



**GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO**



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO

DIRECCION DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN

NEONATOLOGIA

“EFECTO DEL PALIVIZUMAB SOBRE LA FRECUENCIA DE NEUMONÍA

EN PACIENTES CON ANTECEDENTE DE BRONCODISPLASIA

PULMONAR”

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PRESENTADO POR GUADALUPE FLORES LOPEZ

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

NEONATOLOGIA.

DIRECTOR DE TESIS DRA. GUADALUPE CECILIA LOPEZ ANACLETO

CIUDAD DE MÉXICO

2020



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.



**GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO**



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO
DIRECCION DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
NEONATOLOGIA**

**“EFECTO DEL PALIVIZUMAB SOBRE LA FRECUENCIA DE NEUMONÍA
EN PACIENTES CON ANTECEDENTE DE BRONCODISPLASIA
PULMONAR”**

**TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA
PRESENTADO POR GUADALUPE FLORES LOPEZ
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
NEONATOLOGIA.**

DIRECTOR DE TESIS DRA. GUADALUPE CECILIA LOPEZ ANACLETO

2020

**"EFECTO DEL PALIVIZUMAB SOBRE LA FRECUENCIA DE NEUMONÍA EN
PACIENTES CON ANTECEDENTE DE BRONCODISPLASIA PULMONAR"
AUTOR: GUADALUPE FLORES LOPEZ**

VO.BO.



**DRA. GUADALUPE CECILIA LOPEZ ANACLETO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN NEONATOLOGIA**

VO. BO.



SECRETARÍA DE SALUD DE LA
CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCIÓN DE FORMACIÓN,
ACTUALIZACIÓN MÉDICA E
INVESTIGACIÓN

DRA. LILIA ELENA MONROY RAMÍREZ DE ARELLANO
DIRECTORA DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO

VO.BO.



DRA. GUADALUPE CECILIA LOPEZ ANACLETO
DIRECTORA DE TESIS
JEFA DE SERVICIO DE NEONATOLOGIA
DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BELISARIO DOMINGUEZ.

Índice

| | |
|--|----|
| I.Introducción | 1 |
| -Broncodisplasia pulmonar..... | 3 |
| -Neumonía en pacientes con broncodisplasia..... | 8 |
| -Agentes virales en pacientes asociados a infecciones respiratorias en vías bajas..... | 9 |
| -Virus sincicial respiratorio..... | 10 |
| -Palivizumab..... | 13 |
| II. Planteamiento del problema..... | 17 |
| III. Justificación..... | 18 |
| IV. Hipótesis | 19 |
| V. Objetivos | 19 |
| VI. Aspectos metodológicos..... | 19 |
| -Características metodológicas..... | 20 |
| -Definición del universo..... | 20 |
| -Determinación de variable..... | 22 |

| | |
|--|-----------|
| -Procesamiento estadístico..... | 25 |
| VII. Aspectos éticos y de bioseguridad..... | 26 |
| VIII. Resultados | 28 |
| IX. Discusión..... | 33 |
| X. Conclusiones..... | 35 |
| XI Recomendaciones | 37 |
| XI Referencias bibliográficas | 38 |

RESUMEN

La displasia broncopulmonar genera un aumento de numero de episodios de infecciones de vías respiratorias bajas en muchos casos requiriéndose de hospitalización por neumonía, por esto se inició la administración de palivizumab. Sin embargo su aplicación se ha restringido a manera estacional dejando descubiertos a los pacientes que egresan durante el resto del año.

Objetivo:

El objetivo del presente estudio fue comparar la frecuencia de neumonía en los pacientes con displasia broncopulmonar que recibieron esquema de palivizumab estacional o continuo.

Material y método:

Mediante un estudio clínico, cuasi experimental, ambispectivo, tomándose como variables de estudio presencia de broncodisplasia relacionada con la presencia de neumonía. Para realizar el análisis estadístico de estas variables se utilizó el programa Excel, SPSS. Resultados: 24 pacientes recibieron esquema estacional de palivizumab y 33 esquema continuo de palivizumab en cada grupo se presentó un caso de neumonía.

Conclusión:

No se encontró diferencia en la frecuencia de neumonía en pacientes con antecedente de broncodisplasia pulmonar comparado con el esquema estacional y debido a la relación de costo beneficio se sugiere mantener el

esquema de administración actual. Es importante destacar la disminución de casos de neumonía en ambos grupos.

Palabras clave: recién nacido, prematuro, displasia broncopulmonar, palivizumab, neumonía.

I. INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias representan mundialmente una de las primeras causas de consulta médica ambulatoria y hospitalización encontrándose a su vez entre las primeras causas de mortalidad infantil. La neumonía y la bronquiolitis son las afecciones respiratorias de mayor frecuencia y gravedad (1). La neumonía es la principal causa infecciosa de muerte infantil en el mundo, acorde a los reportes de la Organización Mundial de la Salud se le atribuye 15% de todas las defunciones en menores de 5 años de edad. En México, los datos aportados por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía revelan que las enfermedades respiratorias bajas ocuparon el tercer lugar como causa de muerte en menores de un año. La Dirección General de Epidemiología informó que en 2014 se presentaron 73,650 casos de neumonía en menores de 18 años. Tan sólo en el Distrito Federal la neumonía en la población general estaba en el décimo tercer lugar como causa de hospitalización. Los factores de riesgo conocidos son: falta de lactancia materna exclusiva, desnutrición, bajo peso al nacer, hacinamiento y falta de inmunización contra microorganismos causales de neumonía. Los agentes etiológicos más frecuentes varían de acuerdo con la edad; sin embargo, la mayoría de los casos ocurren por virus (2). La infección respiratoria aguda baja por virus sincicial respiratorio es a nivel mundial un importante problema de salud pública. Este virus es el principal agente causal en pediatría. Una vez adquirida la infección, existen escasas opciones terapéuticas para controlar la enfermedad respiratoria. El tratamiento

es sintomático y de sostén, ya que no se dispone de drogas antivirales efectivas. Actualmente, la inmunización pasiva con el anticuerpo monoclonal específico (palivizumab) constituye la intervención más importante para reducir la enfermedad grave por virus sincicial respiratorio en niños de alto riesgo debido a la ausencia de una vacuna efectiva y la posibilidad de realizar quimioprofilaxis (1).

En México, las recomendaciones para su administración incluyen emplear durante los meses que corresponden a la primera temporada con mayor frecuencia de infección por virus sincicial respiratorio, iniciándose la aplicación en los meses de octubre o noviembre (3). Sin embargo, consideramos que los pacientes que presentan egreso anterior a estos meses presentan alto riesgo de infección de vías respiratorias por lo que proponemos la aplicación de palivizumab desde el egreso de cada paciente, no se cuenta con proyectos previos que comparen cual momento de aplicación presenta mayor impacto en la salud de los pacientes a los que se les administra este medicamento lo que motiva esta investigación tomando como marcador de impacto en la salud la presencia o ausencia de neumonía posterior al alta .

