



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
E INVESTIGACIÓN.**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO.**

**UTILIDAD DE ANTICUERPOS MONOCLONALES “PALIVIZUMAB” EN LA
PREVENCIÓN DE BRONQUIOLITIS EN RECIEN NACIDOS PRETERMINOS
DURANTE LA ETAPA NEONATAL.**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DR. JOSE AUGUSTO MALPICA CRUZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD:
PEDIATRIA**

**ASESOR DE TESIS:
DR JUAN JOSE RODRIGUEZ ZEPEDA**

**NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:
219.2009**

2009





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.

RESUMEN

Objetivo Evaluar la eficacia del tratamiento profiláctico de la aplicación de Palivizumab para prevenir hospitalización por infecciones de vías respiratorias altas relacionadas a bronquiolitis en recién nacidos preterminos de igual ó menos de 35 semanas de gestación o con factores de riesgo hospitalizados en el área de la Unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.

Material y métodos Se realizara una investigación retrospectiva, donde se revisaran expedientes de recién nacidos pretermino hospitalizados en el servicio de neonatología con la aplicación de palivizumab realizada al momento de su egreso del servicio de la UCIN del hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos durante el periodo del 2008, con la correlación del numero de ingresos subsecuentes por infección de vías respiratorias bajas Bronquiolitis durante la etapa neonatal, así como las posibles complicaciones, en comparación con pacientes que no recibieron la aplicación de palivizumab 5 años previos.

Resultados: Se revisaron 342 expedientes clínicos de pacientes pediátricos ingresados al servicio de la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital regional Licenciado Adolfo López Mateos en el periodo de tiempo ya comentado, prematuros con edad gestacional igual o menor de 35 semanas, con factores de riesgo: cardiopatía congénita, enfermedad por membrana hialina, displasia broncopulmonar, observándose que 189 pacientes del sexo masculino (55.3%) y 153 pacientes del sexo femenino(44.7%), 85 pacientes con factores de riesgo(24.5%). En el 2008 se aplicaron a 18 pacientes 3 dosis de anticuerpos monoclonales (palivizumab) intramuscular menores de 35 semanas de gestación, con seguimiento de los mismos encontrándose que en este grupo no hubo reingresos por bronquiolitis hasta el año de vida. Los pacientes que no recibieron la aplicación de anticuerpos monoclonales se detectó que 33 pacientes reingresaron durante el 1er año de vida (9.6%), 18 del sexo masculino (54.5%) y 15 del sexo femenino (45.6%), de los cuales 11 con displasia broncopulmonar (33.3%) 15 con enfermedad por membrana hialina (45.4%) y 7 con cardiopatía congénita (21.2%). 0 pacientes fallecieron durante su estancia, 0 pacientes presentaron reacciones adversas al medicamento.

Conclusiones: En este estudio nos demuestra la utilidad del uso de anticuerpos monoclonales (palivizumab) para reducir el numero de internamientos en recién nacidos con edad gestacional igual o menor de 35 semanas y en lactantes menores de 1 año con factores de riesgo, aunque en este estudio solo se dio seguimiento hasta el año de edad, podría continuarse en otro estudio a mayor plazo. No se determina el costo beneficio del uso de anticuerpos monoclonales (palivizumab) tema para otro estudio posterior, que no se toma en cuenta en nuestro estudio, el medicamento fue bien tolerado sin registrarse efectos adversos o secundarios por la administración intramuscular de palivizumab.

Palabras clave: anticuerpos monoclonales, virus sincitial respiratorio(VSR), prematurez.

ABSTRACT

Objective

Objective To evaluate the effectiveness of the prophylactic treatment of the application of Palivizumab to prevent hospitalization by infections with related high respiratory tract to bronchiolitis in new born preterms from equal or less than 35 weeks from gestation or with hospitalized factors of risk in the area from Unit neonatal intensive cares (UCIN) in the Regional Hospital Lic. Adolfo López Mateos.

Material and methods

a retrospective investigation, where files of new born premature were reviewed hospitalized in the service of neonatology with the application of palivizumab realized at the time of their debut of the service of the UCIN of the Regional hospital Lic Adolfo López Mateos during the period of the 2008, with the correlation would be realized of the number of subsequent income by infection of low respiratory tract Bronchiolitis during the neonatal stage, as well as the possible complications, in comparison with patients who did not receive the application of palivizumab 5 years previous.

Results

342 clinical files of pediatric patients entered to the service of the unit of neonatal intensive cares of the regional Hospital Licenciado Adolfo Lopez Mateos in the period of time or commented were reviewed, premature with equal or smaller gestacional age of 35 weeks, with risk factors: congenital cardiopathy, membrane hyaline disease, bronchopulmoary dysplasia, being observed that 189 patient of masculine sex (55,3%) and 153 patients of feminine sex (44,7%), 85 patients with risk factors (24,5%). In the 2008, 3 intramuscular doses of monoclonal antibodies (palivizumab), were applied to 18 patients in minors of 35 weeks of gestation, with pursuit of the same being that in this group there were no re-entries by bronchiolitis until the year of life. The patients who did not receive the application of monoclonal antibodies detected that 33 patients rejoined during 1er year of life (9,6%), 18 of masculine sex (54,5%) and 15 of the feminine sex (45,6%), of which 11 with bronchopulmonary dysplasia (33,3%), 15 with membrane hyaline disease (45,4%) and 7 with congenital cardiopathy (21,2%). 0 patients passed away during their stay, 0 patients presented adverse reactions to the medicine.

Conclusions

In this study it demonstrates the utility to us of the use of monoclonal antibodies (palivizumab) to reduce number of hospitable entrance in new born with equal or smaller gestacional age from 35 weeks and in smaller infant of 1 year with risk factors, although in this study pursuit only occurred until the year of age, could be continued in another study to greater term. The cost-benefit is not determined of the use of monoclonal antibodies (palivizumab) subject for another later study, that is not taken into account in our study, the medicine or was tolerated without registering adverse or secondary effects by the intramuscular administration of palivizumab.

Key words: monoclonal antibodies, respiratory syncytial virus (VSR), premature.

