



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD DE MÉXICO “DR.
BELISARIO DOMINGUEZ”

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
NEONATOLOGÍA

“ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON PALIVIZUMAB PARA LA
PREVENCIÓN DE NEUMONÍA POR VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
CLÍNICO

PRESENTADO POR
BEATRIZ COYOTL GOMEZ

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN
NEONATOLOGÍA

DIRECTOR DE TESIS
DRA.GUADALUPE CECILIA LOPEZ ANACLETO

CIUDAD DE MEXICO, 2021



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



"Adherencia al tratamiento con Palivizumab para la prevención de neumonía por virus sincitial respiratorio"

Autor: Beatriz Coyotl Gómez

Vo. Bo.

Dra. Guadalupe Cecilia López Anacleto
Profesor Titular Del Curso De Especialización En Neonatología

Vo. Bo.

Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano

Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación

Secretaría de Salud de la Ciudad de México



SECRETARÍA DE SALUD DE LA
CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN,
ACTUALIZACIÓN MÉDICA E
INVESTIGACIÓN



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



Vo.Bo

Dra. Guadalupe Cecilia López Anacleto

Director de Tesis

**Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario
Domínguez”**

**“Adherencia al tratamiento con Palivizumab para la prevención de
neumonía por virus sincitial respiratorio”**

Autor: Beatriz Coyotl Gómez

Neonatología

INDICE

I.	RESUMEN	6
II.	INTRODUCCIÓN	7
III.	MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES	8
3.1.	Marco Teórico	8
3.2.	Antecedentes	18
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
V.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	20
VI.	JUSTIFICACIÓN	21
VII.	HIPÓTESIS	21
VIII.	OBJETIVOS	22
IX.	METODOLOGÍA	22
9.1.	Área de Investigación: Clínica	22
9.2.	Diseño de Estudio: Observacional, de Cohorte, Prospectivo	22
9.3.	Universo de estudio: Finito	22
9.4.	Población de estudio	22
9.5.	Criterios del Estudio	23
9.6.	Diseño de muestra y cálculo de muestra	23
9.7.	Tipo de muestreo: Por conveniencia	24
9.8.	Variables:	24
9.9.	Medición e instrumento de medición	25
9.10.	Descripción del estudio	25
9.11.	Análisis Estadístico	26
X.	IMPLICACIONES ÉTICAS	27
XI.	DETERMINACIÓN DE RECURSOS	28
XII.	CRONOGRAMA	29
XIII.	RESULTADOS Y ANALISIS	30
XIV.	DISCUSIÓN	34
XV.	CONCLUSIONES	36
XVI.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	37
XVII.	ANEXOS	41

I. RESUMEN

“Adherencia al tratamiento con Palivizumab para la prevención de neumonía por virus sincitial respiratorio”.

Introducción: La adherencia al tratamiento con Palivizumab como medida de prevención para infecciones por virus sincitial respiratorio repercute en la calidad de vida a corto y largo plazo.

Objetivo general: Determinar el grado de adherencia terapéutica con Palivizumab para la prevención de neumonía por virus sincitial respiratorio en pacientes prematuros con displasia broncopulmonar.

Hipótesis: H1: Existe adherencia al tratamiento con Palivizumab para la prevención de neumonía por virus sincitial respiratorio en pacientes prematuros con displasia broncopulmonar. **H0:** No existe adherencia al tratamiento con Palivizumab para la prevención de neumonía por virus sincitial respiratorio en pacientes prematuros con displasia broncopulmonar.

Metodología: Se realizó un estudio observacional, de cohorte, prospectivo en neonatos que presentaba displasia broncopulmonar. Se aplicaron dosis de Palivizumab mensuales registrando la incidencia de infecciones respiratorias agudas a 1 año y de neumonía. Se realizó un análisis estadístico descriptivo e inferencial, considerando significativa una $p < 0.05$.

Resultados: Se incluyeron 100 pacientes pediátricos con DBP (72% leve, 26% moderada y 2% severa). El 73% fueron adherentes, es decir tuvieron esquema completo de Palivizumab (3 o más dosis); y el restante 27% fueron no adherentes (< 3 dosis). La incidencia de infección de vías respiratorias agudas (IRA) fue de 28.8% en quienes recibieron esquema completo y de 30.0% en quienes no recibieron esquema completo ($p=0.936$). El riesgo relativo (RR) para IRA en los que recibieron esquema completo de Palivizumab fue de $RR=0.94$ (IC95% 0.22-3.99; $p=1.000$). La tasa de neumonía en los pacientes que recibieron esquema completo de Palivizumab fue de 5.5% y en los que no recibieron esquema completo fue de 16.7% ($p=0.334$). El RR para neumonía en los que recibieron esquema completo de Palivizumab fue de $RR=0.29$ (IC95% 0.03-3.11; $p=0.334$).

Conclusiones. Se encontró adherencia a Palivizumab en tres cuartas partes de los pacientes; no se encontró asociación significativa entre esquema completo de Palivizumab y la incidencia de IRA y neumonía.

