

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ESTUDIO PILOTO DESCRIPTIVO DEL COMPORTAMIENTO
DE PREMATUROS Y CARDIOPATAS INCLUIDOS EN
PROFILAXIS CON PALIVIZUMAV EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

NEONATOLOGÍA

P R E S E N T A

DRA. TERESA MAGAÑA GARZA

DIRECTORA DE TESIS:
Dra. Mónica Villa Guillén

ASESOR DE TESIS:
Dr. Daniel Ibarra Ríos

ASESOR METODOLÓGICO:
D en C. Alfonso Reyes López



Febrero 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

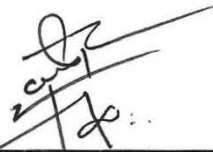
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



DRA. MONICA VILLA GUILLEN
DIRECTORA DE TESIS
SUBDIRECTORA DE ASISTENCIA MÉDICA DEL HOSPITAL INFANTIL
DE MEXICO FEDERICO GOMEZ



DR. DANIEL IBARRA RÍOS
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGÍA

INDICE

	Página
1. MARCO TEÓRICO	1
2. ANTECEDENTES.....	2.
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
4. JUSTIFICACIÓN.....	7
5. OBJETIVOS.....	8
7. MATERIAL Y MÉTODO	9
Diseño de estudio	9
Criterios de selección	9
Descripción de variables.....	10
Análisis estadístico	12
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	12
9. RESULTADOS	13
10. DISCUSIÓN.....	19
11.CONCLUSIONES	19
12. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	31
13. CRONOGRAMA	23
14. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	24
15. ANEXOS.....	25

ESTUDIO PILOTO DESCRIPTIVO DEL COMPORTAMIENTO DE PREMATUROS Y CARDIOPATAS INCLUIDOS EN PROFILAXIS CON PALIVIZUMAV EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

MARCO TEÓRICO:

La infección por virus sincicial respiratorio (VSR) se presenta en más del 90% de los niños durante los 2 años de vida. Es más frecuente entre los 2-6 meses de edad. La primera infección por lo general es sintomática y se ha estimado que más del 40% de los niños presentan neumonía o bronquiolitis. La recurrencia de la enfermedad es común, debido a que no se desarrolla una inmunidad completa contra VSR posterior a la infección.^{1,2}

La bronquiolitis en recién nacidos a término, por lo general es una enfermedad leve que puede ser manejada de manera ambulatoria; aproximadamente 1-2% de estos pacientes requieren hospitalización. Sin embargo, en pacientes con factores de riesgo (prematurez, edad menor a 1 año, displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa e inmunodeficiencia), la tasa de hospitalización puede incrementarse hasta 20%. Esta enfermedad es la principal causa de hospitalización por infecciones de vías respiratorias bajas en lactantes. Hubo un incremento en la incidencia en niños menores de 1 año de edad, que pasó de 12.9 por 1000 niños en 1980 a 31.2 por 1000 niños en 1996. La mortalidad fue de 2.4 en 1997 por 100 000 nacidos vivos. El principal agente causal de esta patología es el VSR (50-90% de los casos).^{1,3,4}

Existe mayor riesgo complicaciones y muerte por infección por VSR en recién nacidos prematuros, especialmente aquellos con displasia broncopulmonar (DBP) o enfermedad cardíaca congénita. Los recién nacidos prematuros tardíos representan aproximadamente tres cuartas partes de todos los nacimientos prematuros y existe una creciente evidencia de que presentan mayor morbilidad neonatal e incluso mortalidad superior en comparación con los niños a término. Dos factores se han asociado al aumento de la susceptibilidad de los prematuros tardíos a infecciones de las vías respiratorias, incluida la infección por VSR. El primero es la maduración de los pulmones que es mayor durante el tercer trimestre del embarazo. Durante este período los bronquios aumentan en número, los sáculos se invaginan para formar los alvéolos, los capilares se aproximan y rodean los espacios aéreos, el intersticio alveolar se adelgaza y los neumocitos tipo II producen el surfactante, provocando un rápido incremento en el volumen pulmonar y el área de superficie. La interrupción del desarrollo pulmonar antes de las 36 semanas de gestación resulta en menor capacidad funcional residual y distensibilidad, el flujo de aire forzado espiratorio disminuye con deterioro del

intercambio gaseoso en los RN prematuros durante los dos primeros años de vida, incluso en aquellos sin enfermedad respiratoria significativa¹⁴.

El VSR es miembro del género Pneumovirus de la familia Paramyxoviridae, constituido por una cadena simple de RNA en sentido negativo, que contiene 10 genes que codifican para 11 proteínas, envuelto y cuya antigenicidad está determinada por 2 glicoproteínas transmembrana: la glicoproteína de unión (G), y la proteína de fusión (F). La proteína G se adhiere al epitelio respiratorio y la proteína F facilita la penetración del virus, la inserción del RNA dentro de la célula del huésped y la formación de sincicios. El VSR se clasifica en subgrupos A y B, originalmente basado en las diferencias antigénicas de la proteína G.²

Este virus se trasmite por contacto directo con secreciones contaminadas, puede permanecer en superficies de objetos por horas, y 30 minutos o más en las manos.⁵

En un estudio realizado en el Hospital Infantil de México del 2004-2006 sobre aislamientos virales en pacientes con infección de vías respiratorias, se encontró que de las 986 muestras tomadas para detección de virus, el 14% fueron positivas. El VSR fue el virus aislado con mayor frecuencia (80%), seguidos de parainfluenza 1 (8%), parainfluenza 3 (5%), adenovirus (2%), influenza A (2%), parainfluenza 2 (1%) e influenza B (1%). El VSR se asoció con más frecuencia a neumonía y bronquiolitis en menores de 3 años.⁶

ANTECEDENTES:

Las medidas preventivas para VSR incluyen educar a los padres y cuidadores para evitar que los niños con factores de riesgo para infecciones graves por VSR sean expuestos a personas con infecciones respiratorias, a humo de tabaco o acudan a guarderías. Reforzar las medidas de higiene y el lavado de manos. Todos los pacientes de alto riesgo mayores de 6 meses deben recibir la vacuna de influenza. La inmunoprofilaxis pasiva contra VSR ha demostrado disminuir la tasa de hospitalizaciones por infecciones graves por VSR en estos pacientes. Existen 2 tipos de inmunoprofilaxis pasiva: RSV-IGIV y Palivizumab^{5,7}.

El RSV-IGIV es un anticuerpo hiperinmune policlonal humano contra VSR, que fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1996, para prevenir infecciones graves por este virus en pacientes con displasia broncopulmonar (DBP) y prematuros. En el estudio PREVENT, aleatorizado, doble ciego-controlado se incluyeron 510 niños prematuros o con DBP, y se reportó el RSV-IGIV reduce la tasa de hospitalización en 41% en este grupo, y disminuye significativamente la severidad de la enfermedad. Este medicamento tiene varias desventajas: debido a que es elaborado con suero

de múltiples donantes existe riesgo de transmisión de enfermedades por patógenos sanguíneos, interfiere con la respuesta de anticuerpos contra vacunas de virus vivos, además la administración es intravenosa durante 4 horas. Se demostró que en pacientes con cardiopatía hemodinámicamente significativa (CHS), RSV-IGIV incrementa los episodios de cianosis y la mortalidad posterior a cirugía en pacientes con cardiopatía cianógena, por lo que actualmente no está autorizado su uso en Estados Unidos.^{5,8}

El Palivizumab , es un anticuerpo monoclonal humanizado específico, que actúa a través de su unión al sitio antigénico A de la glucoproteína F, localizado entre los aminoácidos 258 y 275. Se trata de una inmunoglobulina G – 1 dirigida contra un epítipo en la glucoproteína F del VSR, que evita la fusión del virus con las células epiteliales del huésped, es producida por tecnología de DNA recombinante, con secuencias de aminoácidos humanos en 95% y murinos en 5%, por lo que no tiene riesgo de transmisión de patógenos sanguíneos, y debido a su especificidad, no interviene con a reacción antigénica a vacunas virales. Fue aprobado por la FDA en 1998 para prevenir infecciones respiratorias graves por VSR en prematuros y pacientes con DBP, y actualmente también está autorizado en pacientes con CHS.^{5,7}

Existen 2 grandes estudios multicéntricos sobre este anticuerpo monoclonal específico contra VSR. En 1998 el estudio IMPact evaluó la eficacia y seguridad del Palivizumab para prevenir hospitalizaciones por este virus, aplicado intramuscularmente a dosis de 15mg/kg cada 30 días durante la temporada de VSR, Este estudio aleatorizado, doble ciego controlado, fue realizado en 139 centros de Estados Unidos, Canadá y Reino Unido, incluyó a 1,502 niños con las siguientes características: 1) menores de 35 semanas de gestación (sdg) y menores de 6 meses de edad, 2) menores de 24 meses con DBP que requirió tratamiento médico en los 6 meses previos. El estudio mostró que el Palivizumab en niños prematuros o con DBP, redujo la tasa de hospitalización en 55% en comparación con el placebo (4.8% vs 10.6%). Los pacientes prematuros sin DBP, tuvieron una reducción de 78% en hospitalizaciones por VSR en comparación con el grupo placebo (1,8% vs 8.1%). Los pacientes con DBP tuvieron una reducción en la tasa de hospitalización de 39% (7.9% vs 12.8%). Los pacientes menores de 2 años, con CHS presentaron una reducción de la hospitalización de 45% (5.3% vs 9.7%). No se encontraron diferencias en la mortalidad.^{3,5,8}