AGRADECIMIENTOS.

A mis padres por su gran apoyo y cariño incondicional, ya que sin ellos nada hubiese sido posible. A mi madre por todas sus oraciones, a mi padre por su paciencia y esfuerzo.

A mis hermanos por siempre impulsarme a seguir adelante.

A mi novia por todos los momentos juntos.

A mis compañeros y amigos por compartir esta aventura inolvidable

A mis maestros, por todas sus enseñanzas.

Y Gracias Hospital López Mateos, por permitirme atender a tus pacientes y aprender de ellos, de sus enfermedades sin olvidarme de su dolor.

INDICE

| | |
|------------------------------|----|
| Resumen..... | 4 |
| Abastrac..... | 5 |
| Marco teórico..... | 8 |
| Definición del problema..... | 15 |
| Hipótesis..... | 15 |
| Objetivo General..... | 15 |
| Objetivo específico..... | 15 |
| Justificación..... | 16 |
| Material y métodos..... | 17 |
| Resultados..... | 17 |
| Discusión..... | 17 |
| Conclusión..... | 17 |
| Anexos..... | 18 |
| Bibliografía..... | 19 |

MARCO TEORICO

Las infecciones del tracto respiratorio bajo causadas por el virus sincitial respiratorio (VSR) explica mas de 125,000 hospitalizaciones pediátricas y aproximadamente 6.3 muertes por 100,000 habitantes menores de 4 años en Estados Unidos. Los pacientes con mayor incremento tasa de morbimortalidad como resultado de complicaciones por infecciones por VSR incluyen aquellos con prematurez, enfermedad pulmonar crónica, o enfermedad cardiaca congénita que son los que de acuerdo a estudios recientes quienes fueron hospitalizados por infección de VSR requirieron manejo en la unidad de cuidados intensivos, y 2.5% a 3.4% de muertes relacionadas a complicaciones por la infección de VSR. Niños con hipertensión pulmonar están en mayor riesgo de infección por VSR². Existen otras condiciones o factores de riesgo que pueden condicionar hospitalización o enfermedad más grave por el virus sincitial respiratorio, como son la asistencia a guarderías, recién nacidos o lactantes menores en estación del virus sincitial respiratorio, fumadores en casa, historia familiar de asma y contaminación ambiental.

A los tres años de edad, prácticamente todos los niños han sido infectados al menos una vez por VSR. No existe tratamiento específico contra la infección por VSR, por lo que, una vez que ocurre la infección, el tratamiento es sintomático. La inmunidad frente al VSR es poco intensa y de corta duración por lo cual son frecuentes las reinfecciones y hasta el momento no ha sido posible formular una vacuna eficaz. Existen medicamentos útiles para prevenir la infección por VSR (inmunoglobulina intravenosa contra VSR y palivizumab), que debido al costo-beneficio de su utilización, están indicados en los grupos de mayor riesgo.^{2,4}

La mediana de edad de hospitalización por este agente es entre tres y cuatro meses de edad, la fiebre se presenta entre 35 y 50% de los casos, mientras que la tos y los signos de infección respiratoria alta se presentan en la mayoría de los niños. Los pacientes hospitalizados pueden presentar sibilancias y dificultad respiratoria. Es la principal causa de otitis media aguda de origen no bacteriano.

Epidemiología

Tiene un marcado ritmo estacional en la temporada de otoño-invierno, por lo que los meses en que se presenta varían en cada región del mundo. Este virus es responsable de epidemias de bronquiolitis y neumonías en individuos de cualquier edad y de cualquier país. Es muy contagioso; se estima que aproximadamente 75% de los niños tienen primoinfección con VSR

en el primer año de vida, y esta cifra se incrementa a más de 95% al cumplir los dos años de edad.¹ Una tercera parte de los niños que se infectan desarrollan infección del tracto respiratorio inferior y aproximadamente el 2.5% requieren hospitalización. Se estima que el 50% de todas las neumonías y hasta 90% de los casos de bronquiolitis en la infancia son causados por VSR. En Europa hasta 45% de las hospitalizaciones de niños menores de dos años con datos de infección respiratoria inferior están asociadas con VSR. España reporta de

7,000 a 14,000 hospitalizaciones por año y de 70 a 250 muertes debido a VSR. En Estados Unidos el VSR es responsable de alrededor de 90,000 hospitalizaciones pediátricas y cerca de 4,500 muertes infantiles por año. En Argentina se detectó VSR en 78% de los casos de bronquiolitis en niños menores de 5 años. En un estudio seroepidemiológico realizado en Cuba, 82.5% de los casos de infecciones respiratorias agudas en niños menores de 15 años, se asociaron a VSR. Un estudio similar en México reportó que 47.2% de las hospitalizaciones por infección de vías respiratorias inferiores se asoció a etiología viral, y el virus que se identificó con mayor frecuencia fue VSR (85.6%). En México se reporta que durante los picos epidémicos de infecciones del tracto respiratorio inferior, hasta 88% de los casos de bronquiolitis son ocasionados por VSR.

El VSR puede afectar a toda la población pediátrica; sin embargo, existen grupos de mayor riesgo para infección grave por VSR como son: niños menores de un año con antecedente de ser prematuro menor a 35 semanas de gestación (SDG); niños con cardiopatías congénitas (principalmente las que cursan con hipertensión pulmonar); con neumopatía crónica (displasia broncopulmonar, fibrosis quística); y niños inmunodeprimidos (VIH; inmunodeficiencias primarias; con terapia inmunosupresora, trasplantados, etc.). Los partos en prematuros ocurren del 5 al 10% de los partos uno de las mayores complicaciones en los prematuros es la inmadurez pulmonar.

En niños son más susceptibles a infecciones pulmonares son los pretermino extremos con bajo peso, nacidos entre las 24 y 28 semanas de gestación, debido a que sus pulmones son más sensibles y contienen menor volumen de intercambio de gas.