En el hospital de especialidades Dr. Belisario Domínguez una gran proporción de los recién nacidos hospitalizados son prematuros, requiriendo de largos periodos con concentraciones altas de oxígeno con posterior desarrollo de broncodisplasia pulmonar exponiéndose así al aumento del riesgo de desarrollo

de infecciones respiratorias al egreso por lo que buscando mejorar las condiciones de vida de estos pacientes se inició la aplicación de palivizumab.

Broncodisplasia pulmonar.

La displasia broncopulmonar es una enfermedad pulmonar crónica que como consecuencia de múltiples factores añadidos a la inmadurez de la vía aérea provoca disminución en el crecimiento pulmonar tanto de la vía aérea como de los vasos pulmonares dando lugar a una limitación en la función respiratoria de grado variable. Esta enfermedad sigue constituyendo una de las secuelas más frecuentes de la prematuridad aun cuando existe una tendencia a disminuir la incidencia debido a reducir la exposición a la inflamación del feto y del recién nacido prematuro, usar concentraciones de oxígeno cada vez menores desde el nacimiento, hacer un manejo menos invasivo de la asistencia respiratoria y mejorar el estado nutricional (4).

De manera clínica está caracterizada por dependencia de oxígeno por un período mayor a 28 días, producida por exposición del pulmón inmaduro del prematuro a diversas lesiones. Anatomopatológicamente fue descrita por Northway en 1967, por compromiso marcado de la morfología pulmonar, con fibrosis alveolar, atelectasias y áreas hiperinsufladas. La vía aérea pequeña presenta disminución de su calibre, metaplasia escamosa, hipertrofia muscular, edema y fibrosis. Además se observa remodelación de las arterias pulmonares

y disminución de la alveolarización, tras los avances en cuidados neonatales y aumento en la sobrevivencia de recién nacidos de muy bajo peso se observó un cambio en las características de la enfermedad, denominándose “nueva Displasia broncopulmonar”. Esta se caracteriza por un daño pulmonar más homogéneo, con escasos cambios fibroproliferativos en parénquima y daño leve de la vía aérea con engrosamiento muscular. Las características fundamentales son una reducción general en la cantidad de alvéolos, los que además son de mayor tamaño asociado a un menor número y dismorfia arterial (5).

La clasificación se basa en las necesidades de oxígeno y soporte ventilatorio de cada paciente como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 1 Clasificación de broncodisplasia

| Edad gestacional | Menor de 32 semanas | Mayor de 32 semanas |
|-----------------------|---|---|
| Momento de valoración | A la EG de 36 semanas o al alta (lo que ocurra primero) | Más de 28 días pero menos de 56 días de edad cronológica o al alta (lo que ocurra primero) |
| DBP leve | Respiración aire ambiente a la EG de 36 semanas o al alta. | Respiración aire ambiente a los 56 días de edad cronológica o al alta. |
| DBP moderada | Necesidad de O ₂ < 30% a la EG de 36 semanas o al alta. | Necesidad de O ₂ < 30% a los 56 días de edad cronológica o al alta. |
| DBP grave | Necesidad de O ₂ > 30% y/o presión positiva en la vía aérea a la EG de 36 semanas o al alta. | Necesidad de O ₂ > 30% y/o presión positiva en la vía aérea a los 56 días de edad cronológica o al alta. |

DBP, displasia broncopulmonar; EG, edad gestacional.

El tratamiento debe ser multidisciplinario basado en los siguientes puntos:

| | |
|-------------|---|
| Nutricional | <p>Asegurar un aporte nutricional de 140-180 cal/Kg/ día.</p> <p>Mantener un aumento ponderal entre 15 a 30 gr/día. En caso de no ser posible administrar alimentación vía oral, puede usarse sonda nasogástrica por periodos cortos o gastrostomía para periodos de mayor duración. En cada control se debe obtener antropometría.</p> <p>Vitaminas y elementos traza: ACD, fierro, ácido fólico y sulfato de zinc.</p> <p>Calcio: en presencia de enfermedad metabólica ósea. Dosis 45-90 mg/Kg/día.</p> |
| Oxigenación | <p>Mantener saturación entre 88-92% en los menores de 34 semanas o retina inmadura. En los de 34 semanas o mayores con retina madura se utiliza 93- 95% (13).</p> |
| Diuréticos | <p>Furosemida, hidroclorotiazida y espironolactona han demostrado mejorar oxigenación y mecánica pulmonar, sin embargo este efecto es de corta duración, y su uso se han asociado a complicaciones como nefrocalcinosis e hipercalcemia. Su uso a largo plazo se ha restringido debido al poco efecto demostrado en supervivencia, duración de la asistencia respiratoria o duración de la administración de oxígeno en pacientes con displasia broncopulmonar establecida. La furosemida se utiliza en pacientes con</p> |

| | |
|---------------------------|--|
| | evidencia de congestión pulmonar. |
| Broncodilatadores | Usar solo en caso de necesidad y si se obtiene una buena respuesta clínica. Recomendado en pacientes con broncoespasmo. |
| Teofilinas | Efecto broncodilatador, diurético y efecto en la musculatura diafragmática; pero para obtener respuesta máxima son necesarios niveles cercanos a los niveles de toxicidad. |
| Cafeína | En pacientes que presentan apneas presenta menos efectos colaterales que teofilina |
| Fisioterapia pulmonar | Indicada en pacientes hipersecretores o con atelectasias persistentes. |
| Corticoides inhalatorios: | Recomendado en pacientes que presentan sibilancias recurrentes, que responden a broncodilatadores y con historia familiar de asma y alergia. (5) |

Las alteraciones en la función pulmonar pueden persistir, en los casos más graves, hasta la adolescencia e incluso hasta la edad adulta, poniéndose de manifiesto un patrón obstructivo por esto es necesario orientar a los familiares de estos pacientes sobre los cuidados necesarios para estos pacientes; ya que las alteraciones causadas por esta patología generan un mayor riesgo de sibilancias transitorias y una mayor susceptibilidad a las infecciones

respiratorias, sobre todo virales, y en especial por el virus respiratorio sincicial, durante los dos primeros años de vida.

Las recomendaciones sobre la prevención de las infecciones respiratorias son las siguientes:

| |
|---|
| Aconsejar el lavado de manos de las personas que cuidan al niño. |
| Evitar el contacto con personas con enfermedades respiratorias. |
| Abstenerse de fumar. |
| Demorar en lo posible la asistencia a guardería. |
| Indicar profilaxis con anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado frente a virus sincicial respiratorio (palivizumab) a aquellos niños menores de 2 años con enfermedad pulmonar crónica que hayan requerido tratamiento (oxígeno, broncodilatadores, diuréticos o corticoides) en los 6 meses anteriores al inicio de la estación del virus sincicial respiratorio. |
| Vacunación antigripal en los familiares convivientes tras el alta hospitalaria y en el niño a partir de los 6 meses de edad. |
| Evitar en lo posible cirugías programadas en los meses de otoño-invierno (6). |
| Se recomienda como parte de los estudios de vigilancia realizar ecocardiograma cada 4-6 semanas para detectar hipertensión pulmonar, además de seguimiento en la consulta externa de pediatría durante los primeros 2 años de vida con apoyo de los servicios de neumología, neurología, nutrición, gastroenterología, cardiología, oftalmología, medicina física y rehabilitación (7). |

Neumonía en pacientes con antecedente de broncodisplasia.