Los datos obtenidos del registro nacional de Palivizumab en Estados Unidos mostraron tasas de hospitalización similares a las del estudio IMPact, la mayoría de las cuales se presentaron posterior a la 1ª ó 2ª dosis de Palivizumab , lo que puede deberse a las bajas concentraciones séricas del mismo durante las primeras dosis.⁵

En 2003, Feltes publicó un segundo ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego, incluyendo a 1,287 lactantes y preescolares con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, en quienes se ha observado que el manejo con Inmunoglobulina intravenosa contra VSR tiene mayores efectos

adversos al realizar procedimientos quirúrgicos cardiovasculares. Durante el estudio se aleatorizaron a los pacientes para recibir Palivizumab vs placebo, y se clasificaron en grupos con cardiopatía cianógena y acianógena. Se determinó que el riesgo de hospitalización por VSR disminuyó 45% en los pacientes en el grupo de tratamiento (3.5% vs 9.7%) comparado con los controles. En los pacientes con cardiopatía acianógena e infección por VSR se redujeron en 58% las hospitalizaciones en el grupo con Palivizumab , y en 29% en los pacientes con cardiopatía cianógena. Además se mostró una disminución del 56% del total de días de estancia hospitalaria por VSR y disminución del 73% en días de uso de oxígeno suplementario. No existió diferencia estadísticamente significativa sobre los días de ventilación mecánica, y el número de admisiones a terapia intensiva. La mortalidad fue similar en el grupo placebo y el de Palivizumab (3.7% vs 3.3%). Se reportó que las concentraciones de Palivizumab disminuyen 58% posterior a bypass cardiopulmonar, por lo que se sugiere administrar una dosis extra posterior al procedimiento.^{5,9}

En el estudio IMpact los efectos adversos más comunes fueron eritema en el sitio de aplicación (2.7% vs 1.8% grupo placebo) y elevación leve de transaminasas (3.6% vs 1.6% en grupo placebo). El Palivizumab no se ha asociado a anomalías hepáticas, renales o hematológicas en comparación con placebo. Raramente han sido reportadas reacciones anafilácticas. Se ha estimado que se requiere administrar Palivizumab a 16 pacientes para prevenir 1 hospitalización.⁸

En un estudio realizado en Holanda, doble ciego, aleatorizado, en 429 recién nacidos pretérmino de 33-35 semanas de gestación, se administró Palivizumab a un grupo en la temporada de VSR y al otro placebo, se compararon los días de sibilancias presentados durante el primer año de vida. El grupo de Palivizumab presentó menos días de sibilancias en el primer año de vida en comparación con el grupo placebo (1.8% vs/, 4.5%). También mostro disminución en la incidencia de sibilancias recurrentes (11% vs 21%). El efecto protector de Palivizumab fue independiente de antecedentes de atopia o asma en la familia. La tasa de hospitalización fue de 12.6% en el grupo de Palivizumab en comparación con 21.9% en el grupo placebo.¹¹

En 1998, la Academia Americana de Pediatría (AAP) recomendó el uso de Palivizumab en niños menores de 24 meses, que requirieron tratamiento para enfermedad pulmonar crónica en los 6 meses previos a la temporada de VSR, en prematuros de 29 sdg y menores de 12 meses, prematuros de 29-32 sdg y menores de 6 meses y prematuros de 32-35 sdg, con factores de riesgo. En el 2003 se incluyeron a recién nacidos de 32-35 sdg con más de 2 factores de riesgo y menores de 6 meses al inicio de la temporada de VSR, y se recomienda considerar el uso de Palivizumab en inmunodeficiencias severas. La última revisión de las guías de la AAP para profilaxis con Palivizumab se publicó en 2009 y modifica las recomendaciones para el grupo de 32-35sdg.³ Las recomendaciones de la AAP 2009 para profilaxis con Palivizumab son las siguientes:¹⁰

- Pacientes prematuros, menores de 2 años al inicio de la temporada de VRS que cumplan con alguna de con las siguientes características:
 - Prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y ≤ 12 meses de edad
 - Prematuros de 28-32 semanas de gestación y ≤ 6 meses de edad
 - Prematuros de 32 semanas 1 día a 34 semanas 6 días y < 90 días de edad, si tienen uno de los siguientes factores de riesgo:
 - Acude a guardería
 - 1 o más hermanos < 5 años

Si el paciente es candidato a administración de Palivizumab, la profilaxis debe continuar hasta completar las 5 dosis, y no suspender al cumplir 12 meses en menores de 28 semanas, o 6 meses en pacientes de 29-32 semanas.¹⁰

- Pacientes con displasia broncopulmonar con las siguientes características:
 - Menores de 2 años al inicio de la temporada de VSR y necesidad de terapia médica (oxígeno suplementario, broncodilatadores, diurético o esteroides para el manejo de la DBP) en los 6 últimos meses.
- Pacientes con cardiopatía congénita, menores de 2 años de edad, que cumplan con las siguientes características:
 - Recibe medicamentos para tratar insuficiencia cardiaca congestiva
 - Hipertensión arterial pulmonar moderada-grave
 - Cardiopatía cianógena
 - Cardiopatías congénitas corregidas quirúrgicamente con requerimiento de medicación para insuficiencia cardiaca congestiva

La inmunoprofilaxis se debe considerar en pacientes con anomalías congénitas significativas de la vía aérea o enfermedad neuromuscular. Estos pacientes deben recibir máximo 5 dosis en el primer año de vida. En pacientes con inmunodeficiencias graves (inmunodeficiencia combinada severa o estadios avanzados de SIDA), se puede considerar la aplicación de Palivizumab, pero no existen estudios que sustenten esta recomendación.¹⁰

Si un paciente presenta infección por VSR durante la administración de inmunoprofilaxis, debe continuar la administración habitual del Palivizumab hasta completar el esquema, debido a que persiste el riesgo de reinfección por este virus.¹⁰

Los pacientes hospitalizados que sean candidatos a administración de inmunoprofilaxis, deben iniciar el esquema de Palivizumab 48 a 72 horas

previas al egreso. Si el paciente inició esquema de inmunoprofilaxis con Palivizumab y se encuentra hospitalizado, se debe administrar la dosis correspondiente en la fecha programada. En los últimos años en Estados Unidos, la duración media de la temporada de VSR ha sido de 17 semanas o menos. Las concentraciones séricas de Palivizumab después de 5 aplicaciones alcanzan niveles protectores de anticuerpos por más de 20 semanas.¹⁰

En un estudio sobre costo-efectividad para aplicación de inmunoprofilaxis contra VSR en el sector salud de México, se encontró que la profilaxis con Palivizumab en prematuros menores de 32 sdg durante la temporada de VSR (octubre-marzo), es una medida costo-efectiva para prevenir infecciones por VSR y sus complicaciones.⁴

Existen pocos estudios sobre la administración de Palivizumab en 2 temporadas consecutivas de VSR. No se han encontrado diferencias entre la incidencia de los efectos adversos posterior a 1 ó 2 ciclos de tratamiento. Las reacciones graves se presentan en menos de 1 por cada 100 000 pacientes. A pesar de que se han creado cepas resistentes a Palivizumab en el laboratorio, hasta ahora no se ha demostrado que existan cepas resistentes naturales a este medicamento. La APP recomienda considerar administrar un segundo ciclo de Palivizumab en pacientes con DBP grave que continúen requiriendo tratamiento médico.^{7,10}

En una revisión del costo y eficacia de administración de Palivizumab basado en las guías de la APP 2009, recomiendan administrar 5 dosis de Palivizumab a recién nacidos pretérmino de 32-35 sdg menores de 3 meses al inicio de la temporada de VSR (independientemente si existe o no otro factor de riesgo), basados en que este grupo presenta riesgo de infecciones respiratorias graves por VSR, y que al cumplir los 90 días de vida extrauterina, aún se encuentran en temporada de VSR, con riesgo de adquirir una infección por este virus. En el estudio IMPact se reportó que el costo de prevenir hospitalización en este grupo es menor que en recién nacidos de menos de 32 sdg. Los recién nacidos de 32-35 sdg tiene mayor riesgo que los recién nacidos de término de infecciones respiratorias graves debido a que su pulmón se encuentra inmaduro, ya que en el tercer trimestre de gestación los bronquiolos incrementan en número, se forman alveolos a partir de los sáculos, los capilares rodean los alveolos e incrementa la producción de surfactante, ocasionando un incremento en el volumen pulmonar y superficie de intercambio gaseoso; los pacientes que nacen antes de las 36 sdg tienen menor capacidad residual funcional, menor distensibilidad pulmonar y disminución de intercambio gaseoso en los primeros 2 años de vida. Los recién nacidos de 32-35 sdg, tienen un riesgo 2.3 veces mayor de ser hospitalizados en los primeros 2 años de vida por infección por VSR en comparación con pacientes de la misma edad gestacional sin VSR. El costo de completar las 5 dosis de Palivizumab en RN de 32-35sdg menores de 3 meses al inicio de la temporada de VSR incrementa únicamente \$0.07 dólares por paciente al mes, por lo que a pesar de las recomendaciones de la APP; los autores recomiendan administrar 5 dosis de tratamiento.^{12, 13}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El VSR es un microorganismo patógeno importante que causa epidemias anuales en todo el mundo, principalmente en lactantes y preescolares. La tasa de hospitalización de enfermedad por VSR en lactantes con antecedentes de prematuridad o enfermedad cardíaca congénita es más alto que en la población infantil en general (20% vs 2%).

