



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

EFICACIA DE PALIVIZUMAB EN LA  
 PREVENCIÓN DE INFECCIONES  
 RESPIRATORIAS GRAVES POR VIRUS  
 SINCIAL RESPIRATORIO EN POBLACIÓN  
 DE ALTO RIESGO EN EL HOSPITAL  
 INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
 ESPECIALISTA EN:

NEONATOLOGÍA

P R E S E N T A:

Dra. Diana Carolina Soltero Becerril.

TUTOR DE TESIS  
 DRA. MONICA VILLAGUILLEN



MÉXICO, D. F

Febrero 2016



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.



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

**TUTOR DE TESIS**  
**DRA. MONICA VILLAGUILLEN**  
**SUBDIRECTORA DE ASISTENCIA MÉDICA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO**  
**FEDERICO GÓMEZ**

# INDICE

## Página

1. RESUMEN.....	4
2. MARCO TEÓRICO .....	6
3. ANTECEDENTES .....	7
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	10
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	11
6. JUSTIFICACIÓN .....	11
7. OBJETIVOS GENERALES.....	11
Objetivos específicos.....	12
8. HIPOTESIS DE EFICACIA.....	12
9. MATERIAL Y MÉTODO .....	12
Diseño de estudio .....	12
Criterios de selección .....	13
Descripción de variables .....	13
Análisis estadístico .....	14
10. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	15
11. RESULTADOS .....	16
12. DISCUSIÓN .....	20
13. CONCLUSIONES .....	20
14. LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	21
15. CRONOGRAMA .....	22
16. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	23
<b>16. ANEXOS.....</b>	<b>25</b>

# **Eficacia de Palivizumab en la prevención de infecciones respiratorias graves por virus sincicial respiratorio en población del alto riesgo en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”**

## **Resumen**

**ANTECEDENTES.** El virus sincicial respiratorio (VSR) es la principal causa viral de bronquiolitis y neumonía en lactantes en todo el mundo. Los prematuros y niños con displasia broncopulmonar (DBP) o cardiopatía congénita tienen un riesgo mayor de presentar infección grave por VSR que requiera de hospitalización

Palivizumab es un anticuerpo neutralizante monoclonal tipo IgG1 humanizado aprobado para la prevención de la infección grave por VSR en población de alto riesgo. No existen estudios realizados en nuestro país sobre la eficacia y costo efectividad en la prevención de infección por VSR en los pacientes mexicanos, por lo que se plantea realizar este estudio para responder estas dos preguntas.

**OBJETIVOS.** 1. Evaluar la eficacia de palivizumab en la prevención de infecciones de vías respiratorias inferiores graves en población de alto riesgo (prematuros, cardiopatas y pacientes con displasia broncopulmonar).

**HIPÓTESIS.** El uso de palivizumab en la cohorte prospectiva disminuirá la tasa de hospitalización secundaria a infecciones respiratorias bajas graves en un 30% comparada con la cohorte retrospectiva.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Estudio prospectivo, observacional, con un grupo de comparación histórico. Lugar: Hospital Infantil de México Federico Gómez

Periodo de estudio: Octubre 2013-Junio 2015

Pacientes: En la COHORTE PROSPECTIVA se incluirán a todos los pacientes menores de dos años al inicio de la temporada de VSR (octubre 2013, octubre 2014) que sean candidatos a recibir profilaxis con palivizumab: prematuros menores de 35 semanas de gestación, pacientes con DBP y pacientes con cardiopatía congénita hemodinámicamente sintomática.

En la COHORTE RETROSPECTIVA (histórica) se incluirán pacientes prematuros, con displasia broncopulmonar y cardiopatas atendidos en el hospital a partir del año 2010, con las características ya descritas para la cohorte prospectiva y a los cuales NO se le administró palivizumab. Los datos se extraerán de los expedientes clínicos, a razón de un control por caso.

Criterios de exclusión: malformaciones congénitas letales a corto plazo, discrasias sanguíneas, lugar de residencia fuera del DF y zona conurbada, no aceptación de la aplicación del medicamento por los padres.

Administración de profilaxis: Palivizumab 15 mg/kg mensual, vía intramuscular al inicio de la temporada de VSR (octubre 2013, octubre 2014) por 5 dosis. Al inicio del estudio el familiar recibirá una cartilla con las fechas de aplicación de palivizumab y/o consultas de seguimiento, y una tarjeta de eventos adversos en donde el familiar recabará la información de los mismos en el plazo de un mes a partir de la aplicación.

Seguimiento. A partir del egreso o de la identificación del paciente se programarán citas mensuales que coincidirán con las de aplicación de palivizumab durante 5 meses. Para las infecciones respiratorias, el seguimiento se efectuará durante dos años a partir de la primera administración

Diagnóstico de infección por VSR en los casos. Las muestras tomadas a los pacientes de la cohorte prospectiva serán analizadas por PCR para 23 virus.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** Análisis univariado, Análisis distribucional, Análisis bivariado, Análisis multivariado.

**CONSIDERACIONES ÉTICAS:** Riesgo mínimo, Se aplicará formato de consentimiento informado

## Introducción

El virus respiratorio sincitial (VRS) es la primera causa de infecciones del tracto respiratorio inferior en niños menores de 2 años de edad<sup>1</sup>. Casi todos los niños contraen la infección antes de esa edad y entre el 0,5 y 2 % serán hospitalizados<sup>2</sup>.

En los grupos considerados de alto riesgo –prematuros, niños con enfermedad pulmonar crónica (EPC) o cardiopatía congénita– las tasas de hospitalización son mayores, hasta el 20% en Estados Unidos y el 13% en España<sup>3</sup>.

La infección por VRS en niños de riesgo produce un alto consumo de recursos asistenciales<sup>5</sup>. Por ejemplo, la probabilidad de reingreso por afectación respiratoria durante los 2 años siguientes a un ingreso por VRS es hasta ocho veces mayor que en niños no hospitalizados por VRS<sup>4</sup>. Además, la neumonía o bronquiolitis asociada con el VRS en la infancia se considera un factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias recurrentes que pueden contribuir a disminuir la calidad de vida en épocas posteriores de la vida del niño<sup>4,5</sup>.

Existe un mayor riesgo de complicaciones y muerte por infección por VSR en recién nacidos prematuros, especialmente aquellos con displasia broncopulmonar (DBP) o enfermedad cardíaca congénita<sup>1</sup>. Los recién nacidos (RN) prematuros tardíos representan aproximadamente tres cuartas partes de todos los nacimientos prematuros, existe una creciente evidencia de que presentan una mayor morbilidad neonatal e incluso mortalidad superior en comparación con los niños a término.