La displasia broncopulmonar condiciona una gran morbilidad respiratoria, durante los primeros años de vida existe mayor morbilidad respiratoria en los niños de muy bajo peso o nacidos pretérmino, sobre todo si tienen displasia broncopulmonar. Existe un mayor riesgo de sibilancias recurrentes así como una mayor susceptibilidad a las infecciones respiratorias de las vías bajas, sobre todo víricas. La recurrencia de hospitalización por enfermedad respiratoria es común entre los niños con displasia broncopulmonar menores de 2 años. Incluso los que aparentemente se recuperan de ésta tienen un alto riesgo de ingresos hospitalarios por enfermedades intercurrentes en esos 2 años de vida. Este riesgo se incrementa si los niños siguen teniendo síntomas persistentes de displasia broncopulmonar; las infecciones de las vías aéreas inferiores son la principal causa de ingreso, suelen ir asociadas la mayoría de las veces a sibilancias y a exacerbación de la enfermedad respiratoria.

Durante el primer año de vida se ha encontrado que se hospitaliza al 49% de los niños con displasia broncopulmonar frente al 23% de los pretérmino sin displasia broncopulmonar y después de analizar factores como la exposición al tabaco, la profilaxis frente al virus respiratorio sincicial, la lactancia materna y la calidad del aire ambiental, concluyeron que la displasia broncopulmonar fue el principal factor de riesgo para la hospitalización de niños prematuros en ese primer año de vida. Los episodios de sibilancias, las neumonías y las infecciones por virus sincicial fueron los causantes del 65% de los ingresos en

el primer año y del 81% de los ingresos en el segundo año. La gravedad de la displasia broncopulmonar estuvo asociada a la mayor estancia hospitalaria.

En general, se estima que el 80% tendrá alguna infección de las vías respiratorias bajas en el primer año de vida y alrededor de un 50% requerirá ingreso hospitalario. El riesgo de hospitalización debido a infección por virus sincicial respiratorio se encuentra entre el 11 y el 13% en los pretérmino menores de 32 semanas, y coincide con el estudio IRIS realizado por la Sociedad Española de Neonatología, pero este riesgo aumenta a medida que disminuyen el peso al nacer y la edad gestacional sobre todo, si los niños desarrollan displasia broncopulmonar. La gravedad de la infección también está relacionada con la menor edad gestacional y por supuesto, con la existencia o no de displasia broncopulmonar. Recientemente se ha comprobado que los prematuros que tuvieron una infección sintomática de las vías respiratorias bajas por virus sincicial respiratorio o morbilidad respiratoria tenían peor función respiratoria antes del alta de la unidad neonatal. La utilización de anticuerpos monoclonales (palivizumab) para la profilaxis del virus sincicial respiratorio ha supuesto un importante avance en el descenso de la infección por este virus con la consiguiente reducción en el número de hospitalizaciones (8)

Agentes virales en pacientes asociados a infecciones respiratorias en vías bajas.

La mayoría de las infecciones del tracto respiratorio inferior son de origen viral. Los agentes causales de las infecciones respiratorias varían dependiendo del

padecimiento que originan y la edad en la que se presentan. En la categoría de virus respiratorios se incluyen los virus de la gripe A y B, virus respiratorio sincicial, parainfluenza virus tipos 1, 2 y 3, adenovirus, rinovirus, coronavirus 229E y OC43, y algunos enterovirus, pero en los últimos años se han añadido a este grupo otros virus como el metapneumovirus sin el más frecuente en la edad pediátrica es el virus sincicial respiratorio. (9).

Virus sincicial respiratorio.

Es el principal agente causante de enfermedades del tracto respiratorio inferior en lactantes y pacientes inmunocomprometidos. Su distribución es mundial. Las epidemias ocurren anualmente, durante los meses de invierno en los países de clima templado y durante las estaciones de lluvia en los países de clima tropical. Sin embargo, pueden surgir casos esporádicos durante todo el año (10).

Se clasifica dentro del Orden Mononegavirales y pertenece a la Familia Paramyxoviridae, Género Pneumovirus. Las partículas virales están constituidas por una nucleocápside helicoidal cubierta de una envoltura lipoproteína, que el virus adquiere al salir de la célula por gemación. Esta envoltura contiene tres glicoproteínas transmembranales, la proteína de unión al receptor (glicoproteína G), la proteína de fusión (glicoproteína F) y una proteína pequeña hidrofóbica (la proteína SH). La proteína matriz (M) forma una cubierta proteica en la cara interna de la envoltura. Las glicoproteínas están organizadas por separado en espículas virales, que se visualizan como proyecciones cortas

(11-20 nm) y poco separadas entre sí (6-10 nm). La nucleocápside es una hélice simétrica en la que está el ácido ribonucleico viral asociado con la nucleoproteína, la fosfoproteína, un factor anti terminador de la transcripción y la polimerasa (11)

Se manifiesta como infecciones del tracto respiratorio superior, puede desencadenar cuadros severos de neumonía intersticial, bronquiolitis y neumonitis, tanto en lactantes como en ancianos. Las manifestaciones clínicas de la infección se deben a la destrucción del epitelio respiratorio con descamación, alteración ciliar, edema de la mucosa e hipersecreción de moco, con un espectro clínico amplio, desde una enfermedad respiratoria leve hasta una infección respiratoria grave con dificultad respiratoria, sibilancias, crepitaciones, cianosis y episodios de apnea. Estos signos y síntomas son similares e indistinguibles de la clínica presentada por otros agentes etiológicos virales. La mayoría de los niños han estado en contacto y presentado infección por éste virus, al menos en una ocasión, antes de los 2 años de edad; con mayor incidencia en lactantes menores de 6 meses y pacientes de sexo masculino. Los casos más severos se presentan en este grupo etario. La infección no genera protección inmunológica, motivo por el cual pueden producirse reinfecciones a lo largo de la vida. La transmisión del virus se produce fundamentalmente a través de secreciones respiratorias y saliva, por contacto cercano en forma directa o que contaminan las manos del paciente y/o cuidadores, así como superficies expuestas, fómites (como juguetes,

manillas de puertas, estetoscopio, etc.). El virus permanece viable en las manos al menos media hora y hasta veinticuatro horas en superficies sin poros (1,12).

Factores de riesgo

Los datos epidemiológicos indican que los lactantes prematuros menores de 36 semanas tienen mayor riesgo de padecer infección por virus sincicial respiratorio; así como desarrollar en forma severa como consecuencia de la inmadurez del sistema inmunológico, asociado a una menor transferencia de anticuerpos maternos que podrían participar en la protección contra la infección, ya que ésta transferencia es máxima en el tercer trimestre del embarazo; aunado al menor desarrollo pulmonar de los prematuros. Otro grupo de riesgo son pacientes con displasia broncopulmonar, inmunosupresión, cardiópatas con repercusión hemodinámica, pacientes con fibrosis quística. Estos niños suelen requerir mayor tiempo de hospitalización, presentan más complicaciones, necesidad de hospitalización en terapia intensiva y ventilación mecánica. Todos estos datos destacan la importancia de establecer medidas efectivas para disminuir la carga de la infección por virus sincicial respiratorio sobre la población infantil en especial sobre los lactantes, en particular los prematuros con broncodisplasia pulmonar y demás grupos de riesgo. En la actualidad, el palivizumab es el único producto biológico con licencia disponible en la prevención de infección por virus sincicial respiratorio (12).