II. INTRODUCCIÓN

La infección grave por Virus Sincitial Respiratorio (VSR) es un importante problema para la Neonatología y la salud infantil en general. En las últimas décadas se han implementado estrategias contra la mortalidad infantil y la meta es la reducción de esta mortalidad debido a infecciones respiratorias graves constituyendo uno de los objetivos primordiales de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En todo el mundo, las enfermedades infecciosas, entre ellas la neumonía sigue siendo las principales causas de defunción de niños menores de cinco años. El número total de defunciones de niños menores de cinco años en todo el mundo ha disminuido de 12,6 millones en 1990 a 5,2 millones en 2019⁽¹⁾.

Las medidas de prevención generales como la lactancia materna, la higiene de manos, evitar el humo del tabaco y los ambientes de hacinamiento son fundamentales para prevenir las infecciones respiratorias graves en la población en general cobrando mayor importancia en la población vulnerable. Sin embargo, en el grupo de pacientes con mayor riesgo de padecer una infección grave por VRS, el uso de Palivizumab sigue siendo la única intervención farmacológica aprobada.

El problema de la prematurez aunado a otros factores de riesgo aumenta la frecuencia de adquirir una infección de vías respiratorias en específico por VSR impactando en la calidad de vida del niño y en costos para el sistema de salud, considerándose gran reto clínico al cual se enfrenta el equipo de profesionales de la salud.

En las infecciones respiratorias graves debidas a VSR principalmente en la población de riesgo es fundamental el papel de la prevención; por lo que es importante considerar intervenciones como la inmunoprofilaxis y la difusión de estrategias preventivas en el área de la salud infantil, así como el fortalecimiento de líneas de investigación y programas de acción que permitan consolidar en la población infantil uno de los aspectos fundamentales como es la prevención primaria.

III. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

3.1. Marco Teórico

Importancia del Virus Sincitial Respiratorio.

El virus sincitial respiratorio (VSR) es una de las principales causas de enfermedad respiratoria a nivel mundial; causa infecciones en todas las edades, pero los lactantes tienen la mayor incidencia de enfermedad grave, alcanzando su punto máximo durante los primeros 6 meses de edad. A los 2 años, se considera que prácticamente todos los niños estarán infectados por VSR ⁽²⁾.

La infección por el VSR produce una significativa mortalidad en el primer año de vida especialmente en los niños prematuros. El impacto del VSR en los sistemas de salud se observa en los pacientes hospitalizados y se asocia con un mayor número de reingresos hospitalarios.

Aproximadamente 800,000 niños en los Estados Unidos, el 20% de la cohorte anual de nacimientos, requieren atención médica ambulatoria durante el primer año de vida debido a una enfermedad causada por el virus respiratorio sincitial (VSR). Entre el 2% y el 3% de todos los niños menores de 12 meses son hospitalizados con diagnóstico de bronquiolitis debida a VSR como primer causante etiológico ⁽²⁾.

Una revisión sistemática para estimar la incidencia global, la tasa de hospitalización y la mortalidad por VSR. El estudio estimó que en 2015 hubo 33.1 millones de casos de infección de vías respiratorias bajas aguda por VSR, 3.2 millones de hospitalizaciones y 59,600 muertes en menores de 5 años. En menores de 6 meses, se estimaron 1.4 millones de hospitalizaciones y 27,300 muertes en el hospital ⁽³⁾.

Características del Virus Sincitial Respiratorio.

El VSR es un RNA virus de la familia de Paramixovirus, la transmisión sigue un patrón estacional marcado en áreas templadas con epidemias en invierno; puede ocurrir durante la temporada de lluvias o durante todo el año en los trópicos. En cuanto a la temporada de VSR en México, aunque no hay una temporada de VSR establecida oficialmente, un panel de expertos determinó que la temporada estaba entre octubre y marzo ⁽⁴⁾.

Es un virus en forma de filamento, envuelto por una membrana idéntica a la de las células humanas. Contiene dos proteínas principales en su superficie, la proteína G y la proteína F, que son indispensables para el ataque a la célula y su posterior fusión. El inicio de la fusión con la célula del epitelio respiratorio comienza con la unión de la proteína G a receptores que contienen glucosaminoglucanos. La proteína F interactúa con los mismos receptores celulares, ocasiona que se fusionen la membrana viral y la membrana celular, con lo que comienza el ciclo del virus que ocasiona el daño celular, la formación de sincicios

y el fenómeno inflamatorio. Por lo tanto, si se evita la fusión del virus con la célula, se evitará la enfermedad; los anticuerpos monoclonales cumplen esta función al neutralizar la proteína F⁽⁴⁾.

Factores de riesgo para infección por Virus Sincitial Respiratorio

Existen diferentes factores de riesgo para infección por VSR. La prematurez es un factor de riesgo de gran relevancia para infección respiratoria grave por VSR. Otros factores de riesgo para la infección por VSR son: el hacinamiento, la edad menor de seis meses, la asistencia a guarderías, la presencia de fumadores en casa y la ausencia de lactancia materna, así como también la enfermedad pulmonar crónica, las cardiopatías congénitas y las enfermedades inmunosupresoras.