## Marco Teórico

Los factores de riesgo que se han asociado al aumento de la susceptibilidad de los prematuros tardíos a infecciones de las vías respiratorias, incluida la infección por VSR, son debido a que la maduración de los pulmones 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 el surfactante se produce por los neumocitos tipo II, resultando en 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 una 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 significativa<sup>2</sup>.

Los niños que nacen durante el período crítico del desarrollo sacular parecen tener grandes diferencias en la maduración pulmonar en comparación con los bebés nacidos a término y a la afectación por exposición a ventilación mecánica en el desarrollo alveolar óptimo.

Además de la disminución de la capacidad de oxigenación y la ventilación, el pequeño diámetro de las vías respiratorias en los RN a las 33 - 35 semanas de gestación infectados con VSR se reducen aún más por desprendimiento del epitelio respiratorio necrótico, aumento de la producción de moco y la formación de tapones de moco lo que aumenta la dificultad respiratoria.

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.<sup>3</sup>

Este virus se transmite por contacto directo con secreciones contaminadas, puede permanecer en superficies de objetos por horas, y 30 minutos o más en las manos.<sup>4</sup>

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.<sup>5</sup>

## Antecedentes

La prevención de la infección se basa en medidas higiénicas y en la inmunoprofilaxis pasiva; la educación de los padres y otros cuidadores acerca de las medidas para disminuir la exposición al VSR y a otros factores que puedan contribuir a la gravedad de la enfermedad deben ser la base de cualquier programa de profilaxis para VSR.

Debido a que la transmisión del VSR es por contacto directo o cercano con secreciones contaminadas y se sabe que el virus permanece vivo por horas en las superficies y por 30 minutos o más en manos, por lo que debe hacerse hincapié en el lavado de manos.<sup>4</sup>

Los pacientes de alto riesgo y en general los niños no deben exponerse a individuos con infecciones respiratorias y dentro de lo posible no deben estar en lugares (como guarderías) donde dicha exposición es probable. La exposición al humo del tabaco debe ser eliminada ya que se ha asociado con infecciones más graves por VSR. Estas medidas tienen el beneficio adicional de disminuir la transmisión de otros patógenos respiratorios. Además, todos los niños de alto riesgo mayores de 6 meses y sus contactos deben recibir la vacuna de influenza.<sup>6</sup>

En cuanto a la inmunoprofilaxis pasiva, existen dos productos: la inmunoglobulina intravenosa frente al VRS (VSR-IGIV) y palivizumab.

VSR-IGIV es una preparación intravenosa hiperinmune de anticuerpos monoclonales de múltiples donadores, aprobada para su uso por la FDA en 1996.

Dos estudios aleatorizados demostraron que la infusión mensual de VSR-IGIV en prematuros menores de 35 semanas y 6 meses de edad o en pacientes con displasia broncopulmonar (DBP) menores de 24 meses, disminuyeron la frecuencia de hospitalización en 41-63%<sup>6,7</sup>

Otro estudio multicéntrico en niños menores de 48 meses con cardiopatía congénita no demostró un descenso significativo en la tasa de hospitalización y sí un aumento significativo de episodios de cianosis y muertes relacionadas con la cirugía en los pacientes con cardiopatía cianógena y corto circuito de derecha a izquierda. Otras desventajas son que requiere de acceso intravenoso, la potencial transmisión de patógenos y la interferencia con la respuesta de anticuerpos en respuesta a la administración de vacunas de virus vivos. A la fecha, ya no se produce en los Estados Unidos y ha sido reemplazada por palivizumab.<sup>4,12</sup>

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 la reacción antigénica a vacunas virales. Fue aprobado por la FDA en 1998 para prevenir infecciones graves del tracto respiratorio inferior, que requieren hospitalización, producidas por el VRS en niños con alto riesgo de enfermedad por VRS: niños nacidos con EG < 35 semanas y de menos de 6 meses de edad al inicio de la estación VRS; niños menores de 2 años que requieran tratamiento para la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses, y, más reciente en niños de menos de 2 años con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (CHS)<sup>4,6,8</sup>.

En 1998 el estudio IMPact evaluó la eficacia y seguridad del Palivizumab para prevenir hospitalizaciones por este virus, aplicado de manera intramuscular, dosis de 15mg/kg cada 30 días durante la temporada de VSR, Este estudio internacional 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.<sup>4, 12,13</sup>

Los datos obtenidos del registro nacional de resultados con palivizumab en Estados Unidos en 2,116 niños de alto riesgo que recibieron palivizumab después de su aprobación por la FDA, demostraron tasas de hospitalización similares a las del estudio IMpact<sup>14</sup>. La mayoría de las hospitalizaciones reportadas en este registro ocurrieron entre la primera y la segunda dosis, posiblemente reflejando bajas concentraciones valle de palivizumab, después de una dosis única.

Una revisión sistemática y metanálisis de 1990 a 2007 que incluyó más de 15000 pacientes y fue publicada en 2011 por Checchia y cols, analizaron el impacto de palivizumab en la morbilidad y mortalidad asociada con infecciones por VSR, en pacientes menores de 35 semanas de edad gestacional, con displasia broncopulmonar o cardiopatía congénita. Los resultados mostraron un descenso en la mortalidad y de la tasa de hospitalización por infección por VSR del 70% y 65 % respectivamente, en el grupo que recibió palivizumab comparado con el grupo control.<sup>15</sup>

El metaanálisis de Simoes<sup>17</sup>, basado en 5 estudios (2.829 niños con EG de 32-35 semanas), muestra que ingresan el 1,5 % de los niños inmunizados con palivizumab, y el 9,8 % de los niños no inmunizados, una reducción relativa del riesgo del 85%.

Palivizumab ha demostrado también beneficios en pacientes con cardiopatía congénita. De 1998 a 2002, un estudio multicéntrico, internacional, doble ciego, controlado por placebo, evaluó la seguridad y eficacia de palivizumab para prevenir hospitalización por VSR en 1287 niños de por lo menos 24 meses de vida y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa. Este estudio demostró la seguridad de palivizumab en este grupo de pacientes y una reducción de 45% en la tasa de hospitalización.<sup>16</sup>

En los niños con cardiopatía cianógena, la hospitalización se redujo solo en 29% considerándola no significativa y en las acianógenas la reducción fue del 58% (p 0.003). Además disminuyó en 56% el número de días de hospitalización asociados a VSR y en 73% el número de días con oxígeno hospitalarios asociados a VSR. La mortalidad fue similar en ambos grupos, 3.3% grupo palivizumab y 3.7% en grupo placebo. Ninguna de las muertes se atribuyó al uso del medicamento.

