



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 3
“DR VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”
DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

TESIS

**EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PREMATUROS CON FACTORES DE RIESGO PARA
INFECCIÓN POR VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO QUE RECIBIERON
INMUNOPROFILAXIS CON PALIVIZUMAB EN UN HOSPITAL DE TERCER
NIVEL**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
NEONATOLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. JESSICA KASSANDRA MATA MARTÍNEZ

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

DRA. LIZETT ROMERO ESPINOZA

INVESTIGADOR ASOCIADO:

DR. LEONARDO CRUZ REYNOSO

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2023



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.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dra. Lizett Romero Espinoza

Pediatra Neonatólogo

Médico adscrito de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

UMAЕ Hospital de Gineco Obstetricia No. 3. “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” CMN La Raza

Domicilio: Calz. Vallejo Esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Teléfono: 57245900

Correo electrónico: ttezil800422@hotmail.com

Matrícula: 99232421

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

Dr. Leonardo Cruz Reynoso.

Pediatra Neonatólogo

Jubilado de UMAЕ Hospital de Gineco Obstetricia No. 3. “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” CMN La Raza

Domicilio: Calz. Vallejo Esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Teléfono: 57245900

Correo electrónico: drleonardocruz@yahoo.com.mx

Matrícula: 9085424

Dra. Jessica Kassandra Mata Martínez

Médico residente de segundo año de Neonatología

Dirección de Educación e Investigación en Salud del Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez”

Domicilio: Calz. Vallejo Esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Teléfono: 57245900

Correo electrónico: jessy_kasi28@hotmail.com

Matricula: 98357202

UNIDAD DONDE SE REALIZARÁ EL PROYECTO

Servicio: Neonatología

Unidad: UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 CMN "La Raza" IMSS. Ciudad de México

Delegación: Norte, Distrito Federal

Dirección: Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Ciudad: Ciudad de México

Teléfono: 5557245900

Abreviaturas

VSR: virus sincitial respiratorio

ARN: ácido ribonucleico

GPC: guía de práctica clínica

sdg: semanas de gestación

DBP: displasia broncopulmonar

AAP: Academia Americana de Pediatría

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos

IFN: interferón

F: proteína de fusión

G: proteína de unión

hMPV: metaneumovirus

mab: anticuerpo monoclonal

MALRI: infecciones de las vías respiratorias inferiores asistidas médicamente asociadas al VSR

ELISA: ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas

NPA: National Perinatal Association

NICE: Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención

CDC: Centros para el control y prevención de enfermedades

PCR: reacción en cadena de polimerasa

OMS: organización mundial de la salud

MATISSE: Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy

ÍNDICE

APARTADO		PÁGINA
Resumen		5-6
Marco Teórico		7-35
Planteamiento del problema.		36
Justificación.		37
Hipótesis		38
Objetivo(s)		39
Material y métodos		40-45
	Diseño	40
	Lugar o sitio del estudio	40
	Universo de trabajo	40
	Criterios de selección	40
	Descripción general del estudio	40
	Procedimientos	40-41
	Aspectos estadísticos	41
	Tamaño de muestra	41
	Variables	41-46
Aspectos éticos		47-48
Recursos, financiamiento y factibilidad		48
Resultados		49-56
Discusión		57-59
Conclusiones		60
Cronograma de actividades		61
Referencias bibliográficas		62-67
Anexos		68-7
	Consentimiento informado	68-71
	Instrumento de evaluación obtenido mediante la cartilla de registro	72-73
	Instrumento de evaluación obtenido vía telefónica	74-75

1. RESUMEN

“EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PREMATUROS CON FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO QUE RECIBIERON INMUNOPROFILAXIS CON PALIVIZUMAB EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”

Dra. Lizett Romero Espinoza, Dr. Leonardo Cruz Reynoso, Dra. Jessica Kassandra Mata Martínez.

Antecedentes: La infección por virus sincital respiratorio (VSR) es una de las principales causas de morbimortalidad en lactantes, especialmente en aquellos con antecedente de prematurez, displasia broncopulmonar o cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica. Este virus es el responsable del 60% de las infecciones de tracto respiratorio inferior en menores de 5 años de edad, representa entre 66 000 y 199 000 muertes a nivel mundial. Aproximadamente el 70% de los lactantes han sido infectados al menos una vez por VSR al primer año de edad; la quinta parte de estos pacientes infectados ameritan hospitalización en cuidados intensivos. La inmunoprofilaxis con palivizumab disminuye la frecuencia de hospitalización en al menos un 80% en recién nacidos menores de 35 sdg durante su primer año de vida.

Objetivo: Describir la evolución clínica durante y a 6 meses de administrada la inmunoprofilaxis con palivizumab en prematuros con factores de riesgo para desarrollar infección por virus sincital respiratorio en un hospital de tercer nivel.

Material y métodos: Estudio descriptivo, ambispectivo y transversal que se realizará en el Hospital de Gineco Obstetricia No 3 “Dr Victor Manuel Espinosa de los Reyes Sanchez” Centro Médico Nacional La Raza durante el período de Noviembre 2020 a Julio 2023 en recién nacidos prematuros con factores de riesgo para infección por virus sincital respiratorio a los que se les administró inmunoprofilaxis con palivizumab. Se recabarán las siguientes variables: sexo, edad gestacional al nacimiento, edad posnatal de inicio y fin de aplicación de inmunoprofilaxis, temporalidad de aplicación (posterior o previo a temporada VSR), indicación de aplicación de palivizumab, comorbilidades asociadas por aparatos y sistemas (neurológicas, ventilatorias, oftálmicas, gastronutricias, metabólicorenales, hematológicas, infecciosas, otras), factores predisponentes para la infección por VSR (atopia familiar, exposición al humo del tabaco, hermanos mayores, asistencia a guardería), hospitalizaciones durante (en qué número de dosis aplicada) o posterior al esquema aplicado, motivo de hospitalización, tiempo de estancia hospitalaria, uso de ventilación mecánica en caso de hospitalización, ingreso a unidad de cuidados intensivos en caso de

hospitalización, complicaciones pulmonares secundarias a hospitalización, muerte y tasa de respuesta.

Para la estadística descriptiva se usarán frecuencias, proporciones y medias con desviaciones estándar o medianas con rangos e intervalos intercuartiles según su distribución. Se usará paquete estadístico SPSS V20.0.

Recursos y factibilidad: Los recursos humanos son los investigadores, consta de un residente de neonatología de segundo año, un asesor académico y un asesor metodológico; contamos con la cartilla de inmunoprofilaxis con Palivizumab, la encuesta realizada a los padres del menor y el acceso a los registros de los pacientes. Se realizará una base de datos con los registros e información recabada, con la finalidad de aportar información y evaluar el seguimiento posterior a la aplicación del esquema profiláctico con anticuerpo monoclonal. La información quedará bajo resguardo del investigador principal preservando la confidencialidad del paciente en todo momento puesto que se ocupa un folio consecutivo y siglas no su expediente ni nombre completo. La infraestructura son las instalaciones, su área de archivo clínico, los expedientes físicos y electrónicos, encuestas y base de datos realizada. El costo de material de papelería, equipos de cómputo y paquete estadístico se cubrirá por los investigadores.

Experiencia del grupo: Los investigadores cuentan con experiencia en la práctica clínica de la Pediatría y Neonatología, han dirigido tesis de especialidad, de subespecialidad y han participado en publicaciones en revistas indizadas y con factor de impacto.

Tiempo a desarrollarse: Desde la aprobación por el Comité de Investigación en Salud y hasta cumplir los objetivos. Tiempo aproximado de 5 meses.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VSR.

En la actualidad, el virus sincitial respiratorio (VSR) se considera una entidad patógena muy significativa en la población infantil; el grupo con mayor riesgo de morbimortalidad son los recién nacidos prematuros con comorbilidad pulmonar o cardiaca asociada. Su descubrimiento tuvo lugar en 1956 como agente de coriza del chimpancé, se asoció con un síndrome clínico de bronquiolitis en 1957. Es un ortopneumovirus de ácido rubonucleico (ARN) monocatenario negativo que pertenece a la familia Paramyxoviridae y subfamilia Pneumovirinae, en el orden *Mononegavirales*. Es una partícula viral pleomórfica en la que el filovirus es la forma dominante, con un diámetro de aproximadamente 50 nm y una longitud de 1 a 10 µm, mientras que la partícula viral esférica es generalmente de 150 a 250 nm en diámetro. El VSR muestra tres proteínas virales en su superficie: SH, F y G. La proteína SH es un canal iónico pentamérico similar a la proteína M2 codificada por el virus de la influenza, que puede ser un objetivo para anticuerpos con funciones efectoras mediadas por Fc, no es necesaria para la infección in vitro pero si retarda la apoptosis de las células infectadas. La proteína de fusión (F) y la proteína de unión (G) son cruciales para la infectividad y la patogénesis viral, las cuales son capaces de inducir anticuerpos neutralizantes. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾

El VSR tiene dos grupos antigénicos: A y B que pueden estar presentes en cada temporada; el primer subtipo presenta mayor agresividad en comparación con el segundo. En el 2013 se descubrieron 2 formas conformacionales de la proteína F: la prefusión (o preF) y posfusión (o postF), lo cual representa un gran avance en el diseño de fármacos y vacunas contra el VSR. La conformación preF es metaestable, inicia la fusión e induce anticuerpos neutralizantes de mayor potencia en comparación con la forma postF. Mientras tanto, la proteína G es responsable de la unión del VSR a las células del epitelio respiratorio ciliado, sin embargo induce anticuerpos neutralizantes menos potentes. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾

Actualmente, la proteína F es el objetivo preferido para el desarrollo de anticuerpos monoclonales, vacunas y antivirales porque tiene 6 sitios antigénicos que inducen la producción de anticuerpos neutralizantes y está bien conservada entre los subtipos A y B. Por estas razones, actualmente la proteína G no se considera una diana terapéutica importante. ⁽¹⁾⁽³⁾

El VSR es ubicuo, tiene una alta prevalencia en los meses de invierno y estaciones lluviosas en climas tropicales, sin embargo, se ha informado una estacionalidad prolongada durante

todo el año en Florida, Puerto Rico y Taiwán con picos bianuales en primavera y otoño. En conjunto con el metapneumovirus representan casi la mitad de todas las infecciones respiratorias en menores de un año, y un gran estudio de casos y controles sobre la etiología de la neumonía implicó al VSR como la causa del 31 % de los casos de neumonía en niños africanos y asiáticos. El VSR es distinto del metapneumovirus por la presencia de genes no estructurales adicionales (NS1 y NS2); estas proteínas están completamente dedicadas a interferir en la susceptibilidad innata a la infección y la reinfección, e influye en la inducción y el mantenimiento de la inmunidad adaptativa. ⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾

La vía de transmisión habitual se da por contacto con secreciones contaminadas; incluidas las superficies donde pueden vivir horas, manos y contacto directo con secreciones respiratorias a través de miembros infectados en el hogar como los padres y hermanos mayores, con una tasa anual de reinfección del 6-20%. Si bien las epidemias de infección a mediados del invierno tienden a ocurrir en zonas templadas; como lo es en México; la estacionalidad es ocasionalmente ausente en regiones con climas árticos o tropicales. El período de incubación es de 4 a 5 días con replicación viral inicial en la nasofaringe. Se consideran distintas tasa de infección acorde la temporada de mayor prevalencia; en temporada leve se estima una tasa de infección entre el 30-50%, 50-70% moderada y 70-90% grave en lactantes menores. ⁽²⁾⁽⁴⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾

Este virus es el responsable de las hospitalizaciones en menores de un año de edad y representa hasta el 60% de las infecciones de tracto respiratorio inferior en menores de 5 años de edad, la infección puede ser tan grave que requiera hospitalización hasta el 4% de los casos; de los cuales, alrededor de una quinta parte requerirán una unidad de cuidados intensivos. En países con ingresos medianos-bajos, representa la segunda causa de mortalidad infantil; después de la malaria; mientras que en Estados Unidos es responsable de 1 de cada 13 visitas al pediatra, 1 de cada 38 a urgencias y 1 de cada 334 hospitalizaciones en menores de 5 años de edad. Las tasas de hospitalización por VSR son aproximadamente 16 veces más altas que las de influenza en menores de 1 año de edad, se estima que causa entre 100 y 500 muertes al año en niños menores de 5 años en los Estados Unidos. ⁽¹⁾⁽⁵⁾⁽⁸⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾

La infección por VSR conlleva una alta carga a los sistemas de salud mundial, en el 2015 se identificaron de 3.2 -3.4 millones de niños menores de 5 años hospitalizados a causa de esta entidad y entre 66 000- 199 000 muertes en todo el mundo. Solo en los Estados Unidos, se estima que entre 132 y 172 000 niños menores de 5 años son hospitalizados anualmente

debido a una enfermedad relacionada con el VSR. Aproximadamente el 70% de los lactantes han sido infectados al menos una vez y la seropositividad es del 100% a los 24 meses de edad. La mayor repercusión económica y alta morbimortalidad ocurre durante el primer año de vida; específicamente entre 1 y 3 meses de edad, por tal motivo es prioritario establecer una guía con protocolo eficaz para prevenir la infección por VSR. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁷⁾⁽¹⁰⁾⁽¹⁴⁾

La tasa de hospitalización por VSR en lactantes se asocia con un importante uso de recursos de atención médica y costos monetarios; sobre todo en aquellos con comorbilidades importantes que ameriten una estancia de cuidados intensivos y ventilación mecánica. En Estados Unidos se ha estimado que el costo anual de la hospitalización por neumonía a causa de este virus en lactantes y preescolares es de aproximadamente 3 a 4 millones de dólares, mientras que el costo de un ciclo único de palivizumab asciende a 4458 dólares estadounidenses por niño. ⁽¹⁵⁾

2.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN EN RIESGO

Los lactantes con alto riesgo de contraer infección grave secundaria a VSR son aquellos con antecedentes de prematurez, con enfermedad pulmonar crónica y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa. Los pacientes vulnerables con síndrome de Down, fibrosis quística e inmunodeficiencias, también corren un alto riesgo; sin embargo existe controversia en cuanto a su uso por costo-beneficio y eficacia. No obstante, los recién nacidos sanos a término menores de 3 meses representan el grupo más grande de niños hospitalizados con infección grave. Además puede afectar a inmunocomprometidos y personas de la tercera edad. ⁽¹⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾

La edad gestacional es directamente proporcional con la tasa de mortalidad, se resalta la importancia del uso de corticoides prenatales como medida preventiva de un deterioro ventilatorio durante los primeros días de vida y a largo plazo el desarrollo de displasia broncopulmonar. En un estudio realizado en China en un periodo de 2008 a 2014, se evaluó la tasa de mortalidad en 41910 recién nacidos, de los cuales 480 fallecieron, 1.7% eran prematuros y 0.7% de término. La tasa de mortalidad en los recién nacidos hospitalizados disminuyó del 1.4% en 2008 al 1.1% en el 2014; haciéndose notable en prematuros menores a 32 sdg y <1000 gr de peso. Dentro de los factores de riesgo más predominantes

se encuentra el sexo masculino y el haber cursado con síndrome de dificultad respiratoria.

(18)(19)(20)

En 2019 se reportan 5.3 millones de muertes en menores de 5 años de edad, de las cuales 2.4 millones corresponden a recién nacidos, de modo que la prematuridad constituye la principal causa; las muertes prevenibles por vacunación representan el 21.7% de los casos.