En México las infecciones del tracto respiratorio constituyen uno de los principales motivos de atención médica pediátrica, de éstas, la bronquiolitis y la neumonía son las más comunes en menores de 5 años de edad. La mayoría son de etiología viral, con un rango de 60 a 70%, y de éstas hasta 80% se asocia a VSR. Se considera que VSR es el causante del 50 a 90% de las bronquiolitis en el lactante, y del 5 al 40% de las neumonías, así como del 10 a 30% de las bronquitis en preescolares.^{1,2}

En 1998, el estudio IMPact demostró que la aplicación intramuscular de forma mensual de Palivizumab (anticuerpo monoclonal que se une a la proteína de fusión del VSR) en niños con enfermedad pulmonar crónica o prematuros, disminuyó en 55% las hospitalizaciones por infecciones graves, comparado con placebo (4.8% vs 10.6%, p 0.001). También se mostró reducción de 45% en hospitalización por VSR en pacientes menores de 24 meses con cardiopatías congénitas (5.3% vs 9.7%, p 0.003).

La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda el uso de Palivizumab en los siguientes pacientes: en menores de 32 sdg, en pacientes con DBP con manejo médico en los últimos 6 meses, en pacientes con CHS y pretérmino 32 a 35 SDG con factores de riesgo adicionales.

No se han realizado estudios en nuestro país sobre las características demográficas de la población de alto riesgo para contraer infección grave por el virus sincicial respiratorio, por lo que se plantea realizar este estudio para determinar dichas características y los factores de riesgo asociados, como fase inicial de un programa piloto que se instaurará en nuestra Institución, para establecer posteriormente la eficacia de Palivizumab para prevenir infecciones respiratorias graves en nuestra población de alto riesgo.

JUSTIFICACIÓN:

El virus sincicial respiratorio causa infecciones en más del 90% de los niños menores de 2 años a nivel mundial y es la principal causa de hospitalización por infecciones respiratorias en este grupo etario. En un estudio realizado en nuestra institución del 2004-2006, se encontró que el agente causal más frecuentemente aislado en nuestros pacientes con infección de vías respiratorias altas fue el VSR (80%).

Este virus es causa de infecciones respiratorias graves en prematuros, cardiopatas y pacientes con enfermedad pulmonar crónica, además se ha asociado a incremento del riesgo de sibilancias tempranas.

Se ha demostrado que en población mexicana, el uso de Palivizumab en pacientes de riesgo disminuye los costos de las hospitalizaciones que conllevaría la infección por este virus, y por lo tanto, disminuye los costos a largo plazo de éstos pacientes.

El Palivizumab ha demostrado ser un medicamento eficaz para disminuir el número de hospitalizaciones causadas por infecciones por VSR en población de alto riesgo.

OBJETIVO GENERAL:

- Describir las características clínicas y comorbilidades de los pacientes prematuros y cardiopatas egresados de la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en un estudio piloto con Palivizumav.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Establecer la frecuencia de infección de vías respiratorias inferiores por VSR en población de riesgo
- Identificar otros agentes virales causales de infecciones de vías aéreas inferiores en esta población
- Describir la frecuencia en mortalidad asociada a VSR en este grupo de estudio
- Describir la carga de enfermedad de las infecciones de vías aéreas inferiores por VSR medida como días de hospitalización, necesidad de terapia intensiva, y días de oxígeno
- Describir las características demográficas de los pacientes prematuros con displasia broncopulmonar y cardiopatas e identificar los factores de riesgo asociados a neumonía en estos pacientes
- Establecer los efectos adversos asociados a la administración de Palivizumab

MATERIAL Y MÉTODOS

- **Tipo de estudio:** prospectivo, longitudinal, observacional, descriptivo
- **Lugar:** Hospital Infantil de México Federico Gómez
- **Periodo de estudio:** Octubre 2013- Junio 2014
- **Grupo de estudio:**
 1. Pacientes prematuros, menores de 2 años al inicio de la temporada de VRS (octubre 2013) que cumplan con alguna de con las siguientes características:
 - Prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y ≤ 12 meses de edad
 - Prematuros de 28-32 semanas de gestación y ≤ 6 meses de edad
 - Prematuros de 32 semanas 1 día a 34 semanas 6 días y < 90 días de edad, si tienen uno de los siguientes factores de riesgo:
 - Acude a guardería
 - Uno o más hermanos < 5 años
 - Anomalía congénita grave de las vías aéreas o enfermedad neuromuscular grave en el primer año de vida.
- 2. Pacientes con displasia broncopulmonar con las siguientes características:
 - Menores de 2 años al inicio de la temporada de VSR y necesidad de terapia médica (oxígeno suplementario, broncodilatadores, diurético o esteroides para el manejo de la DBP) en los 6 últimos meses.
- 3. Pacientes con cardiopatía congénita, menores de 2 años de edad, que cumplan con las siguientes características:
 - Recibe medicamentos para tratar insuficiencia cardiaca congestiva
 - Hipertensión arterial pulmonar moderada-grave
 - Cardiopatía cianógena
 - Cardiopatías congénitas corregidas quirúrgicamente con requerimiento de medicación para insuficiencia cardiaca congestiva

- **Criterios de inclusión:**

Todos los pacientes egresados de la Unidad de cuidados Intensivos neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez, que cumplieran con las características ya mencionadas, y cuyos padres aceptaron participar en el estudio.

- **Criterios de exclusión:**

Malformaciones congénitas letales a corto plazo, discracias sanguíneas, lugar de residencia fuera del DF y zona conurbada, no aceptación de los padres de la aplicación del medicamento y estar hospitalizados al inicio del protocolo.

- **Criterios de eliminación:**

Falta de aplicación de 1 o más dosis de Palivizumab, muerte antes de concluido el esquema de Palivizumab.

- **VARIABLES DE ESTUDIO** (ver anexo 1)

Edad al ingreso en días

Edad de gestación en semanas

Peso al nacer en gramos

Comorbilidad

Desnutrición (clasificación Waterlow): peso para la talla menor 90% y talla edad menor 95% (en prematuros se utiliza edad corregida)

Días de estancia hospitalaria

Edad de gestación corregida al egreso

Diagnóstico de displasia broncopulmonar: necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad corregida en prematuros de 32 semanas de edad de gestación o menos y necesidad de oxígeno al mes de vida en prematuros mayores de 32 semanas de edad de gestación, y recién nacidos a término.

Tratamiento al egreso: oxígeno, diuréticos, xantinas

Tipo de cardiopatía congénita

Tipo de cirugía cardíaca (correctiva o paliativa)

Comorbilidad asociada

Tratamiento: diuréticos, digoxina, otros

Infección de vías respiratorias inferiores:

Fecha

Días de hospitalización

Días de oxígeno

Muerte atribuible a VSR

Aislamientos virales

- **Administración de profilaxis:**

A los pacientes participantes se les administró una dosis mensual de Palivizumab (15 mg/kg) vía intramuscular al inicio de la temporada de VSR (octubre 2013).

Los datos fueron registrados en el formato que se presenta en el Anexo 2. El Palivizumab fue resguardado en el servicio de vacunas a una temperatura de 4-8 grados, se reconstituyó 20 minutos antes de su aplicación, se manejó a temperatura ambiente una vez reconstituido, administrándose en las primeras 6 horas de haberlo preparado.

Los pacientes fueron monitorizados durante la administración de Palivizumab y 2 horas posteriores a esta, se registraron los efectos adversos presentados durante el periodo de vigilancia y se instruyó a la madre o tutor para registrar los efectos adversos presentados posteriores al periodo inmediato de vigilancia intrahospitalaria. Se administraron 5 dosis de Palivizumab a cada paciente.