De los niños que se hospitalizan, 10% a 20% deben ingresar a Unidad de Cuidado Intensivo (UCI), con una mortalidad de 0,5% a 3%. En los Estados Unidos las hospitalizaciones alcanzan a cerca de 90.000 niños, con alrededor de 450 muertes anuales. Hasta el momento se identificaron dos serotipos principales (A y B), con diferentes genotipos cada uno, que tienen distribución universal. Pese a que las infecciones por VSR representa un problema epidemiológico muy importante en la infancia, hasta la fecha no se ha logrado desarrollar vacunas contra este virus. La limitante mayor es que aun con la infección, la inmunidad generada en el huésped es parcial o incompleta. El palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (elaborado por recombinación del ADN, con sólo una pequeña porción de proteína de ratón) que se liga a la proteína F, responsable de la fusión del VSR. Se evita así la formación de sincicios y la adherencia al epitelio respiratorio una vez que el virus infectó al huésped, previniendo el desarrollo de formas bajas y/o graves.

En 1998, el estudio multicéntrico IMpact demostró que la administración intramuscular de palivizumab reduce en un 55% la hospitalización debida a infección respiratoria por VSR (IC 95%, 38%- 78%), en lactantes prematuros menores de 35 semanas. Dicha reducción fue de 78% para aquellos sin DBP y de 39% en pacientes con esta enfermedad, menores de 2 años y con necesidad de tratamiento en los últimos 6 meses.

En el mismo estudio, además, se demostró una disminución de los días de internación, de los requerimientos de O₂ y de las admisiones a cuidados intensivos de los niños que requirieron internamiento. No se demostraron efectos sobre la mortalidad.

A partir de estos hallazgos, en el año 1998 la Academia Estadounidense de Pediatría (AAP) publicó una recomendación para el uso de palivizumab. En ella se considera la edad gestacional al nacer para determinar la edad de cobertura con profilaxis pasiva de los prematuros con y sin DBP y se incluye a los recién nacidos de 33 a 35 semanas que presenten factores de riesgo. La AAP revisó y actualizó las recomendaciones en el año 2003, incluyendo a los niños menores de 2 años con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas.

Patogenia

En 1956 Morris y colaboradores aislaron un nuevo virus de un grupo de chimpancés con resfriado demostrando anticuerpos específicos del virus responsable y en una persona con infección de vías respiratorias altas que trabajaba con los animales nombrando al virus “ chimpancé coriza agent” o CCA Chanock y colaboradores confirmaron la sospecha del origen del virus del humano aislando un virus indistinguible del CCA en niños con bronconeumonía y laringotraqueobronquitis, el virus fue renombrado más apropiadamente como Virus sincitial respiratorio (VRS).

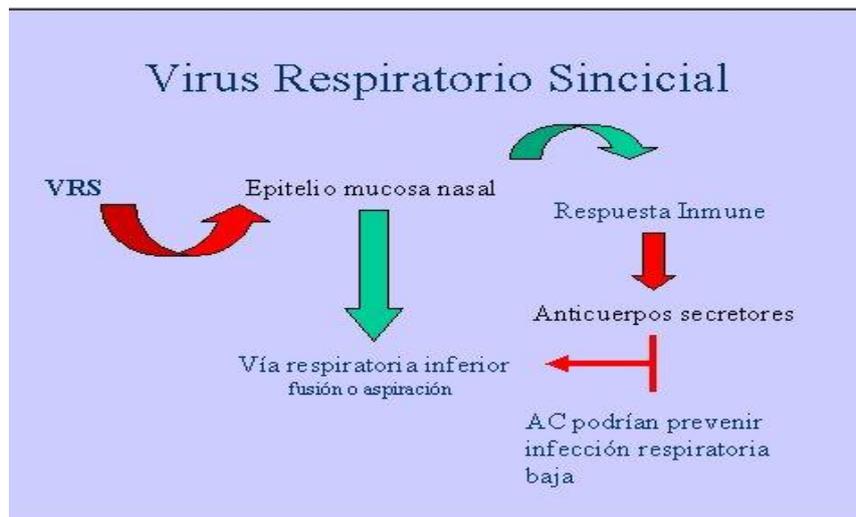
El nombre de Virus Sincitial Respiratorio se debe a la tendencia de las células infectadas a unirse y asemejar un sincitio. Es un virus RNA relativamente grande que mide 150-300 nm. Pertenece al género *Pneumovirus* de la familia *Paramyxoviridae*, grupo que incluye los virus de la parotiditis y sarampión, pero a diferencia de estos, el VSR sólo produce infecciones localizadas.

Es un virus no segmentado, estable, formado por una sola cadena de RNA, constituido por 11 proteínas de diferentes pesos moleculares. Entre las proteínas estructurales, se han identificado las glicoproteínas de membrana G y F, como las más importantes desde el punto de vista inmunológico, ya que constituyen los principales determinantes antigénicos del virus que inducen la formación de anticuerpos neutralizantes. La virulencia y patología del VSR depende de estas dos glicoproteínas: la proteína G o de adhesión es responsable de reconocer a la célula huésped a la que atacará; y la proteína F, o de fusión, tiene capacidad hemolítica y es responsable de la fusión de las células infectadas que da lugar a la formación de los típicos sincitios, facilitando la transmisión de célula a célula

Debido a que la proteína F es una constante en las principales cepas de VSR, la mayoría de las terapias anti-VSR se han enfocado a esta proteína. La presencia de variaciones antigénicas en las proteínas estructurales (G, F, N, P), hace que existan dos subtipos principales de VSR: A Y B. Algunos estudios reportan que el subtipo A es más frecuente y produce cuadros más graves y prolongados que el subtipo B;^{25,26} sin embargo, otros sugieren que no parecen haber diferencias clínicas ni epidemiológicas entre los dos subtipos.

El humano es la única fuente de infección. Es un virus altamente contagioso que se elimina por las secreciones respiratorias durante periodos prolongados que pueden llegar a ser hasta de tres a cuatro semanas, lo cual favorece su propagación. La transmisión puede ocurrir por contacto directo con secreciones contaminadas que son expulsadas al toser o estornudar; o bien en forma indirecta a través de las manos o fomites contaminados en donde el VSR puede permanecer vivo durante varias horas. El VSR es muy frágil, y se destruye rápidamente por congelación y variaciones del pH y temperatura. Su periodo de incubación va de 2 a 8 días, aunque por lo general es de 5 días.