(21)

La prematuridad ocupa la primera causa de mortalidad en menores de 5 años de edad, mundialmente se estima el nacimiento de 15 millones de prematuros y aproximadamente 1.1 millón muere anualmente a causa de las complicaciones propias de la prematurez; de las cuales el 90% se da en el primer mes de vida y el 98% ocurre en países en vías de desarrollo. La organización mundial de la salud (OMS) establece que el grupo de prematuros extremos (<28sdg) representan el 5.3% de todos los prematuros, mientras que aquellos de 28 a 31 sdg representan el 10.4%. El nivel de ingreso económico de cada país es importante para la supervivencia del recién nacido prematuro, los países con mayor número de prematuros son India, China y Nigeria. En América Latina anualmente se reportan 135 000 recién nacidos prematuros; los países con mayor incidencia son Costa Rica con un 13.6%, El Salvador 12.8% y Honduras 12.2%; mientras que México ocupa el lugar 16 con una tasa de prematuridad del 7.3% por cada 100 nacimientos en Latinoamérica. (20)(21)

En México, se realizó un estudio con 294 prematuros donde el 18% requirió al menos una hospitalización durante el primer año de vida, la proporción de lactantes con DBP o cardiopatía congénita que requirió al menos una hospitalización fue del 34.4%, del cual mediante pruebas respiratorias, el 13.8% se atribuyó a VSR. Se estima que del 3-5% de los lactantes menores a 12 meses de edad con bronquiolitis aguda y antecedente de prematurez, precisarán hospitalización; de los cuales del 6-18% ameritarán asistencia ventilatoria en una unidad de cuidados intensivos. (6)(22)

En un estudio que evaluó a bebés extremadamente prematuros entre 2013 y 2018 en Estados Unidos reveló una supervivencia durante el seguimiento a dos años de hasta el 78.3%, en comparación con una tasa historia del 76% en un periodo entre 2008 a 2012; en el mismo; se reporta una tasa de re-hospitalización del 49.9% y deterioro grave del neurodesarrollo del 21.2%. (23)

La tasa de supervivencia de prematuros o con bajo peso, ha incrementado últimamente debido a los avances tecnológicos tanto en unidades de cuidados intensivos neonatales

como en medicina materno fetal; sin embargo la prematuridad sigue siendo el principal factor de riesgo que incrementa la tasa de mortalidad y la gravedad del cuadro; seguido de otros factores como: bajo peso al nacer, tabaquismo materno durante la gestación, sexo masculino, edad cronológica al inicio de temporada de VSR, edad menor a 3 meses, displasia broncopulmonar, trastornos neuromusculares, anomalías congénitas de la vía aérea, inmunodeficiencia, asistencia a guardería, estatus de traqueostomía, orden de nacimiento y hermanos mayores. ⁽¹⁾⁽⁸⁾⁽¹¹⁾⁽¹⁶⁾⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾

Se cree que una respuesta inmune desregulada e inmadurez pulmonar, juegan un papel importante en la morbimortalidad que el VSR genera; ya que la mayor parte del daño se genera por la respuesta inmune y no por la replicación viral en sí, la principal célula afectada es la epitelial respiratoria. Se ha identificado que una expresión disminuida de genes relacionados con IFN en bebés menores de 6 meses, hospitalizados y graves conduce a un aumento continuo de la infección; también se asoció con un mayor tiempo de estancia y requerimiento de oxígeno suplementario. Además aquellos prematuros con enfermedad cardiopulmonar tenían una alta probabilidad de requerir asistencia mecánica ventilatoria. Las proteínas NS1 y NS2 son las encargadas de producir degradosomas alterando la función del interferón y las células Th17 con efecto antiviral, CD4 y CD8. También se ha demostrado que la neutralización de IL-33 en este contexto, puede reducir los eventos inflamatorios alérgicos; el reclutamiento de neutrófilos en la vía aérea aumenta la expresión de proteínas bactericidas contra E.Coli, Pseudomona aeruginosa, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes y pneumoniae. Los factores que explican el mayor riesgo de hospitalización en los recién nacidos prematuros en relación con los recién nacidos a término; incluyen primeramente que el desarrollo alveolar comienza a las 30-32 sdg y concluyen hasta las 36-37 sdg; de modo que presentan un volumen pulmonar más pequeño, un área de superficie alveolar menor, una reducción del diámetro de las vías respiratorias y un mayor grosor de la pared del espacio aéreo. Estos factores condicionan la estrechez de las vías respiratorias inferiores, lo cuál aunado al desprendimiento del epitelio secundario a la infección por VSR, provoca obstrucción inflamatoria de las vías respiratorias, atelectasias y mayor riesgo de sobreinfección bacteriana. Además, los bebés nacidos antes de las 32 sdg, tienen una transferencia mínima de anticuerpos maternos, lo que aumenta la susceptibilidad al VSR y otras infecciones, ya que > 50 % de la transferencia transplacentaria se produce después de las 34 sdg. En el periodo pos natal, los anticuerpos maternos anti-VSR en bebés sanos disminuyen al 73% en el primer mes de vida y al 2% a los 6 meses de edad, lo que aumenta aún más la susceptibilidad al VSR. ⁽¹⁾⁽⁵⁾⁽⁸⁾⁽¹²⁾

En un estudio se evaluaron las características clínicas de los lactantes con infección de vías respiratorias inferiores por VSR frente al grupo con infección de tracto respiratorio inferior por un agente distinto. Los primeros presentaron principalmente bradicardia, apnea y falla hemodinámica, mientras que el segundo grupo eran de mayor edad, tos y probablemente sibilancias, ya que recibían corticosteroides y broncodilatadores de manera recurrente. En otro estudio se investigó a bebés con infección leve por VSR en el primer año de vida que no requirieron hospitalización y se demostró una asociación con un mayor riesgo de sibilancias al año de edad. Un estudio más, concluyó que la edad menor a 2 meses era el factor de riesgo independiente más importante para la presentación de apnea asociada al VSR; esto se explica por la inmadurez del centro respiratorio, en especial en bebés muy prematuros y la presencia de quimiorreceptores de laringe sensibles. ⁽²⁴⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾.

2.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA INFECCION POR VSR.

La fisiopatología radica en la interrupción temprana del desarrollo pulmonar y por lo tanto una reducción de la distensibilidad pulmonar, la capacidad residual funcional y los flujos espiratorios durante los primeros 24 meses de vida. También existe una inmadurez del sistema inmunitario; la cuál contribuye a propiciar una reacción inflamatoria excesiva que condiciona la gravedad y recidiva. ⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾

2.4 CUADRO CLÍNICO

Las infecciones por esta entidad, representan entre el 60 a 80 % de la bronquiolitis infantil y hasta el 40 % de las neumonías pediátricas. La bronquiolitis grave requiere hospitalización, induce alteración en la función respiratoria y afecta el desarrollo del sistema inmunológico, causando morbilidad respiratoria crónica con la presencia de hiperractividad y sibilancias. Suficiente evidencia sustenta la asociación desde 1959 entre la infección por VSR en la infancia y el posterior desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y/o asma. ⁽³⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾

Los recién nacidos prematuros corren mayor riesgo de desarrollar infecciones que los bebés a término debido a que tienen menos anticuerpos maternos transplacentarios antes del nacimiento, sistema inmunitario y pulmonar más inmaduros, vías respiratorias más estrechas y respuesta inmunitaria alterada, lo que predispone a un mayor riesgo de enfermedad grave por VSR. La bronquiolitis por este agente en lactantes se caracteriza por

taquipnea, sibilancias, tos, fiebre, dificultad a la alimentación y tiraje intercostal; estos hallazgos reflejan el tropismo viral sobre en epitelio ciliado, la hipoxemia es común durante la infección debido a la propia inflamación de los alveolos y la vía aérea respiratoria; lo cual condiciona obstrucción secundaria al desprendimiento del epitelio, resto de células inflamatorias, fibrina y mucosidad. Además, los lactantes menores a 6 meses, tienen una menor expresión de interferón en sangre y mucosas, lo que se asoció con una estancia hospitalaria más prolongada y una mayor duración del oxígeno suplementario. Curiosamente, a pesar de los niveles reducidos de cambio de clase de células B e hipermutación somática, los recién nacidos pueden generar potentes anticuerpos específicos del sitio III con poca o ninguna hipermutación somática. Los bebés tienen un sesgo Th2 inherente que afecta su capacidad para provocar respuestas óptimas de células T colaboradoras y CD8⁺; sin embargo estas células son importantes para la eliminación de las infectadas. También, estudios han demostrado una correlación positiva de IgG sérica y/o IgA nasal específica para VSR con protección contra infecciones graves. ⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽²⁶⁾⁽²⁸⁾⁽³¹⁾

Se ha observado que durante la infección pueden coexistir infecciones bacterianas a nivel respiratorio; tales como Haemophilus Influenzae, Staphylococcus aureus y Streptococcus pneumoniae. Estos resultados sugieren que la expresión de algunos receptores bacterianos, como la molécula de adhesión intercelular-1, el receptor del factor activador de plaquetas y la molécula de adhesión celular asociada al antígeno carcinoembrionario 1, mejoran la unión bacteriana para prolongar la infección del tracto respiratorio inferior. ⁽⁵⁾⁽⁶⁾

2.5 DIAGNÓSTICO

Actualmente, las directrices del Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE) y las pautas de la Academia Estadounidense de Pediatría (AAP) para la bronquiolitis no recomiendan la prueba viral respiratoria de forma rutinaria en niños en quienes tienen sospecha clínica. La guía de la AAP solo recomienda la prueba en el caso específico de que un niño que recibe esquema de palivizumab haya ingresado con bronquiolitis; ya que con un resultado positivo podría significar que no serían necesarias más dosis de palivizumab. Los métodos establecidos para su detección, incluyen pruebas de VSR basadas en PCR, métodos basados en antígenos y cultivo. El CDC anteriormente usaba pruebas basadas en antígenos para describir la temporalidad; sin embargo el uso de PCR es cada vez más frecuente debido a su mayor sensibilidad y especificidad. ⁽²³⁾⁽²⁸⁾

2.6 TRATAMIENTO

Primordialmente, los objetivos del tratamiento de la infección por VSR son mejorar los síntomas, promover una resolución más rápida de la enfermedad y reducir potencialmente la transmisión. Después de la exposición inicial, el virus replica rápidamente en el tracto respiratorio superior antes de la aparición de los síntomas 2 o 3 días después. Una vez que llega a los pulmones, la administración de un antiviral no es tan efectiva; hasta ahora, los efectos positivos de los antivirales solo se han observado cuando se instituyen previo a los síntomas. ⁽¹⁾⁽⁴⁾

El tratamiento de la infección por VSR en lactantes, sigue siendo de soporte con oxígeno suplementario y adecuado aporte energético; no hay evidencia de beneficio con corticoesteroides, broncodilatadores, epinefrina nebulizada, antibióticos, inhibidores de leucotrienos, solución salina hipertónica nebulizada o fisioterapia. La revisión Cochrane más reciente sobre su uso en 2007 sugiere no usar ribavirina debido a sus efectos secundarios y falta de datos que sustenten su eficacia, además del alto costo en su presentación inhalada; aunque existen algunas fuentes que sustentan su uso exclusivo en pacientes inmunocomprometidos con infecciones graves. Dado que el virus se caracteriza por ser ubicuo y muy contagioso, el aislamiento, la educación de los cuidadores sobre su transmisión y el refuerzo de las medidas de higiene entre los profesionales de la salud y las familias, pueden ayudar a reducir la transmisibilidad. ⁽²³⁾⁽²⁸⁾.

2.7 PROFILAXIS DE LA INFECCION POR VSR.

En la actualidad la única profilaxis aprobada a nivel mundial es el uso de palivizumab, se ha utilizado en más de 80 países posterior a su aprobación por FDA por los Estados Unidos. Este fármaco es vendido por la marca Synagis, es un anticuerpo monoclonal que se aplica de forma intramuscular, mensualmente por 5 dosis, para prevenir infecciones graves en niños con alto riesgo de enfermedad grave. Su inmunidad esta basada en la resolución de una estructura de la proteína F y potentes epítomos neutralizantes, sin embargo tiene un costo alto y evidencia limitada de rentabilidad que lo condiciona exclusivamente para grupos específicos con alto riesgo de infección. ⁽¹⁾⁽⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽³¹⁾

En los prematuros donde los pulmones y las vías respiratorias aún se están desarrollando, el epitelio dañado y la inflamación pueden tener efectos duraderos más allá del periodo neonatal y pueden manifestarse como sibilancias o aparición temprana de enfermedad

pulmonar obstructiva crónica en adultos. La prevalencia de sibilancias en los recién nacidos prematuros que han recibido profilaxis con palivizumab ha sido del 27.1%. Se reporta que la prevención de la infección por VRS con el uso de palivizumab en prematuros sin antecedentes de atopia parece disminuir en un 80% el riesgo relativo de sibilancias recurrentes en niños de 2 a 5 años, efecto que no se observa en aquellos con atopia. ⁽³⁾⁽⁴⁾⁽³²⁾

Hace poco, se realizó un ensayo clínico controlado con placebo en bebés prematuros nacidos entre 33 y 35 sdg en los Países Bajos; el estudio mostró que además de una disminución del 61 % en el número de días con sibilancias durante el primer año de vida, la profilaxis del VSR se asoció con una reducción del 82 % en las hospitalizaciones. ⁽²⁾

El intento por desarrollar una vacuna en la década de 1960 fracasó drásticamente, posteriormente; la vacuna en investigación inactivada con formalina no previno la infección por VSR, sin embargo aquellos que desarrollaron una infección primaria, experimentaron con mayor intensidad los síntomas. La vacuna prenatal, produce una respuesta adecuada en la madre pero puede no dar como resultado una transferencia de anticuerpos suficiente en el recién nacido, especialmente en prematuros que nacen entre el segundo y principios del tercer trimestre, ya que existe una falta de transferencia de anticuerpos transplacentarios. Por lo tanto, es esencial comprender los mecanismos inmunológicos que subyacen al desarrollo de la enfermedad para crear vacunas seguras y eficaces. ⁽³¹⁾

Existen agentes antivirales contra VSR en investigación, se clasifican en inhibidores de fusión los cuales son diseñados para evitar la entrada del virus en la célula huésped e inhibidores de la replicación que interfieren con la multiplicación o ensamblaje del virus. La mayoría son inhibidores de la proteína F, AK0529 (Ziresovir) es un fármaco antiviral oral que ha demostrado una buena biodisponibilidad y un perfil de seguridad aceptable, actualmente se encuentra en un ensayo multicéntrico de fase 2 en adultos con infección por VSR. Otro fármaco en estudio, es el inhibidor oral JNJ-53718678, actualmente en fase II en niños de ≥ 28 días a ≤ 3 años con infección por VSR, se ha demostrado que se asocia a carga viral media reducida con una enfermedad menos grave y más corta en comparación con el placebo en bebés hospitalizados. Aunque la mayoría de las propuestas son inhibidores de la proteína F, PC786 es un potente inhibidor de la polimerasa de la proteína L, se administra de forma inhalada, posee una vida media prolongada y confiere menor exposición sistémica. ⁽³¹⁾

Dentro de las medidas preventivas más importantes en el desarrollo de la enfermedad; se encuentra el fomento a la lactancia materna, higiene de manos y un ambiente libre de humo.

Además la AAP recomienda incluir la educación de los cuidadores sobre el control de la transmisión, evitar entornos contagiosos y el aislamiento de los pacientes hospitalizados infectados. Sin embargo, estas estrategias tienen un impacto mínimo, ya que casi todos los lactantes se infectan al menos una vez a los 24 meses de edad. ⁽¹⁾⁽²⁵⁾⁽³¹⁾

Una serie de estudios aprueban el uso de palivizumab como el único anticuerpo monoclonal indicado para profilaxis, ya que no se observa aumento en la incidencia, hospitalización o gravedad de la enfermedad si se lleva a cabo el seguimiento de las guías. La FDA respalda su uso como profilaxis del VSR para prevenir infecciones graves en lactantes y niños pequeños de alto riesgo; incluidos los bebés nacidos con ≤ 35 sdg, niños con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa y aquellos con enfermedad pulmonar crónica. Palivizumab no está indicado para el tratamiento de la infección ya que no modifica los resultados una vez establecida la infección. ⁽⁶⁾⁽³¹⁾

El cambio en la política del año 2014 en la AAP sobre el uso de la inmunoprofilaxis con palivizumab, se asoció con una reducción de la recepción de pacientes ambulatorios para su administración y una mayor incidencia de hospitalizados en lactantes con antecedente de prematurez menor a 29 sdg y por lo demás sanos. Estos resultados, justifican una mayor atención y estudio debido a la morbilidad significativa asociada con la enfermedad grave por VSR en los bebés prematuros durante los primeros meses de vida. Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, denominado Impact VSR; donde se incluyeron 139 centros en los Estados Unidos, Reino Unido y Canadá entre 1996-1997 a razón de 1502 prematuros; demostró que el uso de palivizumab redujo la tasa de hospitalización por VSR en un 82 % en recién nacidos entre 33 y 35 sdg durante su primer año de vida; también se observó la reducción significativa de sibilancias hasta un 61% en comparación con el placebo; las cuales eran definidas por el sonido generado en la obstrucción de la vía aérea. ⁽¹²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾

Se realizó un estudio en un centro de Turquía, donde se estudiaron a 202 prematuros que no habían recibido inmunoprofilaxis con palivizumab, de los cuales el 16.8% se reportaron positivos para VSR, el 82% de estos tenían edad gestacional >29 semanas y a su vez el 77% requirieron hospitalización; por tal motivo; la falta de administración en los prematuros mayores a 29 sdg, propicia mayor riesgo de infección grave por VSR que amerite hospitalización. ^(35,36)

Se realizó un estudio en Austria en prematuros de 29-32 sdg, donde se evalúa un puntaje de riesgo para contraer VSR. Al obtener 4 puntos es candidato a inmunoprofilaxis con palivizumab, con una tasa de hospitalización comprobada y calculada durante la primera temporada del 3.1% en el grupo con palivizumab y del 5.9% en el grupo sin inmunoprofilaxis; con una reducción del riesgo relativo del 48%. Si se cuenta con un factor de riesgo, la tasa de hospitalización es del 1.4%, dos factores de riesgo con una tasa del 2.6%, tres con una tasa del 9% y cuatro con una tasa del 9.7% en el grupo sin profilaxis y 0%, 4.6%, 6.1% y 1.9%, respectivamente, en el grupo de palivizumab. ⁽³⁷⁾