La infección por VSR tiene más probabilidades de tener un resultado severo en niños con ciertas condiciones médicas crónicas preexistentes, lo que resulta en una mayor tasa de hospitalización y un mayor riesgo de muerte.

Una revisión bibliográfica sistemática de los factores de riesgo asociado para el virus sincitial respiratorio en infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores en niños menores de cinco años describe diversos factores de riesgo con asociación significativa; los resultados de estas estimaciones son prematurez, bajo peso al nacer, tabaquismo materno, antecedentes de atopía, no antecedente de lactancia materna y hacinamiento ⁽⁵⁾. Se ha demostrado sistemáticamente que la edad cronológica es uno de los factores de riesgo más importantes para la hospitalización por VSR; este riesgo disminuye durante el primer año de vida debido a varios factores a medida que los recién nacidos crecen, incluido el mayor diámetro de los bronquiolos, así como la maduración de la respuesta inmune intrínseca y adaptativa.

Un estudio de cohorte retrospectivo que comparaba el riesgo de hospitalización por VSR dependiente de la edad en lactantes prematuros con enfermedad pulmonar crónica en comparación con lactantes a término sanos, observándose a los lactantes a término sanos una rápida disminución en el riesgo de hospitalización por VSR, con menos de la mitad del riesgo a la edad de 6 meses en comparación con los lactantes de 1 mes ⁽⁶⁾.

Infección del tracto respiratorio por Virus Sincitial Respiratorio

En niños menores de dos años hospitalizados por infección respiratoria aguda, el VSR es el agente etiológico más frecuentemente aislado en las diferentes series de estudios reportados en países en desarrollo. Además, es la principal causa de bronquiolitis y neumonías en lactantes.

El VSR puede ocasionar un grado variable de afección a nivel del tracto respiratorio que desde un cuadro de rinofaringitis hasta una neumonía incluso falla respiratoria, esto es influido por la edad principalmente en el grupo de menores de 1 año, la presentación más

frecuente es la bronquiolitis; la segunda patología son las infecciones respiratorias altas, y la tercera, la otitis media aguda. De particular importancia son las bronquiolitis en los menores de 2 años, ya que esta manifestación clínica puede ser tan grave que podría requerir hospitalización, ventilación mecánica e ingreso a una unidad de cuidados intensivos, especialmente en la población de riesgo ⁽⁷⁾.

En nuestro país un estudio descriptivo en un centro hospitalario de la región del Bajío realizó pruebas moleculares de pacientes con infección respiratoria aguda. En estas pruebas predominó la identificación del VSR como agente etiológico, seguido de rinovirus y enterovirus. Respecto al VSR, la mediana de la edad en meses fue de 7.5; para los rinovirus y enterovirus la mediana de edad fue 11 meses ⁽⁸⁾.

Aunque las características clínicas de la bronquiolitis debida a diferentes virus son generalmente indistinguibles, se han informado algunas diferencias en la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, se ha observado que los rinovirus asociados a bronquiolitis pueden resultar en una menor duración de hospitalización que la bronquiolitis atribuible al VSR.

Displasia Broncopulmonar

La displasia broncopulmonar (DBP) descrita inicialmente en 1967 por Northway et al ⁽⁹⁾, es una enfermedad crónica pulmonar que afecta sobre todo a recién nacidos con muy bajo peso al nacer y que es más frecuente cuanto menor es la edad gestacional. Aunque la DBP se desarrolla en el período neonatal, sus consecuencias pueden extenderse a la edad pediátrica con enfermedad respiratoria residual.

En las últimas décadas ha habido una mejora significativa en la atención perinatal con la introducción de surfactante y estrategias de ventilación para reducir la lesión pulmonar por lo que la supervivencia de los bebés extremadamente prematuros ha aumentado. Por lo tanto, la incidencia de DBP no ha cambiado y sigue siendo la morbilidad tardía más común del parto prematuro.

Se estima que aproximadamente 10,000 bebés son diagnosticados con DBP cada año en los Estados Unidos. Se estima que la incidencia global de DBP en lactantes nacidos <28 semanas de edad gestacional está entre el 48 y el 68%, siendo la incidencia inversamente proporcional a la edad gestacional ⁽¹⁰⁾.

Debido a la introducción de nuevas estrategias terapéuticas en el cuidado de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer, ha evolucionado a un nuevo cuadro con características diferentes, tanto clínicas como anatomopatológicas, que se define como “nueva displasia broncopulmonar”; así mismo con la finalidad de unificar los criterios de diagnóstico de la DBP el Instituto Nacional de Salud del Niño y Desarrollo Humano (NICHD) de los EUA, en el año 2000 reunió a un grupo de expertos para discutir en una mesa de trabajo los criterios de diagnóstico y fue así que se consideró necesario incluir en la definición la edad de

gestación, la edad postnatal, la dependencia de oxígeno y/o necesidad de presión positiva e incluyeron criterios de la severidad de la enfermedad⁽¹¹⁾ (Tabla 1).

