



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado e  
Investigación

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS  
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL  
ESTADO

“IMPACTO DEL USO DE PALIVIZUMAB EN  
PREMATUROS DE UN HOSPITAL DE  
TERCER NIVEL”

Trabajo de investigación que presenta:

**DRA. GISELA HERNÁNDEZ GÓMEZ.**

Para obtener el diploma de la especialidad

**NEONATOLOGÍA**

ASESOR DE TESIS:

**DR. JUAN JOSE RODRIGUEZ ZEPEDA**

**DRA. ALMA OLIVIA AGUILAR LUCIO**

No. De registro de protocolo

**198.2016**

**MÉXICO, DF. MAYO 31 DE 2016**



||

## AUTORIZACIONES

---

**DR. DANIEL ANTONIO RODRIGUEZ ARAIZA  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

---

**DR. GUILBALDO PATIÑO CARRANZA  
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA**

---

**DRA. MARTHA EUNICE RODRIGUEZ ARELLANO  
JEFE DE INVESTIGACIÓN.**

---

**DRA. ALMA OLIVIA AGUILAR LUCIO  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEONATOLOGIA**

---

**DR. JUAN JOSE RODRÍGUEZ ZEPEDA  
ASESOR DE TESIS**

---

**DRA. ALMA OLIVIA AGUILAR LUCIO  
ASESOR METODOLOGICO**



## **DEDICATORIA**

A mis padres, pilares fundamentales en mi vida, fuentes inagotables de amor, cariño y paciencia. Gracias por impulsarme, por creer en mí y por ser cómplices de mis más grandes anhelos. Los amo con todo mi ser.

A mi hermano, por ser ejemplo desde mi infancia, por su amor, apoyo y cuidado. Eres un gran hombre y te admiro mucho.

A José Luis, por todo el amor, por los sueños y el cariño, pero sobre todo por ser mi razón para amar y caminar una vez más.

A todos mis bebés, mis grandes maestros.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi Dios por poner en mi vida y camino a personas que me aman y me aprecian.

A mis asesores de Tesis Dr. Juan José Rodríguez Zepeda y Alma Aguilar Lucio, por su generosidad al brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia y por hacer posible la elaboración de esta tesis.

A todos los médicos adscritos del servicio de neonatología, gracias por la disposición para enseñarme y por la paciencia que forjó en mí el amor a la neonatología. En especial a la Dra. Hernández, Dra. Vallarta, Dra. Zenón y Dr. Zúñiga: valoro mucho su amistad y sus consejos de vida.

A Jazmín Parra de la Merced y Antonio Bárcena López por hacer el día a día llevadero, por sus consejos, por su amistad y por todos los momentos que vivimos juntos.

A Karlita por su amistad y su apoyo en la elaboración de esta tesis; a Bianca por su apoyo y amistad.

## ÍNDICE:

I.	RESUMEN	7
II.	SUMMARY	9
III.	INTRODUCCION	11
IV.	ANTECEDENTES	13
V.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
VI.	OBJETIVO GENERAL	21
VII.	OBJETIVOS ESPECIFICOS	21
VIII.	CRITERIOS DE INCLUSION	22
IX.	CRITERIOS DE EXCLUSION	22
X.	CRITERIOS DE ELIMINACION	22
XI.	MATERIAL Y METODOS	23
XII.	RESULTADOS	24
XIII.	DISCUSION	34
XIV.	CONCLUSION	36
XV.	BIBLIOGRAFIA	37
XVI.	ANEXOS	40

## **Resumen**

### **Antecedentes:**

Palivizumab, es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado, producido por la técnica de DNA recombinante que se utiliza para la prevención de enfermedad grave del tracto respiratorio inferior causada por el virus Sincicial Respiratorio (VSR). La profilaxis incluye a lactantes prematuros con displasia broncopulmonar (DBP) que requirieron tratamiento médico durante los 6 meses previos. Es discutido en nuestro medio el uso en pacientes prematuros menores de 34 semanas de gestación y cardiópatas.

### **Objetivo:**

Determinar el ahorro económico que representa el uso de Palivizumab como profilaxis de infecciones graves de vías aéreas superiores por el Virus Sincicial Respiratorio.

### **Material y métodos:**

Estudio clínico, retrospectivo, observacional y de evaluación económica, en donde participaron todos los pacientes prematuros, quienes cumplan criterios para la aplicación de Palivizumab, de los últimos 3 años, y hayan completado esquema de 5 dosis. El estudio evaluó la disminución de costos por reingreso por infecciones severas de vías respiratorias por Virus Sincicial Respiratorio y por la reducción de complicaciones asociadas.

Se emplearon datos epidemiológicos y de costos locales, la eficacia se obtuvo con una revisión sistemática, evaluando y buscando en SIMEF las causas de internamiento en menores de 5 años de los últimos 3 años. Los datos se recolectaron en los expedientes clínicos de los pacientes. Se analizaron en el programa estadístico SPSS para realizar estadística descriptiva y analítica según el tipo de variable.

Se acude al departamento de Vigencia de Derechos, en donde nos proporcionan los costos fijos directos (Día en terapia intensiva pediátrica y día en hospitalización de pediatría) y los

costos variables (radiografías y laboratorios), se realiza una estimación del costo por cada internamiento. Se realiza un cálculo para estimar el costo del esquema completo de Palivizumab por paciente. Se realizan posteriormente comparaciones de costos.

**Resultados:** La muestra estuvo conformada por 150 pacientes: del sexo femenino 71(47.33%), masculino 79(52.67%). Con esquema completo de Palivizumab 131(87.33%), esquema incompleto 19(12.67%). En cuanto al número de dosis aplicadas por paciente: 3(2%) con 1 dosis aplicada, 8(5.33%) con 2 dosis aplicadas, 8 (5.33%) con 3 dosis aplicadas, 131 (87.33% ) con 5 dosis aplicadas.

La mediana de la edad gestacional fue de  $32 \pm 2$  SDG, con un valor mínimo de 26 SDG y un valor máximo de 36 SDG.

El promedio del peso al nacimiento fue de 1385 gr con una DE  $\pm 309.18$  gr, con un valor mínimo de 560 gr y un valor máximo de 2100 gr.

El costo promedio derivado de la atención hospitalaria por infecciones de vías respiratorias severas es de \$523,380.00MN por paciente, considerando una estancia de 4 días en Terapia Intensiva Pediátrica y 6 días en Hospitalización de Pediatría, incluyendo radiografías y laboratorios.