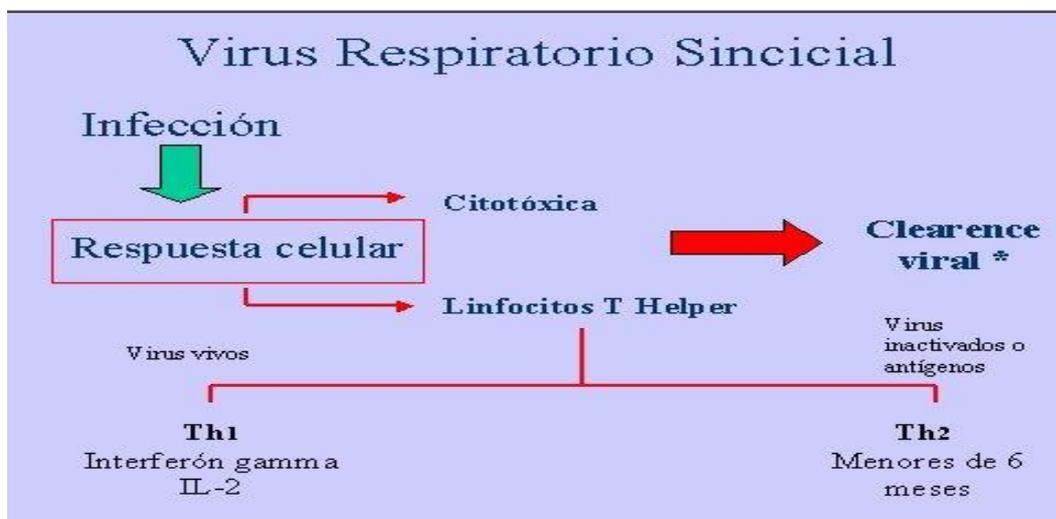
Cuando el VRS entra en contacto con el epitelio de la mucosa nasal, despierta la respuesta inmune y estimula la formación de anticuerpos secretores que impiden la fusión o aspiración hacia la vía respiratoria inferior. Si esto ocurre a pesar de todo, otros anticuerpos formados a nivel sistémico podrían prevenir una eventual infección respiratoria baja (Figura 1).



Una vez que el virus ha infectado las células epiteliales del epitelio bronquial, se replica e inicia la producción de mediadores proinflamatorios. Las células infectadas producen citocinas proinflamatorias como interleucinas 1, 6 y 8, y factor de necrosis tumoral alfa (FNT-a), que activan y reclutan otras células de la vía aérea y tejidos adyacentes (macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos T). Se produce necrosis de las células ciliadas, proliferación de células no ciliadas, alteración de la aclaración mucociliar, incremento de la secreción mucosa, descamación, infiltrado inflamatorio peribronquial, congestión vascular, edema submucoso e hiperreactividad bronquial. Esto condiciona obstrucción parcial o completa de las vías aéreas pequeñas, con distribución irregular que da lugar a un patrón parcheado con áreas de sobredistensión y atelectasias. Hay aumento del volumen pulmonar, disminución de la distensibilidad pulmonar y resistencia al flujo aéreo, lo cual incrementa el trabajo respiratorio y altera la relación ventilación/perfusión

La infección produce una respuesta celular citotóxica y, en especial, mediada por linfocitos T *helper*, que son los encargados de producir el *clearance* viral. En estados de inmunosupresión, este *clearance* se altera y puede existir una excreción viral más prolongada que lo habitual.

Con respecto a los linfocitos T *helper* y las vacunas que se han implementado para el VRS, es importante saber que en el caso del virus vivo predomina una respuesta de tipo Th1, con una gran secreción de interferón gamma e interleucina 2; en cambio, cuando se utilizan virus inactivados o antígenos virales, se desencadena una respuesta Th2, que es lo que se observa principalmente en los menores de seis meses (Figura 2).



El interferón gamma se produce en grandes cantidades en los lactantes que cursan infecciones respiratorias por VRS y reducen la carga viral, el conteo de linfocitos y neutrófilos y los niveles de interleucina 4 y 5 en el lavado broncoalveolar.

También se sabe que la administración de interferón gamma atenúa la infección en las células epiteliales humanas tipo 2 (células Hep-2 y A549); por lo tanto, su producción es importante en el desarrollo de la respuesta inmunológica y defensiva del hospedero.

El efecto citopático directo del virus genera una respuesta inflamatoria patológica del hospedero a nivel del tracto respiratorio, cuyos signos y síntomas constituyen el cuadro de bronquiolitis secundario a VRS.

Cuadro clínico: El cuadro se caracteriza por tos, aumento de la frecuencia respiratoria, sibilancias, aumento del trabajo respiratorio, uso de la musculatura torácica accesoria, tiraje, aleteo nasal, dificultad para alimentarse y dormir y pausas respiratorias prolongadas o apnea, sobre todo en el lactante menor. También puede manifestarse por muerte súbita. Estudios de los registros de autopsias han demostrado que en 15% a 20% de los casos existe evidencia de infección por VRS.

Bronquiolitis

Es una enfermedad infecciosa aguda de las vías aéreas inferiores que en la mayoría de los casos el VRS es el agente ocasional de un 60-90 % de bronquiolitis, con una distribución estacional. En nuestro país de diciembre a marzo-abril. La infección en los casos graves, 40% de primoinfecciones, provoca la obstrucción del bronquiolo simulando la clínica del asma, con imágenes radiológicas de atelectasias alternando con zonas de atrapamiento de aire. La infección por VRS posiblemente sea un factor importante en el desarrollo ulterior de hiperreactividad bronquial e hipersensibilidad a los alérgenos comunes durante los siguientes 2 años de la infección. Se describe el subtipo A como el más prevalente y capaz de provocar infecciones más graves. La inmunidad no es permanente, pudiendo aparecer reinfecciones.

Población de riesgo

Con más posibilidades de contagio y gravedad en su clínica, está compuesta por:

Prematuros

Por la inmadurez de sus vías aéreas, y la ausencia o disminución de los anticuerpos maternos.