Existen herramientas simples que ayudan a identificar con alta precisión a los bebés prematuros de 32-25 sdg de alto riesgo. En un análisis combinado de seis grandes estudios multicéntricos identificaron que el nacimiento alrededor de la temporada de VSR, la exposición pasiva al humo del tabaco, hermanos menores y la asistencia a la guardería eran sugerentes de requerir hospitalización en un paciente infectado. ⁽¹⁶⁾

Para prevenir la infección por VSR, los anticuerpos IgG, tanto maternos como monoclonales, deben llegar a la luz del tracto respiratorio. Las células epiteliales que recubren las vías respiratorias y otras superficies mucosas, así como la placenta, están polarizadas, con dominios de membrana plasmática apical y basolateral, separados por uniones estrechas intercelulares. El receptor Fc neonatal se expresa en las células epiteliales de la mucosa y media la transferencia de anticuerpos IgG a través del epitelio. Sin embargo, se ha informado que los niveles de IgG administrados sistémicamente en el líquido de lavado broncoalveolar son significativamente más bajos que los niveles correspondientes de IgG en el suero. ⁽¹⁸⁾

La protección contra el virus depende de la concentración sérica mínima; establecida en 40 microgramos/ml. Se sugiere su administración previa a la temporada de mayor prevalencia del virus, ya que ha demostrado ser seguro y eficaz al disminuir la tasa de hospitalizaciones. Sin embargo, es un fármaco costoso y con una vida media corta, de modo que su uso radica en el riesgo beneficio de cada paciente, con la finalidad de que sea un recurso disponible para los más vulnerables. Se ha observado que la dosis establecida provoca una acumulación innecesaria sin beneficio adicional reportado sin embargo al ajustar la cantidad a administrar con la finalidad de disminuir el costo, no se han alcanzado las dosis mínimas protectoras comprometiendo la eficacia del tratamiento. ⁽¹⁾⁽⁹⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾

La administración de palivizumab es controvertida debido a su alto costo, superó los \$10 665 (peso mexicano) por un régimen de 5 dosis en 2013 y puede alcanzar los \$15 000 en algunos casos. Se estima que el costo total anual a nivel mundial es de \$1200 millones. ⁽⁴⁰⁾

2.7.1 Nuevas estrategias como medida preventiva.

Actualmente se están considerando nuevas estrategias para prevenir la alta carga de este virus en la primera infancia: la vacuna materna contra el VSR y/o el anticuerpo F anti-VSR de acción prolongada para el lactante. Terapias prometedoras de inmunoprofilaxis se basan en la producción de anticuerpos monoclonales dirigidos a epítomos neutralizantes con una vida media más prolongada; de modo que brinden una adecuada protección con una sola dosis intramuscular y representen una alternativa eficaz para reducir costos en comparación con el uso de palivizumab. El objetivo a largo plazo es la inmunización pasiva a todos los lactantes en los primeros meses de vida antes de su primera exposición al VSR; produciendo anticuerpos altamente neutralizantes, respuestas auxiliares T de apoyo y suficientes CD8 para eliminar la infección viral. ⁽¹⁾⁽³⁾⁽¹⁰⁾

En la actualidad, los esquemas propuestos acorde costo efectividad son los siguientes: palivizumab, nirsevimab y vacunas maternas. Sin embargo, aún existe incertidumbre sobre el costo del nirsevimab, la vacuna materna y la eficacia del primero, ya que solo ha sido evaluada en recién nacidos prematuros sanos. La única vacuna en fase 3 de desarrollo está basada en nanopartículas de proteínas que reporta una reducción del 44% en las tasas de hospitalización asociadas a VSR en los primeros 90 días de vida si se administra antes de las 33 semanas de gestación y disminución de hasta el 70.1% de las infecciones de tracto respiratorio inferior. ⁽¹⁰⁾

Anticuerpos anti VSR.

1. Policlonales.

La gammaglobulina policlonal intravenosa con títulos altos de anticuerpos neutralizantes contra VSR fue la primera estrategia desarrollada para proporcionar inmunización pasiva para la prevención de la infección grave. La dosis a administrar fue de 750 mg/kg una vez al mensual durante 5 ocasiones durante la temporada de VSR a niños de alto riesgo. Esta estrategia se asoció con una reducción del 40% de las hospitalizaciones, los días de hospitalización y la disminución de los días de oxígeno suplementario en un 50%. Sin

embargo existían limitantes como el riesgo de sobrecarga hídrica y la interferencia con el calendario de vacunación. ⁽⁷⁾

2. Monoclonales.

Por otro lado, el anticuerpo monoclonal más usado actualmente es el palivizumab ya que tiene una gran actividad neutralizante, no corre el riesgo de sobrecarga hídrica y alteración en el calendario de vacunación. En la actualidad, se están creando nuevos anticuerpos monoclonales; la mayoría son anticuerpos IgG dirigidos contra epítomos virales en la proteína F. ⁽⁷⁾

Clase de anticuerpos	Nombre	Fase de desarrollo	Sitio de acción	Población objetivo	Resultados
Anticuerpos monoclonales con vida media estandar	Palivizumab	Aprobado y comercializado	Proteína pre F y post F (sitio II)	Bebés de alto riesgo	Reduce hospitalización en un 55%
	Motavizumab	Fase III no aprobado	Proteína pre F y post F (sitio II)	Bebés de alto riesgo	Disminución de infecciones de las vías respiratorias inferiores asistidas médicamente asociadas al VSR en comparación con palivizumab
	MPE 8	Preclínico	Proteína pre F (sitio IV) y hMPV	Profilaxis	Eficaz para VSR y hMPV
	TLR3D3	Preclínico	Proteína G	Tratamiento	Más potente que

					palivizumab disminuyendo la inflamación de vías respiratorias
Anticuerpos monoclonales con vida media extendida	Motavizumab -YTE	Fase II interrumpida	Proteína pre F y post F (sitio II)	Bebés de alto riesgo	Vida media de hasta 4 horas más que el motavizumab
	REGN 2222 (Suptavumab)	Fase III interrumpida	Proteína pre F (sitio V)	Bebés prematuros y sanos	No cumplió con el punto final primario
	MEDI 8897 (Nirsevimab)	Fase IIb/ III	Proteína pre F (sitio 0)	Bebés sanos y de alto riesgo	Reducción del riesgo relativo hasta 70% de pacientes con infecciones de las vías respiratorias inferiores asistidas medicamente asociadas al VSR
	MK -1654	Fase I/ IIa	Proteína pre F y post F (sitio IV)	Bebés sanos y de alto riesgo	Vida media de 70-85%

(1)(5)(7)

El Nirsevimab se derivó del mab D25 humano, es un IgG1 humano recombinante que se dirige al sitio antigénico Ø que es exclusivo de la conformación preF de la proteína F, posee alta actividad neutralizante contra las cepa VSR A Y VSR B con una afinidad de más de 50 veces y vida media prolongada debido a la sustitución YTE en la fracción cristalizada de 85

a 117 días, aunque en lactantes se ha reportado una vida media de 63-73 días. Tanto in vitro como in vivo, es más potente que palivizumab y tiene una vida media prolongada con un perfil de seguridad favorable, se espera que una sola dosis proteja durante al menos 5 meses. ⁽¹⁾⁽³⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾

Recientemente, se realizó un estudio en 1417 bebés prematuros sanos nacidos entre 29 y 35 sdg donde se mostró una reducción del 70.1% en infecciones de las vías respiratorias inferiores asistidas médicamente y 78.4% de reducción en las hospitalizaciones por VSR. El objetivo a largo plazo de MEDI-8897 es proporcionar inmunización pasiva utilizando una sola dosis intramuscular. ⁽¹⁾⁽⁵⁾⁽³⁵⁾

Entre otros tratamientos aprobados para el tratamiento del VSR, fue la ribavirina en aerosol; sin embargo su uso es muy limitado debido a problemas de seguridad, eficacia y costo; únicamente se indica en infecciones por VSR potencialmente mortales en pacientes inmunocomprometidos. En la actualidad, el tratamiento es principalmente de soporte; esto incluye oxígeno suplementario, hidratación y uso de ventilación mecánica en caso de ser necesario. Otros agentes pueden brindar alivio sintomático, pero la AAP no los recomienda; tales como beta-adrenérgicos, corticosteroides y solución salina hipertónica. Los antibióticos se consideran exclusivamente cuando hay evidencia de coinfección bacteriana. Palivizumab, un anticuerpo monoclonal contra el VSR ha demostrado eficacia en la prevención de enfermedades en poblaciones pediátricas específicas de alto riesgo y aunque su eficacia está bien establecida, esta sujeta a cambios en la política para su uso por parte de la AAP. ⁽¹⁹⁾

Hoy en día, hay al menos 17 vacunas en fase de investigación; las cuales se clasifican como vacunas vivas atenuadas, basadas en vectores, partículas y subunidades. En 1960 se probó una vacuna de virus inactivado, se evidenció una fuerte proliferación de células T CD4 , además las secciones de tejido demostraron la presencia de eosinófilos, neutrófilos , linfocitos e infiltrados de células mononucleares después de la infección por VSR. Aunque esta vacuna se hizo a partir del virus completo, nunca se documentó el contenido antigénico. ⁽³⁾⁽⁵⁾⁽¹⁹⁾

Las vacunas vivas atenuadas no se asocian con VSR potenciado en poblaciones sin experiencia previa por lo tanto, se consideran seguras en pacientes pediátricos, son de administración intranasal. Sin embargo, la tolerabilidad y la seguridad han sido un problema, ya que puede haber una atenuación insuficiente del virus. ⁽³¹⁾

Hasta la fecha, se han probado ocho vacunas basadas en vectores para la infección por VSR en ensayos clínicos, de las cuales 4 fueron ineficaces o ya no están en desarrollo. Sin embargo tampoco se ha demostrado que la respuesta inmunitaria a la vacunación basada en vectores tenga una interferencia constante por la presencia de anticuerpos maternos. Sin embargo, los receptores de la vacuna tienen el potencial de desarrollar inmunidad antivectorial, lo que podría atenuar la respuesta inmunitaria óptima, en particular para las dosis de vacunación de refuerzo. Actualmente, se está planificando un ensayo clínico de fase 3. ⁽⁵⁾⁽³¹⁾

Las vacunas basadas en partículas están centradas principalmente en la proteína F. Este tipo de vacuna puede minimizar la producción de anticuerpos no neutralizantes en el proceso de inmunización, debilitando así la potenciación dependiente de anticuerpos. Pueden ser inmunogénicas en una gama más amplia de cohortes de edad, incluidas las poblaciones pediátricas, embarazadas y población de edad avanzada. Se ha demostrado que una vacuna candidata quimérica, que expresa el bacilo Calmette-Guérin (BCG), tiene efectos protectores en ratones. ResVax es otra vacuna prometedora basada en partículas con adyuvante recombinante de la proteína F, aun permanece en estudio. ⁽⁵⁾⁽³¹⁾

La vacunación materna es una estrategia muy atractiva para conferir protección, sin embargo los títulos de anticuerpos transferidos por la madre disminuyen rápidamente después del nacimiento, hasta un 73 % al mes y hasta un 2 % a los 6 meses. En general, es necesaria una duración adecuada entre el momento de la vacunación materna y el nacimiento para el desarrollo eficaz de anticuerpos y la subsiguiente transferencia de protección óptima a los recién nacidos. Desafortunadamente para los bebés nacidos antes de las 32 sdg, esta estrategia es subóptima ya que más del 50% de la transferencia de inmunoglobulina a través de la placenta ocurre después de las 32 sdg. Además, si el parto ocurre antes del desarrollo de una respuesta de anticuerpos adecuada (aproximadamente 2 semanas), la inmunización materna puede no tener éxito. ⁽¹³⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾

Actualmente, hay tres vacunas maternas en ensayos clínicos (ResVax en fase 3, PF-06928316 en fase 2 y RSVPreF3 en fase 2). ResVax es la vacuna más avanzada, se toleró bien, pero no cumplió con su criterio principal de prevención; sin embargo se reportó una reducción de hospitalizaciones en un 44 % entre los bebés nacidos de madres vacunadas. ⁽³¹⁾

Se realizó un ensayo de fase 3; Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy (MATISSE) en 18 países durante 4 temporadas de VSR en 7358 mujeres sanas menores

a 49 años de edad, de entre 24-36 semanas de gestación, asignadas al azar en proporción 1:1 para recibir placebo ó inyección intramuscular única de 120 µg de una vacuna de prefusión de VSR bivalente. Los principales efectos adversos reportados fueron parto prematuro, peso bajo al nacimiento, retraso en el neurodesarrollo, anomalías congénitas. Solo se reportaron 81 casos graves de infección por VSR en lactantes, de los cuales 19 casos fueron en el grupo de vacunados y 62 del grupo que recibió placebo, con una eficacia en la vacuna del 69.4%. Este estudio reveló que la vacuna RSVPreF materna es segura y eficaz ante la prevención de la gravedad secundaria a la infección por virus sincitial respiratorio en lactantes con un seguimiento de hasta 180 días de vida extrauterina. ⁽¹³⁾

La inmunización materna es una estrategia terapéutica muy prometedora que aumenta su eficacia a medida que avanza el embarazo, da como resultado la transferencia pasiva de anticuerpos maternos al feto a través de la placenta, es un proceso activo que implica la unión de la IgG Fc al receptor de Fc neonatal en el sincitiotrofoblasto de la placenta. La IgG materna se transfiere a través de la placenta desde las 13 semanas de gestación y la concentración de IgG que se transfiere aumenta considerablemente durante el tercer trimestre y alcanza su punto máximo en las últimas cuatro semanas prenatal. Los títulos de anticuerpos del recién nacido aparecen aproximadamente 2 semanas después de la vacunación materna. Los anticuerpos maternos que se transfieren a los bebés a través de la placenta pueden durar de 2-4 meses siendo la concentración máxima de anticuerpos presentes al nacimiento. ⁽¹³⁾⁽³⁰⁾

Se estima que la inmunización materna reduce las hospitalizaciones entre un 6%- 37% para bebés de 0 a 2 meses y entre un 30%- 46% para bebés de 3 a 5 meses. La mayoría de las vacunas pediátricas no se administran en bebés menores a 2 meses de edad y requieren múltiples dosis para garantizar una protección completa, lo que deja una brecha crítica de vulnerabilidad en los primeros meses de vida. Sin embargo, la inmunización materna redujo las hospitalizaciones en un 44 % durante los primeros 90 días de vida. ⁽³⁾⁽³⁰⁾

Los niveles de anticuerpos neutralizantes en la sangre del cordón umbilical se han asociado con la protección de la hospitalización por VSR en lactantes <6 meses. Los anticuerpos producidos por inmunización activa se dirigen a múltiples epítopos, lo que potencialmente conduce a una amplia cobertura; sin embargo, los anticuerpos maternos solo protejeran parcialmente ya que solo una fracción muestra actividad neutralizadora. La inmunización con mAb de acción prolongada tiene como objetivo evitar la entrada del VSR en las células huésped humanas. ⁽³⁰⁾

El impacto de COVID-19 en la estacionalidad del VSR ha destacado la necesidad de flexibilidad en términos de inmunización y protección; las intervenciones no farmacéuticas implementadas durante la pandemia interrumpieron los patrones estacionales del virus; por lo que la inmunización de los lactantes mediante mabs de acción prolongada tendrían la ventaja de otorgar protección por hasta 12 meses pos natales. ⁽¹³⁾⁽³⁰⁾

Se han establecido estrategias ante la prevención contra VSR, se catalogan en anticuerpos monoclonales, vacunas y moléculas pequeñas. ⁽⁵⁾

1. Anticuerpos. Son tratamientos profilácticos importantes para pacientes con riesgo de infección grave por VSR, la parte más importante de acción es la proteína F. El primer tratamiento utilizado fue RespiGam desarrollado por Medimmune, que es una mezcla de inmunoglobulina intravenosa humana que contiene altas concentraciones de anticuerpos protectores. Con la introducción de Synagis, Medimmune dejó de usar voluntariamente RespiGam en 2003. Motavizumab tiene una afinidad y neutralización mayor, convirtiéndolo en un candidato prometedor. ⁽⁵⁾
2. Vacunas. El principio más fundamental del diseño de vacunas contra el VSR, independientemente del tipo, sigue siempre el principio de que los anticuerpos neutralizantes deben introducirse en la mucosa de las vías respiratorias de la forma más razonable posible. ⁽³⁹⁾
3. Inhibidores. La ribavirina, es el único inhibidor antiviral clínicamente aprobado para casos graves de VSR, está restringido para el tratamiento de niños debido a la preocupación por la teratogenicidad y la exposición ocupacional. ⁽⁵⁾

2.8 PAUTAS PARA ADMINISTRACIÓN DE PALIVIZUMAB .

Mundialmente, las pautas más reconocidas y usadas son las de la AAP en 2014, las cuales se mantuvieron sin cambio en la actualización del 2017; estas indican la administración de palivizumab en prematuros menores a 35 sdg, displasia broncopulmonar o enfermedad pulmonar crónica y aquellos con cardiopatía congénita. Sin embargo personal experto de Europa, Israel y Canadá concluyen que el uso de palivizumab debe aplicarse en los siguientes grupos por un periodo de 5 meses durante la temporada de VSR:

- a) Bebés menores a 1 año de edad con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa; que incluye:

1. Cardiopatía cianógena o acianógena no corregida o paliada con hipertensión pulmonar
2. Presión arterial pulmonar sistólica mayor a 40 mmHg ó presión arterial pulmonar media mayor a 25 mmHg
3. Necesidad de medicación para controlar la insuficiencia cardíaca congestiva

b) Bebés con displasia broncopulmonar menores a 12 meses de edad y considerar en el segundo año de vida si permanecen en alto riesgo. ⁽¹²⁾⁽²⁸⁾

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, aprobado desde 1998 por la FDA en prematuros menores a 35 sdg como inmunoprolaxis contra el VSR. Está compuesto por una región determinante del complemento derivada de un murino (5%) y un mab IgG1 humano (95%) producido mediante tecnología de ADN recombinante. Su mecanismo de acción se basa en la unión al sitio antigénico II ó sitio antigénico A de la proteína F en la superficie del virus de los subtipos A y B, bloqueando la fusión de la membrana del virus con la membrana de la célula diana en sus formas preF y postF. ⁽¹⁾⁽⁹⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾⁽³⁹⁾

Se realizó un consenso donde se incluyen 20 guías de práctica clínica (GPC) europeas conformadas por sociedades de neonatología o pediatría; 15 guías recomendaban el uso de palivizumab como medida preventiva contra VSR en prematuros extremos <29 sdg. Para los bebés entre 29 y 32 sdg; 11 guías recomiendan el uso de palivizumab durante la temporada de VSR solo si estaba presente un factor de riesgo adicional y 10 guías recomiendan la inmunoprolaxis en prematuros entre 32 y 35 sdg solo si existía factor de riesgo. ⁽⁷⁾

2.9 PRESENTACION Y DOSIS DE PALIVIZUMAB

El nombre comercial del palivizumab es Synagis, es patrocinado por la farmacéutica AstraZeneca, existen dos presentaciones en solución inyectable disponibles en el mercado: 50 mg/0.5 ml y 100 mg/1 ml. Se indica como profilaxis de enfermedades graves de las vías respiratorias inferiores causadas por VSR según la farmacéutica que lo provee: ⁽⁴⁾⁽¹²⁾⁽²⁶⁾⁽²⁸⁾

1. < 35 semanas de gestación y < 6 meses de edad al inicio de la temporada de VSR.
2. < 2 años que requieran tratamiento por displasia broncopulmonar en los últimos 6 meses.
3. < 2 años con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas.

Actualmente las indicaciones de palivizumab en Reino Unido son las siguientes: ⁽³³⁾

1. Prematuros con DBP moderada o grave en edades cronológicas específicas al comienzo de la temporada de VSR
2. Lactantes con enfermedades respiratorias que requieren oxígeno o ventilación a largo plazo al comienzo de la temporada de VSR
3. Prematuros con cardiopatía congénita acianótica hemodinámicamente significativa
4. Niños con cardiopatías congénitas cianóticas o acianóticas con comorbilidad significativa.
5. Niños menores de 24 meses con inmunodeficiencia combinada severa

En 2018, la NPA desarrolló pautas que recomiendan el uso de palivizumab en todos los bebés ≤ 32 sdg y 32–35 sdg con factores de riesgo adicionales. Se requiere más investigación para establecer la eficacia de la inmunoprofilaxis en niños con otras comorbilidades o determinantes sociales en niños que viven en regiones con pocos ingresos y pobre acceso al sistema de salud, situación de hacinamiento, regiones tropicales o niños que carecen de lactancia materna. En 2019 las recomendaciones de la AAP se renovaron sin cambio alguno, donde se enfatiza la importancia en la inmunoprofilaxis contra VSR en bebés muy prematuros ya que es una población vulnerable y frágil ante la gravedad del cuadro. ⁽⁴⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽²³⁾⁽⁴¹⁾

La guía de Taiwán para la profilaxis del VSR, recomienda dosis de palivizumab cada semestre en los prematuros de alto riesgo, de modo que se ha reportado una reducción media del 99 % en la carga pulmonar viral. En el estudio IMPACT, las concentraciones séricas mínimas antes de la segunda, tercera, cuarta y quinta dosis fueron 37, 57, 68 y 72 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Estos hallazgos respaldan la justificación de las dosis mensuales de palivizumab para evitar hospitalizaciones, proporcionando protección más allá de 7 a 9 meses después de la fecha de la primer alta hospitalaria. ⁽⁸⁾

La mayoría de los regímenes de administración de palivizumab se basa en dosis mensual durante 5 meses, sin embargo una sola dosis protege más de un mes, lo que resulta en una acumulación de exceso de anticuerpos durante el transcurso de la temporada. Se ha demostrado que los regímenes de 30 días alcanzan concentraciones de anticuerpos que superan los 100 $\mu\text{g/mL}$, superando el nivel de neutralización del 99 % del VSR de 30 a 40 $\mu\text{g/mL}$. Dicho lo anterior, se creó un régimen de inicio fijo optimizado que se basa en una fase de inducción de 29 días entre las dosis 1 y 2 y una fase de mantenimiento en la que las dosis posteriores se administran con 38 días de diferencia; con este nuevo régimen la cobertura es de aproximadamente 181 días, mientras que el régimen habitual es de 160

días con pérdida temporal de protección en el día 30. Se espera que este nuevo régimen propuesto, logre una reducción del 6.8% del riesgo medio en comparación con el régimen habitual. Mientras tanto, se pretende que el régimen OFS4 logre reducciones de riesgo comparables a las del régimen estacional de 5 dosis mientras reduce el número de dosis en un 20%. ⁽⁴⁰⁾

La guía de profilaxis del VSR se ha actualizado en cinco ocasiones. En su última iteración en 2014; sin modificación para 2019, en conjunto con el Comité de Enfermedades Infecciosas de la AAP; se dieron las siguientes recomendaciones en cuanto al uso de palivizumab, en comparativa con la NPA en el año 2018:

	2012 AAP	2014 AAP	NPA 2018
<29 sdg	<12 meses de edad al inicio de la temporada	< 12 meses de edad al inicio de la temporada	< 12 meses de edad al inicio de la temporada
29-31 sdg	<6 meses de edad al inicio de la temporada	No recomendado	< 6 meses de edad al inicio de la temporada
32-34 sdg	<3 meses si >1 factor de riesgo (3 dosis)	No recomendado	< 6 meses de edad al inicio de la temporada e incluye a bebes de 35 sdg con factores identificados
DBP	Cualquier edad gestacional <24 meses de edad y tratamiento para DBP en los 6 meses previos	<32 sdg y <12 meses de edad <32 sdg y <24 meses si DBP con tratamiento los ultimos 6 meses	-
Cardiopatía Congénita	<24 meses de edad con cardiopatía	< 12 meses con cardiopatía acianótica y a	-

congénita cianótica o considerar
acianótica cardiopatías
cianóticas con falla
cardíaca

(2, 12)

Asistencia a guarderías, uno o más hermanos en edad escolar, gestación gemelar o múltiple, edad cronológica joven al inicio de la temporada del VRS y tabaquismo de los padres.

Palivizumab tiene una vida media de 19-28 días, por lo que se administra una vez al mes durante la temporada de VSR a una dosis de 15 mg/kg por vía intramuscular de preferencia en la cara anterolateral del muslo. Los volúmenes superiores a 1 ml deben administrarse en dosis divididas. Se recomienda que la primera dosis se administre antes del comienzo de la temporada del VSR para reducir el riesgo de rehospitalización. Los lactantes hospitalizados por VSR, deben continuar con el esquema mensual de palivizumab. Para los niños que se someten a un bypass cardíaco, se debe administrar una dosis de palivizumab tan pronto como se establezca después de la cirugía, las dosis subsiguientes se deben reanudar mensualmente durante el resto de la temporada. La aplicación de palivizumab en infusión intravenosa y como inmunoglobulina, fue aprobada durante un evento agudo, pero no mostró ningún beneficio. ⁽⁴⁾⁽²⁷⁾⁽³⁰⁾⁽³⁹⁾

2.10 CONTRAINDICACIONES Y REACCIONES ADVERSAS.

Las contraindicaciones son hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (histidina, glicina y agua para inyecciones) o a otros anticuerpos monoclonales humanizados. Las concentraciones séricas de palivizumab de aproximadamente 30 µg/ml producen una reducción del 99 % en la replicación pulmonar del VSR en el modelo de rata algodónera. La formulación líquida y liofilizada han demostrado la bioequivalencia en cuantos a la concentración sérica mínima ideal. ⁽³⁹⁾

La actividad antiviral de este anticuerpo monoclonal se evaluó en un ensayo de microneutralización en el que se incubaron concentraciones crecientes de anticuerpo con VSR antes de agregar las células epiteliales humanas HEp-2. Después de 4-5 días, se

midió el antígeno VSR en ELISA. El título de neutralización se expresa como la concentración de anticuerpos necesaria para reducir la detección del antígeno del VRS en un 50 % en comparación con las células infectadas por el virus no tratadas. La resistencia esta determinada por un 0.79% asociada a la frecuencia de las mutaciones. En cuanto a la inmunogenicidad se observaron anticuerpos en el 1% en el estudio ImpactVSR durante el primer ciclo de tratamiento, sin embargo la presencia de estos anticuerpos no se asoció a eventos adversos por lo tanto parece no tener significancia clínica. ⁽³⁹⁾

Este mab debe conservarse en nevera entre 2 y 8 °C, no debe congelarse y debe protegerse de la luz. Las reacciones adversas comunes son fiebre, erupción cutánea y reacción en el lugar de la inyección. Se han notificado reacciones alérgicas raras como anafilaxia, shock anafiláctico e incluso muerte. Una infección aguda de moderada a grave o una enfermedad febril pueden justificar retrasar el uso de palivizumab, una enfermedad febril leve, no suele ser razón para diferir la administración de la profilaxis. Palivizumab debe administrarse con precaución a pacientes con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación. ⁽³⁹⁾

Las reacciones adversas, tanto clínicas como de laboratorio, se muestran por sistema de clasificación de órganos y frecuencia (muy frecuentes 1/10; frecuentes 1/100 a <1/10; poco frecuentes 1/1.000 a <1/100; raras 1/10.000 a <1/ 1,000) en estudios realizados en pacientes pediátricos prematuros y con displasia broncopulmonar, y pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas: ⁽²⁵⁾

Efecto adverso	Frecuencia
Trombocitopenia	Poco frecuente
Anafilaxia	No conocida
Convulsiones	Poco frecuente
Apnea	Frecuente
Sarpullido	Muy frecuente
Urticaria	Poco frecuente
Pirexia	Muy frecuente
Reacción en el sitio de inyección	Frecuente

(21)

Dado que palivizumab es específico para VSR, no se espera que interfiera con la respuesta inmunitaria a las vacunas. No se han realizado estudios concretos sobre la interacción con otros medicamentos. Este mab puede interferir con las pruebas de diagnóstico del VSR basadas en el sistema inmunitario, además inhibe la replicación del virus en cultivo celular y, por lo tanto, también puede interferir con los ensayos de cultivo viral. ⁽³⁹⁾

La repercusión de Synagis en la fertilidad, embarazo y lactancia es irrelevante ya que no está indicado para su uso en adultos. Se han reportado sobredosis con dosis de hasta 85 mg/kg y, en algunos casos, se han notificado reacciones adversas que no difieren de las observadas con dosis de 15 mg/kg. ⁽³⁹⁾

La actualización de la AAP en 2014, dejó de recomendar la administración de inmunoprofilaxis para prematuros sanos de 29 a 34 sdg, afirmando que su riesgo de hospitalización por VSR era similar al de los bebés a término; sin embargo se ha demostrado que esa disminución significativa en su uso, se acompañó de un mayor riesgo de hospitalización en este grupo edad en comparación con los bebés a término. Otro estudio que se realizó entre 2003 y 2020 demostró tasas de hospitalización mas elevadas en recién nacidos muy prematuros, una estancia mas prolongada y una mayor probabilidad de requerir una unidad de cuidados intensivos neonatales. En la población italiana, datos recientes han demostrado que una disminución en la aplicación de profilaxis se asocia con mayor incidencia de bronquiolitis por VSR, deterioro significativo de la función respiratoria y aumento en la tasa de ingreso en una unidad de cuidados intensivos. ⁽¹²⁾

2.11 EFICACIA DE LA ADMINISTRACION DE PALIVIZUMAB.

La eficacia a largo plazo fue estudiada en un grupo de 42 niños entre 5 y 7 años de edad de los cuales 27 recibieron palivizumab y 15 no, se observó que la edad gestacional y el peso fueron menores en el grupo palivizumab. Se reportaron resultados similares en ambos grupos para parámetros alérgicos, la prueba de provocación a metacolina, las espirometrias, y óxido nítrico exhalado fraccionado. De modo que no se observan diferencias significativas en ambos grupos. ⁽²⁹⁾

En 2013, se realizó en los Países Bajos, el Maki Study con una población de 429 bebés prematuros tardíos, la profilaxis con palivizumab se asoció con una reducción del 82 % en las hospitalizaciones por VRS y una reducción del 61 % en el número de días con sibilancias durante el primer año de vida, sin embargo a largo plazo su uso suele ser controvertido en el desarrollo de asma atópica ya que en un estudio de seguimiento de niños de 2 a 5 años de edad, las sibilancias se redujeron en un 68% en no asmáticos y 80% en no atópicos; sin embargo no se reportó mejoría en familias atópicas. Los factores de riesgo independientes para las sibilancias recurrentes fueron: uso de paracetamol durante la gestación, sexo masculino, asistencia a la guardería, dermatitis atópica y necesidad de ventilación mecánica. ⁽¹⁾⁽¹²⁾⁽²⁹⁾

2.12 PALIVIZUMAB EN LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Las cardiopatías congénitas representan una de las principales causas de mortalidad infantil, con una incidencia de 8 por cada 1000 recién nacidos vivos; en las últimas décadas ha mejorado la supervivencia significativamente gracias a las innovaciones diagnósticas y terapéuticas. Se ha especulado que esta población presenta efectores celulares y humorales alterados de la inmunidad innata y tiene marcadores circulantes detectables de inflamación crónica, lo que puede propiciar a las infecciones comunes. Además aquellas con repercusión hemodinámica, tienen un equilibrio hemodinámico alterado que puede empeorar por una infección por VSR, provocando un desajuste entre la ventilación y la perfusión que conduce a una insuficiencia respiratoria. ⁽⁴²⁾

Aquellas hemodinámicamente significativas en bebés prematuros, ya sean cianógenas o acianógenas en menores de 1 año de edad deben recibir profilaxis con palivizumab. En 2003, se realizó Cardiac Study en el que participaron 1287 niños menores a 2 años de edad con cardiopatía coronaria e inmunizados con palivizumab; tanto por ser prematuros como portar una cardiopatía congénita descompensada; el cual demostró una disminución del 45% en las hospitalizaciones por VSR. ⁽¹⁾⁽⁷⁾⁽¹⁷⁾

Las infecciones de tracto respiratorio inferior por VSR pueden complicarse con presiones altas en el lado derecho del corazón debido a la inflamación alrededor de los vasos pequeños en las vías respiratorias, esto explica por qué la cardiopatía congénita es un factor de riesgo de enfermedad grave por VSR y por qué la morbilidad en los ancianos suele expresarse como una exacerbación de la enfermedad cardiopulmonar subyacente. ⁽³⁾

Se realizó un estudio en Taiwán de 2014 al 2018 donde se evalúan a los pacientes menores a dos años de edad con cardiopatía congénita hemodinamicamente significativa con seguimiento hasta los 2 años, se creó un protocolo con 6 dosis de palivizumab en clima subtropical con intervalo de 4 semanas, esto redujo la tasa de hospitalización hasta un 49%. Mientras tanto, otro estudio que involucra 325 recién nacidos, la mayoría a término pero con casi la mitad de cardiopatías cianógenas (46.5%), corto circuito hemodinamicamente significativo en un 39.7%, obstrucción de salida de ventrículo izquierdo en un 5.5%, miocardiopatía 4.6%, anomalías complejas en un 2.8% y cardiopatías no especificadas en un 0.9%; refiere que no hay diferencia significativa en la protección con 4 o 5 dosis administradas, lo que brinda un posible panorama de mejora en el costo. ⁽¹⁷⁾⁽⁴³⁾

En Italia se realizó una evaluación de 2004 a 2022 en 128 niños con cardiopatía congénita que cumplían criterios para profilaxis con palivizumab, dicho estudio respalda la eficacia de la inmunoprofilaxis en menores de 2 años de edad. Se recomienda la inmunoprofilaxis en el segundo año de vida en aquellos con tratamiento médico por insuficiencia cardiaca congestiva, trasplante cardiaco, cianosis con saturación sistémica menor al 90% ó hipertensión pulmonar. Turquía realizó un estudio comparativo en prematuros con cardiopatías, observaron que con la administración de inmunoprofilaxis con palivizumab hubo una reducción en las tasas de hospitalización del 13% al 5.3%, además una disminución en las tasas de mortalidad del 9.4% al 4.4%. ⁽³²⁾⁽⁴⁴⁾

En un ensayo se observó que la inmunoprofilaxis con palivizumab redujo las tasas generales de hospitalización en un 55 % en lactantes < 24 meses de edad con cardiopatía congénita con antecedente de prematurez de 35 sdg. En cardiopatías congénitas se ha estudiado que la dosis estandar alcanzó concentraciones séricas mínimas medias a los 30 días de aproximadamente 55 µg/ml después de la primera inyección y de aproximadamente 90 µg/ml después de la cuarta inyección. Es importante tomar en cuenta que pacientes cardiopatas tienen una tasa de crecimiento disminuida, por lo que el costo diferiría en comparación con el resto de la población, además es de suma importancia valorar la eficacia real ante la letalidad de la patología de base. ⁽²⁾⁽²⁸⁾⁽⁴⁵⁾

2.13 PALIVIZUMAB EN LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR Y ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA

El uso de palivizumab en recién nacidos con DBP continua siendo ampliamente recomendado durante el primer año de vida, ya que sigue siendo una de las principales

causas de morbilidad en prematuros, con una tasa de hospitalización de hasta 36.7%.