Los padres o tutores de los pacientes participantes firmaron un consentimiento informado (Anexo 4). A cada padre o tutor se le entregó una cartilla donde se registraron peso, dosis administrada y fecha de próxima aplicación, y una tarjeta para que registren efectos adversos presentados (Anexo 5) posterior aplicación del medicamento.

En cada visita se recabaron los siguientes datos: fecha, edad posnatal, peso, aplicación como paciente hospitalizado o externo, dosis y reacciones adversas, infecciones respiratorias en el mes previo (Anexo 3). Las citas para administraciones subsecuentes fueron confirmadas vía telefónica a los padres, en los 2 días previos.

- **Diagnostico de infección viral:**

El diagnostico de infección por VSR u otros virus respiratorios se realizó mediante toma de hisopado nasofaríngeo a los pacientes que presentaron infección respiratoria baja, dentro de los primeros 3 días del inicio de los síntomas. Las muestras fueron analizadas para Virus Sincicial Respiratorio tipo A y B, Virus Influenza A, B, y C, Virus Parainfluenza 1, 2, 3, y 4 (subtipos A y B), Adenovirus, Metapneumovirus (subtipos A y B), Rinovirus, Coronavirus, Enterovirus (Echovirus), Bocavirus.

- **Seguimiento:**

A todos los pacientes se les dio seguimiento mensual para monitorizar presencia de IVRB, durante la administración de Palivizumab y 4 meses posterior a ésta.

El seguimiento se continuará hasta 2 años posteriores a la aplicación de Palivizumab, en la segunda fase de este estudio. (ver Anexo 6).

Este mismo formato y el Anexo 3, se aplicaron en los casos hospitalizados por IVRB.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos fueron capturados en excel y analizados en SPSS Statistics 21. Las variables estudiadas se reportaron en medias, frecuencias y desviación estándar. Se utilizó Chi cuadrada para comparación de frecuencias entre los grupos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Riesgo: mínimo

Supervisión. Por medio de la tarjeta de eventos adversos en donde el familiar registra desde el día 1 al 7 diariamente y del 8 al 30 cualquier evento relacionado a la administración de Palivizumab como fiebre, dolor, hinchazón, diarrea, vómito... (Anexo 3)

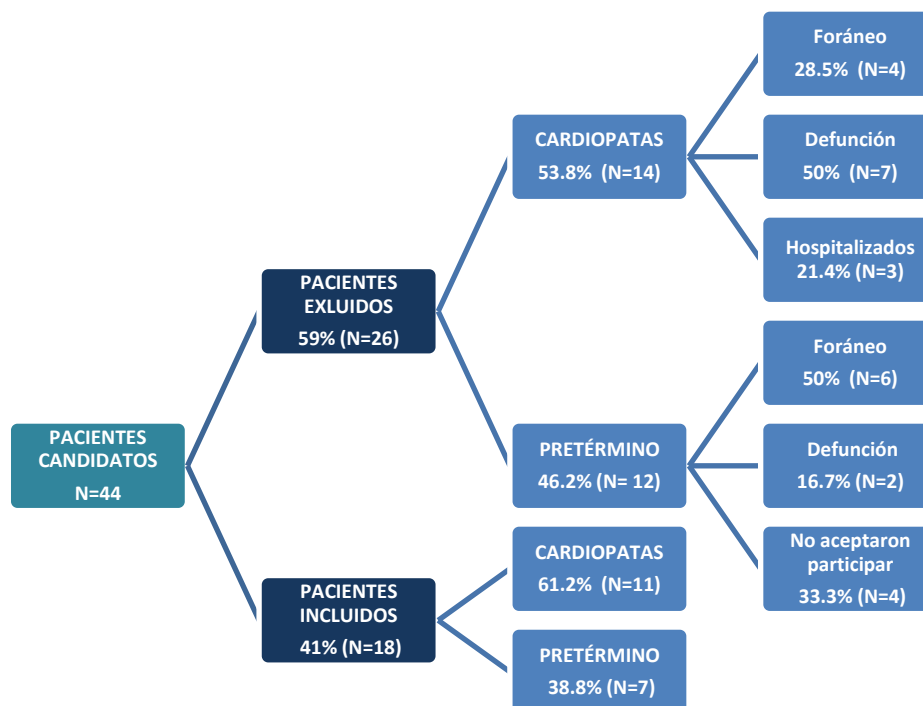
En la cartilla de aplicación de cada dosis se registra el nombre y el teléfono del médico para que el familiar pueda contactarlo rápidamente si ocurriera una reacción moderada o grave y de esta forma recibir las indicaciones correspondientes

El consentimiento informado (Anexo 4). Se obtiene previo a la aplicación de la primera dosis del medicamento. Se explica la justificación y la aprobación que tiene el Palivizumab a nivel internacional como estándar de tratamiento en la prevención de infecciones por virus sincicial respiratorio. También se explican los posibles eventos adversos y como registrarlos en la tarjeta que se les proporciona, la importancia de que se apliquen las 5 dosis para obtener resultados satisfactorios y la posibilidad de salirse del estudio en cualquier momento. Se deja abierta la opción de preguntar cualquier duda que surja directamente en el hospital o por vía telefónica (teléfono del médico registrado en la cartilla de dosis de Palivizumab).

RESULTADOS

Se revisaron 44 expedientes de pacientes egresados de la UCIN de nuestro Instituto, menores de 2 años. La gráfica 1 muestra la distribución de pacientes aceptados y excluidos del estudio.

GRÁFICA 1: PACIENTES INCLUIDOS Y EXCLUIDOS DEL ESTUDIO



De los 18 pacientes incluidos en el estudio, 11 (61.2%) eran cardiopatas, y 7 (38.8%) prematuros. De los 11 pacientes cardiopatas, 5 (45.5%) tenía cardiopatía congénita cianógena y 6 (54.5%) cardiopatía congénita acianógena; de ellos 1 paciente fue pretérmino tardío de 35sdg, y para fines del estudio se considerará en el análisis dentro del grupo de cardiopatas, el resto de los pacientes cardiopatas fue de término (≥ 37 sdg). De los 7 pacientes prematuros, 3 (42.8%) fueron < 28 sdg, 2 (28.5%) fueron de 28-32sdg, y 2 (28.5%) de 32.1-35sdg.

La media de edad gestacional, la edad de ingreso al protocolo, el peso al nacimiento y los días de hospitalización al nacimiento se muestran en la tabla 1.

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES AL NACIMIENTO

VARIABLES	PRETÉRMINO N= 7	CARDIOPATAS N= 11
	Media (DE)	Media (DE)
Edad gestacional	30 (3.4)	38.7 (1.8)
Edad de ingreso al protocolo	9.9 (6.8)	9 (7.1)
Días de hospitalización al nacimiento	71 (29.4)	57.1 (39.1)
Días de terapia intensiva al nacimiento	53.1 (35.4)	35.9 (21.4)
Peso al nacimiento	1216.1 (354.9)	2896.8 (503.9)

De los pacientes pretérmino, 2 (28.5%) tenían peso bajo al nacimiento (menor 2500gr), 3 (42.8%) peso muy bajo al nacimiento (menor de 1500gr) y 2 (28.5%) peso extremadamente bajo al nacimiento (menor de 1000 gr). Al correlacionar peso con edad gestacional, el 42.8% (3/7) de los prematuros tuvo peso adecuado para edad gestacional al nacimiento. Únicamente el 14.3% (1/7) de los pacientes pretérmino y 27.3% (3/11) de los pacientes cardiopatas se encontraban eutróficos al ingreso al protocolo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el peso bajo al nacimiento ni el diagnóstico nutricional al ingreso al protocolo.

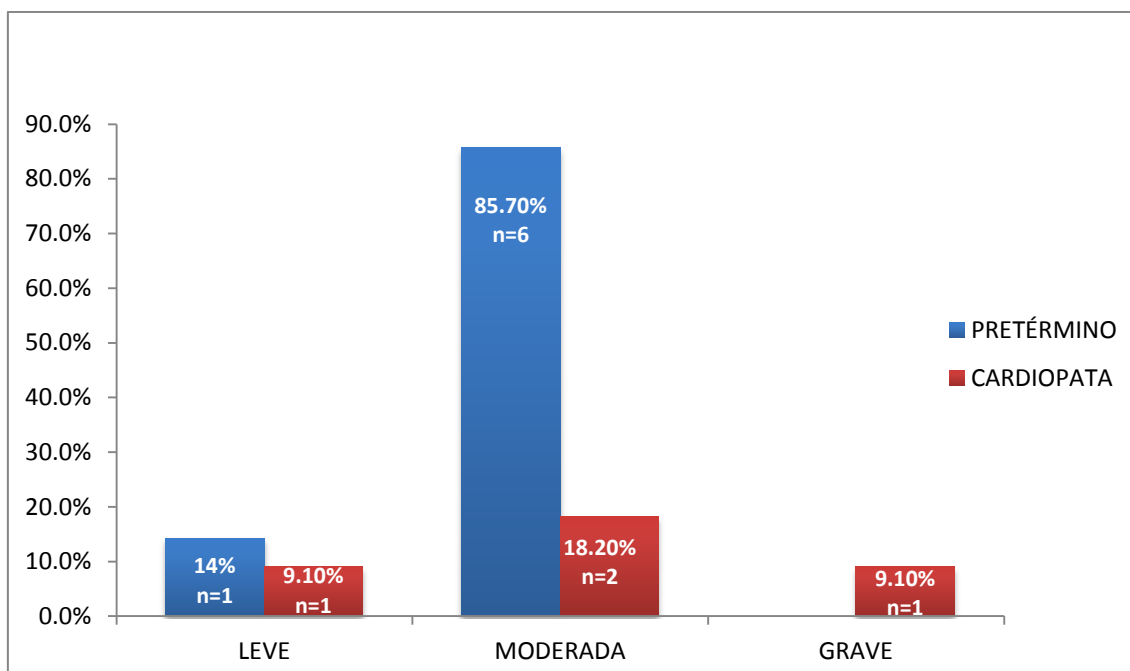
El 36.4% de los pacientes cardiopatas (4/11) tenía hipertensión arterial pulmonar moderada-grave y ningún paciente pretérmino tuvo hipertensión arterial pulmonar (Ver tabla 2).