Tabla 1. Definición de la displasia broncopulmonar según su gravedad.		
	<32 semanas de gestación	>32 semanas de gestación
Definición de DBP	A las 36 semanas de edad gestacional corregida o al alta, lo que ocurra primero.	>28 días pero <56 días de edad postnatal o al alta lo que ocurra primero.
	Tratamiento con oxígeno mayor del 21% por más de 28 días.	Tratamiento con oxígeno mayor del 21% por más de 28 días.
DBP Leve	Respiración al aire ambiente a las 36 semanas de edad gestacional corregida o al alta, lo que ocurra primero.	Respiración al aire ambiente a los 56 días de edad postnatal o al alta, lo que ocurra primero.
DBP Moderada	Necesidad de oxígeno < 30% a las 36 semanas de edad gestacional corregidas o al alta, lo que ocurra primero.	Necesidad de oxígeno < 30% a los 56 días de edad postnatal o al alta, lo que ocurra primero.
DBP Grave	Necesidad de oxígeno > 30% y/o presión positiva (o CPAP nasal) a las 36 semanas de edad gestacional corregidas o al alta, lo que ocurra primero.	Necesidad de oxígeno > 30% y/o presión positiva (o CPAP nasal) a los 56 días de edad postnatal o al alta, lo que ocurra primero.

La displasia broncopulmonar se ha considerado una enfermedad de origen multifactorial identificándose varios factores de riesgo implicados en la incidencia de esta enfermedad, entre éstos destacan la prematurez y el bajo peso al nacer, pero algunos autores mencionan que la DBP puede estar asociada con el sexo masculino, la raza (blanca o caucásica) y una predisposición genética. Así mismo se han descrito factores de riesgo asociados con la madre involucrados en la etiología de la DBP como el empleo de indometacina, la terapia antenatal con glucocorticoides y la corioamnionitis.

Los pulmones de los niños prematuros parecen ser más vulnerables a lesiones durante su desarrollo, pero además de la inmadurez de las estructuras tisulares del pulmón, otros factores implicados son el déficit de factores que podrían proteger al pulmón del daño oxidativo, por ejemplo, la disfunción de la sustancia tensoactiva, la baja elasticidad de la pared torácica, la mayor permeabilidad alveolocapilar, la baja distensibilidad de los alvéolos.

La inmadurez se explica por una menor actividad enzimática antioxidante y por la presencia de la anti-proteasa (alfa 1-antitripsina) lo que incrementa la susceptibilidad del pulmón a lesiones que limitan, no sólo la función pulmonar sino también la capacidad de los tejidos para reparar los daños, tal como sucede en la displasia broncopulmonar ⁽¹¹⁾.

Displasia broncopulmonar e infección por virus sincitial respiratorio

La displasia broncopulmonar se ha considerado un importante factor de riesgo relacionada con la infección de virus sincitial respiratoria en prematuros en los cuales se recomienda iniciar una profilaxis con Palivizumab para limitar la incidencia de infección de este virus.

Los niños con displasia broncopulmonar sufren estadías prolongadas en el hospital debido a una infección de virus sincitial respiratorio con el uso concomitante de antibióticos, diuréticos, broncodilatadores, esteroides y soporte respiratorio asociado a las consecuentes complicaciones médicas y sociales que lleva una infección u hospitalización por esta causa en este grupo de riesgo.

Se observa una susceptibilidad de los niños con enfermedad pulmonar crónica por infección por VSR grave hasta los 2 años de edad en comparación con otras poblaciones infantiles⁽¹²⁾, por lo que la evidencia científica permitió en la última actualización para las recomendaciones de aplicación de profilaxis con Palivizumab en niños con enfermedad pulmonar crónica se extendiera en su segundo año de vida la profilaxis en aquellos pacientes que aun continuaban o dejaron de recibir oxígeno suplementario en los 3 meses anteriores al inicio de la temporada del VSR por el riesgo potencial de neumonías.

Antecedentes de la inmunoprofilaxis con Palivizumab

Para la infección por VSR no existe una protección por anticuerpos maternos y el hecho de padecer la enfermedad solo aporta protección parcial. En la actualidad, la prevención de la infección por VSR se fundamenta en las medidas higiénico-dietéticas sumadas a una estrategia de prevención como es la utilización de inmunoprofilaxis con Palivizumab en grupos de prematuros considerados de alto riesgo.

Tras la publicación en 1998 del estudio multicéntrico realizado por el Grupo IMPact-RSV reportando resultados alentadores sobre el uso de Palivizumab. Este ensayo clínico administrado la inmunoprofilaxis con Palivizumab a niños con enfermedad pulmonar crónica o prematuridad, el Grupo de Estudio IMPact-RSV reportó una reducción de 55% en hospitalización por VSR comparado con placebo (4,8% vs 10,6%)⁽¹³⁾. Los niños con prematuridad sin Displasia Broncopulmonar (DBP) tuvieron un 78% de reducción en hospitalización por VSR (8,1% vs 1,8%) y niños con DBP tuvieron un 39% de reducción (12,8% vs 7,9%). El estudio del Grupo IMPact-RSV concluyó que la administración intramuscular mensual de Palivizumab era segura y efectiva para la prevención de infección por VSR en niños prematuros y en aquellos con DBP ⁽¹³⁾.

