, así como cardiopatía congénita acianógena.<sup>2</sup>

Otro de los factores ponderante es el nacimiento en los meses de noviembre, diciembre y enero; la edad gestacional menor de 32 semanas, tener una edad gestacional menor a las 10 semanas previas a inicio de la estación del VSR; alimentación al seno materno menos de dos meses; contar con al menos un hermano en edad escolar y el alta de unidad de cuidados intensivos en los meses de septiembre a noviembre, tuvieron una razón de momios (Odd ratio, OR) superior a dos para el desarrollo de infección por VSR.<sup>2</sup>

La Displasia Broncopulmonar, descrita en 1967 como una enfermedad respiratoria que se producía en lactantes con antecedentes de prematuridad que había sido expuestos a asistencia respiratoria mecánica y a la administración de oxígeno al menos 28 días después del nacimiento o al alcanzar las 36 semanas de edad postconcepcional.<sup>4</sup>

La DBP es consecuencia de un daño que afectó el pulmón inmaduro del recién nacido prematuro durante la fase sacular del desarrollo pulmonar. La exposición a esa noxa puede causar lesión directa sobre la vía aérea y el parénquima pulmonar, o alterar el desarrollo normal del pulmón. A partir de la mayor supervivencia de prematuros de peso extremadamente bajo y de la adecuación de la asistencia ventilatoria, administración de oxígeno se ha observado que el tipo de lesión asociado a la DBP varía de acuerdo con el momento y la intensidad de la exposición al perjuicio.<sup>9</sup> La forma clásica de BDP se observa en neonatos prematuros de mayor edad gestacional (EG) y peso, se caracteriza por daño estructural de un pulmón relativamente inmaduro; la forma "nueva", se caracteriza por una detención del desarrollo alveolar y vascular normal del pulmón, esta es la forma más frecuente en prematuros muy inmaduros que no manifestaron enfermedad respiratoria grave en el periodo neonatal inmediato. En países desarrollados hay una tendencia en cuanto a la disminución en la frecuencia de la forma clásica en contraste con un incremento de la forma nueva, con hallazgos histopatológicos muy variados.<sup>9</sup> El componente inflamatorio y la alteración de la estructura del parénquima y de la vía aérea pulmonar son más marcados en la forma clásica. En la forma nueva se observa reducción difusa del desarrollo alveolar y menor superficie de intercambio gaseoso, con menor intensidad en la reacción inflamatoria. Las alteraciones son parcelares y se encuentra tejido normal adyacente. El tipo y grado de compromiso de la función pulmonar en la DBP variará según la lesión que exista. Se encuentra reducción de la distensibilidad pulmonar dinámica, aumento de la resistencia de la vía aérea. La capacidad residual funcional normal, disminuida o aumentada, limitación del flujo de aire en la vía aérea e hiperreactividad bronquial variable. Al ser una típica enfermedad con alteración en la relación ventilación-perfusión, la característica más importante es la hipoxia crónica.<sup>9</sup>

Otros factores que vale la pena mencionar son antecedentes de asma en la madre o presencia de sibilancias en familiares directos, tabaquismo materno durante la gestación, otros factores como sexo masculino, tener solamente un hermano, tabaquismo en familiares, antecedentes de convivencia con animales, no pueden explicarse con facilidad ni pueden justificar claramente la coherencia biológica con la infección por VSR. Los principales factores de riesgo encontrados y seleccionados

para su uso en la revisión sistemática, en la que por medio de conversión a decenas de las cifras de OR presentados permite obtener un rango de 100 con riesgos de bajo(0-33), mediano ( 34-66) y alto riesgo (66-100); donde al cumplir el criterio > de 33 puntos la aplicación del anticuerpo monoclonal esta justificada, si se encuentra por debajo de este punto de cohorte la aplicación esta sujeta a criterio de médico y/o a disponibilidad del anticuerpo (anexo)<sup>9</sup>

## OBJETIVO

---

### Objetivo General:

Disminuir o evitar la hospitalización de los prematuros egresados de nuestro servicio, a causa de neumonía de probable etiología por Virus de Sincicial Respiratorio tras la aplicación del palivizumab

### Objetivos específicos:

Determinar número de reingresos hospitalarios causados por neumonía por virus de sincicial respiratorio en neonatos previamente expuestos a palivizumab

Comparar la evolución clínica de los neonatos no expuestos a palivizumab en relación con los expuestos .

Disminuir morbimortalidad por neumonía en los expuestos a palivizumab

Identificar factores de riesgo relacionados con la presencia de la neumonía o bronquiolitis por VSR.

## JUSTIFICACION

---

Al lograr disminuir los reingresos de los prematuros por problemas respiratorios mejora la calidad de vida de estos niños, de manera indirecta se optimizan recursos de instituciones de salud al disminuir el reingreso hospitalario ya que generalmente se trata de prematuros que son portadores de displasia pulmonar y/o cardiopatías congénitas, situaciones que representan factores de riesgo que aunados a un proceso neumónico aumentan la morbimortalidad de estos pacientes y el costo que genera la estancia intrahospitalaria

## METODOLOGIA

---

Se trata de un estudio de cohorte, retrolectivo, longitudinal y dinámico que inició en septiembre del 2008 y culminó en junio del 2011; en el que se incluyeron a los recién nacidos prematuros, portadores de cardiopatía congénita y/o enfermedad pulmonar crónica del lactante, egresados del servicio de Neonatología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, en el área de toma de tamizaje y vacunación del cunero patológico se explica a la madre o al responsable del paciente de manera amplia y entendible los beneficios y reacciones adversas asociados a la administración del medicamento se otorga carta de consentimiento informado y previamente firmado; se aplicó 1ª dosis de palivizumab el día del egreso hospitalario; a 15mg/kg/dosis vía intramuscular en cara anterior de muslo, se advirtió a la madre de posibles efectos adversos post vacunales así como ante la presencia de cuadro agudo de proceso respiratorio debía acudir al servicio de urgencias de este Hospital para dar tratamiento y efectuar al bebé un test "SD Bioline RSV", para detectar virus sincicial respiratorio. Se otorgó a la madre una cartilla de vacunación la cual contiene información con respecto a nombre, edad del paciente, peso, fecha de inicio del esquema, dosis administrada y citas posteriores del paciente.