De acuerdo con la literatura consultada hasta un 50% de los pacientes prematuros sin vacunación pueden requerir hospitalización por presentar infecciones severas de vías respiratorias bajas en un promedio de 3 veces por año, por lo que el costo estimado es de \$ 39, 253, 545.00 MN para los 75 pacientes que corresponden al 50% de nuestra muestra.

Si el gasto por vacunación al total de la muestra es de \$ 15 444 000.00MN implicaría un ahorro de \$23, 809,545.00 MN, significativo correspondiente al 60%.

## **Summary**

### **Background:**

Palivizumab is a humanized IgG1 antibody monoclonal produced by recombinant DNA technique used for the prevention of serious lower respiratory tract disease caused by respiratory syncytial virus (RSV). Prophylaxis includes premature infants with bronchopulmonary dysplasia (BPD) infants requiring medical treatment during the previous 6 months. It is discussed in our premature use in patients less than 34 SDG and cardiopaths.

### **Objective:**

Determine the cost savings represents the use of palivizumab prophylaxis of severe infections of the upper airways by the respiratory syncytial virus.

### **Material and methods:**

Clinical, retrospective , observational and economic evaluation study, where all patients who met the criteria for the application of Palivizumab for the past three years and have completed 5 doses scheme involved . The study assessed costs decreased readmission for severe respiratory infections by Respiratory Syncytial.

Epidemiological and local cost data were used, the effectiveness was obtained with a systematic review evaluating and looking at the causes of internment SIMEF in children under 5 years of the last 3 years. The data were collected from medical records of patients. They were analyzed in the SPSS software for descriptive and analytical statistics by type of variable.

It goes to the department Validity of Rights, where we provide direct fixed costs (Day pediatric day intensive care in hospital pediatric) and variable costs (X-rays and laboratory), an estimate of the cost for each placement is made. a calculation is performed to estimate the cost of the whole scheme of palivizumab per patient. Cost comparisons are then made.

**Results:** The sample consisted of 150 patients: 71 females (47.33%), male 79 (52.67%). Full scheme Palivizumab 131 (87.33%), incomplete scheme 19 (12.67%). As for the number of doses administered per patient: 3 (2%) 1 dose applied, 8 (5.33%) with 2 doses applied, 8 (5.33%) with 3 doses administered, 131 (87.33%) with 5 doses applied.

The median gestational age was  $32 \pm 2$  SDG, with a minimum value of 26 SDG and a maximum value of 36 SDG.

The average birth weight was 1385 g with a DE  $\pm$  309.18 g, with a minimum value of 560 g and a maximum value of 2100 gr.

The average cost derived from hospital care for severe respiratory infections is \$ 523,380.00MN per patient, considering a 4 day stay in Pediatric Intensive Care Hospitalization and 6 days of Pediatrics, including x-rays and laboratories.

According to the literature reviewed up to 50% of patients prematurely without vaccination they may require hospitalization to present severe infections of lower respiratory tract in an average of 3 times per year, so the estimated cost is \$ 39, 253, 545.00 MN for 75 patients, corresponding to 50% of our sample.

If vaccination expense to total sample is \$ 15,444 000.00MN mean a savings of \$ 23, 809,545.00 MN, significant to 60%.

## 1.-INTRODUCCIÓN.

Las infecciones del tracto respiratorio inferior son la principal causa de mortalidad en todas las edades en el mundo, con un estimado de 2 814.400 muertes anuales y una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 41 por cada 100.000 personas en 2010 de acuerdo con el estudio de mortalidad global de la Organización Mundial de la Salud (OMS). (1)

La infección respiratoria baja es la principal causa de hospitalización en menores de 5 años. Se estima que el VSR produce unos 33.8 millones de episodios de infección respiratoria aguda al año, pero solo 3.4 millones son lo suficientemente severos (10%) como para requerir hospitalización. Adicionalmente, la infección por VSR se ha relacionado con la presentación posterior de hiperreactividad bronquial o sibilancias que pueden persistir durante años tras la infección. Sin embargo, en prematuros menores de 35 semanas se ha evidenciado una reducción del número de episodios de hiperreactividad bronquial e ingresos hospitalarios en quienes han recibido inmunoprofilaxis. (2)

Para 2010 el número total de muertes por infección de vías respiratorias bajas en menores de 5 años fue de 1.4 millones, de los cuales se estima que entre 53.000 y 199.000 fueron causados por el VSR, y de estos últimos, el 96% ocurrió en países en vías de desarrollo. Se estima que del total de las muertes ocurridas en el período neonatal, el 6.8% es causado por infecciones respiratorias bajas (IRB), y de ellas, cerca de un tercio (2.3% del total de muertes neonatales) se le atribuye al virus sincicial respiratorio (VSR). (1)

Los grupos con mayor riesgo para enfermedad severa incluyen prematuros, niños con cardiopatía congénita, sujetos inmunosuprimidos y prematuros con displasia broncopulmonar. Hasta la fecha no existen medidas específicas de prevención mediante inmunización activa. No hay tratamientos antivirales específicos. La inmunización pasiva con anticuerpos

policionales y monoclonales ha sido la única medida preventiva específica que ha mostrado alguna utilidad (2).

Todos los aspectos relacionados con un evento clínico de tan alto impacto como la infección grave por VSR son importantes, pero es fundamental resaltar el rol esencial de la prevención. Adicionalmente, es trascendental la difusión de estrategias preventivas en el área de la salud infantil y en el fortalecimiento en líneas de investigación y programas de acción que permitan consolidar uno de los aspectos fundamentales en la historia natural de la infección por Virus Sincicial Respiratorio como es la prevención primaria. (3)

El Palivizumab fue licenciado por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos en 1998 y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), en 1999. A partir de los hallazgos de estudios clínicos, la Asociación Americana de pediatría emitió las respectivas recomendaciones para el uso de Palivizumab. (2)

El Palivizumab es un anticuerpo monoclonal genéticamente modificado en las porciones Fc del anticuerpo. Está dirigido contra una epítotope de la glicoproteína de fusión del Virus Sincicial Respiratorio y su mecanismo de acción está basado en la neutralización e inhibición de la actividad de fusión en ambos subtipos de VSR; A y B. (2)

En la práctica clínica la eficacia de la inmunoprofilaxis con Palivizumab se valora por la disminución de ingresos hospitalarios por infección de VSR. Evitar un ingreso hospitalario sugiere reducir la gravedad de la infección, los costos del ingreso y los costos sociales adicionales. Sin embargo, el costo de la inmunoprofilaxis con Palivizumab es elevado, por lo cual las recomendaciones elaboradas en diferentes países son matizadas según el costo de la intervención. (3)