Palivizumab

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se liga a la proteína F, responsable de la fusión del virus sincicial respiratorio, evitando así, la formación de sincicios y la adherencia al epitelio respiratorio una vez que el virus infectó al huésped, lo que previene el desarrollo de formas bajas o graves. Una vez aplicado el anticuerpo, la vida media promedio es de 20 días. Si la administración se realiza cada 30 días, sus concentraciones medias se mantienen por encima de 40 µg/ml luego de las 2 primeras dosis. Niveles de 30- 40 µg/ml han demostrado una reducción de la carga pulmonar viral de 2-log en estudios con animales (13).

El estudio multicéntrico RSV-IMPact demostró que la administración intramuscular de palivizumab redujo en un 55% la hospitalización debida a infección respiratoria por Virus sincicial respiratorio en lactantes prematuros menores de 35 semanas. Dicha reducción fue de 78% para aquellos sin enfermedad pulmonar crónica y de 39% en pacientes con esta enfermedad, menores de 2 años y con necesidad de tratamiento en los 6 meses previos a la estación de circulación de virus sincicial respiratorio. Entre los diferentes grupos de alto riesgo, la tasa de hospitalización atribuible al virus sincicial respiratorio se redujo entre 39% y 82% con respecto al grupo control. El mismo estudio demostró también una disminución de los días de internación, de los requerimientos de O₂ y de las admisiones a cuidados intensivos de los niños que requirieron hospitalización. No se demostraron efectos sobre la mortalidad. En el año 1998, la Academia Americana de Pediatría publicó la primera

recomendación para el uso de palivizumab, que determinó la edad de cobertura con profilaxis pasiva de los prematuros con y sin displasia broncopulmonar y que incluyó a los recién nacidos de 33 a 35 semanas que presentaban factores de riesgo. En el año 2003, incluyó en las recomendaciones para profilaxis a los niños menores de 2 años con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, basándose principalmente en el estudio multicéntrico publicado por Feltes en el mismo año. En este ensayo, la administración intramuscular de palivizumab en este grupo de pacientes disminuyó un 45% la tasa de hospitalización por VRS (9,7% vs. 5,3%).(13,14)

| Recomendaciones de uso |
|---|
| Recién nacidos pretérmino menores de 29 semanas de edad gestacional que tengan menos de 12 meses de edad al inicio de la estación de virus sincicial respiratorio o sean dados de alta durante ella. |
| Recién nacidos pretérmino entre 29 y 31.6 semanas de edad gestacional y que tengan menos de 6 meses de edad al inicio de la estación de virus sincicial respiratorio sean dados de alta durante ella. |
| Niños menores de 1 año con Displasia broncopulmonar y aquellos menores de 2 años que hayan requerido tratamiento (suplemento de O ₂ , broncodilatadores, diuréticos) en los 6 meses anteriores al inicio de la estación de virus sincicial respiratorio o que sean dados de alta durante ella. |
| Niños menores de 1 año con enfermedad cardiológica que cumplan, al menos, uno de los siguientes criterios o diagnósticos: |

| |
|--|
| Cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica manifestada por insuficiencia cardíaca que requiere tratamiento, pacientes con hipertensión pulmonar o aquellos que presenten cianosis. |
| Cardiopatía congénita operada que aún requiere tratamiento médico cardiológico por encontrarse en período de recuperación o por patología residual significativa. |
| Hipertensión pulmonar moderada o grave, primaria o secundaria. Miocardiopatía que requiere tratamiento médico. |
| Post trasplante cardíaco |

| |
|--|
| Efectos adversos |
| Dentro de los efectos adversos se mencionan dolor en sitio de aplicación ,dermatitis erupción cutánea, diarrea y pirosis y en muy raras ocasiones anafilaxia ,broncoespasmo.(15) |

Los pacientes con cardiopatía congénita que estuviesen recibiendo profilaxis con palivizumab y que deben ser sometidos a cirugía con bomba de circulación extracorpórea durante la estación de virus sincicial respiratorio deben recibir la dosis correspondiente tan pronto como sea posible luego de la cirugía, sin suspender el esquema profiláctico en curso y completar según lo indicado anteriormente. En los niños con edad comprendida entre los 12 y los 24 meses,

con cardiopatía, se recomienda que la indicación de profilaxis con palivizumab sea realizada por el cardiólogo de cabecera en forma individualizada. (13)

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El palivizumab es el medicamento utilizado para la prevención de infección de virus sincicial respiratorio, este es la principal etiología causante de cuadros de neumonía en este grupo de edad posterior al egreso de la unidad de cuidados intensivos neonatales, no se cuenta con estudios para determinar qué efectos tiene sobre la frecuencia de neumonía si se administra el medicamento inmediatamente posterior al egreso sin tomar en cuenta la estacionalidad del virus sincicial respiratorio. La aplicación de este medicamentos se ha restringido solamente de manera estacional dejando descubiertos a los pacientes que egresan durante los meses no considerados como de gran riesgo de contagio; consideramos que esta población se encontraría en riesgo de presentar infecciones respiratorias bajas durante este periodo de tiempo por lo que proponemos la necesidad de hacer un ajuste en las indicaciones de este medicamento para proteger a la población en riesgo.

Motivo por el que se debe responder la siguiente pregunta

¿El esquema continuo de palivizumab disminuye la frecuencia de neumonía en pacientes con antecedente de broncodisplasia pulmonar comparado con los manejados con esquema estacional?

III. JUSTIFICACIÓN

La población de pacientes del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez en el área de neonatología es en su mayoría formada por el grupo de recién nacidos prematuros que ameritan manejo con ventilación mecánica y en muchos casos con diagnóstico de broncodisplasia pulmonar en su mayoría clasificados como grado moderado a su egreso con alto riesgo de presentar hospitalizaciones por cuadros frecuentes de neumonía, es por esto que desde el año 2017 se solicitó la existencia en la unidad de palivizumab para iniciar profilaxis a los pacientes que egresan y cumplen con las características requeridas para la aplicación, sin embargo identificamos que las recomendaciones actuales mencionan el uso de manera estacional es decir aplicar en los meses de octubre a febrero sin considerar el momento en el que los pacientes se dan de alta ,meses en los que estos pacientes se encuentran con riesgo de cursar con neumonía durante los meses en los que no se aplica este medicamento por lo que consideramos es de vital importancia conocer si el esquema actual es el más indicado para mejorar las condiciones de salud y al no contar con estudios previos que comparen estas dos formas de administrar el palivizumab se decide hacer una comparación entre ambas formas de administración para determinar en nuestra población cual es el esquema con el que los pacientes presentan menor frecuencia de neumonía y así hacer uso de los recursos que se nos brindan en la unidad de una manera más eficaz.