TABLA 2: CARÁCTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES POR GRUPO

VARIABLES	PRETÉRMINOS N= 7	CARDIOPATAS N= 11	P
	N (%)	N (%)	
Peso bajo para edad gestacional	4 (57.1)	8 (72.7)	0.627
Pacientes desnutridos al ingreso al protocolo	6 (85.7)	8 (72.7)	1
Displasia Broncopulmonar	7 (100)	4 (36.4)	0.013
Hipertensión arterial pulmonar moderada-grave	0	4 (36.4)	0.195

El 100% (7/7) de los paciente pretérmino y 36.4% (4/11) de los pacientes cardiopatas tenían displasia broncopulmonar. Los grados de displasia broncopulmonar por grupo se muestran en la gráfica número 2. La comparación entre los grupos de pacientes y la displasia broncopulmonar fue estadísticamente significativa con un valor p 0.013.

GRÁFICA 2: GRADO DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR



No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, sobre los factores asociados a infección por virus sincicial respiratoria (Ver tabla 3).

TABLA 3: FACTORES ASOCIADOS A INFECCION POR VSR

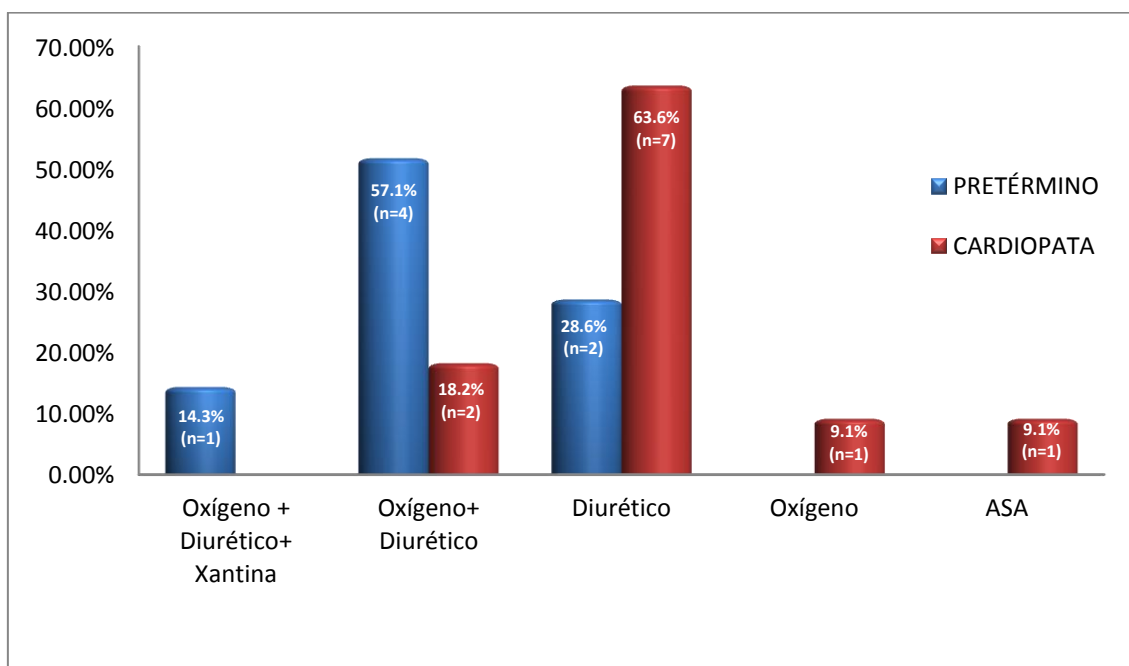
VARIABLES	PRETÉRMINOS	CARDIOPATAS	P
	N= 7	N= 11	
	N (%)	N (%)	
Antecedente heredofamiliar de alergia	1 (14.3)	0	0.38
Exposición a humo de tabaco	0	5 (45.5)	0.10
Hacinamiento	1 (14.3)	3 (27.3)	1
Hermanos menores de 5 años	2 (28.6)	4 (36.4)	1
Asiste a guardería	0	1 (9.1)	1
Orden nacimiento mayor 2	3 (42.9)	6 (54.5)	1
Sexo masculino	4 (57.1)	5 (45.5)	1
Problemas neurológicos	3 (42.9)	1 (9.1)	0.24

El 85.7% (6/7) de las madres de pacientes prematuros, y el 63.6% (6/11) de las madres de pacientes cardíopatas no tuvieron ninguna comorbilidad. De las madres de pacientes cardíopatas 1 (9.1%) tenía obesidad, 1 (9.1%) cursó con preeclampsia y 2 (18.2%) con hipertensión gestacional. De los pacientes prematuros, 1 madre (14.3%) presentó preeclampsia durante el embarazo, el resto no presentó complicaciones.

En cuanto a la comorbilidad de los pacientes pretérmino, 2 (14.3%) presentaron apneas manejados con xantinas al egreso de UCIN, 1 (14.3%) presentó enfermedad por reflujo gastroesofágico, 2 (28.6%) hemorragia cerebral, 1 (14.3%) crisis convulsivas. Del grupo de cardiópatas, 2 (18.2%) presentaron enfermedad por reflujo gastroesofágico, 1 crisis convulsivas (9.1%) y 2 síndrome de Down (18.2%).

En la gráfica 3 se muestra el tratamiento previo administrado a los pacientes.

GRÁFICA 3: TRATAMIENTO PREVIO



De los 11 pacientes cardiópatas 2 (18.2%) tuvieron cirugía paliativa previa al ingreso al protocolo, 2 (18.2%) cirugía correctiva, y a 2 (18.2%) se les realizó cateterismo diagnóstico y terapéutico previo al ingreso al protocolo.

De los 18 pacientes que participaron en el estudio, 94.4% (17) completaron tratamiento con 5 dosis de Palivizumab. Un paciente del grupo de los cardiópatas (9.1%), sólo recibió 2 dosis de Palivizumab; no completó tratamiento debido a defunción, tenía antecedente de neumonía por influenza H1N1, complicada con neumonía grave nosocomial y desequilibrio hidroelectrolítico.

Ningún paciente presentó alteraciones en los signos vitales durante las administraciones de Palivizumab. Durante las 87 aplicaciones del fármaco (5 dosis a 17 pacientes y 2 dosis a 1 paciente) sólo se presentaron efectos adversos en 3 ocasiones (3.4%), 2 de los 18 pacientes (11.1%) presentaron

exantema generalizado, 1 (50%) después de la primera aplicación, y en las primeras 12 horas de ésta y el otro (50%) con la segunda dosis de Palivizumab, 12 hr posteriores a su administración, en ambos casos la duración fue menos de 12 hr. El 5.5% (1 paciente) presentó emesis posterior a primera aplicación.

En la tabla 4 se muestran las características de los pacientes que presentaron IVRB, sólo se encontró asociación estadísticamente significativa entre el hacinamiento y la presencia de IVRB (p 0.044).