Se llevó control en cédula recolectora de datos y libreta de donde se tomaron las variables de sexo, peso, edad gestacional, cardiopatía congénita, displasia broncopulmonar y se realizó análisis estadístico mediante el programa SPSS.



## CRITERIOS DE INCLUSION

---

Todos los prematuros egresados del servicio de Neonatología del HRLAM portadores o no de displasia broncopulmonar o cardiopatía congénita

## CRITERIOS DE EXCLUSION

Recien nacidos de término

## CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes que no hayan completado el tratamiento.

## RESULTADOS

---

La muestra estuvo conformada por 165 pacientes: vacunados 70 (42.4%), no vacunados 95(57.6%); mujeres del grupo de si vacunados 38 ( 54.3%) hombres 32 (45.7%), del grupo de los no vacunados mujeres 53 (55.8%) hombres 42 (42.2%) edad gestacional promedio de los si vacunados fue de 33.2 semanas DE de 2.5 semanas, valor mínimo de 25 y un valor máximo de 40; peso del nacimiento el promedio fué de 1.6 kg con una desviación de 0.44 con un valor mínimo de 0.640 kg y un valor máximo de 3 kg, el peso inicial al esquema fue en promedio de 2.1 kg. Con un DE de 0.40 un valor mínimo de 1.73 kg. y un valor máximo de 3.80kg, el peso al final del esquema fue de 5.24 en promedio con una DE de 1.28, con un valor mínimo de 2kg y máximo de 7.50 kg, con respecto a la talla del nacimiento, el promedio fue de 40.52 cm, con una DE de 4.35, un valor mínimo de 30 cm y máximo de 40 cm; la edad gestacional corregida al momento de iniciar el esquema fue de 37.63 con DE de 2.25. (tabla 1)

De 126 (76.4%) del total de los pacientes no presentaban cardiopatías y 39 de ellos con algún tipo de cardiopatía congénita como: del grupo de los si vacunados PCA 10 (14.3%), del grupo de los no vacunados con PCA 10 (10.5%), del grupo de los si vacunados CIA 1 (1.4%) de los no vacunados 8 (8.4%), HAP de los si vacunados 1 (1.4%) del grupo de los no vacunados con HAP 1 (1.1%), otras cardiopatías del grupo de los si vacunados 4 (5.7%), del grupo de los no vacunados 4 (4.2%), con un valor 9(5.5%)( $p > 0.05$ ), sin significacion estadística (tabla 2 )

En Grupo de si vacunados 36(51.4%) presentaron Displasia Broncopulmonar y 34(48.5%) no la presentaron: en el grupo de No vacunados 23 (24.2%) tuvieron displasia y los restantes 72 (75.8%) no tuvieron displasia; en el grupo de si vacunados presentan un valor de riesgo de 2.124 (IC 95%= 1.392-3.241) y en el grupo de No vacunados el valor de riesgo fue de 0.641 ( IC95%= 0.491-0.837) ( $p < 0.001$ ) que es estadísticamente significativo. (Tabla 3)

Pacientes  $< 32$  SDG , del grupo de los si vacunados 24 (34.3%) del grupo de los no vacunados menores de 32 semanas 17(17.9%), 46 (65.7%) fueron mayores de 32 semanas de edad gestacional al nacimiento en el grupo de los si vacunados; del grupo no vacunados mayores de 32 semanas 78 (82.1%) ( $p > 0.19$ ) no es estadísticamente significativo. (tabla 4)

pacientes con factores de riesgo para desarrollar neumonía por VSR, en el grupo de los si vacunados riesgo bajo 29(41.4%), riesgo intermedio 33(47.1%) riesgo alto 7(10%), del grupo de los no vacunados con riesgo bajo 24(25.3%), riesgo intermedio 39 (41.1%), riesgo alto 32 (33.7%), con un valor para los de riesgo bajo y alto ( $p = < 0.05$ ) estadísticamente significativo; en el grupo de riesgo intermedio ( $p = > 0.05$ ), estadísticamente significativo, lo que significa que la poblacion en estudio cuenta con

criterios de administración del palivizumab de acuerdo a la Sociedad Americana de pediatría. (tabla 5 )

Al ser asociados la vacunación con la presencia de neumonía con VSR, se identificó que esta funciona como un factor de protección (RM=0.11); es decir un prematuro tardío que ha sido vacunado tiene 11% menos probabilidad de enfermarse o padecer neumonía por VSR, lo cual resulta estadísticamente significativo (IC 95%= 0.02-0.04  $p=0.001$ ). (tabla 6)

## DISCUSION

---

En distintos lugares de america han realizado multiples estudios en el que se realiza la administración del palivizumab considerando el comportamiento epidémico y cíclico del virus, para evaluar la seguridad, la tolerancia, la inmunogenicidad y la farmacocinética en lactantes prematuros < de 35 semanas, han permitido establecer que el palivizumav a 15mg/kg IM mensual mantiene concentraciones sericas por encima de 40  $\mu$ gr/ml y que la vida media de 20 días es suficiente para mantener la administración una vez por mes, el estudio farmacocinético muestra un aumento progresivo de las concentraciones del anticuerpo lo que explica y justifica las dosis sucesivas (5 dosis) <sup>2</sup>.

En el Hospital Regional, Adolfo López Mateos del ISSSTE, realizamos este estudio en donde tuvimos una muestra de 165 pacientes: vacunados 70 (42.4%), no vacunados 95(57.6%); mujeres del grupo de si vacunados 38 ( 54.3%) hombres 32 (45.7%), del grupo de los no vacunados mujeres 53 (55.8%) hombres 42 (42.2%); no existe una relacion directa en cuanto al sexo en la literatura revisada pero como factor de riesgo se considera al sexo masculino, en este estudio se observa mayor incidencia del genero femenino; la edad gestacional promedio de los vacunados fue de 33.2 semanas DE de 2.5 semanas; Pacientes < 32 SDG , del grupo de los vacunados 24 (34.3%) 46 (65.7%) fueron mayores de 32 semanas de edad gestacional al nacimiento no hubo una relación estadísticamente significativa de acuerdo a la literatura que el promedio esta acorde con la literatura referida<sup>2</sup>; el peso del nacimiento promedio fue de 1.6 kg con una desviación de 0.44 y el peso al iniciar esquema fue en promedio de 2.1 kg. con un DE de 0.40, el peso al final del esquema fue de 5.24 en promedio con una DE de 1.28, no hay un estudio que incluya al peso del paciente como un indicador de riesgo, nosotros observamos que la tasa de crecimiento con respecto al peso fue positiva; la edad gestacional corregida al momento de iniciar el esquema fue de 37.63 con DE de 2.25. se encuentra dentro del promedio con respecto a otras instituciones<sup>2</sup>.