Debido a que las concentraciones séricas de palivizumab disminuyen en 58% después del bypass cardiopulmonar, es recomendable que se administre una dosis posoperatoria a los niños que requieran continuar con profilaxis después de la cirugía.

El efecto de la inmunoprofilaxis del VRS sobre la mortalidad no está tan definido.

La probabilidad de morir se basa en el estudio de Sampalis<sup>18</sup> (único con potencia estadística suficiente para detectar diferencias significativas en mortalidad). En este estudio, tras un promedio de 2,1 años de seguimiento de 2.415 niños que ingresaron con EG de 32-35 semanas, la mortalidad en la cohorte de VRS fue del 8,11 %, frente al 1,58 % en los niños del grupo control (mortalidad atribuible al VRS: 6,53 %). Como la tasa de mortalidad se refiere a niños ingresados, el modelo asume que toda la mortalidad ocurre en el hospital, y por tanto, la probabilidad de morir esté en función de la probabilidad de ingresar en el hospital. Según esta asunción, la tasa de mortalidad

aplicada en el modelo para el caso basal es de 0,53 % ( $6,53 \times 8,1 \%$ \*) en el grupo sin profilaxis, y de 0,12 % ( $6,53\% \times 1,8 \%$ \*) en el grupo con palivizumab.

El modelo también asume que la profilaxis con palivizumab sólo afecta a la probabilidad de ocurrencia y no a la gravedad de la infección por VRS, en un intento conservador de no sobreestimar la reducción de mortalidad con palivizumab. En el estudio de Sampalis, la tasa global de mortalidad tras 2 años de seguimiento en niños con EG de 32-35 semanas, fue del 8,11 % en la cohorte VRS frente a 1,58 % en la cohorte de control, es decir, una mortalidad atribuible a la infección por VRS del 6,53 % en 2 años.<sup>18</sup>

En el estudio IMPact se encontró una tasa de mortalidad del 1 % para placebo y del 0,4 % para palivizumab<sup>12</sup>, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas, dado que IMPact no fue diseñado para detectar diferencias en mortalidad. En otros estudios se han estimado tasas de mortalidad en niños de alto riesgo ingresados por VRS, con o sin profilaxis, del 1,2%<sup>16</sup>, del 1 % o del 3,5% (esta última tasa en niños con EPC).<sup>19</sup>

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 2014 y modifica las recomendaciones para el grupo de 32-35 SDG. Las recomendaciones de la AAP 2014 para profilaxis con Palivizumab son las siguientes:<sup>9</sup>

- Pacientes prematuros, menores de 2 años al inicio de la temporada de VRS que cumplan con alguna de 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.<sup>9</sup>

- 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 cardíaca congestiva
- Hipertensión arterial pulmonar moderada-grave
- Cardiopatía cianógena
- Cardiopatías congénitas corregidas quirúrgicamente con requerimiento de medicación para insuficiencia cardíaca 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.<sup>9</sup>

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.<sup>9</sup>

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.<sup>9</sup>

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.<sup>7</sup>

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.<sup>10</sup>

En una revisión del costo y eficacia de administración de Palivizumab basado en las guías de la APP 2014, 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.<sup>10</sup>

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, 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.<sup>7,12,13</sup>

### **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 VRS 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 neumonía son las más comunes en menores de 5 años de edad. La mayoría son de etiología viral (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.<sup>1,2</sup>

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. También se mostró reducción de 45% en hospitalización por VSR en pacientes menores de 24 meses con cardiopatías congénitas.

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 existen estudios realizados en nuestro país sobre la eficacia de palivizumab en la prevención de infección por VSR en los pacientes de alto riesgo, por lo que se plantea realizar este estudio en virtud de que el HIMFG ha incluido palivizumab en su catálogo de medicamentos y lo está utilizando ya en esta población de pacientes.

### **Pregunta de investigación**

¿La profilaxis con Palivizumab en pacientes de alto riesgo disminuye los episodios de infección respiratoria baja por VSR?

### **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 el agente causal más frecuentemente aislado en nuestros pacientes con infección de vías respiratorias altas fue VSR (80%).

Este virus es causa de infecciones respiratorias graves en prematuros, cardiópatas 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.

### **Objetivos Generales**

- Evaluar la eficacia de palivizumab en la prevención de infecciones de vías respiratorias inferiores graves por virus sincicial respiratorio, en población de alto riesgo (prematuros, cardiópatas y pacientes con displasia broncopulmonar) en el HIMFG.

## 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 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 cardiópatas e identificar los factores de riesgo asociados a neumonía en estos pacientes
- Determinar la frecuencia de los efectos adversos asociados a la administración de Palivizumab

## Hipótesis de eficacia

La profilaxis con palivizumab en la cohorte prospectiva disminuirá la tasa de hospitalización secundaria a infecciones respiratorias bajas en un 30% comparada con la cohorte retrospectiva.

## Material y Métodos

- **Tipo de estudio:** prospectivo, longitudinal, observacional, descriptivo
- **Lugar:** Hospital Infantil de México Federico Gómez
- **Periodo de estudio:** Octubre 2013- Junio 2015
- **Grupo de estudio:**

1. Pacientes prematuros, menores de 2 años al inicio de la temporada de VRS (octubre 2013) que cumplan con alguna de 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:**

En la COHORTE PROSPECTIVA se incluirán a todos los pacientes que reciban profilaxis con palivizumab, de acuerdo a las recomendaciones de la AAP.

1. Carta de consentimiento informado firmada por el padre o tutor y los testigos

En la COHORTE RETROSPECTIVA (histórica) se incluirán expedientes clínicos de pacientes prematuros, con displasia broncopulmonar y cardiopatías atendidos en el hospital a partir del año 2010, con las características ya descritas para la cohorte prospectiva y a los cuales **NO** se le administró palivizumab. Se incluirá un control por caso. Los criterios de pareamiento son los siguientes:

- Diagnóstico de prematuridad: mismo mes de nacimiento y misma edad gestacional que el caso (+/- un mes)
- Diagnóstico de displasia broncopulmonar o cardiopatía congénita, según corresponda para cada caso.

- **Criterios de exclusión:**

Malformaciones congénitas letales a corto plazo, discrasias 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
- Diagnóstico de Hipertensión arterial pulmonar: Presión de la arteria pulmonar >40mmHg. Clasificándose 40 – 50mmHg como leve, 50-60 moderada y grave >60mmHg.<sup>20,21</sup>
- 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 y octubre 2014).