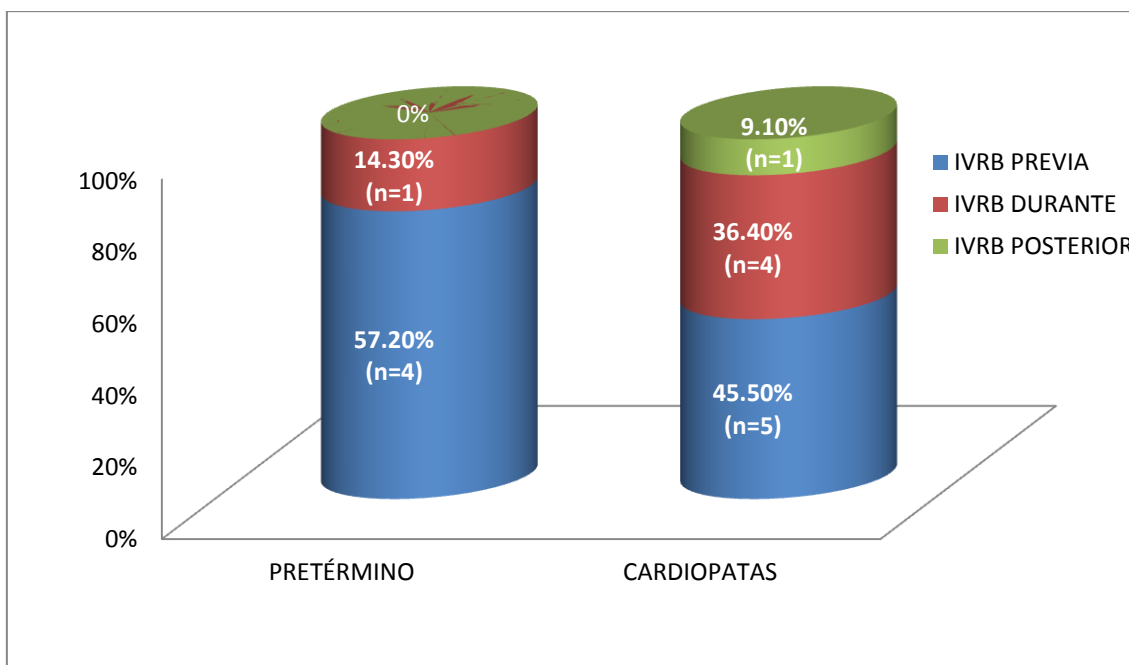
TABLA 4: CARACTERISTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES QUE PRESENTARON IVRB DURANTE Y POSTERIOR A LA APLICACIÓN DEL ESQUEMA DE PALIVIZUMAB

VARIABLES	PACIENTES CON IVRB	PACIENTES SIN IVRB	P
	(N= 5)	(N= 13)	
	N (%)	N (%)	
Antecedente heredofamiliar de alergia	0	1 (9.1)	1
Exposición a humo de tabaco	1 (20)	4 (36.3)	1
Hacinamiento	3 (60)	1 (9.1)	0.04
Hermanos menores de 5 años	2 (40)	4 (36.3)	1
Asiste a guardería	0	1 (9.1)	1
Orden nacimiento mayor 2	4 (80)	5 (45.5)	0.29
Sexo masculino	1 (20)	8 (72.7)	0.29
Problemas neurológicos	1 (20)	3 (27.3)	1
Displasia Broncopulmonar	4 (80)	7 (63.6)	0.59
Peso bajo para edad gestacional	4 (80)	8 (63.6)	0.61
Cardiopatía	4 (80)	7 (63.6)	0.59
Prematurez	1 (20)	6 (54.5)	0.59
Desnutrición al ingreso al protocolo	4 (80)	10 (90.9)	1

De los 18 pacientes incluidos, 9 (50%) tuvieron infección de vías respiratorias bajas antes de entrar al protocolo (ver gráfica 4), de ellos 44.4% (4/9) eran pretérmino y 55.6% (5/9) cardiopatas; el 88.9% (8/9) tuvieron 1 sola IVRB previa, y 11.1% (1/9) cursó con 2 IVRB previas a administración de Palivizumab.

De los 9 pacientes con infección previa, 3 de ellos (33.3%) presentaron también infección durante la administración de Palivizumab, y 1 de estos pacientes (11.1%) presentó además infección después de completar el tratamiento. De los 3 pacientes con infecciones previas y durante a tratamiento 1 (33.3%) fue pretérmino menor a 28sdg, 1 (33.3%) de término con cardiopatía congénita acianógena, y 1 (33.3%) con cardiopatía congénita cianógena.

GRÁFICA 4: NÚMERO DE PACIENTES CON INFECCIONES DE VÍAS RESPIRATORIAS BAJAS PREVIAS, DURANTE Y POSTERIOR A ADMINISTRACIÓN DE PALIVIZUMAB



De las 9 infecciones previas presentadas antes de iniciar el protocolo, 2 (22.2%) fueron en el periodo de octubre-febrero, 6 (66.6%) de marzo-junio, y 1 (11.1%) julio-septiembre. Durante la administración de Palivizumab (octubre-febrero), se presentaron 6 infecciones en 5 pacientes, la paciente que presentó 2 IVRB tiene diagnóstico de cardiopatía congénita cianógena, y esta misma paciente fue la única que presentó infección posterior a la aplicación de Palivizumab (marzo-junio).

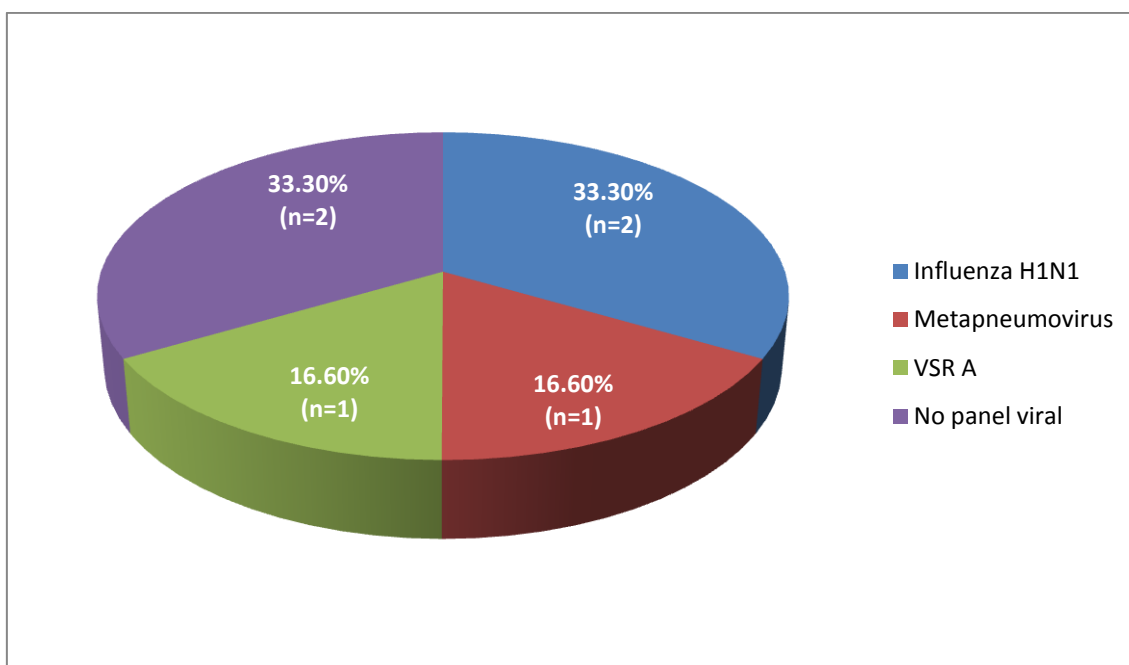
Todos los pacientes con IVRB durante la administración de Palivizumab y posterior a esta, fueron hospitalizados, 5 en nuestra institución, y 1 en un hospital de segundo nivel. Del total de las hospitalizaciones, el promedio de días de internamiento fue de 21, el de requerimiento de oxígeno de 18.6, y de antibiótico de 14.5 días. A todos los que estuvieron internados en este hospital se les tomó hemocultivo, sin aislamiento.

De las 6 IVRB presentadas durante el periodo de administración de Palivizumab, 2 pacientes (40%) requirieron manejo en terapia intensiva pediátrica (UTIP) durante un promedio de 12 días, con 12 días de promedio de ventilación mecánica. Los 2 pacientes que requirieron manejo en UTIP presentaron panel viral para influenza H1N1. Uno de estos pacientes (50%)

falleció por neumonía nosocomial grave y desequilibrio hidroelectrolítico. A ninguno se le administró Oseltamivir debido a que ya no eran candidatos a manejo antiviral por días de evolución cuando se tuvo el reporte de influenza H1N1.

En la gráfica 5 se muestran los virus aislados en pacientes con IVRB durante el periodo de administración de Palivizumab. No se cuenta con reporte de panel viral en 2 de las 6 infecciones, 1 por ingreso a otro hospital, y en el otro no se realizó el estudio por muestra inadecuada. De los 4 paneles virales tomados, 1 (25%) fue positivo para infección por VSR A. No se tomó panel viral al paciente que presentó neumonía posterior a completar tratamiento con Palivizumab.

GRAFICA 5: PANEL VIRAL DE PACIENTES CON IVRB DURANTE ADMINISTRACIÓN DE PALIVIZUMAB



DISCUSIÓN:

En nuestro estudio se observa una mayor disminución de las IVRB en pacientes prematuros en comparación con los cardiopatas posterior a administración de Palivizumab; los paciente pretérmino presentaron 57.1% de infecciones previas a tratamiento, y ninguna IVRB posterior a este. Así mismo, en pacientes cardiopatas, se observó una disminución en la frecuencia de infecciones de vías respiratoria bajas presentadas, de 45.5% previas a tratamiento contra 9.1% posterior a concluir Palivizumab.