Se destacan grupos de mayor riesgo en el recién nacido pretermino con edad gestacional igual o menor a 35 semanas, que presentan neuropatías crónicas, displasia broncopulmonar o fibrosis quística, con cardiopatías congénitas con o sin significancia hemodinamica<sup>2</sup>, en este estudio se observo que 126 (76.4%) del total de los pacientes no presentaban cardiopatías, 39 de ellos con algún tipo de cardiopatía congénita como: PCA 10 (14.3%), del grupo de los no vacunados con PCA 10 (10.5%), de los si vacunados CIA 1 (1.4%) los no vacunados 8 (8.4%), HAP de los si vacunados 1 (1.4%) del grupo de los no vacunados con HAP 1 (1.1%), otras cardiopatias del grupo de los si vacunados 4 (5.7%), del grupo de los no vacunados 4 (4.2%), con un valor 9(5.5%)(p > 0.05), sin significacion estadística.

La DBP es consecuencia de un daño pulmonar del neonato inmaduro que causa lesión directa sobre la via aérea altera el desarrollo normal del pulmón con reducción importante de la función pulmonar facilitando la coinfección por lo que en la literatura los factores de riesgo constante son : prematurez, uso de oxigeno enfermead pulmonar crónica, egreso de la UCIN concordante con la estación en la que circula el

virus así como cardiopatía congénita<sup>9</sup>, nosotros encontramos con respecto a la neumopatía crónica en el grupo de los vacunados 36(51.4%) presentaron Displasia Broncopulmonar y 34(48.5%) no la presentaron: en el grupo de No vacunados 23 (24.2%) tuvieron displasia y los restantes 72 (75.8%) no tuvieron displasia; en el grupo de si vacunados presentan un valor de riesgo de 2.124 (IC 95%= 1.392-3.241) y en el grupo de No vacunados el valor de riesgo fue de 0.641 ( IC95%= 0.491-0.837) (p 0.001) que es estadísticamente significativo y acorde con lo que expone la bibliografía citada.

Pacientes con < 32 SDG al momento del nacimiento encontramos que del grupo de los si vacunados 24 (34.3%) del grupo de los no vacunados menores de 32 semanas 17(17.9%), 46 (65.7%) fueron mayores de 32 semanas de edad gestacional al nacimiento en el grupo de los si vacunados; del grupo no vacunados mayores de 32 semanas 78 (82.1%) (p 0.19) no es estadísticamente significativo; en el 2003 se realizó un estudio en donde lactantes menores de un año con antecedentes de infección por VSR, nacidos entre la semana 33-35 tuvieron mayores requerimientos de recursos hospitalarios que los neonatos menores de 32 semanas, los prematuros tardíos hospitalizados por bronquiolitis sin especificación de etiología son más frecuentes las complicaciones, en relación a los neonatos nacidos a término, los prematuros tienen peor evolución cuando padecen infección por VSR en comparación con los recién nacidos a término<sup>7</sup>, este estudio no reveló que la edad gestacional estuviera directamente relacionada con la incidencia del VSR.

el uso del anticuerpo está adoptado a los criterios de la academia americana de pediatría como estándar de identificación de factores de riesgo asociados a la hospitalización, factores biológicos y sociales, estos últimos tuvieron mayor peso en el reinternamiento asociado a la infección por VSR, otros factores son antecedentes de asma en la madre, tabaquismo durante la gestación, sexo masculino, convivencia con animales, no se pueden justificar claramente la coherencia biológica con la infección por VSR, sin embargo los factores de riesgo encontrados en nuestra cédula de recolección de datos agrupados de acuerdo a la AAP con riesgos bajo (0-33) mediano (34-66) y alto (67-100)<sup>9</sup>, observamos los siguientes hallazgos: pacientes con factores de riesgo para desarrollar neumonía por VSR, en el grupo de los si vacunados riesgo bajo 29(41.4%), riesgo intermedio 33(47.1%) riesgo alto 7(10%), del grupo de los no vacunados con riesgo bajo 24(25.3%), riesgo intermedio 39 (41.1%), riesgo alto 32 (33.7%), (p < 0.05) para los de riesgo bajo y alto no es estadísticamente significativo; sin embargo en el grupo de riesgo intermedio (p > 0.05), estadísticamente significativo pudiendo ser considerado a este grupo de pacientes candidatos al uso del anticuerpo monoclonal.

Un estudio fase 3 realizado en el 2007 comparó el palivizumab (5 dosis mensuales de 15mg/kg) con placebo, mostrando reducciones significativas en la tasa de hospitalización de más del 80% especialmente en lactantes entre 32-35 semanas de gestación al momento del nacimiento, mostro que la concentraciones séricas del fármaco tras la administración sucesiva mensual alcanzaba 72-50 µg/ml a partir de la cuarta dosis disminuyendo la tasa de infección por VSR estacional y comparo que los

prematuros tardíos presentaron 7 veces mayor probabilidad de sufrir patología neonatal que aquellos tratados con palivizumab<sup>6</sup>. Nuestro estudio demostró que al ser asociados la vacunación con la presencia de neumonía con VSR, funciona como un factor de protección (RM=0.11); lo cual significa que un paciente con antecedentes de prematurez, portador de cardiopatía, displasia broncopulmonar; o que cuente con factores de riesgo en un puntaje intermedio (34-66) y que ha sido vacunado tiene 11% menos probabilidad de padecer neumonía por VSR, lo cual resulta estadísticamente significativo (IC 95%= 0.02-0.04 p=0.001).