## **2.- ANTECEDENTES**

### *2.1. USO DEL PALIVIZUMAB COMO INMUNOPROFILAXIS DEL VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO.*

Muchos Recién Nacidos son hospitalizados cada año por infección de vías respiratorias inferiores, frecuentemente bronquiolitis y neumonía. Los casos ocurren cada año en climas templados periódicamente con mayor tendencia en las estaciones de lluvia en regiones tropicales y subtropicales. Durante las epidemias se piensa que el Virus sincicial respiratorio, es la causa de al menos 80% de los casos. El Virus Sincicial Respiratorio puede infectar a todas las edades y los estudios poblacionales con diagnóstico serológico revelan que casi todos los niños han tenido una infección por Virus Sincicial respiratorio en los primeros años de vida. No obstante, la incidencia máxima de infección clínica grave ocurre entre los 2 a 8 meses de edad. (4)

En la mayoría de pacientes de más de tres años de edad, el Virus Sincicial Respiratorio causa solo una enfermedad leve de las vías respiratorias superiores con síntomas como rinorrea, dolor de garganta, cefalea leve, tos leve, fiebre baja y malestar general. El periodo de incubación es de 4 a 6 días y la infección por Virus Sincicial Respiratorio dura generalmente de 7 a 14 días, pero en algunos casos puede durar hasta tres semanas. Los niños que son hospitalizados en enfermedad de vías respiratorias inferiores generalmente pasa 5 a 7 días en el hospital si no se complican. (3)

### *2.2. EPIDEMIOLOGIA*

El Virus Sincicial Respiratorio es un paramixovirus (RNA) cuyos serotipos más frecuentes son el A y B que pueden circulara simultáneamente. Los seres humanos son la única fuente de infección y transmisión se produce por vía respiratoria por contacto cercano con secreciones o fómites contaminados. El virus sobrevive durante horas en las superficies contaminadas y durante menos de media hora en las manos. La

contagiosidad es alta, siendo frecuente la extensión entre los convivientes en el hogar, la guardería, los hospitales, etc. El periodo de eliminación del virus es de 3 a 8 días en los niños mayores y adultos, pero en los prematuros y niños muy pequeños puede llegar a ser de 3 a 4 semanas. El periodo de incubación es de 2 a 8 días pero más frecuente es de 4 a 6 días. (5)

Bronquiolitis no es sinónimo de infección por Virus Sincitial Respiratorio, aunque en la mayoría de los estudios es la causa más frecuente, otros virus respiratorios pueden desencadenarla como por ejemplo: parainfluenza, influenza o adenovirus.

La máxima morbilidad y gravedad se presenta en los niños menores de dos años. Se calcula que en los EE.UU. el VRS es responsable anualmente de 90.000 hospitalizaciones pediátricas y de 4.500 muertes infantiles. La posibilidad de que un niño de dos años haya sido infectado por el VRS es mayor del 95% y el riesgo de que un niño de un año haya sido hospitalizado en EE.UU por una infección debida al VRS es del 2%. En España se estima que las infecciones por el VRS originan anualmente entre 15.000 y 20.000 visitas pediátricas de urgencia y de 7.000 a 14.000 hospitalizaciones. El número de niños fallecidos por infecciones por el VRS se cifra entre 70 y 250 al año. (6)

En México las infecciones respiratorias agudas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños, hasta 70% de las infecciones del tracto respiratorio superior son de etiología viral. La frecuencia de virus respiratorios fue: 80% Virus Sincitial Respiratorio, 8% parainfluenza, 5% parainfluenza, 2% adenovirus, 2% influenza A, 1% parainfluenza y 1% influenza B. La expresión clínica del Virus Sincitial Respiratorio en los niños que se observa más comúnmente es la bronquiolitis o neumonía viral. (7)

En México, de acuerdo con los datos IMSS, 8,43% de los nacimientos registrados son pacientes prematuros, de los cuales el 62% son menores de 33 semanas de gestación.

En el Reino Unido estas infecciones suelen aparecer entre los meses de octubre a marzo y se caracteriza por una epidemia corta que dura alrededor de seis semanas. En la mayoría de los casos, la infección suele ser leve y autolimitada, sin embargo puede ser lo suficientemente grave como para causar infección baja del tracto respiratorio que requiere hospitalización en bebés y niños y se asocia con una significativa morbilidad respiratoria incluyendo bronquiolitis, neumonía e incluso la muerte. De 2-3% de los lactantes menores de 1 año ingresan al hospital anualmente con bronquiolitis por Virus Sincicial Respiratorio. (8)

En climas templados produce epidemias anuales durante el invierno y la primavera, aunque pueden ocurrir infecciones esporádicas fuera del pico epidémico. La Vigilancia Epidemiológica Centinela de las Enfermedades Respiratorias implementada en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), específicamente en el Hospital General de Enfermedades ubicado en la zona 9 de la capital ha cumplido alrededor de 42 semanas de estar funcionando con colaboración del Centros de Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta (CDC), así como la asistencia técnica de la Universidad del Valle de Guatemala para poder llevar a cabo el proceso de vigilancia epidemiológica de dichas enfermedades en forma adecuada, sistemática y continua, encontrándose que el VRS infecta al 38-50% de los niños durante su primera estación invernal en Guatemala. (9)

Las infecciones de vías respiratorias siguen siendo las más frecuentes causas de consulta médica y de hospitalizaciones, son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en niños pequeños, de acuerdo con un informe de la OMS, hay 6.6 millones de muertes en el 2012 en niños menores de 5 años en todo el mundo, la mayor mortalidad se produjo en países en vías de desarrollo donde el 15% de las muertes fueron causadas por infecciones agudas de las vías respiratorias, México reportó más de 26 millones de infecciones de vías respiratorias agudas en el 2013. (10)

En un estudio realizado por el Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica, entre 1995 y 2000 el 47% de los pacientes hospitalizados fueron positivos a Virus Sincicial Respiratorio. En el Hospital Infantil de México 14% de los pacientes hospitalizados fueron positivos para virus Sincicial respiratorio. (10)

En otros estudios realizados en México también han informado del VSR como el patógeno más frecuente variando desde 24 hasta 65% en niños hospitalizados con infecciones del tracto respiratorio inferior. (10)