(1)(23)

El estudio IMPACT evaluó 1502 prematuros menores a 35 sdg que recibieron palivizumab, donde se observó una reducción en el 78% de las hospitalizaciones en pacientes sin DBP y una reducción del 39% en aquellos con DBP. Además, los que recibieron inmunoprofilaxis tuvieron una duración significativamente más corta de estancia intrahospitalaria y de la administración de oxígeno suplementario; también se reportaron puntuaciones más bajas de la gravedad de la enfermedad. (1)(29)

En la literatura se reporta que los niños con DBP severa a los 6 meses de edad presentarán con más frecuencia sintomatología respiratoria, se estima que aproximadamente el 20% de los pacientes tendrán sibilancias recurrentes. Los factores identificados al momento para esta condición son los antecedentes familiares o personales de atopia, dos o más hijos en el mismo hogar, peso menor a 1 kg y prematuridad menor a 28 sdg. (32)

En estudios profilácticos en prematuros con DBP, se ha estimado que la semivida media de palivizumab es de 20 días y la dosis estándar alcanzó concentraciones mínimas en suero a los 30 días de aproximadamente 40 µg/ml después de la primera inyección, aproximadamente 60 µg/ml después de la segunda dosis y 70 µg/ml después de la tercera y cuarta dosis. (43)

2.14 IMPACTO DEL USO DE PALIVIZUMAB EN SITUACIONES ESPECIALES

En la mayor parte del mundo, las indicaciones para la administración de palivizumab se rigen por la guía de AAP, sin embargo existen otras condiciones clínicas que están en controversia para la administración de inmunoprofilaxis: los recién nacidos con inmunodeficiencias combinadas graves, fibrosis quística, síndrome de Down, uso de ventilación mecánica por largo tiempo con comorbilidad adicional, anomalías pulmonares congénitas o neuromusculares e inmunocomprometidos. (1)(28)

Síndrome de Down.

La trisomía 21 es la anomalía cromosómica más frecuente y se ha identificado como un factor de riesgo independiente de infección grave por VSR, con un aumento en la hospitalización de hasta 6 veces más con respecto al resto de los niños sin comorbilidades asociadas. Las causas son multifactoriales e incluyen anomalías congénitas respiratorias, desregulaciones inmunitarias e hipotonía propensa a dificultad respiratoria. En ausencia de

algun factor de riesgo no está recomendado el uso de palivizumab, sin embargo en el caso de Canadá y en Japón desde el año 2013, donde se introdujo un nuevo programa que incluía la administración de palivizumab a todo aquel niño menor de 24 meses de edad con síndrome de Down sin importar sus comorbidos subyacentes. Un estudio canadiense-holandés de 765 bebés, reporta una reducción de 3.6 veces en la incidencia de infección por VSR en este tipo de pacientes. En países como Italia, Alemania y Canadá se ha registrado una incidencia similar en niños con síndrome de Down y pacientes con cardiopatía congénita y/o displasia broncopulmonar; de modo que recomiendan su aplicación en menores de 24 meses de edad. ⁽¹⁷⁾⁽²⁸⁾⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾

Fibrosis quística.

En niños con fibrosis quística, los virus respiratorios se han implicado en las exacerbaciones pulmonares que conducen al daño pulmonar irreversible. Al igual que en los neonatos sanos, el principal agente causal de las infecciones en tracto respiratorio inferior es el VSR. Los datos de un estudio epidemiológico realizado en Estados Unidos, sugieren que la hospitalización por VSR ocurre en uno de cada siete bebés con fibrosis quística. Otro estudio en Dinamarca, refieren que menores de 2 años tienen un 4.3 veces más de riesgo de hospitalización y una estancia hospitalaria 1.3 veces mayor que el resto de la población infantil. ⁽⁴⁸⁾

Se realizó una revisión sistemática de 10 estudios acerca de la aplicación de palivizumab en niños con fibrosis quística, donde se reveló que en 7 de ellos la inmunoprofilaxis fue benéfica ante la prevención de la hospitalización por VSR; reduciendo una tasa de hospitalización del 85.7%. La guía estipulada por la AAP recomienda la inmunoprofilaxis en pacientes con fibrosis quística que tengan daño pulmonar crónico y/o compromiso nutricional en el primer año de vida, enfermedad pulmonar grave o peso menor a percentil 10 en el segundo año de vida. La evidencia más concreta, sustenta un impacto positivo en la prevención con una tasa de hospitalización de 1.8% versus un 12.6% en pacientes no inmunizados. ⁽²⁸⁾⁽⁴⁸⁾

Anomalías pulmonares anatómicas o trastornos neuromusculares.

Únicamente se indica su aplicación en lactantes menores a 24 meses de edad con dificultad en el aclaramiento de secreciones. ⁽²⁸⁾

Inmunocomprometidos.

Las pautas acorde a la guía basada en la AAP, considera la aplicación de palivizumab a la dosis establecida de 15 mg/kg mensualmente en lactantes menores a 24 meses de edad con inmunocompromiso grave. La evidencia de palivizumab es muy limitada en estos pacientes; sin embargo un registro de Italia y Canadá; informaron que 56 lactantes con inmunocompromiso grave que fueron inmunizados con palivizumab a 15 mg/kg mensualmente en 5 ocasiones; no desarrollaron la infección por VSR. Por el resto, no se han reportado otras publicaciones recientes respecto a la incidencia de hospitalización de pacientes inmunizados. ⁽²⁸⁾

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 CMN La Raza, hay una alta prevalencia de nacimientos pretérmino, se estima una tasa de prematuros del 33% anualmente, por lo que la administración de inmunoprofilaxis con palivizumab es fundamental para esta población; sobre todo para aquellos que presentan factores de riesgo para el desarrollo grave de la enfermedad por el Virus Sincitial Respiratorio. A partir de ahí, nos hacemos la siguiente pregunta:

Pregunta de investigación

¿Como es la evolución clínica durante y a 6 meses de administrada la inmunoprofilaxis con palivizumab en prematuros con factores de riesgo para desarrollar infección por virus sincitial respiratorio en un hospital de tercer nivel?

4.JUSTIFICACIÓN

Debido al impacto en la población neonatal ante la infección por virus sincitial respiratorio; especialmente en recién nacidos prematuros con comorbilidad cardiopulmonar, es importante implementar estrategias de prevención para disminuir la morbimortalidad en este grupo edad. Actualmente la inmunoprofilaxis con palivizumab es la única medida farmacológica aprobada a nivel mundial y constituye la principal herramienta preventiva para el desarrollo de la enfermedad grave por este agente viral; por lo que la importancia del mismo, radica en su uso en todo aquel paciente con antecedente de prematurez, sin embargo el costo y accesibilidad ha sido un inconveniente para la inmunización general.

La administración oportuna de esta profilaxis garantiza un adecuado desarrollo de anticuerpos con dosis mensuales que contrarresten la carga viral en la población más vulnerable con la finalidad de evitar cuadros graves que condicionen la hospitalización, el uso de una unidad de cuidados intensivos, la ventilación mecánica e incluso la muerte.

En Latinoamérica anualmente se reportan 135 000 recién nacidos prematuros; México ocupa el lugar 16 con una tasa de prematuridad del 7.3% por cada 100 nacimientos. En nuestro país, se realizó un estudio con 294 prematuros donde el 18% requirió al menos una hospitalización durante el primer año de vida, la proporción de lactantes con DBP o cardiopatía congénita que requirió al menos una hospitalización fue del 34.4%, del cual el 13.8% se atribuyó a VSR.

Este estudio pretende realizar un seguimiento integral de los pacientes prematuros con factores de riesgo para infección por VSR, que hayan sido inmunizados con palivizumab, al describir su evolución clínica durante y posterior a la inmunoprofilaxis, podremos establecer en que porcentaje nos protege de la infección grave y de hospitalizaciones secundarias a problemas respiratorios, esta información nos servirá para poder establecer estrategias tales como guías de manejo, protocolos para que la mayoría de los recién nacidos prematuros tengan acceso a la inmunización con la finalidad de mejorar su respuesta inmunológica contra un cuadro grave por virus sincitial respiratorio.

5. HIPÓTESIS

La evolución clínica durante y a 6 meses de seguimiento de los prematuros con factores de riesgo para infección por VSR, que recibieron inmunoprofilaxis con palivizumab será buena, y se protegerá en un 80% de una hospitalización secundaria a infección respiratoria; en aquellos con DBP se espera una tasa de hospitalización menor al 39% y en los lactantes con cardiopatía hemodinámicamente significativa menor al 45%. Además se obtendrá una tasa de uso de ventilación mecánica menor al 20%. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁷⁾⁽¹⁷⁾⁽²⁹⁾

6.OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar como es la evolución clínica durante y a 6 meses de administrada la inmunoprofilaxis con palivizumab en prematuros con factores de riesgo para desarrollar infección por virus sincitial respiratorio en un hospital de tercer nivel.

Objetivos específicos

- Describir los antecedentes de importancia de los lactantes estudiados (sexo, edad gestacional, comorbilidades asociadas)
- Mencionar que criterio se utilizó para inclusión en la inmunización
- Identificar los factores de riesgo que predisponen al lactante a la infección por VSR (atopia familiar, exposición al humo del tabaco, hermanos mayores, asistencia a guardería)
- Documentar si se presentaron reacciones adversas posteriores a cada dosis administrada de palivizumab
- Determinar si se presentó un cuadro grave por VSR durante o posterior al esquema de inmunización
- Mencionar en qué dosis con respecto al esquema de profilaxis se hospitaliza al paciente o si fue posterior a la administración del mismo
- Referir el tiempo, el motivo de estancia hospitalaria y si requirió asistencia ventilatoria y/o ingreso a la unidad de cuidados intensivos en caso de requerir hospitalización durante la inmunoprofilaxis con palivizumab y 6 meses posterior a su aplicación.
- Identificar las complicaciones pulmonares derivadas del cuadro grave que ameritó hospitalización
- Documentar en caso de descenso
- Reportar la tasa de respuesta a la inmunoprofilaxis como medida preventiva de infección grave por VSR

7.MATERIAL Y METÓDOS.

Diseño de estudio: observacional, ambispectivo, descriptivo y transversal.

Lugar o sitio del estudio: Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” CMN La Raza.

Universo de trabajo: incluye a prematuros con factores de riesgo para infección por virus sincitial respiratorio que hayan recibido inmunoprofilaxis con palivizumab en el Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 CMN La Raza.

Crterios de selección.

-Crterios de inclusión: se incluirá a todos los prematuros que hayan recibido dosis de inmunización con palivizumab, de los cuales se logre obtener seguimiento vía telefónica con los padres del menor.

-Crterios de no inclusión: todo aquel prematuro que haya recibido inmunoprofilaxis; que no tenga expediente clínico completo, hoja de registro de aplicación de palivizumab y falta del seguimiento completo vía telefónica.

-Crterios de exclusión: todo aquel prematuro que haya recibido inmunoprofilaxis con palivizumab pero por alguna razón no se pueda contactar a los padres para su seguimiento.

Forma de selección de participantes: se seleccionarán a todos los prematuros que recibieron inmunoprofilaxis con palivizumab, que previamente fueron elegidos a criterio médico de forma semestral, tomando en cuenta las guías que ya se han establecido en distintos países y a nivel nacional con los criterios de aplicación correspondientes.

Descripción general del estudio:

- Se realizara el seguimiento para determinar como es la evolución clínica durante y a 6 meses de administrada la inmunoprofilaxis con palivizumab en prematuros con factores de riesgo para desarrollar infección por virus sincitial respiratorio, estos prematuros serán seleccionados en un período de 2 años en el Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 CMN La Raza.
- Se llevara a cabo un censo por parte del Dr Leonardo Cruz Reynoso, en el que se reporten los datos a evaluar e irán numerados acorde al esquema administrado, con la finalidad de identificar a cada paciente manteniendo su confidencialidad.

- La Dra Jessica Kassandra Mata Martínez tomará los datos de los expedientes clínicos electrónicos en archivo y la hoja de registro, además de realizar seguimiento vía telefónica para documentar la evolución clínica durante la administración del esquema con palivizumab y 6 meses posteriores a la misma. Los datos obtenidos se plasmarán en la hoja de recolección de datos, posteriormente se pasarán a una base de datos en el programa Excel.
- La Dra. Lizett Romero Espinoza realizará el análisis de la base de datos usando el programa estadístico SPSS V20.0.
- La información recabada se evaluará y plasmará como resultados y análisis obtenidos en el escrito final, además se enviará a publicación por la Dra. Lizett Romero Espinoza, el Dr. Leonardo Cruz Reynoso y la Dra. Jessica Kassandra Mata Martínez.

Aspectos estadísticos

El análisis estadístico se realizará en programa SPSS V 20, Para las variables cuantitativas se usarán medidas de tendencia central (medias con desviaciones estándar o medianas con rangos según sea la distribución de los datos que se medirá con prueba de Kolmogorov) y para las cualitativas frecuencias simples y proporciones”.

Tamaño de la muestra

Dado que se estudiará a todos los pacientes que cumplan los criterios de selección atendidos en el período de tiempo propuesto no se calculará tamaño de muestra.