## CONCLUSIONES

---

La aplicación profiláctica del esquema de Palivizumav disminuye de manera significativa el reingreso hospitalario y por tanto la morbilidad que acompaña a la infección por virus Sincicial Respiratorio en neonatos con antecedentes de prematurez, evidencia de estancia prolongada, comprobada en la edad gestacional corregida al egreso; aquellos portadores de cardiopatía congénita, y displasia broncopulmonar.

Se recomienda aplicar sistemáticamente la cedula con criterios de riesgo bajo, medio y alto que se encuentra avalada por la Sociedad Americana de Pediatría y la Sociedad Mexicana de Pediatría, que considera que los pacientes con factores de riesgo medio y alto cuentan con criterios para la administración del palivizumab con la finalidad de disminuir la morbilidad inherente a este grupo de pacientes.

# ANEXOS

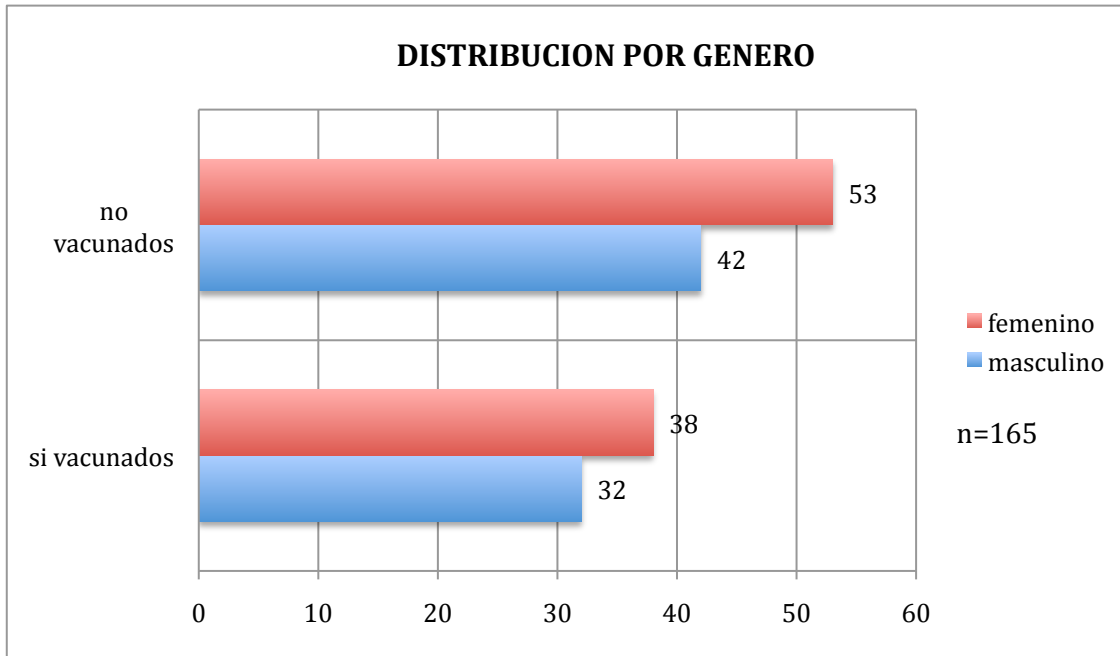
CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS				
EXPERIENCIA CLINICA EN EL USO DE PALIVIZUMAB EN PACIENTES PREMATUROS PARA LA PREVENCIÓN DE NEUMONÍA CAUSADA POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO				
HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS SERVICIO DE NEONATOLOGIA				
			Expediente	
Fecha de Nacimiento	Sexo	Edad Gestacional al nacimiento	Peso y talla	Edad gestacional al egreso.
Apgar	cardiopatía Si( ) no ( )	DBP	Peso inicio esquema	Peso al final del esquema
Factores de riesgo con indicación absoluta de administración de palivizumab:				
<ol style="list-style-type: none"> <li>niños menores de 24 meses con EPCL</li> <li>m &lt; de 37 SDG</li> <li>RN con anomalías congénitas de vías aéreas o enfermedades neuromusculares</li> <li>&lt; de 24 meses con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa</li> </ol>				
Factores de riesgo ponderados			Si	No
Nacimiento en noviembre, diciembre, enero			14	
Asistencia a guardiaria			14	
Uso de oxígeno mas de 28 días			13	
Alimentaciónn al seno materno < de 2 meses			13	
1 o mas hermanos < 5 años			12	
alta de la UTIP entre septiembre y noviembre			12	
edad gestacional 32-35 semanas			12	
antecedentes de asma materna o familiar			11	
madre fumadora durante el embarazo			11	
Riesgo bajo < 33				
Riesgo medio 35-65				
Riesgo alto 66-100				