Los datos fueron registrados en el formato que se presenta en el Anexo 1. 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. 12

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 22. 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 los expedientes de 100 pacientes egresados de la UCIN en un período de 2 años de los cuales se incluyeron 53 pacientes.

Para la cohorte prospectiva 28 pacientes cumplieron los criterios para recibir inmunoprofilaxis con Palivizumab de acuerdo a la AAP, sin embargo 1 de ellos se dio de baja por deserción y el 2° se excluyó ya que cambió de lugar de residencia fuera de Distrito Federal y/o zona conurbada posterior a la segunda aplicación del biológico.

De los 26 pacientes que recibieron inmunoprofilaxis, 15 eran mujeres (55%) y 11 eran hombres (40%), 13 (50%) eran prematuros y 13 eran cardiopatas (50%). De los 13 pacientes cardiopatas, 8 tenían cardiopatía congénita cianógena 61.5% y 5 cardiopatía congénita acianógena (38.4%).

De los 13 pacientes prematuros, 5 fueron < 28 SDG (35.7%), 6 (28.5%) de 28.1 – 32 SDG y 2 (35.7%) de 32 a 35 SDG.

Para la cohorte retrospectiva se incluyeron 26 pacientes con las mismas características (edad de gestación, peso al nacer y diagnóstico específico) de los pacientes controles.

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.

	N	Mínimo	Máximo	Media
Semanas de Gestación	52	26.00	41.00	33.7308
Edad de ingreso al protocolo	52	1.00	154.00	51.4231
Días de Terapia	52	.00	148.00	34.2500
Peso al nacer	52	740.00	4000.00	1976.5769

### Características de los pacientes por grupo.

Grupo: Casos

De los pacientes pretérmino, 3 (11%) tenían peso bajo al nacimiento (menos de 2500g), 6 (23%) peso muy bajo al nacimiento (menor de 1500gr) y 4 (15.3%) peso extremadamente bajo al nacimiento (menor de 1000 gr).

Al correlacionar peso con edad gestacional, el 61.5% (8/13) de los prematuros tuvo peso adecuado para edad gestacional al nacimiento. Únicamente el 7.6% (1/13) de los pacientes pretérmino y 23% (3/13) 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.

De los pacientes que recibieron inmunoprofilaxis el 37% (10/26) no tenían displasia broncopulmonar (DBP), el 25% (7/26) tenían DBP leve, 29% (8/26) tenían DBP moderada y 37% (1/26) tenía DBP grave. De estos 12 (75%) eran prematuros y 4 (25%) cardiopatas.

De es

De los 10 pacientes (38.4%) que contaban con el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar, 3 (11.5%) eran prematuros y 7 (26.9%) pertenecían al grupo de cardiopatas.

Tabla 2. Características de los pacientes por grupo

Variables	Vacunados N=26	No Vacunados N=26	p
Peso bajo para la edad gestacional	11(42.3%)	7 (26%)	0.627
Pacientes desnutridos al ingreso al protocolo	15 (57.6%)	5 (19.2%)	1
Displasia Broncopulmonar	16 (61.5%)	16 (61.5%)	1
Hipertensión arterial pulmonar moderada - grave	10 (38.4%)	6 (23 %)	0.195

Grupo: Controles

De los pacientes pretérmino, 5 (35.7%) tenían peso bajo al nacimiento (menos de 2500g), 5 (35.7%) peso muy bajo al nacimiento (menor de 1500gr) y 4 (28.5%) peso extremadamente bajo al nacimiento (menor de 1000 gr).

Al correlacionar peso con edad gestacional, el 64.2% (9/14) de los prematuros tuvo peso adecuado para edad gestacional al nacimiento. 21.4% (3/14) de los pacientes pretérmino y 25% (3/12) de los pacientes cardiopatas se encontraban eutróficos al ingreso al protocolo.

En este grupo se encontró que 16 pacientes contaban con el diagnostico de displasia broncopulmonar, al igual que los pacientes que recibieron inmunoprofilaxis. De estos 12 (75%) eran prematuros y 4 (25%) cardiopatas, lo que correlaciona la concordancia de los pacientes que recibieron inmunoprofilaxis con los pacientes controles.

Los grados de displasia broncopulmonar por grupo y patología se muestran en la gráfica número 1. La comparación entre los grupos de pacientes y la displasia broncopulmonar no fue estadísticamente significativa con un valor p 1.

Grafica 1. Grado de Displasia Broncopulmonar según patología y grupo.