Características del Palivizumab

El Palivizumab fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos en 1998 tras los resultados aportados por el ensayo clínico IMPact-RSV realizado en prematuros y posteriormente por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), en 1999

para la prevención de infección respiratoria baja por VRS en niños prematuros y niños con enfermedad congénita cardíaca o displasia broncopulmonar del prematuro.

Es un anticuerpo inmunoglobulina (Ig) G monoclonal genéticamente modificado que inhibe específicamente el epítipo del sitio antigénico A de la glucoproteína F, muy estable en todos los serotipos del virus respiratorio sincitial (VRS). Se compone por secuencias de aminoácidos humanos en un 95% y murinos en un 5%. Los anticuerpos monoclonales son más potentes que las inmunoglobulinas, tienen igual efectividad antiviral por lo que su uso como medio de profilaxis ha sido estudiado y analizado en cuanto a efectividad y seguridad.

En la actualidad, Palivizumab se encuentra licenciado y disponible para su uso médico en México (Synagis®). Se dispone de dos presentaciones: 50 mg polvo y disolvente para solución inyectable y 100 mg polvo y disolvente para solución inyectable.

- Posología y forma de administración:

La dosis recomendada de Palivizumab es de 15 mg/kg de peso, administrada una vez al mes durante los períodos previstos de riesgo de infección por VRS. Cuando sea posible la primera dosis debe administrarse antes del comienzo de la estación del VRS. Las dosis siguientes deben administrarse mensualmente durante la estación del VRS.

La mayoría de la experiencia, incluyendo los ensayos clínicos con Palivizumab, se ha obtenido con 5 inyecciones durante una estación. Para reducir el riesgo de una nueva hospitalización, se recomienda seguir administrando mensualmente la dosis correspondiente durante toda la estación a los niños hospitalizados con VRS que estuvieran recibiendo Palivizumab.

Palivizumab se administra por vía intramuscular, preferiblemente en la cara anterolateral del muslo. Los volúmenes de inyección superiores a 1 ml se deben administrar dividiendo la dosis.

- Efectos adversos:

Las reacciones adversas informadas en los estudios pediátricos realizados en lactantes prematuros con o sin displasia broncopulmonar fueron similares en los grupos con Palivizumab y con placebo. La mayoría de las reacciones adversas fueron transitorias, y leves a moderadas.

Efectos adversos frecuentes (>1/100 a >1/10)

. Eritema en el sitio de inyección.

Fiebre.

Irritabilidad.

Efectos adversos infrecuentes (> 1/1000 a <1/100)

- Respiratorio: rinitis, infección de vías aéreas superiores, tos, sibilancias.
- Piel y partes blandas: exantema inespecífico, dolor en el sitio de inyección.
- Gastrointestinal: diarrea, vómitos, constipación.
- Otros: astenia, somnolencia.

- Contraindicaciones:

Palivizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Palivizumab o a cualquier componente de la formulación, o a otros anticuerpos monoclonales humanizados.

- Uso simultáneo con otras vacunas o fármacos:

No se evidenció interferencia en la respuesta a las vacunas ante la administración simultánea o diferida. Puede coadministrarse con vacunas del Calendario Nacional. El anticuerpo monoclonal es específico para VRS, por lo que no se espera que el Palivizumab interfiera con la respuesta inmune a las vacunas.

No se han realizado estudios específicos de interacción fármaco-fármaco, aunque tampoco se ha descrito ninguna interacción hasta la fecha.

Recomendaciones para la aplicación de Palivizumab

A partir de los hallazgos de ensayos clínicos realizados en 1998⁽¹³⁾, la Academia Americana de Pediatría (AAP) emitió las respectivas recomendaciones para el uso de Palivizumab, por lo que han realizado desde entonces varias revisiones de aquellas recomendaciones de acuerdo con la evidencia clínica creciente ha servido para la actualización de las guías de recomendación clínica.

En agosto de 2014, la Academia Americana de Pediatría (AAP)⁽¹⁴⁾ publicó las pautas más recientes para ayudar a identificar a los niños pequeños con mayor riesgo de hospitalización por VSR y con mayor probabilidad de beneficiarse de la profilaxis.

El análisis completo de la base de cada recomendación se encuentra estipulada en la declaración de política de la AAP e informe técnico; tras revisiones recientes y múltiples estudios multicéntricos, estas recomendaciones permanecen sin cambios desde 2014 por lo que continúan en vigencia y uso.

Estas recomendaciones se enumeran a continuación:

- En el primer año de vida, se recomienda la profilaxis con Palivizumab para los lactantes nacidos antes de las 29 semanas y 0 días de gestación.