Existe una mayor probabilidad de infección cuando son dados de alta entre septiembre y diciembre, así como cuando están expuestos al tabaco, familias muy pobladas, viviendas con menos de 19 m² por persona o numerosos hermanos en edad escolar.

Enfermedad pulmonar crónica (EPC), fibrosis quística

El riesgo de infección es especialmente elevada en los que requieren tratamiento 6 meses antes del periodo invernal incluso con edades superiores al año. La frecuencia de rehospitalización por el VRS en prematuros o en enfermos con EPC se sitúa entre 8,6%-21,7%. La mortalidad de los ingresados es mucho más alta que en la población general, cifrándose en un 5%.

Cardiopatías

Sometidos a cirugía cardiaca durante la estación prevalente de infección por VRS o los de

menos de un año con lesiones tributarias a reparación quirúrgica y que todavía no se ha efectuado.

Inmunodeprimidos

Enfermos receptores de quimioterapia o trasplantados de médula ósea son más susceptibles al VRS, alargándose el periodo de portador del virus y potenciándose la transmisión nosocomial.

El diagnóstico de VSR se puede hacer mediante el aislamiento del virus, detección de antígenos virales o detección del RNA viral. También puede realizarse determinación de anticuerpos séricos, los cuales van a encontrarse elevados. Aunque el cultivo viral se considera el estándar de oro para el diagnóstico de VSR, la mayoría de los laboratorios prefieren utilizar pruebas más rápidas y de menor costo que detectan los antígenos de VSR en las células epiteliales de secreción nasofaríngea, lavado bronco-alveolar o tejido pulmonar

Tratamiento

No existe un tratamiento etiológico efectivo para la infección por VRS. La ribavirina es cuestionada. La terapia utilizada es sólo sintomática.

Posibilidades de prevención

Únicamente a dos estrategias se les reconoce una posible utilidad práctica:

Medidas de prevención de los factores de riesgo, aislamiento y control

Fundamentales en la prevención de la infección en la población de riesgo y en el control de las infecciones nosocomiales.

Inmunopprofilaxis

Activa

Hasta el momento actual han fracasado todos los intentos de obtener una vacuna contra el VRS. La necesidad de vacunar casi en el periodo neonatal con el sistema inmune inmaduro, la presencia de anticuerpos maternos, la existencia de varios serotipos y la inmunidad natural no permanente hacen muy difícil que se pueda disponer de ella en un futuro próximo.

Pasiva

Los anticuerpos séricos efectivos para impedir o atenuar la enfermedad deben alcanzar niveles entre 1:200 y 1:400. La administración intravenosa de gammaglobulina estándar no logra nunca títulos superiores a 1:90, descartándose su utilidad. Existen dos formas de inmunoprofilaxis pasiva con capacidad preventiva evidente:

Gammaglobulina hiperinmune policlonal

La administración por vía i.v. de dosis alta de gammaglobulina hiperinmune (respigam) (750 mg/kg) mostró en dos estudios una reducción de 63% y 41% en la hospitalización, así como 63% y 53% de disminución de los días de estancia hospitalaria.

Existen inconvenientes y limitaciones a este tipo de intervención derivados de la necesidad de una hospitalización mensual para la administración i.v., con la correspondiente sobrecarga de fluidos que representa y el riesgo infeccioso potencial por administrar un hemoderivado, que además es potencialmente inmunogénico y altera el programa de vacunación.

Anticuerpos monoclonales

Palivizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1k humanizado, dirigido contra un epítipo del espacio antigénico A de la proteína de fusión del virus respiratorio sincitial (VRS). Este anticuerpo monoclonal humanizado está compuesto por secuencias de anticuerpo humano (95%) y murino (5%). Tiene una potente actividad inhibitoria de la fusión y un efecto neutralizante frente a cepas de ambos subtipos, A y B, del VRS.

Los estudios fases I y II demostraron que los niveles séricos de 40 mg/ml eran óptimos para reducir la replicación del virus, y la repetición mensual de dosis de 15 mg/kg intravenosa mantenía niveles superiores a 40 mg/ml. La eficacia del palivizumab demostrada en el estudio IMPACT se ha visto corroborada tras 2 años de libre comercialización y así en:

— Prematuros con enfermedad pulmonar crónica (EPC): los estudios realizados en Estados Unidos, Canadá, Holanda y Francia, que incluyen un total de 2.864 niños, muestran unas tasas de rehospitalización en los niños tratados con palivizumab que varían entre el 3,4% y el 7,9%, con una media del 5,6%.

— Prematuros entre 29 y 32 semanas de edad gestacional sin EPC: estudios en 2.767 niños con profilaxis muestran una tasa de ingresos entre el 0,8% y el 2,3%, con una media del 2,0%.

— Prematuros entre 33 y 35 semanas de gestación sin EPC: en un total de 2.706 prematuros con profilaxis, las tasas de reingresos oscilan entre el 1,3% y el 2,0%, con una media del 1,5%.

| ENSAYO | % de eficacia | Significación | NNT |
|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|---------|
| IMPact-RSV | Mortalidad | no diferencias | -- |
| 1502 prematuros alto riesgo: | Reducción global hospitalización | 10,6 % -> 4,8 % | P<0,001 |
| -24 meses o menos de edad con BDP, | Reducción hospitalización sin DBP | 8,1% -> 1,8% | p<0,001 |
| -6 meses o menos de edad con <=35 | Reducción hospitalización con DBP | 12,8% -> 7,9 % | p=0,038 |
| semanas de gestación | Disminución ingresos UCI | 3 % -> 1,3 % | p=0,026 |
| | | | 59 |

Según las recomendaciones de la *American Academy of Pediatrics*, el uso de palivizumab está indicado en los siguientes casos:

- Niños menores de 24 meses de edad con broncodisplasia pulmonar.
- Pacientes con enfermedad pulmonar crónica grave.
- Recién nacidos de 32 semanas de gestación o menos.
- Recién nacidos de entre 32 y 35 semanas de gestación con factores de riesgo.
- Pacientes cardíopatas, quienes reciben tratamiento para su padecimiento.
- Niños con hipertensión pulmonar moderada o severa.
- Pacientes con cardiopatía cianógena

Debido al gran tamaño de la población y el costo del fármaco, hacen que de momento no se considere su recomendación rutinaria.