IV. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El esquema continuo de palivizumab disminuye la frecuencia de neumonía en pacientes con antecedente de broncodisplasia pulmonar comparado con el esquema estacional.

V. OBJETIVOS

General

Comparar la frecuencia de neumonía en los pacientes con broncodisplasia pulmonar que recibieron esquema de palivizumab estacional o continuo.

Específicos

Identificar la frecuencia de neumonía en pacientes con antecedente de broncodisplasia pulmonar y aplicación de palivizumab de forma estacional.

Identificar la frecuencia de neumonía en recién nacidos con antecedente de broncodisplasia pulmonar y aplicación de palivizumab de forma continua.

VI. ASPECTOS METODOLÓGICOS

Identificar cuál de los dos esquemas de aplicación de palivizumab fue más eficaz para disminuir la frecuencia de neumonía en los pacientes egresados del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez

Características metodológicas del estudio.

Área de Investigación: Clínica.

Diseño del estudio: De intervención cuasi experimental, ambispectivo.

Definición del Universo: Infinito

Definición de unidades de observación

| | |
|---|--|
| Grupo de estudio: | Grupo de comparación: |
| Criterios de inclusión | |
| Lactante (1mes a 1 año de edad) mujer o hombre Antecedente de broncodisplasia Aplicación de palivizumab de forma continúa. | Lactante (1mes a 1 año de edad) mujer o hombre Antecedente de broncodisplasia Aplicación de palivizumab de forma estacional. |
| Criterios de no inclusión | |
| Lactante con antecedente de broncodisplasia que no reciben esquema de palivizumab de forma continúa. Lactante con broncodisplasia pulmonar y | Lactante con antecedente de broncodisplasia que no reciben esquema de palivizumab de forma estacional. |

| | |
|---|--|
| cardiopatía congénita. Lactante con antecedente de broncodisplasia pulmonar sin antecedente de ser prematuro. | Lactante con broncodisplasia pulmonar y cardiopatía congénita. Lactante con antecedente de broncodisplasia pulmonar sin antecedente de ser prematuro. |
| Criterios de interrupción | |
| Lactante con antecedente de broncodisplasia que no acuden a aplicación de esquema completo de palivizumab continuo. | Lactante con antecedente de broncodisplasia que no acuden a aplicación de esquema completo de palivizumab estacional. |
| Criterios de eliminación | |
| Pacientes que no se pueden localizar. Pacientes que no presenten documentos para verificar diagnóstico de hospitalización. | Pacientes que no se puedan localizar. Pacientes que no presenten documentos para verificar diagnóstico de hospitalización. |

Diseño de la muestra.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó a partir del número de sujetos necesarios en cada grupo de estudio para la comparación de 2 proporciones.

P1= 40%

P2=70%

α para hipótesis unilateral = 5%

Potencia (1- β)= 80%

N= 33

Tipo de muestreo: Por conveniencia

| Determinación de variables | | | | |
|--|---------------------|--|----------------------|--------------|
| Operacionalización de variables | | | | |
| Variable categoría | Tipo | Definición operacional | Escala de Medición | Calificación |
| Esquema continuo de palivizumab | Cualitativa nominal | Inicio de aplicación de palivizumab posterior a egreso hospitalario. | Presencia o ausencia | Sí, no |

| | | | | |
|---|------------------------------|--|---|----------------------------|
| <p>Esquema estacional de palivizumab</p> | <p>Cualitativa nominal</p> | <p>Inicio de aplicación de palivizumab de inicio en estacionalidad de virus sincicial respiratorio (octubre-febrero)</p> | <p>Presencia o ausencia</p> | <p>Sí, no</p> |
| <p>Numero de hospitalizaciones por neumonía</p> | <p>Cuantitativo discreta</p> | <p>Número de ocasiones en las que el paciente es hospitalizado por diagnóstico de neumonía.</p> | <p>Cuantificación del número de registros</p> | <p>Numero de episodios</p> |

| | | | | |
|------------------|--------------------------|--|---|---|
| Edad gestacional | Cuantitativa continua | Numero de semanas cumplidas desde la fecha de concepción a la fecha de nacimiento valoradas por Ballard. | Ballard: el test le asigna un valor a cada criterio de examinación, la suma total del cual es luego extrapolado para inferir la edad gestacional del neonato. Los criterios se dividen en físicos y neurológicos y la suma de los criterios permite estimar edades entre 26 y 44 semanas de embarazo. | Semanas determinada s por Ballard y Capurro |
|------------------|--------------------------|--|---|---|

| | | | | |
|------|------------------------|---|--------------------------------|---------------------|
| Sexo | Cualitativa nominal | Características anatómicas y fisiológicas que distinguen a la mujer del hombre. | Características fenotípicas | Hombre Mujer |
|------|------------------------|---|--------------------------------|---------------------|

Fuentes, técnicas e instrumentos para recolección de datos:

Hoja de recolección de datos.

Procesamiento estadístico y análisis:

Plan de tabulación.

Al término de la recolección de información se realizó una base de datos en el programa Excel y SPSS para crear gráficos y tablas para sintetizar la información final.

Plan de análisis:

Estadística descriptiva:

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de los datos recolectados mediante los programas SPSS y Excel analizando las variables cuantitativas mediante medidas de tendencia central y variables cualitativas por medio de porcentajes representándolas en gráficas y tablas.

Estadística analítica o Inferencial:

Para la comparación de variable dependiente cuantitativa y independiente cualitativa se utilizó la prueba t de student, el riesgo fue calculados mediante razón de riesgo, odds ratio.

VII. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

Riesgo de la Investigación: Riesgo mínimo.

Cobertura de aspectos éticos

Se entregó carta de consentimiento informado a los padres previos aplicación de palivizumab.

El propósito de esta investigación es generar conocimiento para brindar tratamiento oportuno y preventivo a los pacientes que cursan con broncodisplasia pulmonar.

Esta investigación se realizó guiada bajo las siguientes normas:previa autorización del comité de investigación del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez

Bajo los principios promulgados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial

Según las normas que establece el Consejo De Organizaciones Internacionales De Las Ciencias Médicas (CIOMS).

Norma oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012 del expediente clínico.

Juramento Hipocrático.

Medidas de bioseguridad para los sujetos de estudio.

Descritas para los procedimientos de aplicación en el servicio de neonatología.

Medidas de bioseguridad para los investigadores o personal participante.