En un estudio realizado en el Hospital Infantil de México, de enero del 2004 a Diciembre del 2008 fueron analizadas 2797 muestras en busca de virus respiratorios, 356 muestras fueron positivas por cualquier virus de las cuales 266(74.7%) fueron positivas para VSR, la edad media fue de 22 meses y 33.7% de las infecciones fueron adquiridas, la hospitalización se produjo en 187 niños de los cuales 9 muertes fueron atribuidas a infección por VSR. Durante el estudio las infecciones por VSR se observaron durante todo el año, predominando en los climas fríos, de los 205 pacientes el 79% tenía una enfermedad subyacente, la cardiopatía congénita se encontró en 30.2% incluyendo 3 niños que murieron por VSR, 33 pacientes con VSR requirieron ventilación mecánica, ninguno de los niños había recibido Palivizumab. Concluyendo que el VSR causa altas tasas de hospitalización y admisión en UCI especialmente en los pacientes con enfermedades subyacentes y los niños pretermino. (5)

En el primer año de vida se infecta 50 % de los niños, entre los 2 y los 3 años prácticamente todos han pasado la infección al menos una vez (11). La reinfección suelen producir un nuevo episodio de dificultad respiratoria. La primoinfección por Virus Sincicial Respiratorio en lactantes produce afectación del tracto respiratorio inferior en forma de bronquiolitis o neumonía en 20 a 40% de los infectados. Aproximadamente 1-3% requiere

hospitalización y la mortalidad oscila entre 0.2 y 1% de los ingresos. (5)

En un estudio canadiense se ha observado en múltiples periodos epidémicos que solo el 13 % del total de ingresos por Virus Sincitial Respiratorio corresponde a prematuros con enfermedad pulmonar crónica. Recientemente se ha publicado, en un estudio observacional con base poblacional, que menos del 10% de los niños que precisan ventilación mecánica por Virus Sincitial Respiratorio son prematuros de 32 semanas o menos semanas de gestación o con enfermedad pulmonar crónica. (12)

Entre los factores de riesgo que se asocian con infección grave por Virus Sincitial Respiratorio destacan el sexo masculino la edad menor de 6 meses ( especialmente menos de 6 semanas), el nacimiento durante la epidemia anual, la convivencia con otros niños pequeños, el hacinamiento, la asistencia a guarderías, la exposición al humo de tabaco y la lactancia artificial. (13)

### 2.3. FARMACOLOGIA

Palivizumab, es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado, producido por la técnica de DNA recombinante dirigido a un epitoma en el espacio antigénico A de la proteína de fusión del virus respiratorio Sincitial. Este anticuerpo monoclonal humanizado está compuesto por secuencia de anticuerpo humano 95 % y murino un 5%. Tiene una potente actividad inhibitoria de la fusión y es un potente neutralizante frente cepas de ambos subtipos A y B del virus. (14)

Para la prevención de enfermedad grave del tracto respiratorio inferior causada por el virus Sincitial Respiratorio (VSR). La profilaxis incluye a lactantes prematuros con displasia broncopulmonar (DBP) que requirieron tratamiento médico durante los 6 meses previos. Es discutido en nuestro medio el uso en prematuros menores de 35 semanas. Se recomienda

que en niños infectados con VSR sigan recibiendo las dosis mensuales durante la estación del virus. (15)

La concentración sérica de Palivizumab en la profilaxis de la infección por VRS no está claramente definida. Las concentraciones de 25 a 35 mcg/ml se asociaron a una reducción media del 99% del Virus Sincitial Respiratorio. Por tal razón la concentración óptima para obtener una reducción de al menos un 99% del virus es de 40 mcg/ml. En lactantes de alto riesgo, los niveles plasmáticos superiores a 40 mcg/ml fueron alcanzados constantemente con dosis mensuales por vía intravenosa de 15 mg/Kg. (16)

Palivizumab dentro de las 48 horas se encuentra en estado de equilibrio estable. A los treinta días la concentración de la droga en sangre con una dosis de 15 mg /kg intramuscular fueron de 37 mcg/ml después de la primera dosis, de 57 mcg/ml, 68 mcg/ ml, 72 mcg/ml después de la segunda, tercera y cuarta dosis. La vida media de eliminación es de 13 a 27 días. (16)

#### *2.4. INMUNOPROFILAXIS CON PALIVIZUMAB*

El objetivo principal de la administración del Palivizumab en los niños considerados de alto riesgo es para prevención de la enfermedades graves del tracto respiratorio inferior, que requieren hospitalización, producidas por virus Sincitial (VRS). (17)

##### *2.4.1. Pacientes de alto riesgo*

Lactantes y niños pequeños con DBP.

Prematuros.

Niños menores de 2 años con cardiopatía congénita grave hemodinámicamente significativa.

Niños menores de 6 meses de vida que nacieron prematuramente a las 35 semanas de gestación o menos.

Niños menores de 2 años que han recibido tratamiento para displasia broncopulmonar en los últimos 6 meses. (18)

## 2.5. INDICACIONES TERAPEUTICAS

American Academy Pediatric (AAP) 2006 recomienda que se considere inmunoprofilaxis para determinados grupos de niños que se encuentren en grave riesgo de infección de VRS. Las principales recomendaciones generales para el uso de Palivizumab son:

Niños menores de 24 meses con DBP que reciben terapia médica (oxígeno, broncodilatador, diurético o terapia con cortico esteroides) para la displasia broncopulmonar dentro de los seis meses anteriores al inicio de la estación de VSR. Estos niños deberían recibir máximo cinco dosis.

Todos los recién nacidos menores de 32 semanas

Recién nacidos entre la semana 32 y 34 semanas que tengan al menos uno de los siguientes factores de riesgo: asistir a guarderías, uno o más hermanos o vivir con otros niños menores de cinco años de forma permanente.

Niños con anomalía congénita de las vías aéreas o enfermedad neuromuscular.

Niños menores de 24 meses con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, sea esta cianozante o no.

Niños con inmunodeficiencia severa podrían beneficiarse de profilaxis con Palivizumab.