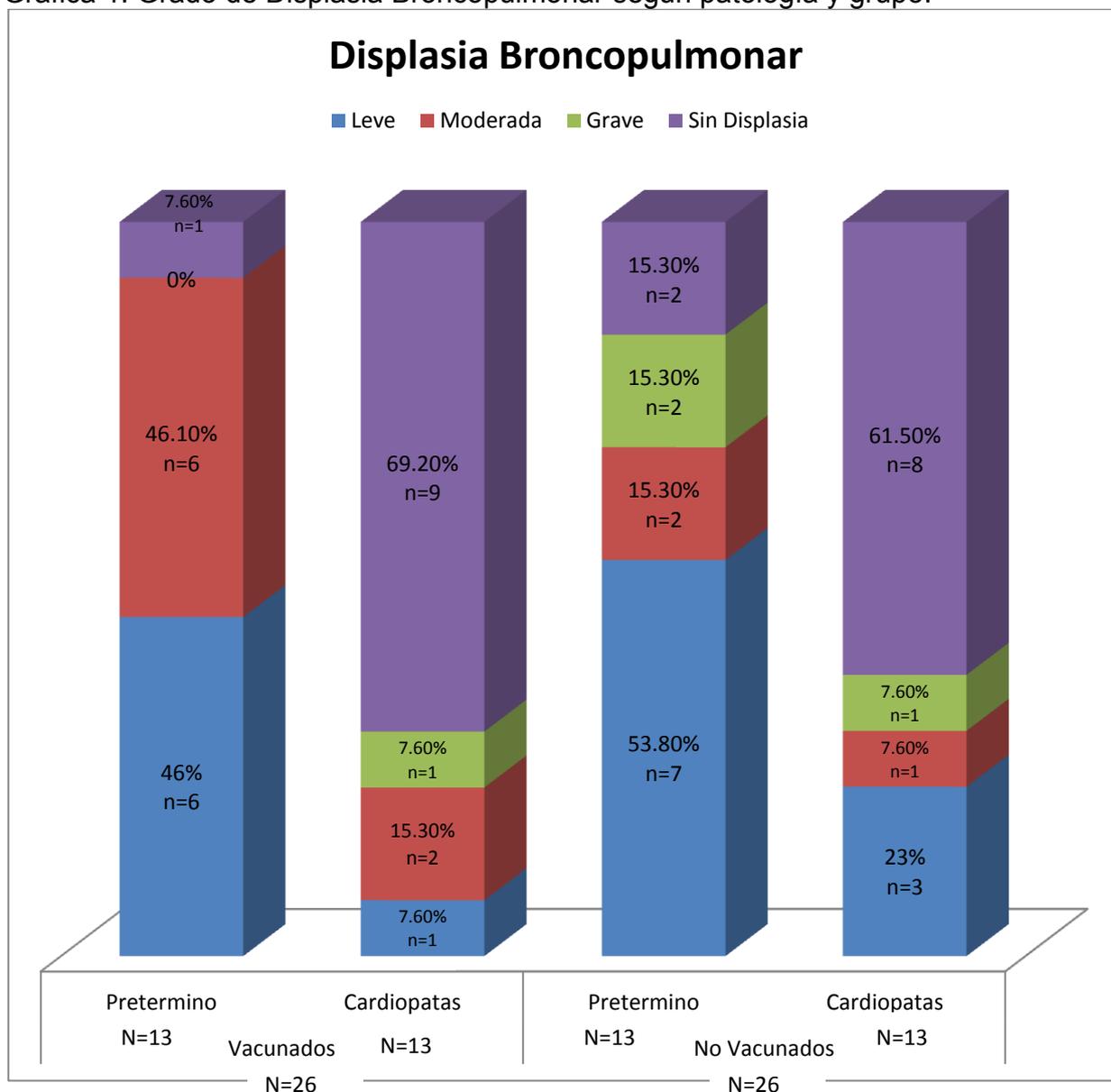


Tabla 3. Factores epidemiológicos según Grupo y Patología

Variables	Vacunados n = 26		No Vacunados n = 26		P
	Pretérmino n=13 N(%)	Cardiópatas n=13 N(%)	Pretérmino n=13 N(%)	Cardiópatas n=13 N(%)	
<b>Sexo Masculino</b>	7 (53.8)	4 (30.7)	6 (46)	6 (46)	0.0780
<b>Antecedentes Heredofamiliares</b>	0	1 (7.6)	1 (7.6)	0	0.368
<b>Hermanos menores de 5 años</b>	4 (38.4)	5 (38.4)	8 (61.5)	6 (46)	0.262
<b>Acuden a Guardería</b>	0	2 (15.3)	3 (23)	1 (7.6)	0.65
<b>Exposición al humo de tabaco</b>	2 (15.3)	7 (53.8)	8 (61.5)	7 (53.8)	0.095
<b>Hacinamiento</b>	5 (38.4)	5 (38.4)	6 (46)	4 (30.7)	0.080

En cuanto a las infecciones de vías respiratorias inferiores (IVRI) en ambos grupos (casos y controles) se encontró que de los 52 pacientes 33 de ellos (63.4%) presentaron 1 o más eventos de neumonía. De los pacientes con diagnóstico de IVRI al 100% se les realizó hemocultivos sin reportar aislamiento. A 13 (39.3%) de estos pacientes se les realizó panel viral, de los cuales se reportaron positivos para VSR el 46.1% (6/13), en el resto se aisló metaneumovirus 7.6% (1/13), coronavirus 7.6% (1/13), parainfluenza 23% (3/13), influenza H3N2 7.6% (1/13) y se reportó sin aislamiento 7.6% (1/13).

En el grupo de casos previo a la aplicación de Palivizumab, 53.8% (14/26) de los pacientes presentaron 1 o más eventos de Neumonía. De estos el 100% (26/26) lo presentaron durante el periodo de su primera hospitalización, 8 pacientes presentaron 1 (57.1%) episodio, 5 (35.7%) presentaron 2 eventos y 1 (7.14%) presentó 3 eventos de IVRI.

Posterior al inicio de la aplicación del inmunológico se encontró que hubo una reducción significativa de la frecuencia de infección de vías respiratorias inferiores en el grupo de casos no así en el grupo control. De las cuales se reportan en la tabla 3.

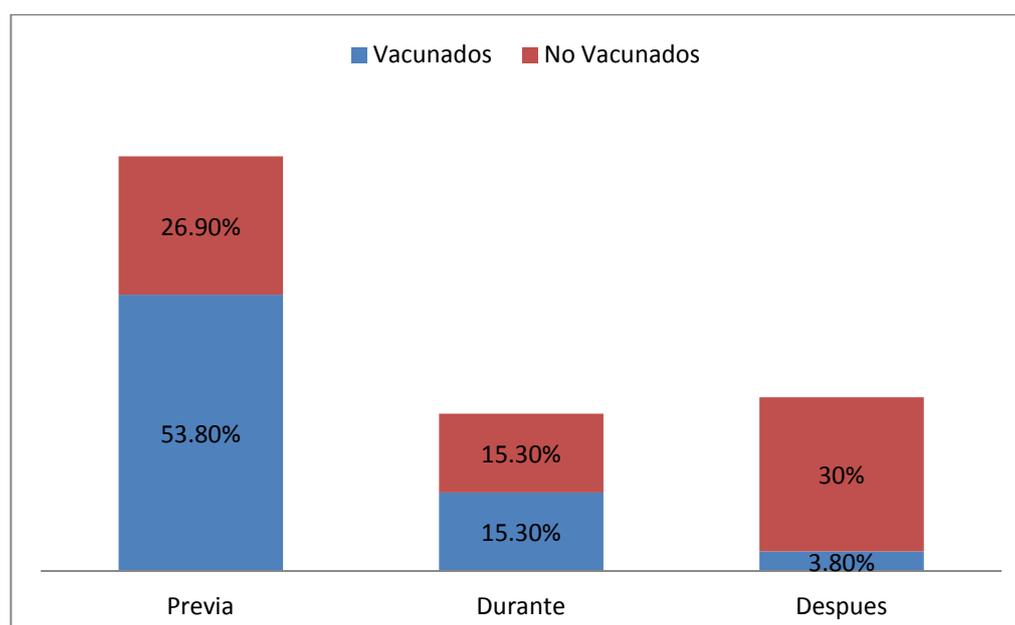
Tabla 3. Comparación de la frecuencia de IVRI en los 2 grupos

Variable	Vacunados N=26	No Vacunados N=26
1 Episodio	4 (15.4%)	13 (50%)
2 Episodios	0	5 (19.2%)
2 o más	1 (3.8%)	1 (3.8%)