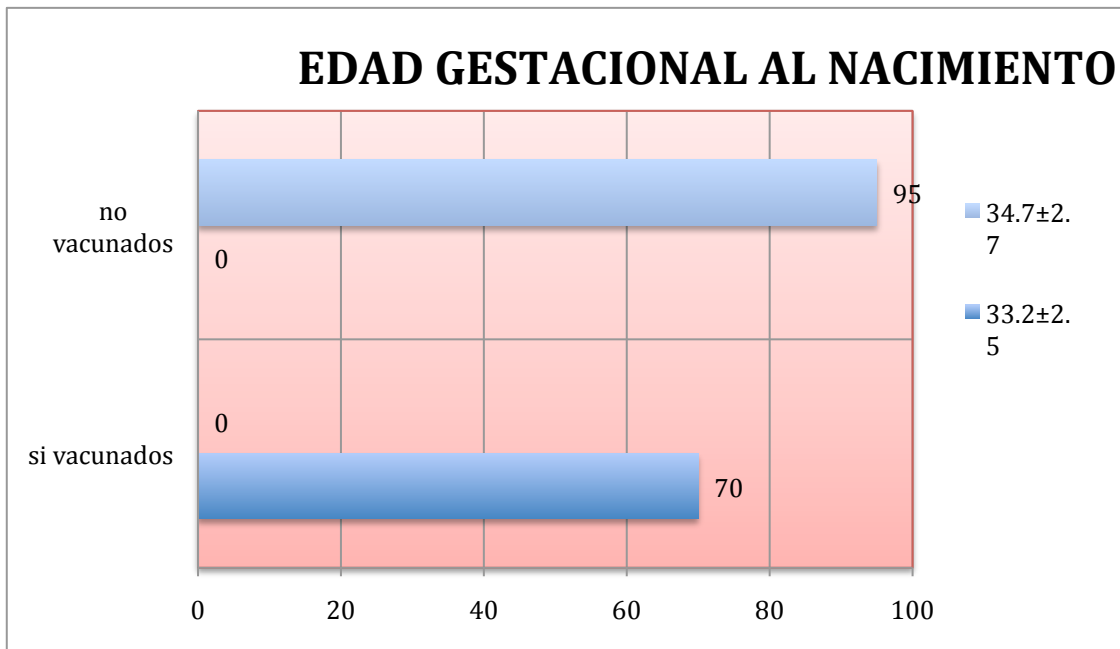
Tabla 1

	Grupo 1 (sí vacunados) (n=70)	GRUPO 2 (no vacunados) (n=95)	Valor de P:
Género femenino	54.3% (n=38)	55.8% (n=53)	IC 95 >0.5
Género masculino	45.7% (n=32)	44.2% (n=42)	> 0.5
Edad Gestacional al nacimiento	33.2±2.5 SDG (n=70)	34.7±2.7SDG (N=95)	< 0.05
Peso al nacimiento	1.6±.44 kg (n=70)	1.72±0.39 (n=95)	
Peso inicio de esquema	2.1±0.40kg (n=69)	0	
Peso final de esquema	5.2±1.28 (n=51)	0	
Talla nacimiento	40.52±4.3 (n=56)	0	
Talla al final del esquema	55.7±6.3 (n=39)	0	
Edad gestacional al egreso	37.6±2.2 (n=70)	0	
Días estancia	2.2±0.7 (n=70)	1.7±0.80 (n=95)	

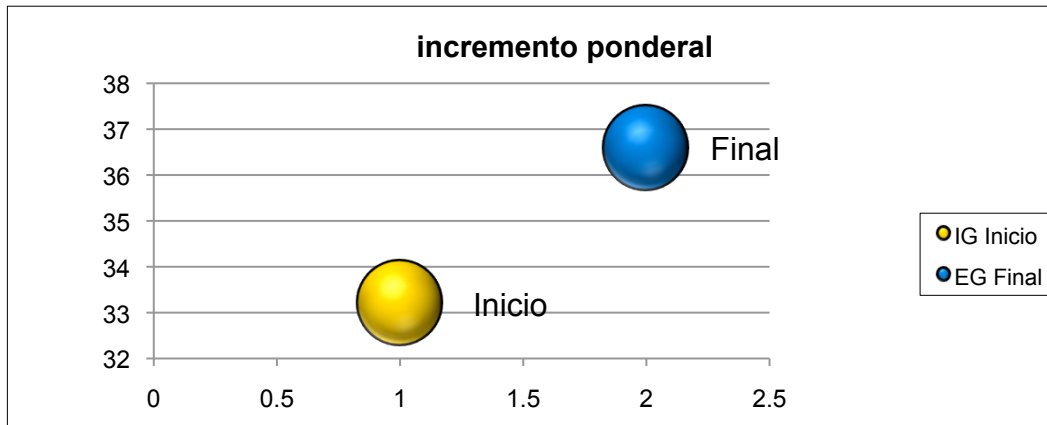
Gráfica 1



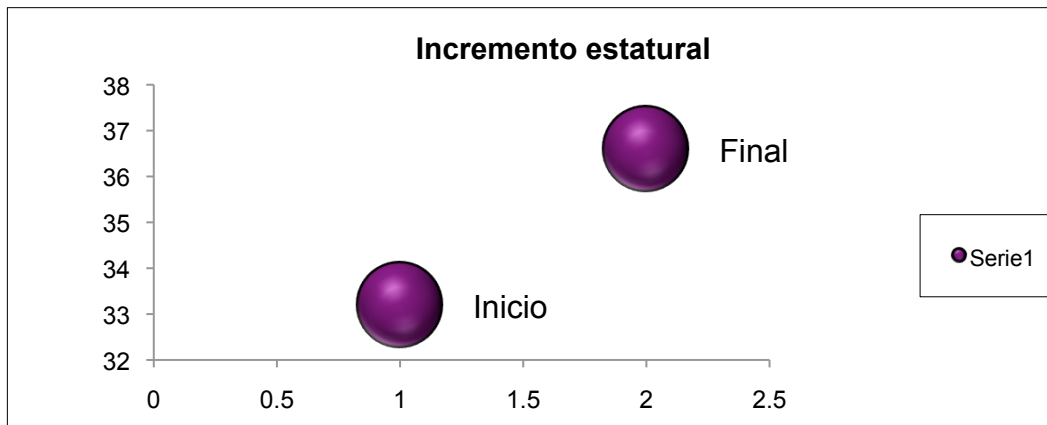
Gráfica 2



Grafica 3



Grafica 4



grafica 5

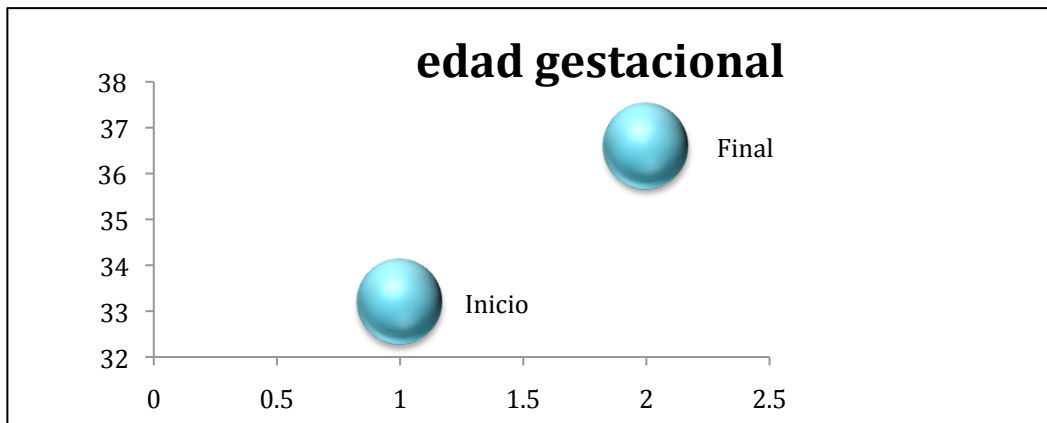


TABLA 2 Cardiopatías congénitas

	Grupo 1 (sí vacunados) (n=70)	GRUPO 2 (no vacunados) (n=95)	Valor d P: IC 95%
Sin cardiopatía	77.1% (n=54)	75.8% (n=72)	> 0.05
Persistencia de conducto arterioso	14.3% (n=10)	10.5% (n=10)	>0.05
Comunicación interauricular	1.4% (n=1)	8.4% (n=8)	>0.05
Hipertención de la arteria pulmonar	1.4% (n=1)	1.1% (n=1)	>0.05
Otras cardiopatías	5.7% (n=4)	4.2% (n=4)	>0.05