## 2.6. EFICACIA

Varios estudios ramdomizados de diferentes bases de datos internacionales como Pumbmed data y Cochrane liberan la siguiente información sobre la eficacia del Palivizumab 50 mg inyectado. The impact RSV studygrup 1998, evalúa la eficacia y la seguridad de la profilaxis con Palivizumab en 138 centros de Estados Unidos, Canadá y Gran Bretaña, donde incluyen 1500 niños con displasia pulmonar o prematurez, donde se tuvo tratamiento cada mes por 5 meses con Palivizumab y obtuvieron una reducción del 55% en la incidencia de la hospitalización de los lactantes con alto riesgo. (15)

Estudios han demostrado la reducción en un 55% de hospitalizaciones por Virus Sincicial Respiratorio, secundaria a

la aplicación de Palivizumab en pacientes de riesgo. El Palivizumab es el único medicamento aprobado por la FDA para la prevención de infección por VRS en niños prematuros, con displasia broncopulmonar y cardiopatías. (7)

En un estudio realizado de costo efectividad en México la razón costo efectiva para la aplicación de Palivizumab fue por años de vida ganada resultado de \$25 029 USD para menores de 29 SDG y 29 637 para prematuros de 29-32 SDG, mientras que la razón costo efectividad por calidad de vida con años ganados fue de \$17 532 USD y \$20 760 USD respectivamente. (19)

Feltes et.al 2003 realizaron un estudio multicéntrico aleatorizado donde participaron 1287 niños con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa que fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con Palivizumab mensual o placebo, asociándose el resultado principal a un menor número de hospitalizaciones asociadas con VRS de un 5.3% frente a un 9.7% (20). Frogel, M.2008. La vigilancia posterior a la autorización de la licencia indica que las tasas de hospitalización asociadas al VRS entre los lactantes de alto riesgo que reciben Palivizumab son similares a las tasas de hospitalización asociadas al VRS descritas anteriormente (3) (21)

Wang D. et al. 2008, realizan una revisión sistémica y evaluación económica, donde concluyen que la profilaxis con Palivizumab es clínicamente efectiva para reducir el riesgo de infección del tracto respiratorio inferior causada por el virus y que requieren hospitalización en niños con alto riesgo, pero si es utilizado no selectivamente en población autorizada el costo-efectividad se incrementa. (22).

En la práctica clínica la eficacia de la inmunoprofilaxis con Palivizumab se valora por la disminución de ingresos hospitalarios por infección de VRS. Evitar un ingreso hospitalario sugiere reducir la gravedad de la infección, los costos del ingreso y los costos sociales adicionales. (23)

### **3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Determinar el impacto económico con el uso de Palivizumab al lograr disminuir frecuencia de cuadros graves de infecciones de vías respiratorias inferiores en pacientes prematuros en los primeros 2 o 3 años de vida, lo que se traduce como una disminución importante de costos para el hospital.

### **4.-OBJETIVO GENERAL**

Determinar el ahorro económico que representa el uso de Palivizumab como profilaxis de infecciones graves de vías aéreas superiores por el Virus Sincicial Respiratorio.

### **5.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar las características epidemiológicas de la población estudiada.
- Determinar el número de dosis administradas.
- Determinar la relación entre número de dosis e infecciones respiratorias.
- Determinar la relación entre edad gestacional e infecciones respiratorias.
- Determinar la cantidad de pacientes que completaron esquema de Palivizumab
- Determinar el número de prematuros que ingresan a la UCIN que cumplen criterios para aplicación de Palivizumab.

### **6.- CRITERIOS DE INCLUSION**

Todos los prematuros a los que les hayan aplicado Palivizumab a su egreso. }

### **7.- CRITERIOS DE EXCLUSION**

Prematuros mayores de 35 SDG

### **8.- CRITERIOS DE ELIMINACION**

Pacientes que no hayan completado el esquema de 5 dosis de Palivizumab.

## **9.- MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio clínico, retrospectivo, observacional y de evaluación económica, en donde participaron todos los pacientes prematuros, quienes cumplían criterios para la aplicación de Palivizumab, de los últimos 3 años, y hayan completado esquema de 5 dosis. El estudio evaluó la disminución de costos por reingreso por infecciones severas de vías respiratorias por Virus Sincicial Respiratorio y por la reducción de complicaciones asociadas.

Se emplearon datos epidemiológicos y de costos locales, la eficacia se obtuvo con una revisión sistemática, evaluando y buscando en SIMEF las causas de internamiento en menores de 5 años de los últimos 3 años. Los datos se recolectaron en los expedientes clínicos de los pacientes. Se analizaron en el programa estadístico SPSS para realizar estadística descriptiva y analítica según el tipo de variable.

Se acude al departamento de Vigencia de Derechos, en donde nos proporcionan los costos fijos directos (Día en terapia intensiva pediátrica y día en hospitalización de pediatría) y los costos variables (radiografías y laboratorios), se realiza una estimación del costo por cada internamiento. Se realiza un cálculo para estimar el costo del esquema completo de Palivizumab por paciente. Se realizan posteriormente comparaciones de costos.

## RESULTADOS

Durante el periodo del 2013 al 2015 hubo un total de 275 pacientes prematuros ingresados a la UCIN, de los cuales, 150(54.5%) cumplieron criterios para aplicación de Palivizumab a su egreso.

La muestra estuvo conformada por 150 pacientes, de los cuales fueron del sexo femenino 71(47.33%) y masculino 79(52.67%).

Con esquema completo de Palivizumab 131(87.33%), esquema incompleto 19(12.67%). En cuanto al número de dosis aplicadas por pacientes: 3 pacientes (2%) con 1 dosis aplicada, 8 pacientes (5.33%) con 2 dosis aplicadas, 8 pacientes (5.33%) con 3 dosis aplicadas, 131 pacientes (87.33%) con 5 dosis aplicadas.

La mediana de la edad gestacional fue de  $32 \pm 2$  SDG, con un valor mínimo de 26 SDG y un valor máximo de 36 SDG.

El peso promedio al nacimiento fue de 1385 gr con una DE  $\pm 309.18$  gr, con un valor mínimo de 560 gr y un valor máximo de 2100 gr.

Las patologías asociadas por edad gestacional fueron las siguientes: 86 pacientes (57.33%) sin patología agregada; La displasia broncopulmonar estuvo presente en 44 pacientes (29.3%); con cardiopatía 6 pacientes (4%), 1 paciente (0.66%) presento Síndrome de Down; 12 pacientes (8%) presentaron displasia broncopulmonar + cardiopatía: 1 paciente (0.66%) presento síndrome de Down + cardiopatía congénita.

Se realiza una asociación entre patologías y edad gestacional, formando dos grupos:  $\leq 30$  SDG y  $> 30$  SDG.

44 pacientes (29.3%) presentaron displasia broncopulmonar, de los cuales 22 pacientes (50%) fueron  $\leq 30$  SDG y 22 pacientes (50%)  $> 30$  SDG.

6 pacientes (4%) presentaron cardiopatía congénita de los cuales el 100% tenían una edad > 30 SDG.

12 pacientes (8%) presentaron displasia broncopulmonar + cardiopatía congénita los cuales fueron el 100% ≤30 SDG.

1 paciente (0.66%) presentó síndrome de Down y cardiopatía congénita con edad gestacional > 30 SDG.