Variables a estudiar:

Variables independientes (predictoras)	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable / Escala de medición	Unidad de medición
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Se tomará esta información de la hoja de registro de la aplicación de inmunoprofilaxis	Cualitativa Nominal	Masculino Femenino

Edad gestacional al nacimiento	Semanas de gestación en las que culmina el embarazo	Edad gestacional por Capurro o Ballard (según sea el caso) en la que nace el recién nacido, será tomada del expediente clínico	Cuantitativa Continua	Semanas
Indicación de aplicación de palivizumab	Criterio utilizado para determinar a un paciente candidato para la aplicación del anticuerpo monoclonal	Motivo de selección del paciente para la administración de inmunoprolifaxis tomada de la hoja de registro	Cualitativa Nominal	-Prematurez exclusiva -Prematurez y Cardiopatía -Prematurez y DBP -Prematurez, DBP y cardiopatía
Variables dependientes (resultado)	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable / Escala de medición	Unidad de medición
Edad de inicio de aplicación de inmunoprolifaxis	Edad en la que se aplica la primera dosis de una vacuna	Se tomara la edad inicial del paciente al comienzo la inmunoprolifaxis de la hoja de registro	Cuantitativa Continua	Días
Edad de término de aplicación de inmunoprolifaxis	Edad en la que se aplica la última dosis de una vacuna	Se tomará la edad final del paciente con respecto a la última dosis aplicada de la hoja de registro	Cuantitativa Continua	Días
Efectos adversos posterior a la administración de	Efectos no deseados que se originan tras la administración del anticuerpo	Condición no deseable que se genera posterior a la administración de la	Cualitativa Nominal	-Apnea -Reacción en el sitio de inyección -Pirexia

cada dosis de palivizumab	monoclonal	dosis correspondiente de palivizumab, tomada de la hoja de registro		-Sarpullido -Trombocitopenia -Convulsiones -Anafilaxia -Ninguna
Temporalidad de inicio de inmunoprofilaxis	Cualidad de lo que pertenece al tiempo o sucede durante el mismo	Se tomará esta información de la hoja de registro de inmunoprofilaxis con respecto a la temporada mas fría del año que va de los meses Diciembre a Febrero	Cualitativa Nominal	-Previo a la época más fría del año -Durante la época más fría del año -Posterior a la época más fría del año
Comorbilidades asociadas	Enfermedades asociadas al estado clínico actual	Patologías concomitantes registradas por aparatos y sistemas, tomadas del expediente clínico que se suman al motivo de aplicación del anticuerpo	Cualitativa Nominal	-Neurológicas -Oftálmicas -Ventilatorias -Gastronutricias -Metabólicas -Hematológicas -Infecciosas -Otras -Ninguna
Factores predisponentes	Circunstancia o situación que incrementa la posibilidad de que una persona pueda contraer una enfermedad	Los factores predisponentes para el desarrollo de infección por virus sincitial respiratorio, se obtendrán por vía telefónica	Cualitativa Nominal	-Atopia familiar -Exposición al humo del tabaco -Hermanos mayores -Asistencia a guardería

Hospitalizaciones durante la administración de palivizumab acorde al número de dosis aplicada	Se refiere al ingreso de una persona enferma para diagnóstico y tratamiento durante la administración de inmunoprofilaxis con palivizumab	Dato que se obtendrá vía telefónica, registrandose en que número de dosis aplicada de palivizumab se hospitalizó el lactante	Cuantitativa Continua	Veces
Hospitalizaciones posteriores a la administración de esquema con palivizumab	Se refiere al ingreso de una persona enferma para diagnóstico y tratamiento posterior a haber recibido esquema de inmunoprofilaxis con palivizumab a 5 dosis	Dato que se obtendrá vía telefónica, registrando si presentó hospitalizaciones al término del esquema con palivizumab	Cualitativa Nominal	Si No
Hospitalizaciones totales	Número de hospitalizaciones totales durante el tiempo de administración de palivizumab y a los 6 meses de seguimiento	Dato obtenido mediante el seguimiento vía telefónica con los padres del menor	Cuantitativa Continua	Veces
Motivo de hospitalización	Causa por la que acude una persona al hospital y es ingresada para observación	Dato recabado por vía telefónica al documentar el seguimiento del menor	Cualitativa Nominal	-Neumónico -Quirúrgico -Descontrol de alguna enfermedad de base -Otro

Tiempo de estancia hospitalaria	Días en promedio en los que se encuentra una persona en el hospital	Este dato se recabará por vía telefónica al documentar el seguimiento del menor	Cuantitativa Continua	Días
Uso de ventilación mecánica	Asistencia mecánica de la ventilación pulmonar espontánea cuando ésta es inexistente o ineficaz para la vida	Se preguntará a los padres vía telefónica si el lactante requirió ventilación mecánica durante alguna hospitalización	Cualitativa Nominal	Si No
Ingreso a unidad de cuidados intensivos	Sección de un hospital que proporciona atención a pacientes con problemas de salud potencialmente mortales	Se preguntará a los padres vía telefónica si el lactante ameritó ingreso a una unidad de cuidados intensivos	Cualitativa Nominal	Si No
Complicaciones pulmonares secundarias a la ó las hospitalizaciones	Agravamiento de una enfermedad con repercusión pulmonar, derivada de las hospitalizaciones	Este dato será obtenido mediante el seguimiento vía telefónica; como requerimiento de oxígeno posterior al alta, neumotórax, derrame pleural, atelectasia.	Cualitativa Nominal	Si No
Muerte	Es un suceso irreversible que resulta del cese de la	Deceso de un lactante durante o posterior a la administración de	Cualitativa Nominal	Si No

	homeostasis en un ser vivo.	inmunoprofilaxis con palivzumab, esta información se tomará del expediente o del interrogatorio realizado a los padres via telefónica		
Tasa de respuesta	Porcentaje de lactantes que no se infectaron o tuvieron cuadro leve de infección por VSR que no ameritó hospitalización posterior a la administración de palivzumab	Esta tasa se calculará mediante el % total de pacientes estudiados, obteniendo de manera proporcional la cantidad de pacientes sin cuadro grave de la enfermedad	Cuantitativa Continua	%
Respondió la encuesta	Respuesta a la llamada telefónica que incluye que se encuentre al tutor del paciente, y que autorice a la aplicación de la encuesta	Respuesta a la llamada telefónica que incluye que se encuentre al tutor del paciente, y que autorice a la aplicación de la encuesta	Cualitativa	Respondió No respondió

8. ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo se basa en lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (1983). Este protocolo de investigación cumple con las consideraciones emitidas en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones incluyendo la actualización de Fortaleza, Brasil 2013, así como las pautas internacionales para la investigación médica con seres humanos, adoptadas por la OMS y el consejo de Organizaciones Internacionales para investigación en seres humanos en México; cumpliendo con lo establecido por la Ley General de Salud y el IFAI, en materia de investigación para la salud y protección de datos personales. El presente estudio respeta las normas internacionales, nacionales y locales en materia de investigación en seres humanos, es autofinanciado y no se cuenta con conflictos de interés.

a. Riesgo.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación es considerado como bajo y se realizará en una población vulnerable como lo es el recién nacido, se realizará una entrevista donde se someterá a estrés psicológico a los tutores con respecto a datos que pueden ser sensibles sobre la salud de los pacientes.

b. Normas éticas.

Los procedimientos se apegan a las normas éticas, al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y a la declaración de Helsinki y sus enmiendas.

c. Carta de consentimiento informado.

Se localizará a los padres de los menores mediante el número de teléfono proporcionado en la hoja de registro y carnet, siempre después de que el paciente haya recibido la inmunización correspondiente con palivizumab; con la finalidad de obtener la autorización para incluirlos en este estudio. De autorizar, se enviará el consentimiento informado vía electrónica a los padres, donde se explicará ampliamente el motivo del seguimiento; en caso de no contar con internet; se explicará ampliamente vía telefónica.

d. Contribuciones y beneficios

No existe algún beneficio para los padres ni para el lactante; sin embargo se contribuye al conocimiento médico en espera de que los resultados nos permitan un mayor conocimiento acerca de los beneficios del uso de palivizumab en recién nacidos prematuros y lograr que la inmunización se distribuya en el mayor número posible de lactantes.

e. Confidencialidad

Los datos obtenidos de cada uno de los participantes serán utilizados única y exclusivamente para la realización de la presente investigación, asegurando que los pacientes no podrán ser identificados en las presentaciones o publicaciones que deriven del estudio y que los datos respecto a su privacidad serán tratados de una forma confidencial. La confidencialidad de los datos del paciente será garantizada mediante la asignación de números consecutivos de folio que solo los investigadores identifiquen para brindar la seguridad de que no se identificará al sujeto en estudio y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

9. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

a. Recursos humanos. Son los investigadores. La Dra. Lizett Romero Espinoza es médico especialista en pediatría con subespecialidad en neonatología con 10 años de experiencia clínica, con 7 tesis dirigidas y publicaciones científicas. El Dr. Leonardo Cruz Reynoso es médico especialista en pediatría con subespecialidad en neonatología con 29 años de experiencia clínica, 25 tesis dirigidas, 8 publicaciones nacionales y 5 internacionales, 1 capítulo de libro. Profesor de carrera institucional del IMSS, integrante del Sistema Nacional de Investigadores (SNI), Participación en Guías de práctica clínica y lineamientos del IMSS. Premios nacionales e internacionales en investigación.

b. Recursos físicos. Se ocupan los expedientes clínicos ya sea de archivo y de manera electrónica, la realización de una encuesta por parte de los tutores y el anticuerpo monoclonal es proporcionado por parte del IMSS. La computadora portátil, plumas, papel, artículos médicos y hojas de captura las pondrá el colaborador del protocolo de investigación. Por lo anterior es factible y es autofinanciado.

c. Factibilidad. El Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 de CMN La Raza, es un centro de referencia de la república mexicana, donde asisten pacientes embarazadas con múltiples comorbilidades o patologías fetales importantes que propicien un parto prematuro, siendo el principal factor de riesgo de múltiples comorbilidades cardipulmonares asociadas, volviendolos vulnerables a las infecciones, principalmente por VSR, el responsable de una gran morbilidad en menores de 5 años de edad.

d. Financiamiento. No se prevé la necesidad de solicitar algún tipo de financiamiento

Aspectos de bioseguridad

No hay exposición del paciente a algún riesgo biológico.

10. RESULTADOS

En este estudio se recabó la información de 34 lactantes con antecedente de prematuridad y factores de riesgo para contraer infección por virus sincitial respiratorio, que recibieron inmunopprofilaxis con anticuerpo monoclonal de tipo palivizumab. El sexo femenino predominó en 19 (55.9%) casos, mientras que 15 (44.1%) corresponden al sexo masculino. (Tabla 1)

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	19	55.9%
Masculino	15	44.1%
Total	34	100%

El peso al nacimiento se agrupó en intervalos, con peso mínimo de 750 gr y máximo de 1900 gr, se reportó una prevalencia de 16 (47%) en el grupo de 1001-1500 gr, mientras que el menos prevalente fue el grupo de 1501-2000 gr en 6 (17.6%) casos como se muestra en la figura 1. Los edad en promedio para recibir la primera dosis de palivizumab fue de 51.4 días; mientras que la edad en promedio de la 5ª y última dosis aplicada fue de 171.2 días.

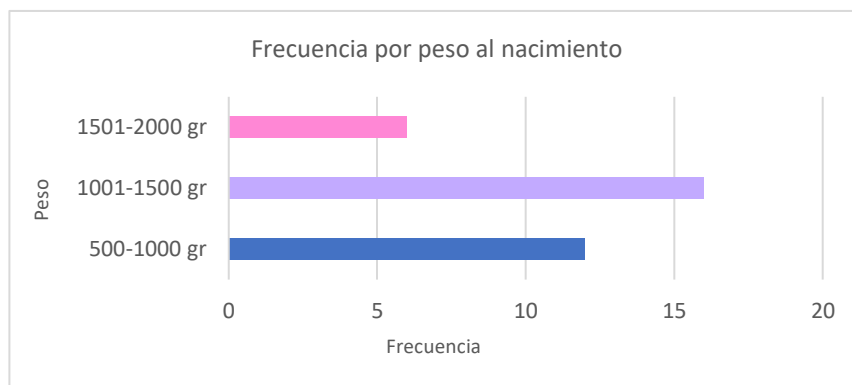


Figura 1. Gráfico de la frecuencia de peso al nacimiento

La edad gestacional por Capurro más frecuente fue de 29 sdg en 7 (20.6%) pacientes, la segunda edad gestacional más frecuente fue 30 sdg en 5 (14.7%) casos y en tercer lugar con 4 (11.8%) prematuros cada una, están las 28, 31 y 33 sdg. (Tabla 2)

Tabla 2. Frecuencia de edad gestacional por Capurro		
SDG	Frecuencia	Porcentaje
26	1	2.9%
27	3	8.8%
28	4	11.8%
29	7	20.6%
30	5	14.7%
31	4	11.8%
32	3	8.8%
33	4	11.8%
34	2	5.9%
35	1	2.9%
Total	34	100%

Los criterios de inclusión para la administración de palivizumab fueron desde prematuridad exclusiva en 3 (8.8%) lactantes, prematuridad + cardiopatía en 1 (2.9%) paciente, prematuridad + DBP en 22 (64.8%) casos y por último; prematuridad + DBP + cardiopatía en 8 (23.8%) lactantes. (Figura 2)

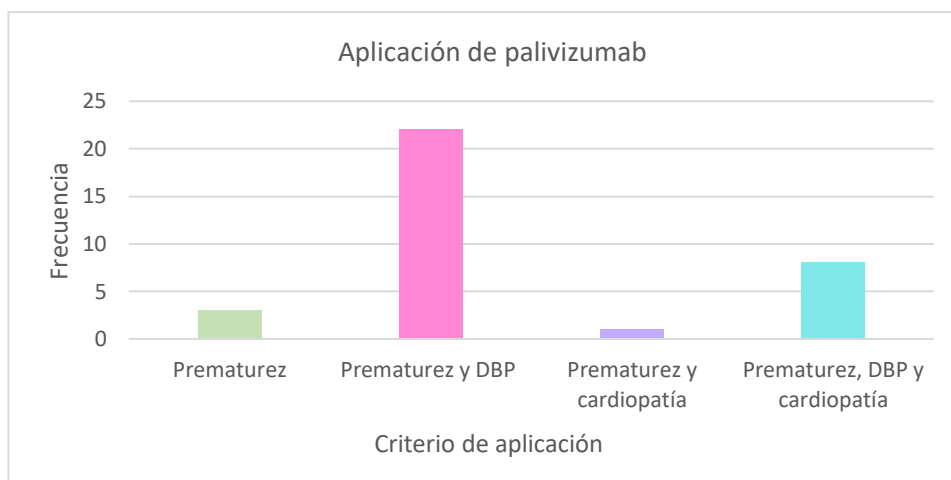


Figura 2. Gráfico de la frecuencia de criterios de inclusión para la administración de palivizumab

Se reportó con mayor incidencia, que después de la época más fría del año, se administró el mayor número de dosis de palivizumab en hasta 15 (44%) lactantes; en comparativa con los que se inmunizaron previo a la época más fría del año; correspondiente a 7 (21%) pacientes. (Figura 3)

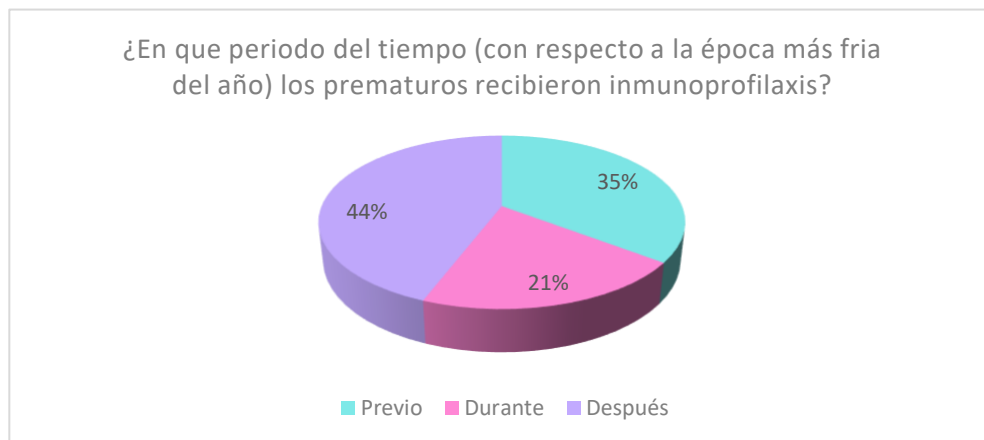


Figura 3. Gráfico de la frecuencia con respecto a la temporalidad de aplicación de palivizumab

No se reportaron reacciones adversas durante el tiempo de administración de palivizumab. Se encontró que la mayoría de los pacientes presentaron más de 1 patología asociada; las más prevalentes fueron las de tipo neurológicas como la hemorragia intraventricular, leucoencefalomalacia, hidrocefalia y crisis convulsivas, son las más prevalentes en nuestro estudio en hasta 20 casos. Las lesiones de tipo oftálmicas (retinopatía del prematuro) son las siguientes en prevalencia, reportándose en 19 pacientes. Las de tipo ventilatorio se reportaron en solo 2 casos, caracterizadas por derrame pleural y hernia diafragmática respectivamente. La anemia fue la causa principal de comorbido en el área hematológica con una frecuencia de 4 casos. A nivel gastrointestinal se reportaron 3 casos caracterizados por hernia umbilical y enfermedad por reflujo gastroesofágico. Solo un caso de síndrome colestásico que se agrupó en patologías metabólicas renales. No se documentaron enfermedades infecciosas. Otras patologías presentes en nuestros pacientes fueron polidactilia, Síndrome de Giannotti Crosti, hipoacusia y Síndrome de Down. Y solo en 8 lactantes no se reportó alguna comorbilidad asociada como se puede observar en la Tabla 3.