Grafica 6

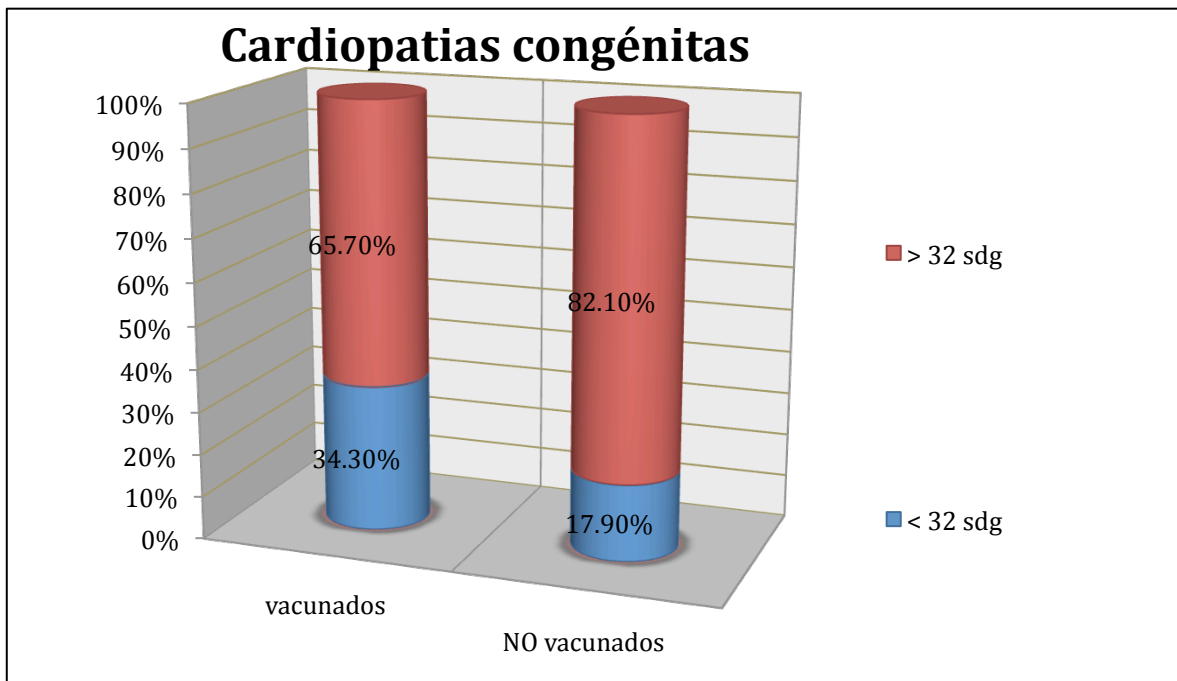


Tabla 3 Displasia Broncopulmonar (EPCL)

	Grupo 1 (sí vacunados) (n=70)	GRUPO 2 (no vacunados) (n=95)	Valor d P:
Con Enfermedad pulmonar crónica del Lactante	51.4% (n=36)	24.2% (n=23)	0.001 IC 95%
Sin Enfermedad Pulmonar Crónica del Lactante	48.5% (n=34)	75.8% (n=72)	