Medidas usuales para la aplicación de medicamentos

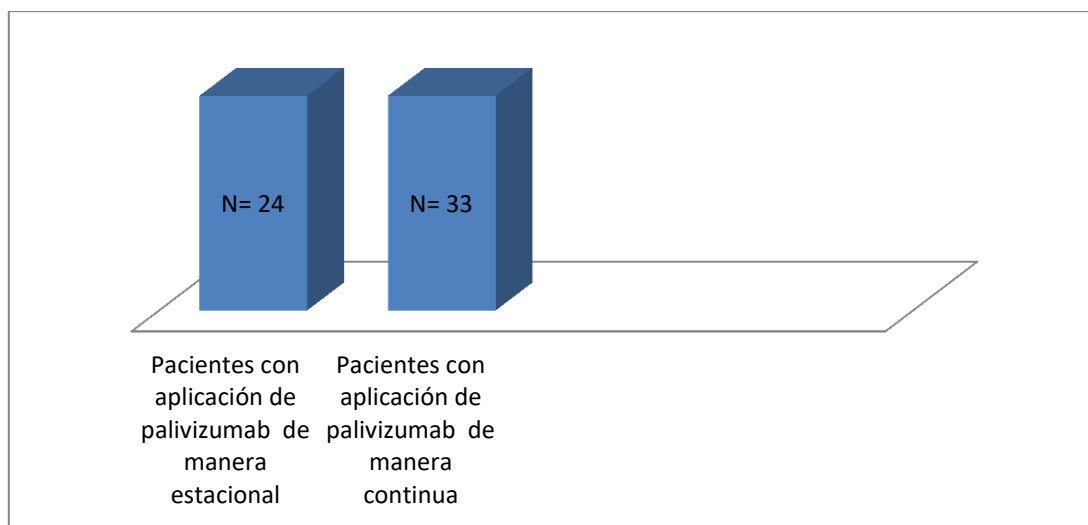
Otras medidas de bioseguridad necesaria.

No se requiere medidas adicionales.

RESULTADOS

Durante el estudio se registraron 72 pacientes de estos 32 fueron mujeres y 40 hombres todos iniciaron esquema de aplicación de palivizumab sin embargo fueron excluidos 2 por presentar cardiopatía con repercusión hemodinámica y 13 no terminaron el tratamiento. La población total del estudio fue de 57 pacientes de los cuales a 24 se les aplico el esquema estacional de palivizumab y 33 recibieron el esquema continuo de palivizumab.

Figura 1: Número de pacientes incluido en cada grupo de la población de estudio.



Archivo clínico Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez 2019.

Los pacientes con aplicación de esquema estacional fueron 24 de estos 13 fueron mujeres, 11 hombres con una edad media de 29.5 semanas de gestación, con edad mínima de 26 semanas y máxima de 33 semanas y edad

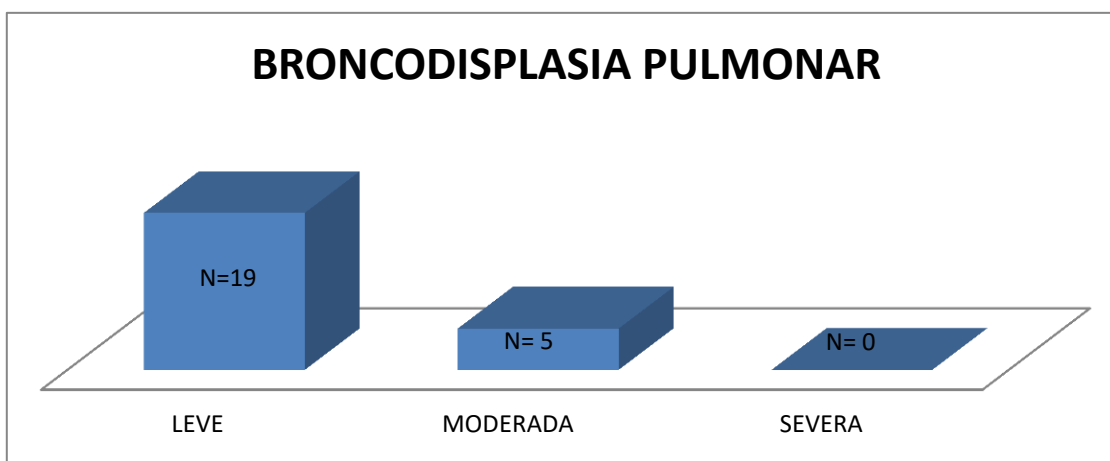
media de egreso 40 semanas. En cuanto a la clasificación de broncodisplasia pulmonar 19 pacientes presentaron broncodisplasia leve y 5 pacientes broncodisplasia pulmonar moderada. Presentando 1 de ellos hospitalización por neumonía.

Tabla I Características de pacientes del grupo con aplicación de palivizumab de manera estacional.

| | | | |
|--------------------|----|--------------------------|----------------------|
| Hombres | 11 | Edad media de nacimiento | Edad media de egreso |
| Mujeres | 13 | 29.5 semanas | 40 semanas |
| Total de pacientes | 24 | | |

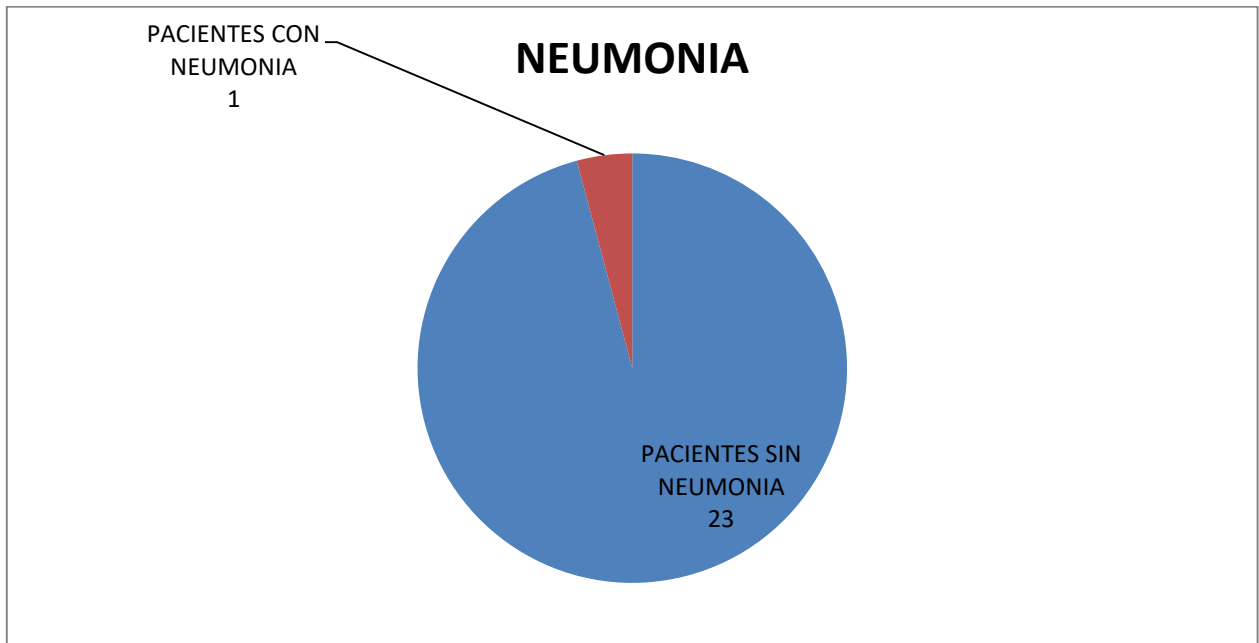
Archivo clínico Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez 2019.

Figura 2: Clasificación de broncodisplasia pulmonar en pacientes con aplicación de palivizumab de manera estacional.



Archivo clínico Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez 2019.