Tabla 3. Frecuencia de patologías asociadas	
Patología	Frecuencia
Oftálmicas	19
Neurológicas	20
Ventilatorias	2
Hematológicas	4
Gastronutricias	3
Metabólico- renales	1
Infecciosas	0
Otras	4
Ninguna	8

Los factores de riesgo que favorecen la infección por VSR se presentó solo en 22 (64.7%) casos, mientras que los 12 (35.3%) restantes no se identificó alguno de los principales factores predisponentes de acuerdo a la literatura, como se observa en la Figura 4. El tener hermanos mayores fue el principal factor de riesgo en 13 (38.2%) casos, seguido de la atopia familiar en 7 (20.5%) lactantes, la exposición al humo del tabaco se observó en 5 (14.7%) casos y por último la asistencia a guardería solo se reportó en 2 (5.8%) pacientes. (Figura 5)

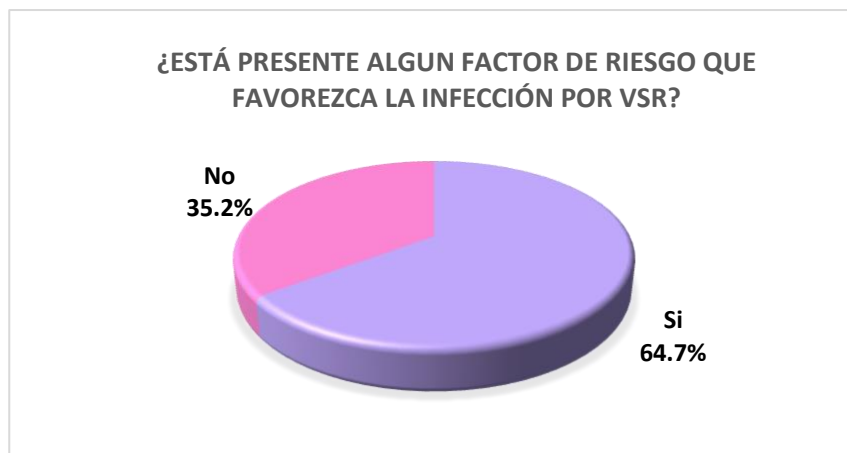


Figura 4. Gráfico de la frecuencia en % de los factores de riesgo para infección por VSR

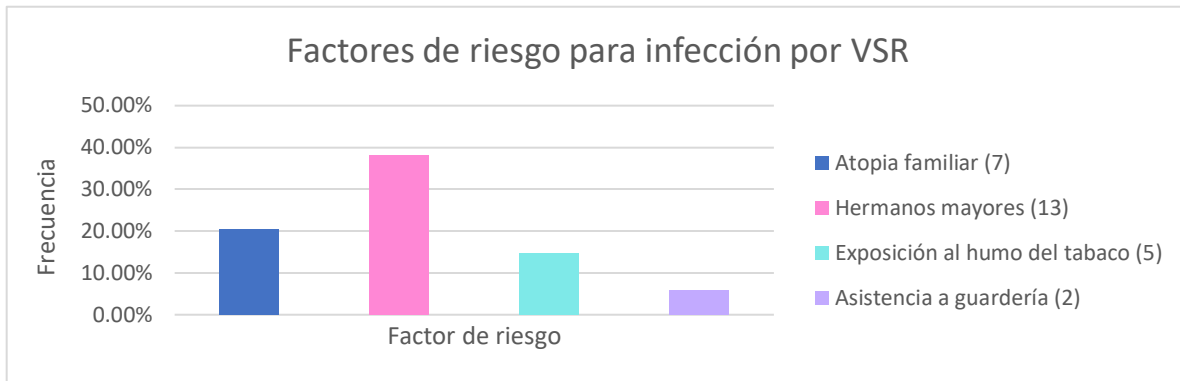


Figura 5. Gráfico de la incidencia de los factores de riesgo para infección por VSR.

Del total; 33 lactantes recibieron un esquema de palivizumab a 5 dosis, solo se reportó una defunción posterior a la 2ª dosis de palivizumab; se trata de un lactante de 130 días de vida que desde el nacimiento permaneció hospitalizado; con antecedente de prematuridad de 34 sdg, trisomía 21, persistencia del conducto arterioso, foramen oval permeable, hipertensión arterial pulmonar, retinopatía del prematuro, derrame pleural derecho, estatus de traqueostomía, anemia del prematuro y estado pos paro; con causa de defunción distinta a cuadro neumónico. La administración del anticuerpo monoclonal a 5 dosis, evitó 30 (88.2%) hospitalizaciones por cuadro neumónico. (Tabla 4)

			Motivo de hospitalización: neumonía		Total
			Si	No	
Esquema completo	Si	Recuento	3	30	33
		% del total	8.8%	88.2%	
	No	Recuento	0	1	1
		% del total	0%	2.9%	2.9%
Total			3	31	34
			8.8%	91.2%	100%

Acorde al criterio de aplicación, la administración de inmunoprofilaxis con palivizumab evitó el 58.9% de neumonías que requirieron hospitalización para lactantes con prematurez + DBP, el 20.6% para prematurez+DBP+cardiopatía, el 2.9% para prematurez + cardiopatía y el 8.8% para prematurez exclusiva. (Tabla 5)

Tabla 5. Cuadro neumónico en prematuros con respecto al criterio de aplicación de palivizumab					
			Motivo de hospitalización: neumonía		Total
			Si	No	
Criterio	Prematurez	Recuento % del total	0 0%	3 8.8%	3 8.8%
	Prematurez + DBP	Recuento % del total	2 5.9%	20 58.9%	22 64.8%
	Prematurez + cardiopatía	Recuento % del total	0 0%	1 2.9%	1 2.9%
	Prematurez + DBP + cardiopatía	Recuento % del total	1 2.9%	7 20.6%	8 23.5%
Total			3 8.8%	31 91.2%	34 100%

En los 3 pacientes que se hospitalizaron por proceso neumónico no se identificó germen causal, la estancia hospitalaria fue de 13 días en promedio, se reportó que 1 de ellos ameritó estancia en una unidad de cuidados intensivos, ninguno requirió ventilación mecánica y solo uno de ellos presentó daño pulmonar crónico con necesidad de oxígeno suplementario posterior al alta, no se reportaron descensos. (Tabla 6)

El primer paciente se trató de un lactante de sexo femenino de 27 sdg que recibió palivizumab a 5 dosis, con exposición al humo del tabaco y hermanos mayores, cursó con varias hospitalizaciones durante y 6 meses posterior a la aplicación de la inmunoprofilaxis, sin embargo solo 1 de causa neumónica, donde estuvo hospitalizada 11 días, sin ameritar ingreso a UCI ni ventilación mecánica, daño pulmonar crónico con necesidad de oxígeno al egreso como complicación pulmonar.

Los 2 lactantes restantes son gemelos de 31 sdg del sexo femenino que se hospitalizaron a la par en la segunda dosis de aplicación de palivizumab, tienen hermanos mayores como factor de riesgo. La primera gemela con antecedente de prematuridad, cardiopatía tipo PCA con repercusión hemodinámica y DBP, estuvo hospitalizada durante 8 días, no ameritó ventilación mecánica, ingreso a UCI o alguna complicación pulmonar. La segunda gemela con antecedente de prematuridad y DBP, estuvo hospitalizada durante 20 días, ameritó ingreso a UCI, sin embargo sin necesidad de ventilación mecánica y egresa sin complicación pulmonar.

Tabla 6. Evolución de lactantes hospitalizados por proceso neumónico

<i>SDG</i>	<i>Durante o posterior palivizumab</i>	<i>Sexo</i>	<i>Factores de riesgo</i>	<i>Criterio de aplicación</i>	<i>Días de estancia</i>	<i>Ingreso a UCI</i>	<i>VM</i>	<i>Complicación pulmonar</i>	<i>Desceso</i>
27	Posterior	F	Si	Prematurez + DBP	11	No	No	Si	No
31	Durante	F	Si	Prematurez + DBP + cardiopatía	8	No	No	No	No
31	Durante	F	Si	Prematurez + DBP	20	Si	No	No	No

Las hospitalizaciones por causa neumónica en nuestro grupo de estudio, arrojaron que solo 1 (2.9%) se ingresó a una unidad de cuidados intensivos y 1 (2.9%) tuvo complicaciones pulmonares posterior al egreso de dicha hospitalización. Mientras que, tanto el uso de ventilación mecánica, como la mortalidad se reportaron con una incidencia del 0%. (Tablas 7-10)

Tabla 7. Frecuencia de ingreso a UCI en proceso neumónico		
UCI	Frecuencia	Porcentaje
Sí	1	2.9%
No	33	97.1%
Total	34	100%

Tabla 8. Frecuencia de uso de ventilación mecánica en proceso neumónico		
VM	Frecuencia	Porcentaje
Sí	0	0%
No	34	100%
Total	34	100%

Tabla 9. Frecuencia de complicaciones pulmonares posterior a proceso neumónico		
CP	Frecuencia	Porcentaje
Sí	1	2.9%
No	33	97.1%
Total	34	100%

Tabla 10. Frecuencia de descensos posterior a proceso neumónico		
Desceso	Frecuencia	Porcentaje
Sí	0	0
No	34	100%
Total	34	100%

11. DISCUSIÓN

Las infecciones por virus sincitial respiratorio representan hasta un 40% de las neumonías en infantes; afectando principalmente a la población con antecedente de prematurez. El bajo peso al nacer y la prematuridad, continúan siendo una de las principales causas de morbimortalidad principalmente en contexto de infecciones; México ocupa el lugar 16 en Latinoamérica con una tasa de prematuridad del 7.3% por cada 100 recién nacidos. En el Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 CMN La Raza, hay una alta prevalencia de nacimientos pretérmino de hasta el 33% anualmente, por lo que la administración de inmunoprofilaxis con palivizumab es fundamental para este grupo.

Se realizó el seguimiento de 34 (100%) pacientes en un periodo de 2020 a 2023 en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México, con la finalidad de aportar información y conocer la evolución de aquellos prematuros con factores de riesgo para infección por VSR, que recibieron inmunoprofilaxis con palivizumab.

Dentro de los factores predisponentes para la infección por VSR reportados en la literatura; se identifica al sexo masculino como factor de riesgo; sin embargo, en nuestro estudio se reportó que los casos de hospitalización por cuadro respiratorio se presentaron en prematuros del sexo femenino; esto puede atribuirse a que en nuestra población estudiada predominaron las mujeres en el 55.9%. Entre otros factores de riesgo que incluso condicionan a una tasa de reinfección del 6-20%; se ha descrito la atopía familiar, la exposición al humo del tabaco, hermanos mayores y asistencia a guardería; de los cuales, tanto la exposición al humo del tabaco como tener hermanos mayores fueron detonantes registrados en los pacientes que cursaron con cuadro neumónico.

La época en la que se administra el palivizumab es de gran importancia ya que la prevalencia más alta de cuadro respiratorio por VSR en México, se da a mediados del invierno con una tasa de infección del 70-90%. En nuestro estudio, se aplicó inmunoprofilaxis en el 44% de los casos entre los meses de Enero y Mayo; también se observó que de los prematuros que se hospitalizaron por cuadro neumónico; 2 de ellos recibieron palivizumab posterior a la época fría del año y uno de ellos previo a dicha época. Posterior a la epidemia por COVID 19, hubo un gran impacto en la estacionalidad del VSR, por lo que es importante destacar la necesidad de la flexibilidad en términos de inmunización.

Se identificó que a lo largo del estudio, solo 3 (8.8%) pacientes se hospitalizaron por cuadro neumónico, mientras que la administración del anticuerpo monoclonal a 5 dosis, evitó 30 (88.2%) hospitalizaciones por dicha causa; lo cual se relaciona estrechamente con una reducción del 82% de hospitalizaciones durante el primer año de vida en menores de 35 sdg que recibieron inmunoprofilaxis con palivizumab en Países Bajos y en el estudio IMPACT que evaluó a 1502 prematuros inmunizados, con una disminución en los ingresos hospitalarios de hasta el 78%. La identificación del agente causal, no fue posible en nuestro estudio, ya que las hospitalizaciones no se realizaron en la unidad, sin embargo; actualmente la AAP no recomienda el tamizaje rutinario ante la sospecha clínica.

La edad gestacional para la aplicación de este anticuerpo monoclonal, juega un papel importante; ya que se ha demostrado que los mayores de 29 sdg que no recibieron inmunoprofilaxis son los más afectados en hasta un 80% de los casos. En nuestro estudio, se reportó que los pacientes que ameritaron hospitalización correspondían a una edad gestacional de 27 y 31 sdg. Las indicaciones para aplicación de inmunoprofilaxis son variadas según cada país; sin embargo actualmente en la mayoría de los casos, se siguen las pautas establecidas por la AAP, quien establece en su última actualización que se debe vacunar a todo prematuro menor de 35 sdg con displasia broncopulmonar o enfermedad pulmonar crónica y aquellos con cardiopatía congénita; nuestros resultados arrojan que la principal indicación fue la prematurez y displasia broncopulmonar en el 64.8% de los casos; de los cuáles 2 pacientes se hospitalizaron por cuadro neumónico pese a la administración de inmunoprofilaxis a 5 dosis; sin embargo es importante mencionar que uno de ellos estuvo en medio hospitalario previo a la infección respiratoria; por lo que la causa podría ser de etiología nosocomial.

Acorde al criterio de aplicación en nuestro grupo de estudio, la administración de inmunoprofilaxis con palivizumab a 5 dosis, evitó el 58.9% de neumonías que requirieron hospitalización para lactantes con prematurez y DBP, en comparación con el 39% reportado en el estudio IMPACT. Mientras que para aquellos con prematurez y cardiopatía se evitó solo el 2.9% versus 45% reportado en el Cardiac Study y una reducción del 13% al 5.3% en Turquía; eso se asocia a que en nuestra población solo se identificó a un paciente con prematurez y cardiopatía congénita; por lo que podría ser significativo al incrementar nuestra n muestral.

El uso de ventilación mecánica secundario a una hospitalización por cuadro neumónico posterior a la inmunoprofilaxis con palivizumab a 5 dosis, no se reportó en algún paciente. Sin embargo el ingreso a una unidad de cuidados intensivos fue reportado en el 2.9% de los casos; en comparación con la literatura estadounidense, donde el 4% de los casos requieren hospitalización y 1/5 parte ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

Se identificaron limitaciones en nuestro estudio; como la muestra poblacional a estudiar, ya que, a menor número de pacientes estudiados, menor significancia estadística se obtendrá. Esto se debió a que la administración de inmunoprofilaxis con palivizumab fue implementada hace apenas unos años; de modo que existe un área de oportunidad para incrementar el n muestral en futuras investigaciones y así obtener resultados más significativos.

12. CONCLUSIONES

La administración de palivizumab tiene por objetivo evitar futuras hospitalizaciones y cuadros graves secundarios a la infección por VSR, sobretodo en la población más vulnerable, reduciendo la frecuencia con la que ingresan a una unidad de cuidados intensivos, el uso de ventilación mecánica y desarrollo de complicaciones pulmonares.

Actualmente existe una alta prevalencia de infección por VSR en la población neonatal; especialmente en aquellos con prematuridad y alguna comorbilidad cardiopulmonar; por lo que es de suma importancia implementar estrategias de prevención para disminuir la morbimortalidad. Ya que el anticuerpo monoclonal IgG humanizado es un medicamento que se proporciona por parte de la institución; disminuye el conflicto generado respecto al costo, por lo que debería brindarse el acceso a la inmunoprofilaxis, al mayor número de pacientes prematuros posible.

13.CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

“EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PREMATUROS CON FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO QUE RECIBIERON INMUNOPROFILAXIS CON PALIVIZUMAB EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”

ACTIVIDAD	FECHAS PROGRAMADO
Elaboración protocolo:	Febrero-Julio 2023
Registro protocolo:	Agosto 2023
Selección de los pacientes:	Septiembre 2023
Colección Información:	Septiembre 2023
Captura de datos:	Septiembre 2023
Análisis de datos:	Septiembre 2023
Interpretación resultados:	Septiembre 2023
Formulación reporte:	Septiembre 2023

11.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodriguez-Fernandez R, Mejias A, Ramilo O. Monoclonal Antibodies for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 May 1;40(5S):S35-S39.
2. Acero-Bedoya S, Wozniak PS, Sánchez PJ, Ramilo O, Mejias A. Recent Trends in RSV Immunoprophylaxis: Clinical Implications for the Infant. *Am J Perinatol*. 2019 Jul;36(S 02):S63-S67.
3. Ruckwardt TJ, Morabito KM, Graham BS. Immunological Lessons from Respiratory Syncytial Virus Vaccine Development. *Immunity*. 2019 Sep 17;51(3):429-442.
4. Garegnani L, Styrnisdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JV. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 16;11(11):CD013757.
5. Shang Z, Tan S, Ma D. Respiratory syncytial virus: from pathogenesis to potential therapeutic strategies. *Int J Biol Sci*. 2021 Sep 27;17(14):4073-4091.
6. Ramos-Fernández JM, Moreno-Pérez D, Gutiérrez-Bedmar M, Hernández-Yuste A, Cordón-Martínez AM, Milano-Manso G, Urda-Cardona A. Predicción de la evolución de la bronquiolitis por virus respiratorio sincitial en lactantes menores de 6 meses [Prediction of Severe Course in Infants with RSV Bronchiolitis under 6 Months. Spain]. *Rev Esp Salud Publica*. 2017 Jan 19;91:e201701006. Spanish. PMID: 28104904.
7. Reeves RM, van Wijhe M, Lehtonen T, Stona L, Teirlinck AC, Vazquez Fernandez L, Li Y, Osei-Yeboah R, Fischer TK, Heikkinen T, van Boven M, Bøås H, Donà D, Barbieri E, Campbell H; RESCEU Investigators. A Systematic Review of European Clinical Practice Guidelines for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis. *J Infect Dis*. 2022 Aug 12;226(Suppl 1):S110-S116.
8. Lin YJ, Chung CH, Chi H, Lin CH. Six-monthly palivizumab prophylaxis effectively reduced RSV-associated hospitalization rates of preterm infants in a subtropical area: a population-based cohort study. *Pediatr Res*. 2019 Nov;86(5):628-634.
9. Reuter SE, Evans AM, Ward MB. Reducing Palivizumab Dose Requirements Through Rational Dose Regimen Design. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019 Jan;8(1):26-33.
10. Nourbakhsh S, Shoukat A, Zhang K, Poliquin G, Halperin D, Sheffield H, Halperin SA, Langley JM, Moghadas SM. Effectiveness and cost-effectiveness of RSV infant and

maternal immunization programs: A case study of Nunavik, Canada. *EClinicalMedicine*. 2021

11. Cutrera R, Wolfler A, Picone S, Rossi GA, Gualberti G, Merolla R, Del Vecchio A, Villani A, Midulla F, Dotta A. Impact of the 2014 American Academy of Pediatrics recommendation and of the resulting limited financial coverage by the Italian Medicines Agency for palivizumab prophylaxis on the RSV-associated hospitalizations in preterm infants during the 2016-2017 epidemic season: a systematic review of seven Italian reports. *Ital J Pediatr*. 2019 Nov 9;45(1):139.