Grafica 7

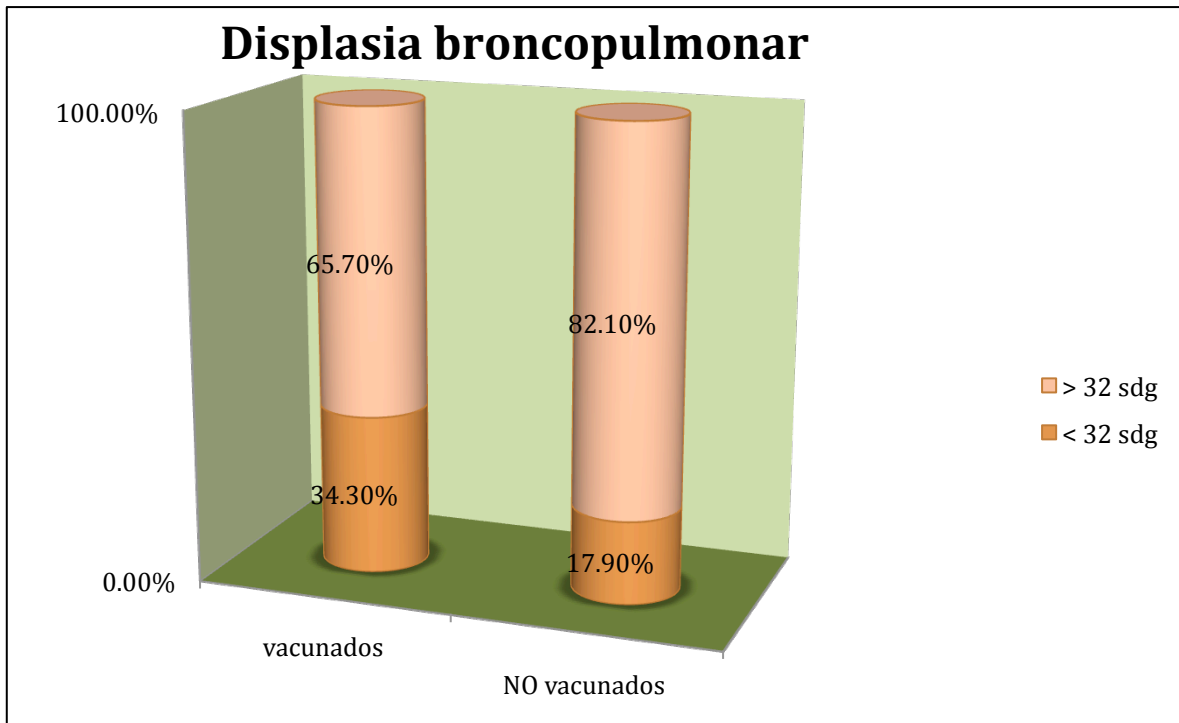


Tabla 4 Menores de 32 semanas de edad gestacional al nacimiento

	Grupo 1 (sí vacunados) (n=70)	GRUPO 2 (no vacunados) (n=95)	Valor d P:
Menores de 32 SDG	34.3% (n=24)	17.9% (n=17)	>0.19
Mayores de 32 SDG	65.7% (N=46)	82.1% (n=78)	>0.19

Grafica 8

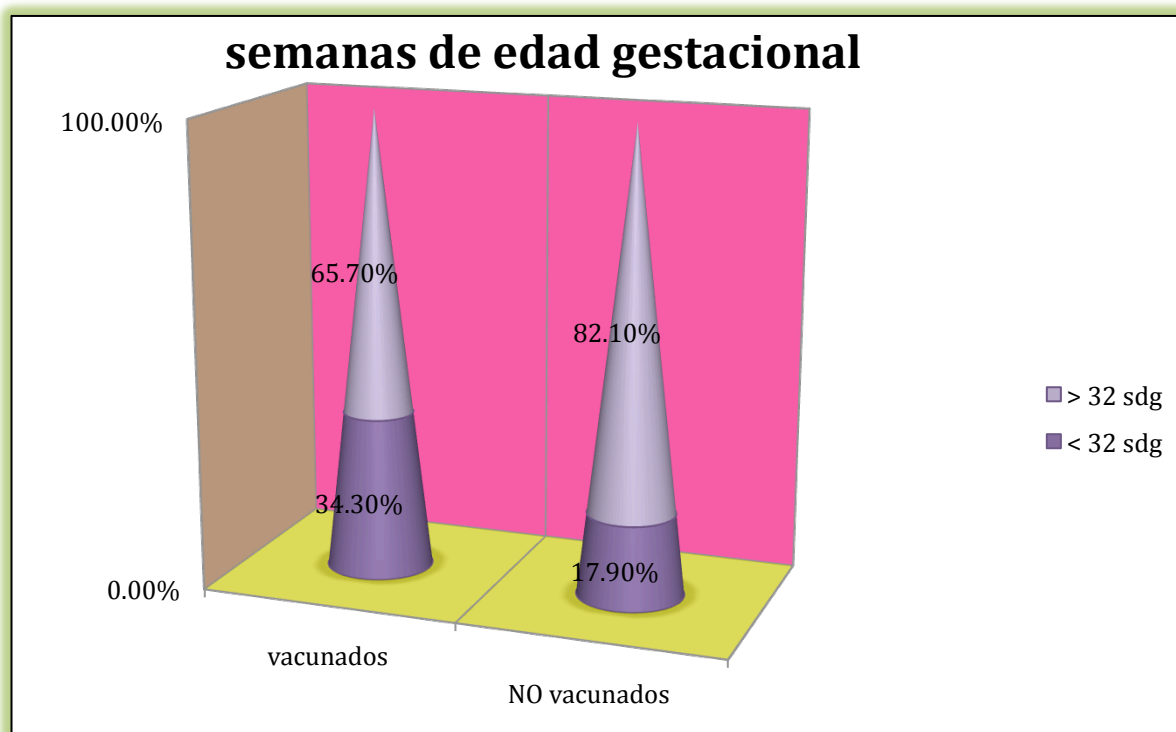


Tabla 5. Pacientes con factores de riesgo para desarrollar neumonía por VSR

	Grupo 1 (sí vacunados) (n=70)	GRUPO 2 (no vacunados) (n=95)	Valor d P:
Riesgo bajo (1-33 puntos)	41.4% (n=29)	25.3% (n=24)	< 0.05
Riesgo intermedio (34-65 puntos)	47.1% (n=33)	41.1% (n=39)	>0.05
Riesgo alto (66-100 puntos)	10% (n=7)	33.7% (n=32)	< 0.05