Figura 3: Neumonía en pacientes del grupo de aplicación de palivizumab de manera estacional.



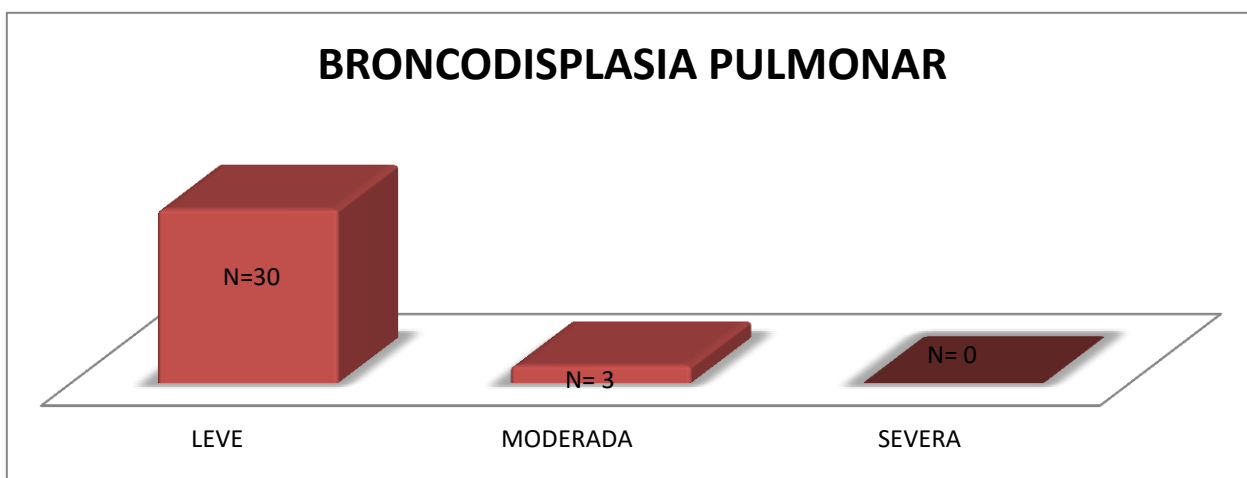
Archivo clínico Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez 2019.

Los pacientes con aplicación de esquema continuo fueron 33 de estos 11 fueron mujeres, 22 hombres con una edad media de 31 semanas de gestación, con edad mínima de 26 semanas y máxima de 36 semanas y edad media de egreso 38.4 semanas. En cuanto a la clasificación de broncodisplasia pulmonar 30 pacientes presentaron broncodisplasia leve y 3 pacientes broncodisplasia pulmonar moderada. Presentando 1 de ellos hospitalización por neumonía.

Tabla II: Características de pacientes del grupo con aplicación de palivizumab de manera continúa.

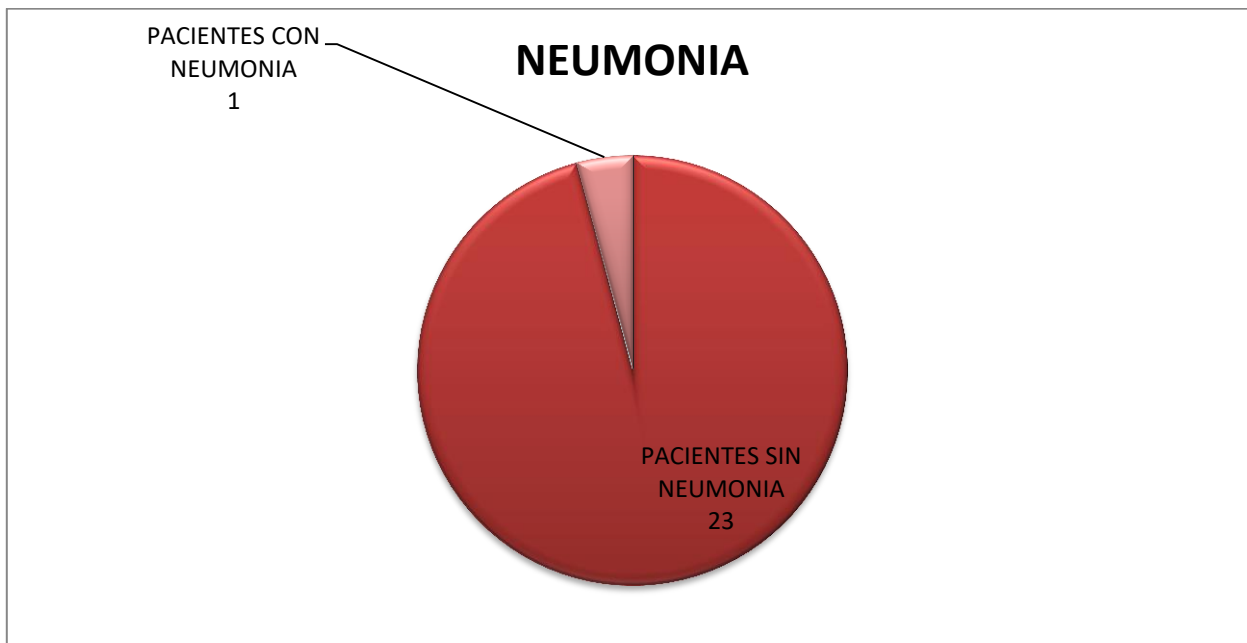
| | | | |
|--------------------|----|--------------------------|----------------------|
| Hombres | 22 | Edad media de nacimiento | Edad media de egreso |
| Mujeres | 11 | 31 semanas | 38.4 semanas |
| Total de pacientes | 33 | | |

Figura 4: Clasificación de broncodisplasia pulmonar en pacientes con aplicación de palivizumab de manera continúa.



Archivo clínico Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez 2019.

Figura 5: Neumonía en pacientes del grupo de aplicación de palivizumab de manera continúa.



Archivo clínico Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez 2019.

Al comparar al grupo con aplicación de manera continua contra el grupo de aplicación de manera estacional se obtuvo una razón de riesgo de 0.78 que se traduce como la aplicación de manera continua como un factor protector, odds ratio con probabilidad 43%. Mientras que en la prueba de T de student se encontró un valor de 0.8 aceptándose la hipótesis nula.