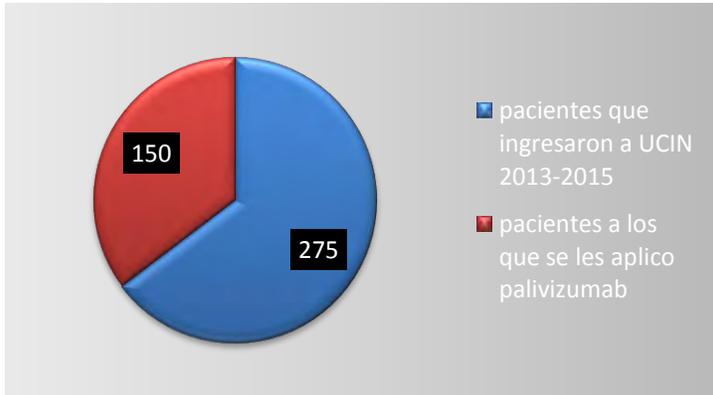
El costo promedio derivado de la atención por infecciones de vías respiratorias severas es de \$523, 380.00 MN por paciente, considerando una estancia de 4 días en Terapia Intensiva Pediátrica y 6 días en Hospitalización de Pediatría, además de incluir radiografías y laboratorios.

De acuerdo con la literatura consultada hasta un 50% de los pacientes sin vacunación pueden presentar infecciones severas en un promedio de 3 veces por año, por lo que el costo estimado es de \$ 39, 253, 545.00 MN para 75 pacientes que corresponden al 50% de nuestra muestra.

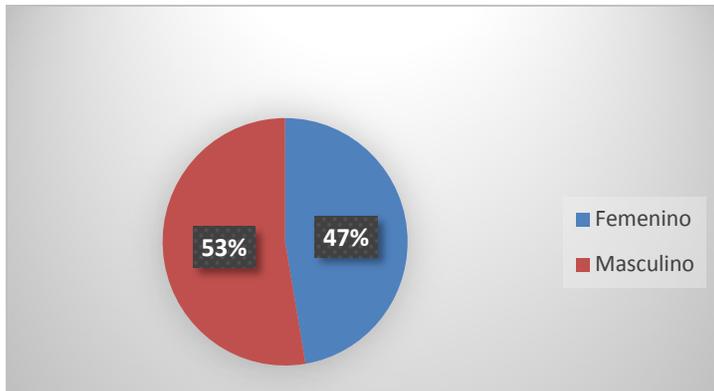
Si el gasto por vacunación al total de la muestra es de \$ 15 444 000.00MN implicaría un ahorro de \$23, 809,545.00 MN, significativo correspondiente al 60%.

De los 150 pacientes con inmunoprofilaxis de Palivizumab, ninguno reingreso por infección de vías aéreas secundario a Virus Sincicial Respiratorio.

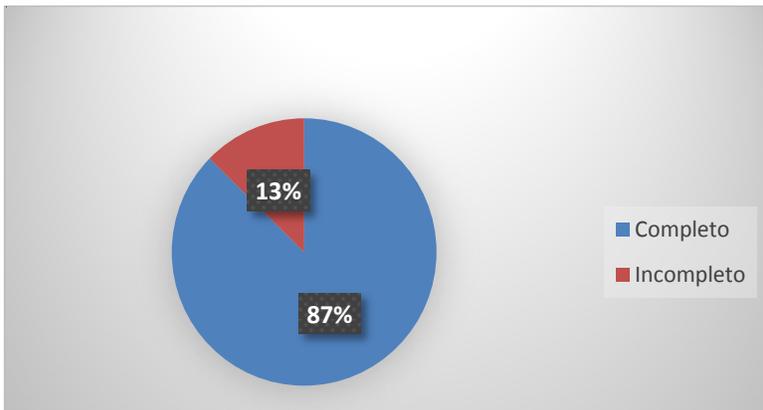
**Gráfico 1. Total de pacientes que ingresaron a UCIN en el periodo del 2013-2015 a los cuales se les aplico Palivizumab**



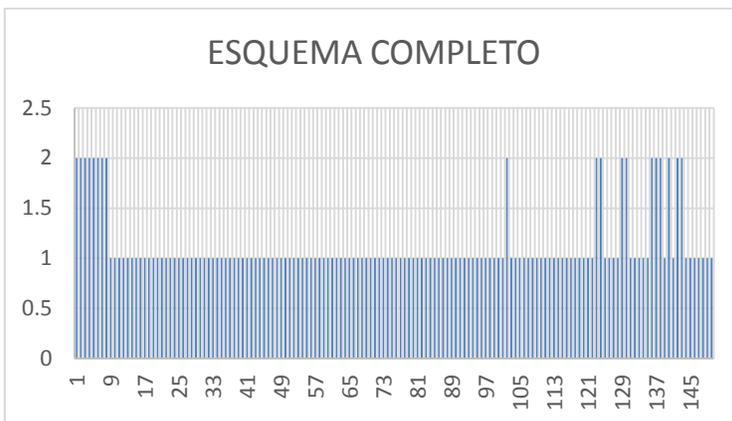
**Gráfico 2. Sexo de los pacientes a los cuales se les aplico Palivizumab**



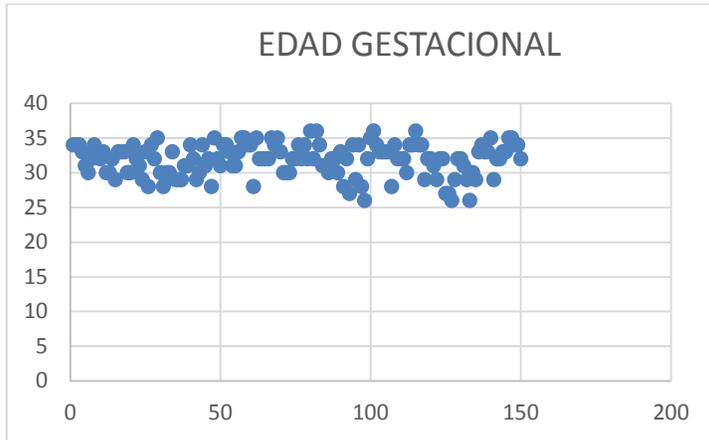
**Gráfico 3. Pacientes que completaron esquema de Palivizumab**