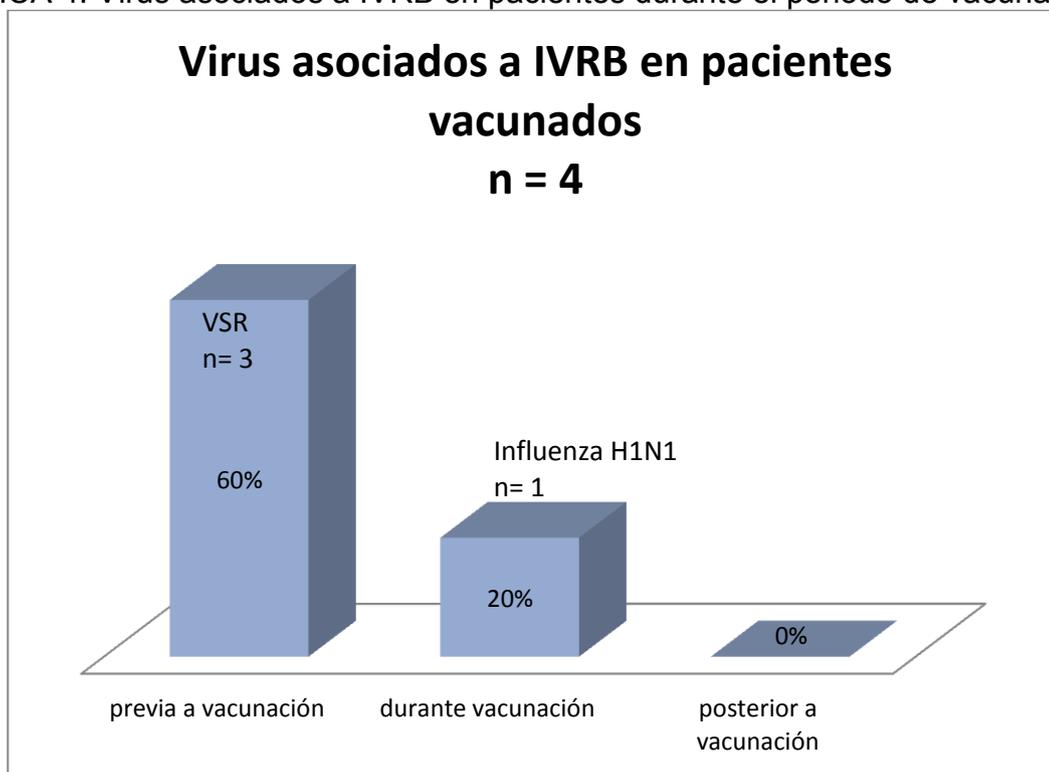
De los pacientes en el grupo de casos que presentaron infección de vías respiratorias inferiores durante y posterior al inicio de la inmunoprofilaxis, al 60% (3/5) de estos se les realizó panel viral, reportando positivo para VSR 60% (3/5), en 1 (20%) se aisló Influenza H1N1 y en 1 (20%) paciente no se pudo realizar panel viral ya que no se contaba con el recurso en la unidad en donde fueron hospitalizados.

En el grupo control se realizó panel viral a 13 pacientes (50%), en ninguno se aisló VSR, en 1(3.8%) se aisló parainfluenza, 1 panel viral se reportó con influenza H3N2 (3.8%), el resto se reportó sin aislamiento (84%). 4 de estos pacientes fueron hospitalizados en otra unidad hospitalaria sin recurso para realizar panel viral.

GRÁFICA 3: Número de pacientes con infección de vías respiratorias bajas previas, durante y posterior a administración de Palivizumab



GRAFICA 4. Virus asociados a IVRB en pacientes durante el periodo de vacunación



De las 5 IVRB presentadas durante el periodo de administración de Palivizumab en el grupo de pacientes con inmunoprofilaxis, 2 (40%) requirieron manejo en terapia intensiva pediátrica (UTIP) durante un promedio de 12 días, con 12 días de promedio de ventilación mecánica. 1 paciente que requirió manejo en UTIP presentó 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.

## **Discusión**

De acuerdo a los anterior se puede concluir que existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la frecuencia de episodios graves de infección de vías respiratorias inferiores en pacientes que han recibido inmunoprofilaxis, de estos se observa una mayor disminución de las IVRB grave en pacientes prematuros en comparación con los cardiópatas posterior a administración de Palivizumab; los paciente pretérmino presentaron 58% de infecciones previas a tratamiento, y ninguna IVRB posterior a este. Así mismo, en pacientes cardiópatas, 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 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.

El hacinamiento, 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.

En el 7.6% (2/26) 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 7.6% (2) de los efectos adversos, se presentaron en grupo de prematuros. Los afectos adversos presentados fueron: exantema generalizado en el 3.8% de las aplicaciones, y emesis en 3.8% 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.

## **Conclusiones**

Puede concluirse que palivizumab es una alternativa efectiva para la profilaxis de VRS en niños prematuros con EG de menos de 34 semanas y dos o más FR y/o pacientes cardiópatas, lo cual avala el uso de palivizumab en este grupo de niños tal y como la AAP lo recomienda.

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 60% se aisló el VSR. Las neumonías graves se asociaron a infección por influenza H1N1.

### **Limitaciones del estudio**

Aunque el diseño idóneo para este tipo de análisis sería un estudio de cohortes prospectivo con largo período de seguimiento y con evaluación económica, es poco probable que pueda ser realizado. Entre otras razones por motivos éticos, ya que existe la indicación de profilaxis y hay evidencia de beneficio en los pacientes. A falta de este tipo de diseño, el modelo analítico de decisión utilizado en este estudio puede permitir extrapolar los costes y consecuencias más allá de la duración de los ensayos clínicos existentes, y con una población real mexicana. La muestra de pacientes es pequeña en comparación con los estudios realizados, 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.