Grafica 9

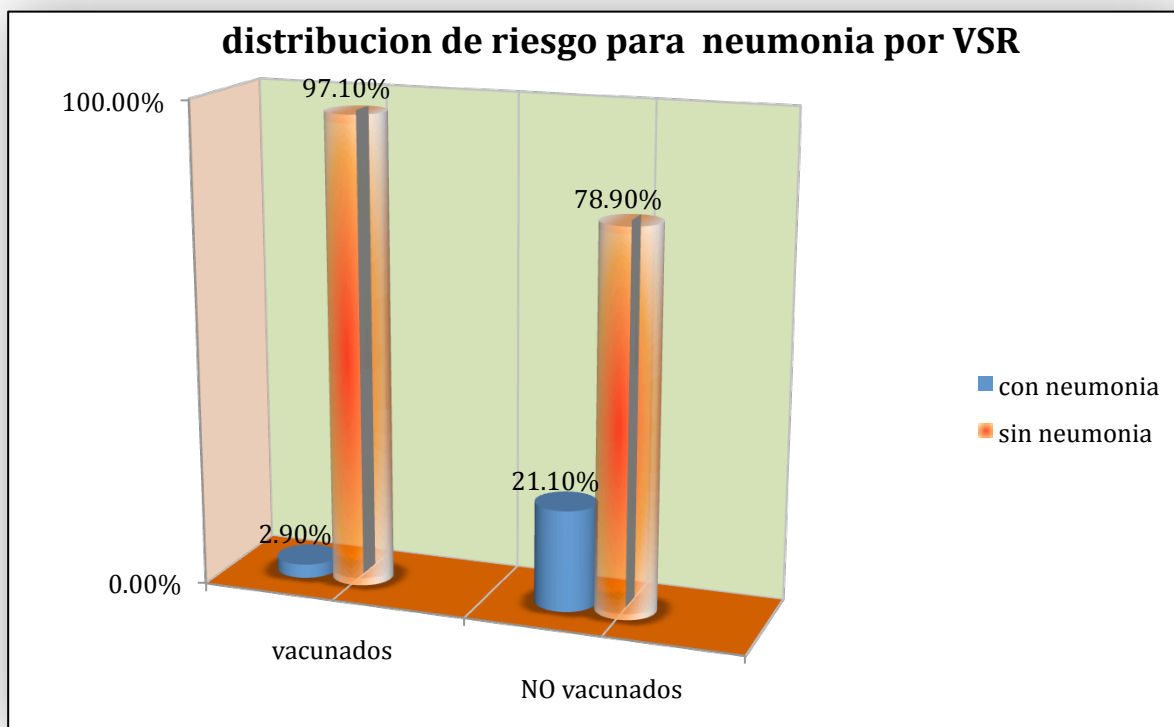
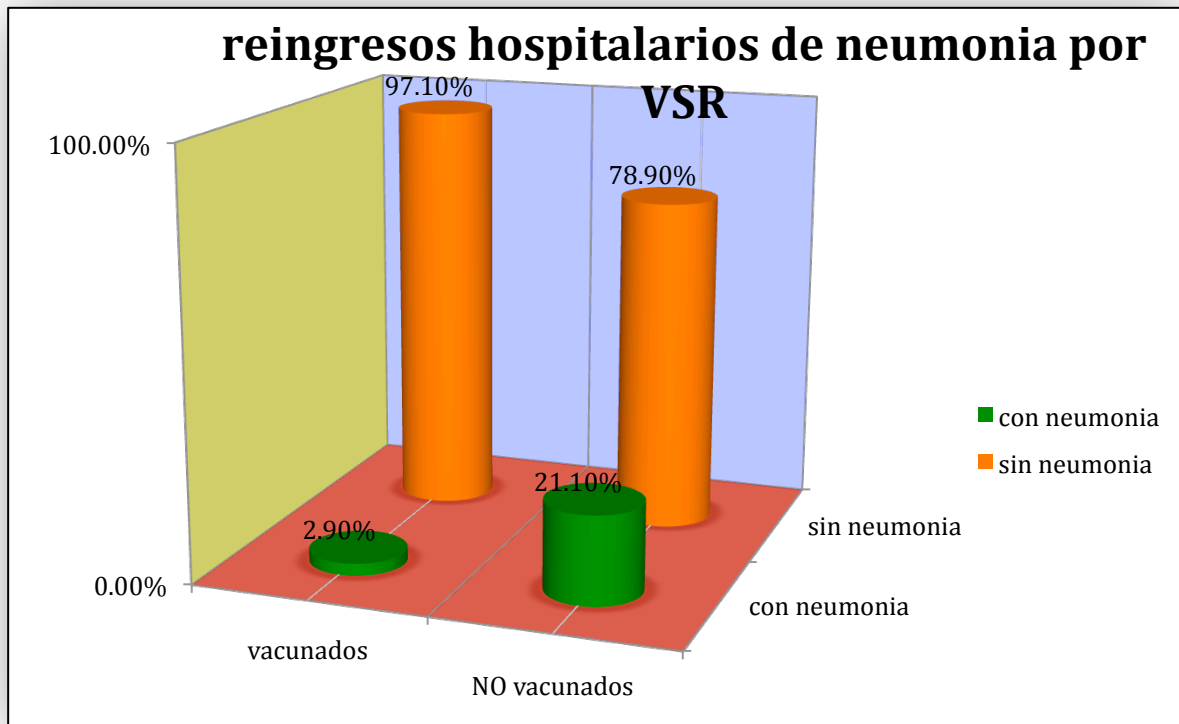


Tabla 6 reingresos hospitalarios de neumonía Virus de Sincial respiratorio

	Grupo 1 (sí vacunados) (n=70)	GRUPO 2 (no vacunados) (n=95)	Valor d P:
Neumonía por VSR	2.9% (N=2)	21.1% (n=20)	
Sin neumonía por VSR	97.1% (n=68)	78.9% (n=75)	

Gráfica 10





## BIBLIOGRAFIA

---

1. Paulson K. Susan “análisis Farmacocinético del palivizumav en la población”, Actualización del virus Sincicial respiratorio, Highlights 2009 ;6-7.
2. Colin Andrew, Rosen Kerry, Paulson K Susan, Lázaro y de mercado Pablo, “impacto de la infección por virus Sincicial respiratorio (VSR) en el desarrollo de las vías respiratorias de lactantes prematuros tardíos; actualización en virus Sincicial respiratorio; Highlights 2009; 1-5
3. Martínez D. Fernando; Outcome of respiratory syncytial virus illnesses in early life; The Tucson Childrens Respiratory Study; Stern Et al Lancet, 2007;758
4. American Academy of Pediatrics. Immunizations in special circumstance. Active and passive immunizations. Preterm and low Birth weight infants 2006. Red book 2006, 67-9
5. Phua J, Badia JR, Adhikari NKJ, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? A systematic review. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179: 220–227.
6. Carrie K. Shapiro-Mendoza, Kay M. Tomashek, Milton Kotelchuck, Wanda Barfield, Angela Nannini, Judith Weiss and Eugene Declercq; Effect of Late-Preterm Birth and Maternal Medical Conditions on Newborn Morbidity Risk; Pediatrics 2008;121;e223-e232
7. Fariña N Factores de riesgo de infección por VSR en la Argentina. Updates in Neonatology. Suplemento del primer encuentro latinoamericano sobre virus Sincicial respiratorio, 16-17 marzo 2007, Río de Janeiro, Brasil.
8. Noyola DE Zuviri AG, Castro GIA, Ochoa ZIA, Impact of respiratory syncytial virus on hospital admission in children younger than 3 years of age. J infect 2007;54:180-4
9. Ortiz-Ibarra FJ, González-Saldaña N, Vera-García HD, Luévanos-Velázquez A. Consenso mexicano 2007; inmunizaciones en el recién nacido de pretérmino: revista de enfermedades infecciosas en pediatría 2007; 21 (suppl): 1-12