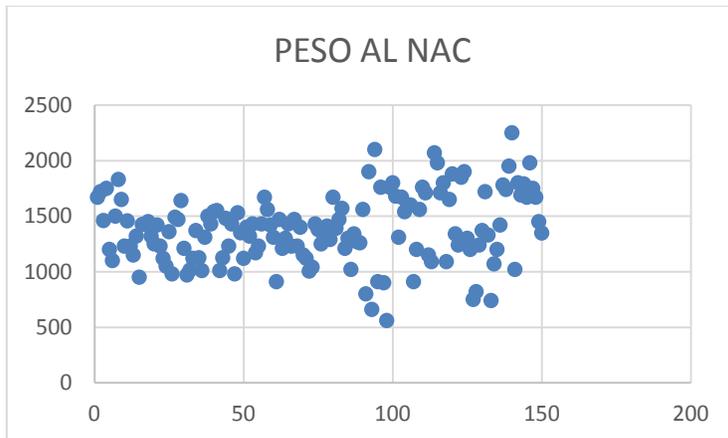
**Gráfico 4. Número de Dosis aplicadas a cada paciente.**



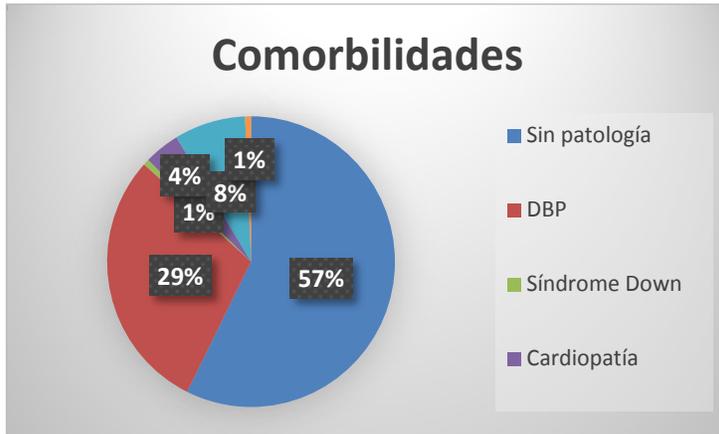
**Gráfico 5. Edad Gestacional al nacer de los pacientes a los cuales se les aplico Palivizumab**



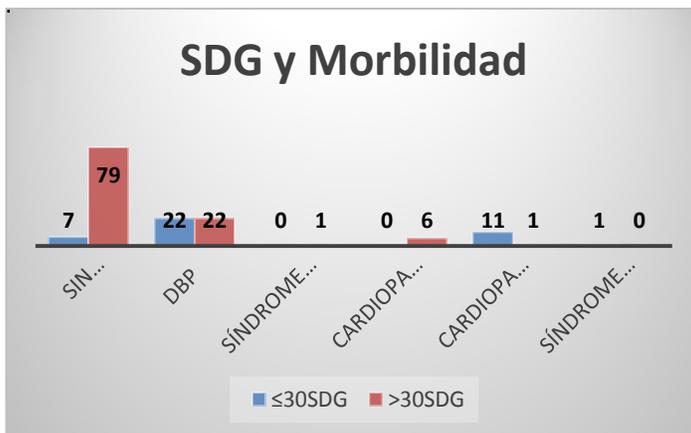
**Gráfico 6. Peso al nacimiento de los pacientes a los que se les aplico Palivizumab**



**Gráfico 7. Comorbilidades asociadas de los pacientes a los cuales se les aplico Palivizumab.**



**Gráfico 8. Relación entre edad gestacional y comorbilidades.**



**TABLA 1.- COSTOS LOCALES DE HOSPITALIZACION**

SERVICIO OTORGADO POR PACIENTE	COSTO POR DIA Y/O SERVICIO	PROMEDIO DERIVADO DE LA ATENCION POR INTERNAMIENTO	TOTAL POR DIA
UTIP	\$ 24, 328.59.00 MN	\$ 97, 314.36 MN	<b>\$174,460.20</b> <b>MN</b>
HOSPITALIZACION	\$ 4, 982.64 MN	\$ 28, 895.84 MN	
RADIOGRAFIA	\$ 4, 450.00 MN	\$ 22, 250.00 MN	
LABORATORIOS	\$ 5, 000.00 MN	\$ 25, 000.00 MN	

**TABLA 2.- COSTO POR mg DE PALIVIZUMAB**

mg	PRECIO
100	\$ 22, 880.00MN
450	\$102, 960.00 MN

5 dosis de Palivizumab en promedio = 450mg

**TABLA 3.- COMPARACION DE GASTOS PALIVIZUMAB VS HOSPITALIZACION**

NUMERO DE DOSIS	PRECIO
1 DOSIS POR PACIENTE	\$ 22, 880.00 MN
5 DOSIS POR PACIENTE	\$ 102, 960.00 MN
5 DOSIS POR 150 PACIENTES	\$ 15 444 000. 00 MN

HOSPITALIZACION	PRECIO
POR CUADRO DE INFECCION (PROMEDIO 10 DIAS)	\$ 174, 460.20 MN
POR 3 CUADROS AL AÑO	\$ 523, 380.60.00 MN
POR 75 PACIENTES	\$ 39, 253, 545.00 MN

## 8.- DISCUSIÓN

El Virus Sincicial Respiratorio es un patógeno capaz de causar grandes epidemias de bronquiolitis y neumonías, que afectan a todas las edades, especialmente a los niños pequeños en todo el mundo. La mayoría de los niños sanos que desarrollan la infección no necesitan hospitalización ya que esta se autolimita y la mortalidad en este grupo es menor del 1%. Sin embargo, en los grupos de alto riesgo, como el recién nacido prematuro, niños con displasia broncopulmonar o cardiopatía congénita las tasas de hospitalización son más altas.

El problema de la prematurez aunado al alto riesgo de adquirir una infección por Virus Sincicial Respiratorio, le confieren un alto grado de complejidad a este relevante evento clínico que impacta en la calidad de vida del niño y en costos para el sistema de salud, en la actualidad, la prevención de la infección por VSR se fundamenta en las medidas sanitarias sumadas a una estrategia destacable como es la utilización de inmunoprofilaxis en grupos de prematuros de alto riesgo.

Existen varios estudios internacionales sobre la eficacia del Palivizumab en niños con displasia broncopulmonar o prematurez, demostrándose hasta una reducción del 55% en la incidencia de la hospitalización de los lactantes con alto riesgo. Hay estudios de evaluación económica, donde concluyen que la profilaxis con Palivizumab es clínicamente efectiva para reducir el riesgo de infección y con esto los costos generados por las hospitalizaciones.

En la práctica clínica la eficacia de la inmunoprofilaxis con Palivizumab se valora por la disminución de ingresos hospitalarios por infección de VSR. Evitar un ingreso hospitalario sugiere reducir la gravedad de la infección, los costos del ingreso y los costos sociales adicionales.