## Bibliografía

- 1) Fuller HL, Del Mar CB. Immunoglobulin treatment for respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD004883. DOI: 10.1002/14651858.CD004883.pub3.
- 2) Calvo, C., Pozo, F., García-García, M., Sanchez, M., Lopez-Valero, M., Pérez-Breña, P. and Casas, I. (2010), Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatrica*, 99: 883–887. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01714.x
- 3) 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
- 4) Mejias A, Chaves S, Sánchez P. Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis. *NeoReviews* 2005; 6(1): 26-30
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) McLellan JS, Chen M, Joyce MG, et al. Structure-based design of a fusion glycoprotein vaccine for respiratory syncytial virus. *Science*. 2013;342(6158):592–598
- 9) American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *PEDIATRICS*. July 2014; 134(2) 620- 638.
- 10) Groothuis JR, Simoes EA, Levin MJ, et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. The Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329:1524–1530
- 11) Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus

immune globulin prophylaxis. The PREVENT Study Group. *Pediatrics*. 1997;99:93–99

12) 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

13) Perrin K, Bégué R. Use of Palivizumab in Primary Practice. *Pediatrics* 2012; 129 (1): 55-60

14) Parnes C, Guillermin J, Habersang R, et al. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000–2001: results from The Palivizumab Outcomes Registry. *PediatrPulmonol*. 2003;35:484–489

15) Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandez AW, Mahadevia PJ, Xu Y, Fahrback K, Welliver RC. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: A systematic literature review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011; 12:580 –588)

16) 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)

17) Simoes EAF. Immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus: global experience. *Respir Res* 2002; 3 (suppl 1):S26-S33.

18) Sampalis JS. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. *J Pediatr*.2003;143 Suppl 5:150-6.

19) Navas L, Wang E, De Carvalho V, Robinson J. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *J Pediatr*. 1992;121:348-54.

20) Ostrea EM, Villanueva-Uy ET, Natarajan G, Uy HG. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Pathogenesis, etiology and management. *Paediatr Drugs* 2006; 8(3): 179-88.

21) Jayasree N, Satyan L. Update on PPHN: Mechanisms and treatment. *Seminars in Perinatology* 2013; 38: 78 – 91.

## Anexos

### 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 \_\_\_\_\_ Diagnostico \_\_\_\_\_ 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 \_\_\_\_\_ Sibilancia  
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 posterior a administración 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
<b>Fc</b>					
<b>Fr</b>					
<b>Temp</b>					
<b>TA</b>					

Anexo 4



## CARTA DE CONSETIMIENTO INFORMADO

# HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FORMA DE CONSENTIMIENTO ESCRITO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ TITULADO:

*EFICACIA Y COSTO-EFECTIVIDAD DE PALIVIZUMAB EN LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES RESPIRATORIAS GRAVES POR VIRUS SINICIAL RESPIRATORIO EN POBLACIÓN DE ALTO RIESGO EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ*

### PATROCINADOR

Hospital Infantil de México Federico Gómez

### SITIO DE INVESTIGACIÓN

Clínica de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Hospital Infantil de México Federico Gómez

### INVESTIGADORES RESPONSABLES

Mónica Villa Guillen

Sarbelio Espinosa Moreno

### DIRECCION

Dr. Márquez No.162, Col. Doctores, Delegación: Cuauhtémoc, Mexico D.F. C.P 06720 - Tel. 5228 9917 extensión 2331

Nombre de: Madre ( ) Padre ( ) Tutor ( ) \_\_\_\_\_

Los *bebés* que nacen antes de tiempo se les llama prematuros, o que nacen con problemas de corazón frecuentemente necesitan hospitalizarse en áreas de cuidado intensivo por tiempos prolongados, como es el caso de su bebé, en donde fue necesario usar aparatos llamados ventiladores para que puedan respirar para llevarle un gas

llamado oxígeno, lo que a menudo hace que los pulmones de estos bebés sean muy susceptibles para presentar infecciones en sus pulmones por diferentes microbios en especial por un virus llamado sincicial respiratorio que puede llegar a causar una infección grave que amerite que tenga que volver a hospitalizarse en varias ocasiones después de ser dado de alta.

Hasta el momento no hay vacunas para tratar de evitar la infección por este virus, se ha aceptado desde hace varios años el uso de un medicamento llamado palivizumab que ayudará a defenderse y protegerse contra este virus a bebés como el suyo que tienen riesgo de infectarse con este virus, es actualmente uno de los medicamentos más usados para prevenirla. Aunque en otros países ya se administra con frecuencia a estos bebés prematuros ó con enfermedades del corazón, en México no se ha utilizado rutinariamente en instituciones públicas, entre otras cosas por ser de un costo sumamente elevado. Es importante recalcar que el medicamento empleado (Palivizumab) ya no está bajo investigación, está autorizado para su aplicación en Estados Unidos de América, países de Europa y en México está aprobado su uso por la Secretaría de Salud y COFEPRIS.

Este estudio de investigación es una iniciativa del Hospital Infantil de México Federico Gómez, el cual lo patrocina. Ninguna empresa farmacéutica ni compañía privada tienen participación alguna en esta investigación.

Si Usted acepta que su hijo (a) participe en este estudio, tiene que autorizar su participación por escrito. La participación en este estudio es completamente voluntaria y no influirá en lo absoluto en la atención médica que recibe su hijo(a).

### **Procedimiento:**

Se le aplicarán 5 dosis del medicamento llamado (palivizumab), se le dará una cita mensual del mes de octubre a febrero, por considerarse que son los meses de mayor riesgo para contagiarse de este virus, la aplicación se realizará en la Clínica de Investigación en Enfermedades Infecciosas de este hospital, la preparación y aplicación del medicamento estará a cargo de las enfermeras y médicos con amplia experiencia a cargo del estudio.

Es muy importante que usted y su bebé continúen asistiendo a las citas de seguimiento que les hayan programados los servicios que lo (a) tratan por su enfermedad principal en este Instituto de Salud, por lo que es necesario enseñe su carnet al doctor de

la Clínica de Investigación en Enfermedades Infecciosas para que no tenga cita a la misma hora que la del servicio tratante de su bebe y de ser posible tampoco la misma fecha.

No se tomaran de forma rutinaria ningún estudio de laboratorio, pero en caso de presentar una infección respiratoria con fiebre y/o síntomas sistémicos se tomara una muestra de moco con un palito muy flexible con un algodón en la punta que se mete por la nariz y llega a la garganta donde se tomara la muestra de su bebe para enviarlo de inmediato al laboratorio de virus de este hospital y se pueda saber si esta contagiado por el virus sincicial respiratorio o de otros virus, se realizará de manera muy gentil y cuidadosa por médico con gran experiencia en la toma de este tipo de muestra.

## **RIESGOS**

Este medicamento llamado Palivizumab se considera en general seguro, sin embargo puede ocasionar efectos indeseables como son: enrojecimiento de la piel en el sitio de aplicación de la inyección, erupción de la piel, fiebre, llanto persistente, vómito, diarrea, estornudo, tos, dificultad respiratoria, escurrimiento nasal, reacción alérgica. Al niño se le vigilara por el personal médico asignado al estudio y si se detecta algún efecto adverso inmediato se atenderá de forma inmediata en este hospital. Los efectos adversos no inmediatos habitualmente se limitan por sí mismos en un lapso de 3 días.