La profilaxis debe empezarse unas semanas antes del inicio de la estación de VRS, fecha que se debe establecer en cada comunidad. La dosis es de 15 mg/kg, i.m. cada 30 ± 7 días, durante 5 meses. No está indicada como tratamiento de la enfermedad por VRS, pero si la padece un paciente de riesgo sometido a profilaxis, está no debe interrumpirse. Su administración, a diferencia de la inmunoglobulina policlonal, no comporta ningún cambio en el programa de vacunación. Es importante recordar que a los candidatos de profilaxis en la estación del VRS, debe administrarse el palivizumab una semana antes del alta hospitalaria.

La aparición de infecciones nosocomiales debe poner rápidamente en marcha todo el programa de control de transmisión y aislamiento de enfermos como medida fundamental.

No se tienen datos precisos en estos casos sobre el uso de palivizumab, aunque puede considerarse la profilaxis de los susceptibles cuando existan tres o más niños afectados en una unidad neonatal.

DEFINICIÓN DE PROBLEMA

Utilidad de anticuerpos monoclonales “palivizumab” en la prevención de bronquiolitis en recién nacidos preterminos durante la etapa neonatal

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia del tratamiento profiláctico de la aplicación de Palivizumab para prevenir hospitalización por infecciones de vías respiratorias altas relacionadas a bronquiolitis en recién nacidos preterminos de igual ó menos de 35 semanas de gestación hospitalizados en el área de la Unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) en el Hospital Regional Lic.Adolfo López Mateos

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Corroborar que el uso de palivizumab aplicado en recién nacidos pretermino menores de 35 semanas de gestación, reduce el riesgo por infección por Virus Sincitial Respiratorio, así como el número de hospitalizaciones y complicaciones por la infección del mismo.

HIPÓTESIS

El uso de anticuerpos monoclonales "palivizumab" previene la bronquiolitis por virus sincitial respiratorio en recién nacidos prematuros de 35 semanas de gestación o con factores de riesgo.

JUSTIFICACION

A pesar de la importancia del VRS como responsable de bronquiolitis aguda, así como el costo de las hospitalizaciones por infecciones por VSR, así como las posibles complicaciones del paciente, las opciones de tratamiento son limitadas, lo que hace importante el desarrollo de medidas de prevención, ya que hasta el momento no se dispone de una vacuna eficaz.

El Virus Sincitial Respiratorio (VSR) es en todo el mundo la causa más importante de infección del tracto respiratorio inferior (bronquiolitis y neumonía) en niños menores de 5 años de edad. El VSR puede afectar a toda la población pediátrica; sin embargo, existen grupos de mayor riesgo para infección grave por VSR como son: niños menores de un año con antecedente de prematuridad menor a 35 semanas de gestación (SDG); niños con cardiopatías congénitas (principalmente las que cursan con hipertensión pulmonar); con neumopatía crónica (displasia broncopulmonar, fibrosis quística); y niños inmunodeprimidos (VIH; inmunodeficiencias primarias; con terapia inmunosupresora, trasplantados, etc).

Los partos en prematuros ocurren del 5 al 10% de los partos uno de las mayores complicaciones en los prematuros es la inmadurez pulmonar. De los niños que se hospitalizan, 10% a 20% deben ingresar a Unidad de Cuidado Intensivo (UCI), con una mortalidad de 0,5% a 3%. En los Estados Unidos las hospitalizaciones alcanzan a cerca de 90.000 niños, con alrededor de 450 muertes anuales. Hasta el momento se identificaron dos serotipos principales (A y B), con diferentes genotipos cada uno, que tienen distribución universal.

Pese a que las infecciones por VSR representa un problema epidemiológico muy importante en la infancia, hasta la fecha no se ha logrado desarrollar vacunas contra este virus. La limitante mayor es que aun con la infección, la inmunidad generada en el huésped es parcial o incompleta. El palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (elaborado por recombinación del ADN, con sólo una pequeña porción de proteína de ratón) que se liga a la proteína F, responsable de la fusión del VSR. Se evita así la formación de sincicios y la adherencia al epitelio respiratorio una vez que el virus infectó al huésped, previniendo el desarrollo de formas bajas y/o graves.

En México se reporta que durante los picos epidémicos de infecciones del tracto respiratorio inferior, hasta 88% de los casos de bronquiolitis son ocasionados por VSR. Su espectro clínico va desde síntomas leves compatibles con un resfriado común, hasta cuadros graves de bronquiolitis y neumonitis que requieren hospitalización y pueden ser fatales. Los niños prematuros, cardiopatas, neumópatas e inmunocomprometidos, son particularmente vulnerables a infecciones graves por VSR.

En los últimos años ha cobrado mayor importancia ya que, se piensa, juega un papel fundamental en la patogénesis de los cuadros repetitivos de hiperreactividad bronquial presentes en edades posteriores. Una vez que ocurre la infección, el tratamiento es de sostén; sin embargo, existen medicamentos que han demostrado ser útiles para prevenir la infección por VSR, sobre todo en los grupos de mayor riesgo.

Las medidas higiénicas juegan un papel fundamental para prevenir la infección por VSR, y éstas incluyen: evitar exponer al niño a contaminantes ambientales (humo de tabaco, polvo); evitar sitios muy concurridos y cerrados (guarderías, centros comerciales, cines, salas de espera, fiestas infantiles, habitación compartida); evitar contacto con personas enfermas; insistir en la utilización de cubrebocas y pañuelos desechables; y lavado de manos después del contacto con cualquier persona enferma u objeto potencialmente contaminado.

Pese a la importancia del VSR no se ha podido desarrollar una vacuna efectiva y segura. Se siguen realizando intentos dirigidos sobre todo hacia la glicoproteína F (de fusión) del VSR, por su estabilidad y similitud en los subtipos A y B del virus.