DISCUSION

La administración de palivizumab se ha estudiado en múltiples grupos de población, sin embargo la determinación del momento para su inicio de aplicación se ha dado solo en el periodo estacional del virus sincicial respiratorio por lo que nuestro objetivo fue comparar la aplicación iniciada posterior al alta sin importar la estacionalidad, dentro de los estudios destaca IMpact en donde la profilaxis con palivizumab resultó en una reducción del 55% en la hospitalización (10.6% de su grupo placebo versus 4.8% de palivizumab), los niños con prematuridad pero sin broncodisplasia tuvieron una reducción del 78% en la hospitalización (8,1% versus 1,8%), los niños con broncodisplasia pulmonar tuvieron una reducción del 39%. (12.8% contra 7.9%). Las reacciones en el lugar de la inyección fueron poco frecuentes 2,7% de palivizumab y la reacción más frecuente fue un eritema leve y transitorio (16). Mientras que en nuestros grupos de estudio todos los pacientes tenían diagnóstico de broncodisplasia pulmonar y 1 paciente de cada grupo presento cuadro de neumonía correspondiendo al 3 % de la población de estudio y se considerando proporción esperada de neumonía 40% para la población con aplicación de palivizumab; en ambos grupos de estudio se presentó solo en 3% de la población, ninguno de los pacientes presento reacciones adversas al tratamiento. El metaanálisis de Simoes, basado en 5 estudios (2 829 niños con edad gestacional 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 % (17). En nuestro grupo de estudio se observó una reducción de riesgo relativo al cambiar la manera de aplicación a continua de 0.78 sin embargo al ser una población pequeña y de número distinto se valoró la prueba de t de student con resultado de 0.8 lo que nos permite aceptar la hipótesis nula, encontrándose que no existe asociación estadísticamente significativa para disminuir el riesgo de neumonía en los pacientes a los que se les administro palivizumab de manera continua.

CONCLUSIONES

El antecedente de displasia broncopulmonar es común en los pacientes egresados de nuestra unidad debido a la elevada población de recién nacidos prematuros por lo que desde el año 2016 se inició la aplicación de palivizumab para ofrecer una mejor calidad de vida disminuyendo las hospitalizaciones por el principal germen etiológico en este grupo atareo .Durante el periodo de estudio en el hospital de especialidades Dr. Belisario Domínguez se tiene registro de 72 pacientes que iniciaron esquema de aplicación de palivizumab sin embargo fueron excluidos 15 por diversas causas. La población total del estudio fue de 57 pacientes de los cuales a 24 se les aplico el esquema estacional de palivizumab y 33 recibieron el esquema continuo de palivizumab, dentro de ambos grupos se presentó un caso de neumonía y al realizar el análisis estadístico se encontró que no había diferencia en la frecuencia de neumonía en pacientes con antecedente de broncodisplasia pulmonar comparado con el esquema estacional y debido a la relación de costo beneficio se sugiere mantener el esquema de administración actual. Es importante destacar la disminución de casos de neumonía en ambos grupos ya que la proporción esperada es de 40% mientras que en la población de estudio solo el 3 % presento neumonía lo que permite demostrar que la administración de profilaxis de palivizumab disminuye la hospitalización en los pacientes con antecedente de prematurez y broncodisplasia pulmonar como se menciona en un estudio realizado en el año 2012 Análisis de costo-efectividad del uso de palivizumab

en la profilaxis de pacientes prematuros en México en el que se encontró que la profilaxis con palivizumab en pacientes recién nacidos pretérmino ≤ 32 semanas de edad resultó ser una alternativa costo-efectiva.(18)

RECOMENDACIONES

Los resultados obtenidos en este estudio están limitados por que la muestra de pacientes es pequeña por lo que se sugiere realizar con una muestra mayor de población.

IX. BIBLIOGRAFIA

- 1.-Recomendaciones para la prevención y diagnóstico de las infecciones respiratorias agudas en argentina, guía de vigilancia epidemiológica 2018
- 2.- Diagnóstico y Tratamiento de la Neumonía Adquirida en la Comunidad en las/los Pacientes de 3 Meses a 18 Años en el Primero y Segundo Nivel de Atención México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 1 de diciembre de 2015.
- 3.- Guía de práctica clínica. Prevención de la infección por virus sincicial respiratorio en población en riesgo 2009.
- 4.- M. Sánchez Luna, J. Moreno Hernandoa, F. Botet Mussonsa,d, J.R. Fernández Lorenzoa, G. Herranz Carrilloa,f, S. Rite Gracia. Et al. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. Asociación española de pediatría, 2013 :205-274
- 5.- M. Ester Pizarro, M. Angélica Oyarzun. Actualización en displasia broncopulmonar. Neumol Pediatr 2016; 11 (2): 76 - 80
- 6.- Antonio Salcedo Posadas, Raquel Herráiz, Esther González, Juan Luis Rodríguez Cimadevilla. Normas para control y seguimiento de niños con displasia broncopulmonar (enfermedad pulmonar crónica de la infancia). Salud (i) ciencia 20 (2014) 730-737

7.- Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Displasia Broncopulmonar en niñas/niños menores de 2 años en el segundo y tercer nivel de atención.

México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2 de diciembre de 2015

8.-Isabel Izquierdo Macián, Juan Alonso López Andreu, Francisco Morcillo Sopena. Displasia broncopulmonar y prematuridad. Evolución respiratoria a corto y a largo plazo. Asociación española de pediatría 2015,316-334

9.- Bravata-Alcántara JC, Cortés-Ortiz IA, Méndez-Velázquez JJ, Jiménez-Barba BE, Chávez-Ocaña S, Sierra-Martínez M. Prevalencia de agentes virales en pacientes asociados a infecciones respiratorias en vías bajas Rev. Hosp Jua Mex 2016; 83 (1-2)

10.- Corzo-López, Mylene; Valdés-Ramírez, Odalys. El virus sincicial respiratorio humano: una panorámica Revista CENIC. Ciencias Biológicas, vol. 44, núm. 2, mayo-agosto, 2013 Centro Nacional de Investigaciones Científicas Ciudad de La Habana, Cuba.

11.- Mylene Corzo López, Odalys Valdés Ramírez. El virus sincicial respiratorio humano: una panorámica. CENIC Ciencias Biológicas, Vol. 44, No. 2, mayo-agosto, 2013

12.- Rodríguez Cariño, María José Castro, Silvia Fernández, Eunice Brito, Mirla Pérez, Elsa Urdaneta de Valbuena, et al. Factores de riesgo para infección por

virus sincicial, respiratorio en Venezuela reunión de expertos. Archivos venezolanos de puericultura y pediatría 2016; vol 79 (2): 77-84

13.- Silvia Fernández Jonusas, Delcys Albas Maubett, Daniela Satragno, Adriana Cattaino, Margarita Martin Alonso, Cecilia Rubio, et al. Recomendaciones sobre el uso de palivizumab. Actualización 2015. Arch Argent Pediatr 2016;114(1):84-88

14.- Josep Figueras, Aloe Carbonell, Xavier Carbonell. Utilidad del palivizumab en el recién nacido pretérmino. An Pediatr Contin. 2008;6(5):288-91

15.- Castillo LM, Bugarin G, Arias JC, Rangel JI, Serra ME, Vain N. One-year observational study of palivizumab prophylaxis on infants at risk for respiratory syncytial virus infection in Latin America. J Pediatr (Rio J). 2017;93:467-74

16.- Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. Pediatrics. 1998 Sep; 102(3 Pt 1):531-7.

17.- Lázaro y de Mercado, J. Figueras Aloy. La eficiencia (coste-efectividad) de palivizumab como profilaxis para la infección por virus respiratorio sincicial en prematuros de 32-35 semanas en España. An Pediatr. 2006; 65(4):316-24

18.- Salinas Escudero Guillermo, Silvia Martínez. Cost-effectiveness analysis of the use of palivizumab in the prophylaxis of preterm patients in México. Salud pública Méx vol.54 no.1 Cuernavaca ene./feb. 2012