En México, de acuerdo con los datos IMSS, 8,43% de los nacimientos registrados son pacientes prematuros, de los cuales el 62% son menores de 33 semanas de gestación.

En un estudio de cohortes realizado en Estados Unidos en el 2014, con 724 prematuros, reveló que Palivizumab reduce consistentemente las hospitalizaciones relacionadas con el

VRS (64.5% -100 %) versus placebo en todos los grupos de edad gestacional evaluados.

En el Hospital Regional Adolfo López Mateos del ISSSTE desde el 2008, se inicia la inmuprofilaxis con Palivizumab, a los pacientes prematuros que cumplen criterios, a su egreso. Contamos con un estudio previo realizado durante el periodo 2009-2010 con una muestra de 165 pacientes, en donde se muestra que la vacunación con Palivizumab funciona como un factor de protección, es decir un prematuro que ha sido vacunado tiene 11% menos probabilidades de enfermarse o padecer neumonía por VSR.

Nuestro estudio demostró que la inmunoprofilaxis con Palivizumab implica un ahorro de \$23, 809,545.00 MN, significativo correspondiente al 60%. Además de que hasta el momento no se han presentando re internamientos secundarios a infección de vías respiratorias por Virus Sincicial Respiratorio.

## **9.- CONCLUSION**

Con el uso sistemático del anticuerpo monoclonal para prevenir infecciones de vías aéreas superiores por Virus Sincial Respiratorio a los pacientes prematuros egresados de este hospital en los últimos años se logro que no hubiera un solo internamiento por esta causa.

La profilaxis con Palivizumab representa una disminución importante de costos para el hospital con un ahorro de \$23, 809, 545.00 MN en los últimos tres años.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. RPJGEA. Efectividad y eficiencia del uso de palivizumab en prematuros con y sin displasia broncopulmonar: plausibilidad biológica, evidencia empírica y controversias.. Perspectiva pediátrica latinoamericana. 2014; 2(85-86).
2. Al. RNE. Prematurity and use of palivizumab for the prevention of severe Respiratory Syncytial virus infection. Rev.Medica.Sanitas. 2014; 17(150-158).
3. M. F. Prevention of hospitalitation due to respiratory syncytial virus: Result from the Palivizumab out comes registry.. Journal the Perinatology. 2008; 28(511-517).
4. FiguerasAloy J. Recomendaciones de uso de palivizumab para la prevención. Anales de Pediatría. 2010; 73(98).
5. Pablo RJ. The epidemiology and clinical characteristics of respiratory syncytial virus infection in children at a public pediatric referral hospital in Mexico. International Journal of Infectious Diseases. 2012; 16(508-513).
6. T. A. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children (review). Cochrane Library. 2013; 4(1-2).
7. Pablo. RJ. Et. Al. The epidemiology and clínical characteristics of respiratory syncytial virus infection in children at a public pediatric referal hospital in México. .
8. al. BAE. A cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants in the United Kingdom. Health economics review. 2013; 3(2-12).
9. Gabriel RJ. Efectividad y eficiencia del uso de Palivizumab en prematuros con o sin displasia broncopulmonar: plausibilidad biologica, evidencia empirica y controversias. Perspectiva Pediatrica Latinoamericana. 2014 Abril-Junio;

2(2).

10. al. WCR. Prevalence of respiratory virus in symptomatic children in private Physician office settings in five communities of the state of Veracruz Mexico. BMC. 2015; 8(2-8).
11. European Agency for the evaluation of medical Products. <http://www.emea.europa.eu/>. 2009 Agosto.
12. al. JRE. Preventing respiratory Sincitial Virus infections.. Canadian paediatric Society.. 2001; 26(488-490).
13. Immunization. NACo. Statement on the recommended use of monoclonal anti-RSV antibody (palivizumab). In Canada Communicable Disease Report (CCDR) ; 2013; Canada. p. 29:ACS7: 1-13.
14. Ministerio de Salud de Perú DPNdMe2. .
15. Pediatrics. AAO. Prevention of respiratory syncytial virus infections:Indications for the use of Palivizumab and update on the use of RSVIGIV.. Ped. 2013; 102(5:1211-1215).
16. Silvia FJ. Recomendaciones sobre el uso de palivizumab. Argentina: Sociedad Argentina de Pediatría, subcomites, comites y grupos de trabajo ; 2015.
18. al. FHe. Inmunoglobulinas para el tratamiento de Infección por Virus Sincitial Respiratorio. La Biblioteca Cochrane plus.. 2016.
19. Guillermo. SE. Cost-effectiveness analysis of the use of palivizumab in the prophylaxis of preterm patients in México.. Salud Publica de México. 2012; 54(47-48).
20. Feltes T. For the cardiac synagis estudio gro palivizumab

profilaxis reduces hospitalization due respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease.. The Journal of pediatrics, 2003 Volume 143, Issue 4,. 2013 ; 143(4).

21. <http://www.fda.gov/cder/index.html>. USFaDACfdear. .
22. Dario P. Short- and Long-term Pulmonary Outcome of Palivizumab in Children Born Extremely Prematurely. American College of Chest Physicians.. 2016.
23. J. GdD. La inmunizacion con Palivizumab frente al virus respiratorio, solo es coste-efectiva en prematuros con displasia broncopulmonar y en los meses de alto riesgo de la infeccion. Evidencias en Pediatría. 2010 Octubre; 6(81).

**ANEXOS:**

**CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS**

**NOMBRE DEL PACIENTE:**

**SEXO: MASCULINO FEMENINO**

**FECHA DE NACIMIENTO:**

**EDAD GESTACIONAL AL NACER:**

**PESO AL NACER:**

**NUMERO DE DOSIS:**

<b>FECHA</b>	<b>FECHA</b>	<b>FECHA</b>	<b>FECHA</b>	<b>FECHA</b>

**SELECCIONE LA PATOLOGIA AGREGADA DURANTE ESTANCIA EN UCIN**

<b>DISPLASIA BRONCOPULMONAR</b>	<b>CARDIOPATIA</b>	<b>SX DOWN</b>

**REINGRESO POR INFECCION DE VIAS RESPIRATORIAS POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO.**

**SI: FECHA:**

**INGRESO A PISO O UTIP**

**DIAS DE ESTANCIA:**

**NO**

## Hoja de recolección de costos

### **COSTOS FIJOS DIRECTOS**

DIA EN UCI  
DIA EN HOSPITALIZACION

### **COSTOS VARIABLES**

ESTUDIOS

- RX
- LABORATORIOS
- GASOMETRIA