- No se recomienda la profilaxis con Palivizumab para los bebés “sanos” nacidos a las 29 semanas o después, 0 días de gestación.
- En el primer año de vida, se recomienda la profilaxis con Palivizumab para los recién nacidos prematuros nacidos antes de las 32 semanas, 0 días de gestación con enfermedad pulmonar crónica del prematuro definida como una necesidad de oxígeno superior al 21% durante al menos 28 días después del nacimiento.
- Los médicos pueden administrar profilaxis con Palivizumab en el primer año de vida a ciertos bebés con cardiopatía hemodinámicamente significativa. Se recomienda la consulta con un cardiólogo para tomar decisiones sobre la profilaxis.
- Para los bebés que califican y que requieren cinco dosis, una dosis que comience en noviembre y continúe por un total de cinco dosis mensuales brindará protección a la mayoría de los bebés hasta abril.
- Los médicos pueden administrar hasta un máximo de cinco dosis mensuales de Palivizumab durante la temporada de VSR a los bebés que califican para la profilaxis en el primer año de vida. Los bebés calificados nacidos durante la temporada de VSR requerirán menos dosis. Esto se adecuará a los meses de mayor reporte de casos de VSR de cada lugar en particular.
- No se recomienda la profilaxis con Palivizumab en el segundo año de vida, excepto en niños que requieren al menos 28 días de oxígeno suplementario después del nacimiento y que continúan requiriendo intervención médica (oxígeno suplementario, corticosteroides crónicos o tratamiento con diuréticos) durante la segunda temporada del VSR.
- La profilaxis mensual debe suspenderse en cualquier niño que experimente una infección ambulatoria por RSV o una hospitalización por RSV.
- Los niños con una anomalía pulmonar o una enfermedad neuromuscular que perjudique la capacidad de eliminar las secreciones de las vías respiratorias inferiores pueden considerarse para la profilaxis durante el primer año de vida.
- Los niños menores de 24 meses de edad que estarán profundamente inmunodeprimidos durante la temporada del VSR pueden ser considerados para profilaxis.
- No se dispone de datos suficientes para recomendar la profilaxis con Palivizumab de forma rutinaria para niños con fibrosis quística o síndrome de Down.
- No se recomienda la profilaxis con Palivizumab para la prevención de la enfermedad por VRS adquirida nosocomial.

A lo largo de los años, la Sociedad Española de Neonatología (SENeo) y otros organismos internacionales de referencia han elaborado, revisado y actualizado periódicamente las recomendaciones de uso de Palivizumab con el objetivo de mejorar la eficiencia en su aplicación.

Se reúnen las recomendaciones elaboradas por la *American Academy of Pediatrics*(AAP)⁽¹⁴⁾, SENeo⁽¹⁵⁾ y la Guía de Práctica Clínica (GPC) de la Secretaría de Salud en México "Prevención de la infección por virus sincicial respiratorio en población de riesgo"⁽¹⁶⁾ en lo que respecta a la administración de Palivizumab como profilaxis de las infecciones por VRS en niños prematuros; cabe aclarar que esta GCP con publicación en 2009, no ha se ha mantenido en una actualización ya que la guía de práctica clínica sobre neumonía viral grave en su actualización del 2017 no hace referencia del uso de Palivizumab (Tabla 2).

AAP (2014)	SENeo (2015)	GPC (2009)
<p>En el primer año de vida, se recomienda la profilaxis con palivizumab para los lactantes nacidos antes de las 29 semanas y 0 días de gestación.</p> <p>En el primer año de vida, se recomienda la profilaxis con palivizumab para los recién nacidos prematuros nacidos antes de las 32 semanas, 0 días de gestación con DBP.</p> <p>Administrarse hasta un máximo de cinco dosis mensuales de palivizumab durante la temporada de VSR a los bebés que califican para la profilaxis en el primer año de vida. Los bebés calificados nacidos durante la temporada de VSR requerirán menos dosis.</p> <p>Administrarse profilaxis con palivizumab en el primer año de vida a ciertos bebés con cardiopatía significativa.</p>	<p>Prematuros sin displasia broncopulmonar (DBP) ni cardiopatía congénita y con edad gestacional < o igual 28 semanas y 6 días (su indicación en los primeros 12 meses de vida implica 5 dosis).</p> <p>El grupo de edad gestacional intermedia, entre 29 semanas 0 días y 31 semanas 6 días se trataría si la edad al inicio de la estación del VRS o sean dados de alta durante la misma fuera menor de 6 meses.</p> <p>Prematuros con edad gestacional comprendida entre 32 semanas 0 días y 34 semanas 6 días solo se tratarían de forma excepcional aquellos que reunieran los 2 criterios mayores: edad menor de 10 semanas al inicio de la estación de riesgo y con al menos un hermano que acude al colegio o guardería.</p> <p>Los neonatos con cardiopatía congénita y con alteración hemodinámica persistente o DBP que requiera tratamiento en los últimos 12 meses deberían ser tratados un segundo año.</p>	<p>Niños < de un año con antecedente de edad gestacional < de 32 semanas y DBP.</p> <p>Niños < de 2 años con una cardiopatía congénita hemodinámicamente inestable.</p> <p>Niños < de 2 años, de preferencia antes de cumplir los 6 meses de edad en aquellos con mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave, durante los meses que corresponden a la primera temporada con mayor frecuencia de infección por VSR.</p> <p>Se recomienda aplicar un total de 3 a 5 dosis en los pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad grave, ajustar dosis mensuales de acuerdo con el inicio de la temporada de VSR (siempre que no sean menos de 3 o más de 5 dosis).</p>