En caso de requerir la toma de muestra de la nariz y garganta de su bebe, se puede presentar cosquilleo nasal, estornudos, dolor, nausea, excepcionalmente sangrado y vómito. Todos estos síntomas en caso de presentarse desaparecen rápidamente.

El Hospital Infantil de México Federico Gómez no proporcionara compensación por los eventos no relacionados con los procedimientos de este estudio.

## **BENEFICIOS**

Usted no obtendrá beneficios económicos por parte del Hospital Infantil de México Federico Gómez al participar en el presente estudio.

Al paciente durante este estudio de investigación se le proporcionará el tratamiento con el medicamento Palivizumab sin costo alguno

En caso que se necesite toma de muestra de secreción de moco de faringe (garganta) a través de nariz se le comentará de inmediato al tener el resultado y no tendrá ningún costo para usted.

## **OPCIÓN Y LIBERTAD DE RETIRARSE**

Su participación en este estudio es **totalmente voluntaria**. Esto implica que usted puede decidir no participar, sin que esto afecte su seguimiento clínico y/o tratamiento en absoluto. Si decide participar, puede retirarse de este estudio en cualquier momento. Cualquiera de estas decisiones será respetada y los beneficios (atención clínica y estudios de laboratorio e imagen, por ejemplo) que usted obtiene como paciente del Hospital Infantil de México Federico Gómez no cambiarán. Su tratamiento y sus relaciones con los médicos y organizadores que participan en esta investigación no se afectarán en ningún momento.

## **CONFIDENCIALIDAD**

Todos los documentos del presente estudio se manejarán con claves, sin incluir en ningún momento el nombre de su hijo(a) o datos personales. Los registros médicos donde puede ser identificado su hijo(a) y el consentimiento informado autorizado por usted con su firma, podrían ser requeridos y copiados para una inspección de los datos o resultados de los estudios que podría ser realizada por las siguientes instituciones nacionales:

- Comité de Ciencia y Bioética en Investigación del Hospital Infantil de México Federico Gómez
- Secretaría de Salud

Estas instituciones podrían conocer su identidad, pero **siempre respetarán su privacidad**. Usted ni su hijo(a) serán identificados(as) en ningún caso si los resultados de este estudio de investigación se presentan en reuniones científicas o en publicaciones. Su identidad no formará parte de los resultados de este estudio, al ser publicados en el medio científico y académico especializado.

## **DUDAS Y COMENTARIOS**

Si usted tiene alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto a este estudio de investigación, por favor comuníquese con la Dra. Mónica Villa Guillén, Subdirectora de Asistencia Médica ó con el Dr. Sarbelio Moreno Espinosa, Jefe del Departamento de Infectología en un horario de 8 a 15 horas

## CONSENTIMIENTO

Me han proporcionado la Forma de Consentimiento Informado para participar en el presente proyecto de investigación. Me han explicado los métodos y procedimientos que le realizarán a mi hijo(a) en este estudio. He hablado directamente con el Dr. (a). \_\_\_\_\_, quien ha respondido a mi satisfacción todas mis preguntas respecto a este estudio. Acepto que se le tome a mi hijo una muestra de moco a través de la nariz de su garganta, para la detección de virus respiratorios en caso necesario. 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 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Al firmar este consentimiento, no renuncio a ninguno de mis derechos y de mi hijo(a) legales como paciente en un estudio de investigación.

Nombre y firma del Padre ( ) Madre ( ) Tutor( ):

\_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Nombre completo del menor participante

\_\_\_\_\_

Nombre Completo del Testigo 1:

\_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Relación con el participante \_\_\_\_\_

Fecha:

\_\_\_\_\_

Día / Mes / Año

Nombre Completo del Testigo 2:

\_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Relación con el participante \_\_\_\_\_

Fecha:

\_\_\_\_\_

Día / Mes / Año

Nombre de la persona que obtiene el consentimiento

\_\_\_\_\_

Fecha:

\_\_\_\_\_

Día / Mes / Año

Anexo 5  
Reacciones adversas

<p><b>REACCIÓN EN EL SITIO DE INYECCIÓN:</b></p> <p><b>1-. DOLOR:</b></p> <p>Leve: ninguno</p> <p>Moderada: dolor a la palpación</p> <p>Grave: Dolor a la movilización del brazo</p> <p><b>2. ENROJECIMIENTO:</b></p> <p>Leve: menor de 0.25 a 0.5 cm</p> <p>Moderada: 0.51cm a 1 cm</p> <p>Grave: más de 1 cm</p> <p><b>3. Induración/Hinchazón</b></p> <p>Leve: menor a 0.25-0.5 cm</p> <p>Moderada: 0.51cm- 1 cm</p> <p>Grave: más de 1 cm</p> <p><b>4. Moretón:</b></p> <p>Leve: menor a 0.25-0.5 cm</p> <p>Moderada: 0.51cm- 1 cm</p> <p>Grave: más de 1 cm</p>	<p><b>OTROS EFECTOS:</b></p> <p><b>1.Fiebre:</b></p> <p>Leve: 37.7-38 grados centígrados</p> <p>Moderada: 38-39 grados centígrados</p> <p>Grave: más de 39 grados centígrados</p> <p><b>2. Lianto persistente: Si/ No</b></p> <p><b>3. Vómito:</b></p> <p>Leve: 1 vómito</p> <p>Moderado: 2-3 vómitos</p> <p>Grave: más de 3 vómitos</p> <p><b>4. Diarrea:</b></p> <p>Leve: 3-4</p> <p>Moderado: 4-7</p> <p>Grave: más de 7</p> <p><b>Especificar numero de evacuaciones al día normalmente _____</b></p>	<p>Señale si el paciente presenta alguno de los siguientes síntomas posterior a aplicación de la vacuna (especificar si es <b>L:</b> leve, <b>M:</b> moderada, <b>G:</b> grave)</p>										
		<b>DIAS</b>	<b>Fiebre</b>	<b>Lianto persistente</b>	<b>Vómito</b>	<b>Enrojecimiento de sitio</b>	<b>Dolor en sitio</b>	<b>Moretón en sitio</b>	<b>Induración en sitio</b>	<b>Tos</b>	<b>Diarrea</b>	
		1										
		2										
		3										
		4										
		5										
		6										
		7										
		<b>8-30 DÍAS</b>										
<p>Número de aplicación: _____</p>												