En México la temporada invernal puede extenderse de octubre a marzo, por lo que es durante esos meses cuando se recomienda administrar el palivizumab. Una vez que la enfermedad por

VSR se ha establecido, no está indicada la administración del medicamento. Por otra parte, el esquema ordinario de vacunación incluyendo la vacunación antiinfluenza, debe continuarse de manera habitual, ya que la administración de palivizumab no interfiere con el resto de las vacunas.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizara una investigación retrospectiva, donde se revisaran expedientes de recién nacidos pretermino hospitalizados en el servicio de neonatología con la aplicación de palivizumab realizada al momento de su egreso del servicio de la UCIN del hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos durante el periodo del 2008, con la correlación del numero de ingresos subsecuentes por infección de vías respiratorias bajas Bronquiolitis durante la etapa neonatal, así como las posibles complicaciones, en comparación con pacientes que no recibieron la aplicación de palivizumab 5 años previos.

RESULTADOS

Se revisaron 342 expedientes clínicos de pacientes pediátricos ingresados al servicio de la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital regional Licenciado Adolfo López Mateos en el periodo de tiempo ya comentado, prematuros con edad gestacional igual o menor de 35 semanas, con factores de riesgo: cardiopatía congénita, enfermedad por membrana hialina, displasia broncopulmonar, observándose que n pacientes del sexo masculino 189(55.3%) y 153 pacientes del sexo femenino(44.7%), 85 pacientes con factores de riesgo(24.5%). En el 2008 se aplicaron a 18 pacientes 3 dosis de anticuerpos monoclonales (palivizumab) intramuscular con un intervalo de 1 mes entre cada dosis a menores de 35 semanas de gestación, con seguimiento de los mismos encontrándose que en este grupo no hubo reingresos por bronquiolitis hasta el año de vida. Los pacientes que no recibieron la aplicación de anticuerpos monoclonales se detectó que 33 pacientes reingresaron durante el 1er año de vida (9.6%), 18 del sexo masculino (54.5%) y 15 del sexo femenino (45.6%), de los cuales 11 con displasia broncopulmonar (33.3%) 15 con enfermedad por membrana hialina (45.4%) y 7 con cardiopatía congénita (21.2%). 0 pacientes fallecieron durante su estancia, 0 pacientes presentaron reacciones adversas al medicamento.

DICUSIÓN:

Los resultados obtenidos en cuanto a la tasa de comparado con la tasa de hospitalización en el estudio (ensayo clínico IMPact-VRS) la reducción absoluta del riesgo (RAR) es del 5,8%, lo que significa que con cada 17 tratamientos se previene una hospitalización. De los 18 pacientes que se les aplicaron 3 dosis de anticuerpos monoclonales no se registro hospitalización por reingreso en ninguno de nuestros pacientes.

La incidencia de enfermedad por VSR puede variar de una comunidad a otra, dependiendo entre otros aspectos de la prevención basada en medidas higiénicas, educación de los padres etc. Que no fueron objeto de análisis en el presente estudio.

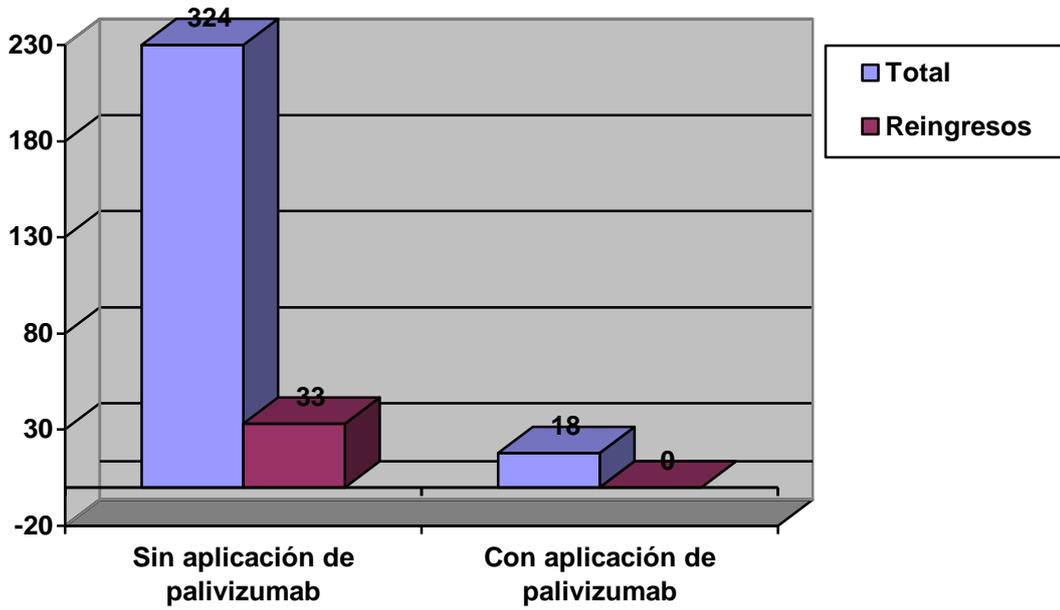
Otra de las ventajas del uso de anticuerpos monoclonales (Palivizumab) es que no interfiere con el esquema de vacunación del paciente.

CONCLUSIONES

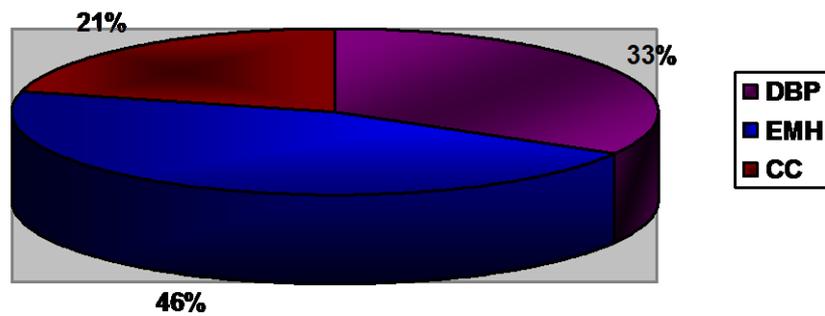
En este estudio nos demuestra la utilidad del uso de anticuerpos monoclonales (pavizumab) para reducir el número de internamientos en recién nacidos con edad gestacional igual o menor de 35 semanas y en lactantes menores de 1 año con factores de riesgo, aunque en este estudio solo se dio seguimiento hasta el año de edad, podría continuarse en otro estudio a mayor plazo. No se determina el costo beneficio del uso de anticuerpos monoclonales (palivizumab) tema para otro estudio posterior, que no se toma en cuenta en nuestro estudio, el medicamento fue bien tolerado sin registrarse efectos adversos o secundarios por la administración intramuscular de palivizumab.