El 80% de los cardiópatas con neumonía presentaron desnutrición al ingreso al protocolo y solo el 40% presentó peso bajo para la edad gestacional. Del grupo de cardiópatas, los pacientes con cardiopatía cianógenas presentaron más complicaciones, ya que el 60% de estos presentó infecciones previas, 40% durante administración de Palivizumab y 20% posterior al tratamiento, y es el único grupo que presentó mortalidad en nuestro estudio.

A pesar de que no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las IVRB por grupo, por los resultados anteriores se infiere que el grupo que más se benefició del manejo con Palivizumab fue el de los prematuros, ya que estos presentaban mayor porcentaje de infecciones previas al manejo y presentaron menor incidencia de infecciones durante tratamiento y ninguna posterior a éste. El grado de prematurez se asoció de manera inversamente proporcional al número de infecciones presentadas, ya que el 50% de las infecciones previas a tratamiento fueron en pacientes menores a 28sdg, y la única paciente con neumonía durante la administración de Palivizumab fue de este grupo. 75% de los pacientes prematuros con neumonía presentaron peso bajo para edad gestacional, y el 100% presentaban desnutrición al ingreso al protocolo.

A pesar de que ninguno de los pacientes prematuros de nuestro estudio presentó infección de vías respiratorias bajas por VSR documentada, los factores de riesgo más frecuentes para IVRB que encontramos coinciden con los reportados por Carbonelli-Strani en el 2008, quien indica que el bajo peso al nacer, la desnutrición y el hacinamiento, son los más comunes. Este último fue el único factor de riesgo estadísticamente significativo para infección de vías respiratorias inferiores en nuestro estudio (p 0.044). La única paciente que presentó infección posterior a completar tratamiento, presentaba hacinamiento, como factor de riesgo asociado.

Aunque no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de DBP y la frecuencia de neumonías, la mayoría de los pacientes que presentaron IVRB tenían DBP. De los 9 pacientes que presentaron IVRB previas al tratamiento con Palivizumab, 7 (77.8%) tenían displasia broncopulmonar (el 100% de los prematuros y 60% de los cardiópatas con neumonía previa). De los 5 pacientes con IVRB durante el tratamiento, 4 (80%) tenían DBP (100% de los prematuros y 75% de los cardiópatas).

El 66.6% de las infecciones (4/6) se presentaron durante la administración de las primeras 3 dosis de Palivizumab, y solo 33.4% durante la 4 y 5 aplicación, lo que es esperado ya que, como se refiere en el estudio IMpact, las concentraciones séricas de Palivizumab aumentan progresivamente con dosis repetidas del medicamento, duplicando sus niveles séricos posterior a la 5 dosis, lo que confiere mayor protección.

Llama la atención la alta incidencia de infecciones presentadas en el periodo de marzo-junio previo a administración de Palivizumab, ya que la más alta incidencia de IVRB se reportan en invierno (46%) y otoño (36%) en el estudio realizado en nuestro hospital. Estas infecciones disminuyeron notoriamente, con el tratamiento, de 6 IVRB de marzo-junio previas a éste, comparadas con 1 sola infección en el mismo periodo del siguiente año, posterior a completar administración de 5 dosis de Palivizumab.

En el periodo de octubre-febrero 2012, se presentaron 2 IVRB (22.2%, ya que para esta época solo habían nacido el 50% de los pacientes que se incluyeron en el estudio), y en este mismo periodo del 2013 se presentaron 6 infecciones (33.3%, de los 18 pacientes).

En el 3.4% (3/87) de las aplicaciones de Palivizumab, se presentaron efectos adversos leves, que no condicionaron suspensión de tratamiento, y se autolimitaron. No se presentó ningún caso de efecto adverso grave, ni alteraciones en signos vitales. El 66.7% (2) de los efectos adversos, se presentaron en grupo de prematuros y 33.3% (1) en el de cardiópatas. Los efectos adversos presentados fueron: exantema generalizado en el 2.3% de las aplicaciones, y emesis en 1.1% de éstas, lo que difiere de lo reportado en el estudio IMpact, en el que el 11% de los pacientes presentaron efectos adversos, y en el 0.3% de los casos se suspendió tratamiento; el efecto adverso más común fue fiebre en 2.5%, y el exantema y vómito se presentaron en 0.9% y 0.3% de los casos, respectivamente.

En nuestro estudio, de los 5 paneles virales tomados a los pacientes con infección de vías respiratorias inferiores durante la aplicación del tratamiento, el 80% (4/5) fueron positivos, comparado con 14% positivos reportados en un estudio realizado por Wong_Chow sobre frecuencia de virus respiratorios en nuestro hospital en 2004-2006, y 11% reportado por el InDRE en el 2000; esto se puede deber a que nosotros solo incluimos pacientes con infección de vías respiratoria bajas, y en el estudio de Wong_Chow et al, se tomaron paneles virales a todos los pacientes con síntomas de infección de vías respiratorias (de ellos 70% con infecciones de vías respiratorias bajas). El agente causal más frecuentemente aislado fue influenza H1N1 en un 50% (2/4), lo que difiere de lo que encontramos nosotros en este mismo estudio, en el que el agente causal más frecuente de IVRB fue VSR en un 80%, e influenza solo se aisló en el 2% de los casos, lo que podría significar que las infecciones por VSR en nuestros pacientes fueron menores debido a la profilaxis administrada con Palivizumab. Sin embargo, nuestra muestra poblacional es muy pequeña y en 2 de los casos, no contamos con panel viral, por lo que no podemos descartar que se hayan presentado infecciones por VSR.

La mortalidad asociada a infección de vías respiratoria inferiores con aislamiento viral reportada en dicho estudio fue de 8%, por adenovirus. En nuestro estudio, no se aisló adenovirus en ningún paciente, las 2 neumonías graves presentadas fueron secundarias a influenza H1N1, de ellas, 1 paciente falleció.

CONCLUSIONES:

El hacinamiento fue el único factor de riesgo estadísticamente significativo, para infección de vías respiratorias inferiores.

El grupo de prematuros, y en particular de prematuro extremo fue el que se observó mayor disminución del número de IVRB posterior a la administración de Palivizumab.

De los pacientes cardiopatas, los que presentaron cardiopatía cianógena son los que tuvieron mayor número de infecciones de vías respiratorias bajas.

No hubo ninguna muerte asociada a VSR en la población estudiada. De los pacientes con neumonía y panel viral, en el 25% se aisló el VSR.

Las neumonías graves se asociaron a infección por influenza H1N1.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

La muestra de pacientes fue pequeña, debido a que la UCIN de nuestro instituto tiene 12 camas, lo que limita el número de pacientes candidatos a aplicación de Palivizumab, por lo que los resultados de nuestro estudio deberán confirmarse con una muestra mayor de población.

Las diferencias encontradas entre ambos grupos del estudio podrían deberse al pequeño tamaño de muestra ya mencionado, y a la mayor proporción de pacientes cardiopatas en relación a los prematuros.

En este estudio, se reporta únicamente la incidencia de IVRB en pacientes que recibieron profilaxis con Palivizumab, y las características de los pacientes de cada grupo. Estamos en espera de resultados del grupo control para poder establecer la eficacia de la profilaxis con Palivizumab en la prevención de IVRB y el costo-beneficio del tratamiento, ya que el medicamento es costoso y su aprobación por el comité de farmacia de nuestra institución es reciente.

CRONOGRAMA

	SEPTIEMBRE 2013	OCTUBRE 2013	NOVIEMBRE 2013	DICIEMBRE 2013	ENERO 2014	FEBRERO 2014	MARZO 2014	ABRIL 2014	MAYO 2014	JUNIO 2014
PROTOCOLO										
APLICACION DE PALIVIZUMAB										
ANALISIS DE DATOS Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES										
ENTREGA DE TESIS										

REFERENCIAS:

- 1) Fitzgerald D. Preventing RSV bronchiolitis in vulnerable infants: The role of Palivizumab . *Paediatric Respiratory Reviews* 2009; 10: 143–147
- 2) San Juan H, Gutiérrez MA, Mohapatra S. Biología molecular del virus sincitial respiratorio y desarrollo de estrategias profilácticas. *Salud Uninorte. Colombia* 2006; 22 (2): 135-153
- 3) Perrin K, Bégué R. Use of Palivizumab in Primary Practice. *Pediatrics* 2012; 129 (1): 55-60
- 4) Salinas G, Martínez S, Reyes A, Garduño J, Muñoz O, Granados V, et al. Cost-effectiveness analysis of the use of Palivizumab in the prophylaxis of preterm patients in Mexico. *Salud Pública México* 2012;54:47-59
- 5) Mejias A, Chaves S, Sánchez P. Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis. *NeoReviews* 2005; 6(1): 26-30
- 6) Wong RM, Farfán R, Sánchez JL, Nava L, Casasola J, Santos JI. Frecuencia de virus respiratorios y características clínicas de niños que acuden a un hospital en México. *Salud Pública México* 2006; 52 (6): 528-531
- 7) Meissner C, Long S, 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* 2003; 112 (6): 1447-1552
- 8) The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in highrisk infants. *Pediatrics*. 1998;102(3):531–537
- 9) Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143:532–540
- 10) American Academy of Pediatrics. Policy statement—modified recommendations for use of Palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2009; 124 (6):1694-1701
- 11) Blanken M. Treatment to prevent RSV reduces wheezing risk in preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368: 1791-1799
- 12) Resch B, Paes B. Are late preterm infants as susceptible to RSV infection as full term infants?. *Early Human Development* 2011; 87: 47–49
- 13) Krilov L, Weiner L, Yogev R, Fergie J, Katz B, Henrickson K, Welliver R. The 2009 COID Recommendations for RSV Prophylaxis: Issues of Efficacy, Cost, and Evidence-Based Medicine. *Pediatrics* 2009; 124:1682-1684
- 14) Savić N, Janković B, Minić P, Vasiljević Z, Sovtić A, Pejić K, Sarajlija A, Gazikalović S. Clinical characteristics of respiratory syncytial virus infection in neonates and young infants. *VojnosanitPregl*. 2011 Mar;68(3):220-4.