12. Krilov LR, Anderson EJ. Respiratory syncytial virus hospitalizations in US preterm infants after the 2014 change in immunoprophylaxis guidance by the American Academy of Pediatrics. *J Perinatol*. 2020 Aug;40(8):1135-1144.

13. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, Baker J, Pérez Marc G, Radley D, Shittu E, Glanternik J, Snaggs H, Baber J, Zachariah P, Barnabas SL, Fausett M, Adam T, Perreras N, Van Houten MA, Kantele A, Huang LM, Bont LJ, Otsuki T, Vargas SL, Gullam J, Tapiero B, Stein RT, Polack FP, Zar HJ, Staerke NB, Duron Padilla M, Richmond PC, Koury K, Schneider K, Kalinina EV, Cooper D, Jansen KU, Anderson AS, Swanson KA, Gruber WC, Gurtman A; MATISSE Study Group. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023 Apr 20;388(16):1451-1464.

14. Vakrilova L, Nikolova SH, Slavov S, Radulova P, Slancheva B. An outbreak of RSV infections in a neonatology clinic during the RSV-season. *BMC Pediatr*. 2021 Dec 11;21(1):567.

15. Homaira N, Rawlinson W, Snelling TL, Jaffe A. Effectiveness of Palivizumab in Preventing RSV Hospitalization in High Risk Children: A Real-World Perspective. *Int J Pediatr*. 2014;2014:571609.

16. Chatterjee A, Mavunda K, Krilov LR. Current State of Respiratory Syncytial Virus Disease and Management. *Infect Dis Ther*. 2021 Mar;10(Suppl 1):5-16.

17. Chiu SN, Wang CC, Lin MT, Chen CA, Lu CW, Hua YC, Wu JM, Wu MH, Wang JK. Reappraisal of the Subtropical Guidelines on Palivizumab Prophylaxis in Congenital Heart Disease. *Front Pediatr*. 2022 Jan 5;9:756787.

18. Xu FD, Kong XY, Feng ZC. [Mortality rate and cause of death in hospitalized neonates: an analysis of 480 cases]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2017 Feb;19(2):152-158. Chinese
19. Emily F. Hamilton, Alina Dyachenko, Antonio Ciampi, Kimberly Maurel, Philip A. Warrick & Thomas J. Garite (2020) Estimating risk of severe neonatal morbidity in preterm births under 32 weeks of gestation, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 33:1, 73-80
20. Matos-Alviso LJ, Reyes-Hernández KL, López-Navarrete GE, et al. La prematuridad: epidemiología, causas y consecuencias, primer lugar de mortalidad y discapacidad. *Sal Jal*. 2020;7(3):179-186.
21. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, Prieto-Merino D, Cousens S, Black RE, Liu L. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Feb;6(2):106-115.
22. Benítez-Guerra D, Piña-Flores C, Zamora-López M, Escalante-Padrón F, Lima-Rogel V, González-Ortiz AM, Guevara-Tovar M, Bernal-Silva S, Benito-Cruz B, Castillo-Martínez F, Martínez-Rodríguez LE, Ramírez-Ojeda V, Tello-Martínez N, Lomelí-Valdez R, Salto-Quintana J, Cadena-Mota S, Noyola DE. Respiratory syncytial virus acute respiratory infection-associated hospitalizations in preterm Mexican infants: A cohort study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020 Mar;14(2):182-188.
23. Bell EF, Hintz SR, Hansen NI, Bann CM, Wyckoff MH, DeMauro SB, Walsh MC, Vohr BR, Stoll BJ, Carlo WA, Van Meurs KP, Rysavy MA, Patel RM, Merhar SL, Sánchez PJ, Laptook AR, Hibbs AM, Cotten CM, D'Angio CT, Winter S, Fuller J, Das A; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018. *JAMA*. 2022 Jan 18;327(3):248-263.
24. Han YM, Seo HJ, Choi SH, Jung YJ, Ahn SY, Yoo HS, Sung SI, Shim JW, Lee YK, Ko SY, Shin SM, Hwang JH, Lee JH, Choi BM, Kim ES, Jeon JH, Kim SS, Chang YS, Park WS. Effect of Prophylactic Palivizumab on Admission Due to Respiratory Syncytial Virus Infection

in Former Very Low Birth Weight Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *J Korean Med Sci.* 2015 Jul;30(7):924-31.

25. Bonati PCR, Furtado MCC, Mello DF, Wolkers PCB, Faria GO, Ferreira DMLM. Evaluation of respiratory complications in a cohort of preterm infants who did not receive palivizumab monoclonal antibodies. *Rev Bras Enferm.* 2022;75(6):e20210362.

26. Moreno-Galdó A, Pérez-Yarza EG, Ramilo O, Rubí T, Escribano A, Torres A, Sardón O, Oliva C, Pérez G, Cortell I, Rovira-Amigo S, Pastor-Vivero MD, Pérez-Frías J, Velasco V, Torres J, Figuerola J, Barrio MI, García-Hernández G, Mejías A; SAREPREM 3235 investigators. Recurrent wheezing during the first 3 years of life in a birth cohort of moderate-to-late preterm infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020 Feb;31(2):124-132.

27. Mulot G, Benchaib M, Plaisant F, Ploin D, Gillet Y, Javouhey E, Claris O, Picaud JC, Casalegno JS, Butin M. Risk Factors of Very Severe RSV Infections in a Multicenter Cohort of Very Preterm and Extreme Preterm Babies Receiving or Not Palivizumab. *Front Pediatr.* 2022 Jul 7;10:884120.

28. Luna MS, Manzoni P, Paes B, Baraldi E, Cossey V, Kugelman A, Chawla R, Dotta A, Rodríguez Fernández R, Resch B, Carbonell-Estrany X. Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatr Respir Rev.* 2020 Feb;33:35-44

29. Bar-Yoseph R, Haddad J, Hanna M, Kessel I, Kugelman A, Hakim F, Bentur L. Long term follow-up of Palivizumab administration in children born at 29-32 weeks of gestation. *Respir Med.* 2019 Apr;150:149-153.

30. Esposito S, Abu Raya B, Baraldi E, Flanagan K, Martinon Torres F, Tsolia M, Zielen S. RSV Prevention in All Infants: Which Is the Most Preferable Strategy? *Front Immunol.* 2022 Apr 28;13:880368.

31. Domachowske JB, Anderson EJ, Goldstein M. The Future of Respiratory Syncytial Virus Disease Prevention and Treatment. *Infect Dis Ther.* 2021 Mar;10(Suppl 1):47-60.27.

32. Manini MB, Matsunaga NY, Gianfrancesco L, Oliveira MS, Carvalho MRV, Ribeiro GLMT, Morais EO, Ribeiro MAGO, Morcillo AM, Ribeiro JD, Toro AADC. Risk factors for recurrent wheezing in preterm infants who received prophylaxis with palivizumab. *J Bras Pneumol.* 2021 Oct 15;47(5):e20210157.

33. Packnett ER, Winer IH, Larkin H, Oladapo A, Gonzales T, Wojdyla M, Goldstein M, Smith VC. RSV-related hospitalization and outpatient palivizumab use in very preterm (born at <29 wGA) infants: 2003-2020. *Hum Vaccin Immunother.* 2022 Nov 30;18(6):2140533.
34. Goldstein M, Krilov LR, Fergie J, Brannman L, Wade SW, Kong AM, Ambrose CS. Unintended Consequences Following the 2014 American Academy of Pediatrics Policy Change for Palivizumab Prophylaxis among Infants Born at Less than 29 Weeks' Gestation. *Am J Perinatol.* 2021 Aug;38(S 01):e201-e206.
35. Barr R, Green CA, Sande CJ, Drysdale SB. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management. *Ther Adv Infect Dis.* 2019 Jul 29;6:2049936119865798.
36. Cetinkaya M, Oral TK, Karatekin S, Cebeci B, Babayigit A, Yesil Y. Efficacy of palivizumab prophylaxis on the frequency of RSV-associated lower respiratory tract infections in preterm infants: determination of the ideal target population for prophylaxis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017 Sep;36(9):1629-1634.
37. Resch B, Bramreiter VS, Kurath-Koller S, Freidl T, Urlsberger B. Respiratory syncytial virus associated hospitalizations in preterm infants of 29 to 32 weeks gestational age using a risk score tool for palivizumab prophylaxis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017 Jun;36(6):1057-1062.
38. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, Garcia-Garcia ML, Grantina I, Nguyen KA, Brooks D, Chang Y, Leach A, Takas T, Yuan Y, Griffin MP, Mankad VS, Villafana T; MEDLEY Study Group. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med.* 2022 Mar 3;386(9):892-894.
39. Electronic medicine compendium. Synagis 100 mg/1ml solution for injection. 24.11.2022. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6963/smpc>
40. Gutfraind A, Galvani AP, Meyers LA. Efficacy and optimization of palivizumab injection regimens against respiratory syncytial virus infection. *JAMA Pediatr.* 2015 Apr;169(4):341-8.
41. Zembles TN, Bushee GM, Willoughby RE. Impact of American Academy of Pediatrics Palivizumab Guidance for Children ≥ 29 and < 35 Weeks of Gestational Age. *J Pediatr.* 2019 Jun;209:125-129.

42. Ratti C, Greca AD, Bertocelli D, Rubini M, Tchana B. Prophylaxis protects infants with congenital heart disease from severe forms of RSV infection: an Italian observational retrospective study : Palivizumab prophylaxis in children with congenital heart disease. *Ital J Pediatr.* 2023 Jan 11;49(1):4.
43. Claydon J, Popescu CR, Shaiba L, Christopherson C, Human D, Taylor R, Solimano A, Lavoie PM. Outcomes related to respiratory syncytial virus with an abbreviated palivizumab regimen in children with congenital heart disease: a descriptive analysis. *CMAJ Open.* 2019 Feb 18;7(1):E88-E93.
44. Ozyurt A, Narin N, Baykan A, Argun M, Pamukcu O, Zararsiz G, Sunkak S, Uzum K. Efficacy of palivizumab prophylaxis among infants with congenital heart disease: A case control study. *Pediatr Pulmonol.* 2015 Oct;50(10):1025-32.
45. Schmidt R, Majer I, García Román N, Rivas Basterra A, Grubb E, Medrano López C. Palivizumab in the prevention of severe respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease; a novel cost-utility modeling study reflecting evidence-based clinical pathways in Spain. *Health Econ Rev.* 2017 Dec 19;7(1):47
46. Takeuchi M, Kawakami K. Universal palivizumab prophylaxis for children with Down syndrome in Japan: analysis with interrupted time-series. *Hum Vaccin Immunother.* 2021 Apr 3;17(4):1235-1238.
47. Kimura T, Takeuchi M, Kawakami K. Utilization and efficacy of palivizumab for children with Down syndrome. *Pediatr Int.* 2020 Jun;62(6):677-682.
48. Kua KP, Lee SWH. Systematic Review of the Safety and Efficacy of Palivizumab among Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. *Pharmacotherapy.* 2017 Jun;37(6):755-769

12.ANEXOS

Anexo 1. Carta de consentimiento informado.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 3
“DR VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SANCHEZ”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

Ciudad de México a Agosto 2023

NOMBRE DEL ESTUDIO: “EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PREMATUROS CON FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO QUE RECIBIERON INMUNOPROFILAXIS CON PALIVIZUMAB EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”

NÚMERO DE REGISTRO DEL PROYECTO ANTE CLIS:

Por medio de la presente, se está invitando a que participe en un estudio de investigación clínica que se realiza en esta Unidad Médica.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO. Este estudio tiene como propósito evaluar el seguimiento de los recién nacidos prematuros que recibieron esquema inmunoproláctico con palivizumab. Su hijo ha sido invitada(o) a participar en este estudio debido a que tiene las siguientes características: prematuro <35 sdg, cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa y/o displasia broncopulmonar, por lo que pensamos que pudiera ser un buen candidato para participar en este proyecto.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO. Procedimientos específicos de esta investigación: Si acepta participar entonces se llevará a cabo el seguimiento mediante una serie de preguntas vía telefónica para documentar la evolución clínica posterior a la inmunoprolaxis en el desarrollo de la infección por virus sincital respiratorio.

POSIBLES BENEFICIOS QUE RECIBIRÁ AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO. Usted no recibirá ningún beneficio ni remuneración económica por participar en este estudio. Los beneficios de su participación para la sociedad esperamos que sean: describir la evolución

clínica de la administración de un esquema completo con palivizumab y crear nuevas estrategias de inmunoprolifaxis que involucren a un mayor número de lactantes.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS. Los posibles riesgos o molestias por su participación son: permanecer en contacto estrecho con el investigador a cargo para evaluar el seguimiento, estrés psicológico durante la entrevista, vulnerabilidad por parte de los tutores ante la condición del menor. El investigador principal está comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con el tratamiento.

PARTICIPACIÓN O RETIRO. Su decisión de participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS a la que tiene derecho, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que si no desea participar en el estudio, su decisión no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que derechohabiente recibe del IMSS. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que usted quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD. La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla (como su nombre y afiliación) será guardada de manera confidencial y por separado, al igual que los resultados de sus estudios clínicos, para garantizar su privacidad. Nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS Y ACLARACIONES SOBRE EL ESTUDIO.

En caso de dudas o aclaraciones sobre el estudio podrá dirigirse con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse las 24 horas todos los días de la semana:

Nombre:	Dra. Lizett Romero Espinoza
Área de adscripción:	Médico adscrito de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales UMAЕ Hospital de Gineco Obstetricia No. 3. “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” CMN La Raza
Domicilio:	Calz Vallejo esq. Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México.
Teléfono:	57245900
Correo electrónico:	ttezil800422@hotmail.com
Área de Especialidad:	Pediatra Neonatólogo
Matrícula IMSS	99232421

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación: Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990. Teléfono (55) 5724 5900 extensión 23768, de lunes a viernes en horario de 07:00 a 13:30 horas o al correo electrónico: efreen.montano@imss.gob.mx

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO. Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE. Se me ha explicado el estudio de investigación y me han contestado todas mis preguntas. Considero que comprendí la información descrita en este documento y libremente doy mi consentimiento para participar en este estudio de investigación.

Nombre del paciente

Firma

NOMBRE, FIRMA Y MATRÍCULA DEL ENCARGADO DE SOLICITAR EL CONSENTIMIENTO INFORMADO. Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

*Nombre, firma y matrícula del encargado de obtener el
Consentimiento Informado*

Firma

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **“EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PREMATUROS CON FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO QUE RECIBIERON INMUNOPROFILAXIS CON PALIVIZUMAB EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”**

cuyo propósito es la realización de una tesis de grado de especialidad, así como la difusión de los resultados en Foros, Congresos, Reuniones, etc. y, en alguna revista médica indizada.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente Investigador(a) Responsable:

Nombre y Firma: _____

Categoría contractual: _____

8. ¿Con que patologías adicionales al motivo de aplicación del esquema con palivizumab cursa el lactante?

- a) Neurológicas
- b) Oftálmicas
- c) Ventilatorias
- d) Gastronutricias
- e) Metabólico-renales
- f) Hematológicas
- g) Infecciosas
- h) Otras
- i) Ninguna

Motivo	1^a dosis	2^a dosis	3^a dosis	4^a dosis	5^a dosis	Posterior al esquema
Infección respiratoria						
Infección gastrointestinal						
Traumatismo						
Otra ¿Cuál?						

8. En caso de ser infección respiratoria, ¿Se identificó el microorganismo causal?

a) Si, ¿Cuál? _____

b) No

9. Tiempo de estancia por cada hospitalización, posterior al alta del Hospital de Gineco Obstetricia 3 CMN La Raza: _____

10. ¿Requirió de un ventilador mecánico para respirar en alguna hospitalización?

Ventilador mecánico	1^a dosis	2^a dosis	3^a dosis	4^a dosis	5^a dosis	Posterior al esquema
--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	---------------------------------

Si

No

11. ¿Requirió de una unidad de cuidados intensivos?

Ingreso a unidad de cuidados intensivos	1^a dosis	2^a dosis	3^a dosis	4^a dosis	5^a dosis	Posterior al esquema
--	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	---------------------------------

Si

No

12. ¿Sufrió alguna complicación pulmonar secundarias a las hospitalizaciones?

a) Si, ¿Cuál? _____

b) No

13. En caso de fallecimiento, anotar la fecha y motivo de deceso _____