Dado que el curso de la enfermedad en los niños de alto riesgo es mucho más severo, y dado que no se dispone de una vacuna activa, los organismos internacionales han coincidido en la aplicación de la inmunización pasiva con cinco inyecciones mensuales secuenciales de anticuerpos monoclonales anti-RSV (Palivizumab) administradas durante la temporada de RSV (noviembre-marzo) a dosis de 15 mg/Kg. Este programa ha demostrado reducir la hospitalización en grupos de alto riesgo.

Costo-Efectividad del uso de Palivizumab

Desde la implementación de la inmunoprofilaxis ha estado el cuestionamiento de costo-efectividad y/o beneficio en la población de riesgo sin embargo es importante considerar los costos de hospitalización por VSR varían según la edad gestacional y cronológica de la paciente, y es más probable que los prematuros tengan estancias más largas y costosas y un mayor uso de las unidades de cuidados intensivos⁽¹⁷⁾.

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 valoradas de acuerdo con el costo de la intervención.

Un estudio canadiense publicado en 2017 examinó tanto los costos directos asociados con las hospitalizaciones por VSR; los lactantes con antecedente de prematurez incluidos en el estudio tenían <1 año, no habían recibido profilaxis con Palivizumab y fueron hospitalizados con un diagnóstico confirmado de VSR. Los resultados indican que la carga es sustancial en términos de recursos hospitalarios, costos de los padres, pérdida de productividad y salud psicológica⁽⁶⁾.

Es importante considerar el impacto observado a corto plazo en los cuidadores de un bebé enfermo que tienden a faltar al trabajo para cuidar al bebé y viajar para asistir a citas y estadías en el hospital, lo que puede resultar en un gran costo financiero en forma de días laborales perdidos y costos de viaje. Además, las familias y los cuidadores pueden sufrir consecuencias adversas para la salud en función del aumento de la gravedad o la duración de la enfermedad en el lactante sin profilaxis.

A largo plazo, el impacto de la enfermedad por VSR en la salud puede variar desde una mayor susceptibilidad a complicaciones respiratorias, deterioro de la función pulmonar, sibilancias recurrentes, asma, otitis y rinoconjuntivitis, así como mortalidad.

Un estudio realizado en 2012 en México⁽¹⁸⁾ evaluó el costo-efectividad de profilaxis con Palivizumab para reducción de complicaciones asociadas al virus sincicial respiratorio en prematuros; los resultados obtenidos fueron favorables para los grupos de profilaxis. Cuando se proporciona la profilaxis durante la temporada de VSR los resultados son incluso

mejores, esto representa una buena alternativa para aquellos países con altas tasas de prematuridad de recién nacidos con bajo peso.

El escenario de cobertura en población de riesgo durante la temporada de VSR en el país permite tener una mejor rentabilidad de resultados, en comparación con un escenario de no profilaxis, especialmente en aquellas situaciones en las que el presupuesto y las restricciones son importantes.

Comparando los resultados obtenidos en el anterior estudio realizado en México con resultados de otros estudios: surgen resultados alentadores principalmente sobre el uso de Palivizumab en la población de mayor de riesgo. Sin embargo, un estudio israelí ⁽¹⁹⁾ publicado recientemente considera que los costos de la inmunoprofilaxis son extremadamente altos, utilizando criterios de análisis de costo-utilidad evalúa y se cuestiona si está justificado ampliar, continuar o restringir la inmunoprofilaxis con Palivizumab de lactantes de alto riesgo frente al VSR.

Entonces, la inmunoprofilaxis es rentable o no rentable de acuerdo con esta publicación ⁽¹⁹⁾; las comparaciones con estudios en otros países deben hacerse con precaución no solo debido a las diferencias en los costos de intervención, tasas de incidencia, modalidades de tratamiento y costos.

La utilidad de coste debe basarse en metaanálisis exhaustivos de información económica, médica y epidemiológica disponible puede proporcionar a los responsables una toma de decisiones clara y objetiva.

De acuerdo con un grupo de autores se considera que la información disponible desde el punto de vista biológico y epidemiológico existe suficiente evidencia para recomendar la utilización de Palivizumab en las poblaciones de alto riesgo. La decisión de incluir este medicamento en forma generalizada en la medicina pública quedará a cargo de cada institución de salud.

3.2. Antecedentes

Adherencia terapéutica con Palivizumab en grupos de riesgo

Existe evidencia suficiente sobre la efectividad y seguridad de la inmunoprofilaxis con Palivizumab, así como los costos médicos a corto y largo plazo tras su aplicación; sin embargo, un factor que hay que destacar es el cumplimiento terapéutico de los pacientes-familiares que tienen durante la intervención con esta terapia de prevención para poder observar los verdaderos alcances médicos y sociales de la aplicación de Palivizumab.