Anexo 1

EFICACIA DE PALIVIZUMAB EN LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES RESPIRATORIAS GRAVES POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO EN PACIENTES PREMATUROS Y CARDIOPATAS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ANTECEDENTES:

Nombre _____ Registro _____
Dirección _____
Teléfono casa _____ celular _____ Fecha de nacimiento ____/____/____
Edad gestacional _____ Edad corregida _____
Edad postnatal _____ Días de hospitalización _____ Días de terapia intensiva _____
Peso al nacer ____g. Edad al ingreso al protocolo _____
Ingreso por diagnóstico médico _____ Quirúrgico _____
Especifique diagnóstico _____
AHF: Asma _____ Alergias: _____
Exposición a humo de tabaco _____ Hacinaamiento _____

Antecedentes perinatales:

Edad materna _____ G: _____ P: _____ C: _____ A: _____
Control prenatal: Trimestre _____ No. Consultas _____
Comorbilidad materna: Obesidad _____ Diabetes _____ Toxicomanias _____
Enf. Tiroides _____ cardiopatía _____
Dx prenatal _____ Cirugía fetal (cual) _____
Complicaciones: DM gestacional _____ Preeclampsia _____
AL NACIMIENTO: Peso _____ Talla _____ PC _____
P/E _____ P/T _____ T/E _____
Dx nutricional _____
AL EGRESO: Peso _____ Talla _____ PC _____ P/E _____ P/T _____
T/E _____ Dx nutricional _____

Tratamiento al egreso: oxígeno ____ (lpm _____) tiempo _____
xantinas _____ diuréticos _____
otros _____

Displasia broncopulmonar:

Grado _____ Tratamiento con diuréticos _____ oxígeno _____ xantinas _____
esteroides inhalados _____ inhibidores de 5 fosfodiesterasa _____
Tiempo de tratamiento _____

Cardiópatas:

Edad al diagnóstico _____ Cianógena _____ Acianógena _____

Dependiente de conducto Si _____

No _____ Diagnóstico _____ Tratamiento

quirúrgico _____

Correctivo _____ Paliativo _____

Tipo de intervención _____

Cateterismo _____

Nivel de cianosis _____ Hipertensión pulmonar grave _____

Crisis de hipoxia _____

Tratamiento: Digoxina _____ Diuréticos _____ Prostaglandinas _____

Aminas _____ IECA _____

Comorbilidad asociada:

Apneas _____ Tratamiento _____

ERGE _____ Tratamiento _____

Hemorragia cerebral NO: _____ SI: _____ No complicada _____ Complicada _____

Crisis convulsivas: _____ Tratamiento _____

Anexo 2

APLICACIÓN DE PALIVIZUMAB

Nombre _____ Registro _____

Dirección _____ Teléfono casa _____

Celular _____

Dosis	Fecha	Edad postnatal	Hospitalizado	Externo	Peso (kg)	Dosis	Reacciones adversas
1							
2							
3							
4							
5							

Nombre del médico _____ Teléfono(s) _____

Anexo 3

SEGUIMIENTO MENSUAL (APLICACIÓN # _____)

Fecha _____ Nombre _____ Registro _____
 Edad gestacional al nacimiento _____ Edad corregida _____ Edad posnatal _____ días.
 Peso _____

Talla _____ Peso _____ P/T _____ T/E _____ PC _____
 Diagnóstico nutricional _____

Prematuro _____ DBP _____ Cardiópata _____

Infecciones de vías respiratorias altas o bajas en el mes previo si _____ no _____
 Fecha _____ requirió hospitalización _____ 1 Nivel _____ 2 Nivel _____ 3 Nivel _____
 Terapia intensiva _____ días de hospitalización _____
 Tratamiento: antibiótico _____ soporte respiratorio _____ sintomático _____

Síntomas actuales de infección respiratoria
 Congestión nasal _____ Otorrrea _____ Fiebre _____ Tos _____ Taquipnea _____ Sibilancias _____
 Disminución ingesta de alimentación _____ Apnea en recién nacidos _____

Signos: Aleteo nasal _____ Retracciones _____ Estridor _____ Estertores _____ Taquipnea _____ Sibilancias _____ Fiebre _____ Hipoxemia _____
 Otros síntomas _____

Exploración física

Diagnósticos _____
 Tratamiento _____

1. SIGNOS VITALES POSTERIORES A ADMINISTRACION DE PALIVIZUMAB

	1	2	3	4	5
	0/ 30/ 60 / 120	0/30/ 60 / 120	0/30/ 60 / 120	0/30/ 60 / 120	0/30/ 60 / 120
FC					
FR					
TEMP					
TA					

Anexo 4

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Me han proporcionado la forma de Consentimiento Informado para la aplicación de anticuerpo monoclonal para prevenir infecciones por virus sincicial respiratorio. Este virus ocasiona infecciones respiratorias graves en recién nacidos pretérmino, en pacientes con displasia broncopulmonar y cardiopatías.

Me comprometo a acudir a la aplicación de todas las dosis del tratamiento (1 aplicación mensual por 3 dosis en niños prematuros y 5 dosis en niños con cardiopatía o displasia broncopulmonar) y a reportar a mi médico tratante cualquier infección respiratoria que presente el paciente, así como efectos adversos sin estos se presentaran. Se me ha explicado que el medicamento se aplica en una inyección en el brazo, los posibles efectos adversos son: enrojecimiento de la piel en el sitio de aplicación, erupción de la piel, fiebre, llanto persistente, vómito, diarrea, estornudo, tos, dificultad respiratoria, escurrimiento nasal, reacción alérgica. He hablado directamente con _____ quien ha respondido a mi satisfacción todas mis preguntas respecto a la aplicación de este tratamiento.

Doy mi consentimiento de participación de mi hijo(a) en esta investigación y sé bien que podemos retirarnos del estudio en cualquier momento si yo lo deseo. Sé que esto no tendría repercusiones en la atención como paciente del _____.

Nombre, firma y parentesco del tutor del paciente:

Fecha: _____ Dirección: _____

Nombre y firma del testigo

1: _____

Fecha: _____ Relación: _____

Dirección: _____

Nombre y firma del testigo

1: _____

Fecha: _____ Relación: _____

Dirección: _____

Nombre y firma del médico tratante:

Lugar y Fecha: _____

Anexo 5

REACCIONES ADVERSAS

DIAS	Fiebre	Llanto persistente	Enrojecimiento de la piel	Vómito	Tos	Escorrimento nasal o Estornudos	Dolor
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8-30 DÍAS							

REACCIÓN EN EL SITIO DE INYECCIÓN:

1.- DOLOR:

Leve: ninguno

Moderada: dolor a la palpación

Grave: Dolor a la movilización del brazo

2. ENROJECIMIENTO:

Leve: menor de 0.25 a 0.5 cm

Moderada: 0.51cm a 1 cm

Grave: más de 1 cm

3. Induración/Hinchazón

Leve: menor a 0.25-0.5 cm

Moderada: 0.51cm- 1 cm

Grave: más de 1 cm

4. MORETÓN:

Leve: menor a 0.25-0.5 cm

Moderada: 0.51cm- 1 cm

Grave: más de 1 cm

OTROS EFECTOS:

1. Fiebre:

Leve: 37.7-38 grados centígrados

Moderada: 38-39 grados centígrados

Grave: más de 39 grados centígrados

2. Llanto persistente: Si/ No

3. Vómito:

Leve: 1 vómito

Moderado: 2-3 vómitos

Grave: más de 3 vómitos

4. Diarrea:

Leve: 3-4

Moderado: 4-7

Grave: más de 7

Especificar número de evacuaciones al día normalmente _____