ANEXOS

Indice de hospitalización en ambos grupos



porcentaje de factores de riesgo en pacientes con reingreso



BIBLIOGRAFIA

1. MARTIN POST. Overview of lung development. *Acta Pharmalog Sin*; 2002;8:4-7
2. TIMOTHY F. FELTES, ALLISON K. CABALKA. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *The Journal of Pediatrics*;2003;10: 532-538.
3. CAROLINE BREESE HALL. Respiratory syncytial virus:What we Know now. *Contemporary Pediatrics* 1993;11: 92-110
4. HENDERSON J. HILLARD TN, SHERRIF A, SATALKER D. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: A longitudinal birth cohort study *Pediatric Allergy and Immunology* 2005;16;386-392.
5. MAKOTO NAKAZAWA, TSUTOMU SAJI, FUKIKO ICHIDA Guidelines for the use of palivizumab in infants and young children with congenital heart disease. *Pediatrics International* 2006 48,190-193
6. S. LAPEÑA LÓPEZ DE ARMENTIA, M.ªB. ROBLES GARCÍA. Impacto potencial y análisis coste-eficacia de la profilaxis con palivizumab, en la prevención de bronquiolitis, en prematuros menores de 33 semanas de gestación. *An Pediatr (Barc)* 2003;59(4):328-33.
7. DARIO PRAIS, MD; TOMMY SCHONFELD, Admission to the Intensive Care Unit for Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: A National Survey Before Palivizumab Use. *PEDIATRICS* Vol. 112 No. 3 September 2003: 548-52.
8. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES AND COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections: Indications for the Use of Palivizumab and Update on the Use of RSV-IGIV. *PEDIATRICS* Vol. 102 No. 5 November 1998: 1211-15.
9. H. CODY MEISSNER, MD; SARAH S. LONG, MD; AND THE COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES AND COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Revised Indications for the Use of Palivizumab and Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Intravenous for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections. *PEDIATRICS* Vol. 112 No. 6 December 2003; 1447-52.
10. STEVEN WEGNER, JULIE JACOBSON VANN, GORDON LIU, PATRICIA BYRNS. Direct Cost Analyses of Palivizumab Treatment in a Cohort of At-Risk Children: Evidence From the North Carolina Medicaid Program. *PEDIATRICS* Vol. 114 No. 6 December 2004: 1612-19.
11. DARIO PRAIS, DANA DANINO, Impact of Palivizumab on Admission to the ICU for Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *CHEST / 128 / 4 / OCTOBER, 2005: 2765-71.*
12. SHOU-YIEN WU, JOEL BONAPARTE AND SUMA PYATI. Palivizumab Use in Very Premature Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *PEDIATRICS* Vol. 114 No. 5 November 2004: e554-e555.
13. ORTIZ MOVILLA, R. Virus respiratorio sincicial. ¿A quiénes debemos proteger?. Vol. 37, Nº 351, 2007/PED RUR EXT 25: 233-41.
14. DR. MARTE HERNÁNDEZ PORRAS DRA. PATRICIA SALTIGERAL SEMENTAL. La importancia del virus sincicial respiratorio. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría* Vol. XXI Núm. 84: 99-101.
15. MANUEL ALBERTO CANO-RANGEL, GERARDO ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ. Infecciones por Virus Respiratorio Sincicial en Pediatría. *Clin. Hospital infantil Estado Sonora* 2007; 24(2): 73-80.
16. H. KURZ A, K. HERBICH. Experience with the use of palivizumab together with infection control measures to prevent respiratory syncytial virus outbreaks in neonatal intensive care units. *Journal of Hospital Infection* (2008) 70, 246e252.
17. P. LÁZARO Y DE MERCADO A, J. FIGUERAS ALOY. La eficiencia (coste-efectividad) de palivizumab como profilaxis para la infección por virus respiratorio sincicial en prematuros de 32-35 semanas en España. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65(4):316-24.
18. COMITÉ DE ESTUDIOS FETONEONATALES (CEFEN). Actualización de las recomendaciones sobre el uso de palivizumab. *Arch Argent Pediatr* 2007; 105(1):67-70.
19. MARTINEZ A, MATIAS M. Prevención de la Infección por Virus Sincicial Respiratorio en Pacientes de Riesgo. *Revista Mexicana de Puericultura y Pediatría*. Vol. 13 Num. 75. enero-febrero 2006: 85-92.

20. DANÉS CARRERASA Y J.M. ARNAU DE BOLÓS. Profilaxis de las infecciones por el virus respiratorio sincitial con palivizumab. ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA. VOL. 56, N.º 4, 2002: 289-291.
21. X. CARBONELL-ESTRANYA, J. QUERO JIMÉNEZ. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial: revisión. ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA. VOL. 56, N.º 4, 2002. 334-36.
22. H. CODY MEISSNER,1* JESSIE R. GROOTHUIS. Safety and Pharmacokinetics of an Intramuscular Monoclonal Antibody (SB 209763) against Respiratory Syncytial Virus (RSV) in Infants and Young Children at Risk for Severe RSV Disease. ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, May 1999, VOL 43 N°5 p. 1183–1188.
23. ANTONIO MURAIRA GUTIÉRREZ, ENRIQUE VILLARREAL CASTELLANOS. Frecuencia de niños hospitalizados por el virus sincitial respiratorio en tres periodos invernales. Revista Mexicana de Pediatría. Vol.70, Núm.4, Jul-Ago 2003: 167-170.