Para mantener la eficacia terapéutica de Palivizumab debe administrarse con estricto cumplimiento de las pautas descritas en el producto, así como en frecuencia, número y

cantidad de dosis establecidas por las recomendaciones descritas de los diferentes organismos de salud nacionales e internacionales.

Se habla de adherencia terapéutica a "la medida en que el comportamiento de un paciente se corresponde con las recomendaciones acordadas de un centro sanitario proveedor "pero también desde una perspectiva farmacoeconómica⁽²⁰⁾.

Además de los costos de Palivizumab y los recursos necesarios para la administración, el incumplimiento de la terapia disminuye el valor y/o eficacia del tratamiento al incurrir en costos adicionales y las consecuencias de médicas-económicas de la terapia fallida por no continuar con la terapia establecida.

La no adherencia puede tener un impacto importante en la rentabilidad de Palivizumab, por lo que se han realizado esfuerzos para establecer estrategias para garantizar y aumentar la adherencia terapéutica.

En una revisión exhaustiva de la literatura, reportó los factores comunes asociados con la no adherencia del paciente que incluía la exposición al tabaquismo, la percepción de los padres o la falta de comprensión a la enfermedad relacionada con el VSR y al uso de Palivizumab para su prevención, la falta de transporte, barreras culturales como el lenguaje.

Los estudios que utilizaron diferentes definiciones de adherencia produjeron tasas que van del 25% al 100%, difiriendo significativamente; las tasas de adherencia más bajas que se han reportado están asociadas con una mayor infección por VSR asociado a mayores tasas de hospitalización⁽²¹⁾.

Por lo tanto las acciones encaminadas a optimizar la adherencia terapéutica deben ir dirigidas a la población cubierta por el programa de prevención, tomando en cuenta principalmente el hecho de que los padres de los niños deben ser consciente del riesgo relacionado con la infección por virus sincitial respiratorio y beneficios de la terapia; así mismo limitar en lo posible otros factores médicos y sociales que puedan comprometer la efectividad de la terapia por un apego deficiente a la inmunoprofilaxis.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El virus sincitial respiratorio (VSR) es el agente viral más frecuentemente descrito y encontrado en infecciones del tracto respiratorio a nivel mundial principalmente en la población menor de 2 años y con un grado de severidad en la población con factores de riesgo agregados.

Entre los grupos de riesgo, donde la infección progresa más frecuentemente a las vías respiratorias inferiores provocando un cuadro de mayor gravedad destacan los niños prematuros, donde se han descrito principalmente en pacientes con displasia broncopulmonar y cardiopatías congénitas.

Diversos organismos internacionales de referencia han elaborado, revisado y actualizado periódicamente las recomendaciones de uso de Palivizumab con el objetivo de mejorar la eficiencia en su aplicación en los diversos centros hospitalarios. En nuestro medio esta inmunoprofilaxis con Palivizumab sigue las recomendaciones elaboradas por otros organismos de salud internacionales.

De acuerdo a las estadísticas generadas y reportadas en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez, nuestra población neonatal que ingresa al servicio se compone principalmente de recién nacidos prematuros en los cuales se ha implementado la aplicación de Palivizumab que se realiza al egreso o al primer mes de vida continuando con un esquema de inmunoprofilaxis de Palivizumab de manera mensual a cargo del servicio y Jefatura de Neonatología.

La adherencia al tratamiento con Palivizumab como medida de prevención para infecciones por virus sincitial respiratorio en la población en riesgo repercute en la calidad de vida a corto y largo plazo; por lo que es importante implementar estrategias en la mejora del cumplimiento del tratamiento e identificar factores propios del paciente y sociales para obtener una adherencia terapéutica eficaz por lo que la perspectiva de la calidad de vida y de la economía de la salud en estos pacientes se traduzcan en menores tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con la infección por virus sincitial respiratorio; por lo que nos interesa responder a la siguiente interrogante.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la adherencia al tratamiento con Palivizumab para la prevención de neumonía por virus sincitial respiratorio en pacientes prematuros con displasia broncopulmonar?

VI. JUSTIFICACIÓN

El virus sincitial respiratorio causante de un gran porcentaje de infecciones del tracto respiratorio principalmente observada en la población prematura; ha repercutido gravemente en esta población y ha hecho que sea de suma importancia implementar estrategias de salud para disminuir su incidencia y complicaciones a corto y largo plazo que de ella se deriven.

Las políticas de salud tanto nacionales e internacionales para la aplicación de inmunoprofilaxis con Palivizumab en prematuros con mayor énfasis en aquellos con displasia broncopulmonar y otras comorbilidades, ha cobrado relevancia en la práctica clínica por el impacto en la mejora del estado en general de los pacientes tratados, en la disminución de infecciones graves por virus sincitial respiratorio y su potencial riesgo de hospitalización por esta causa.

La información disponible de la literatura científica ha descrito y evidenciado los efectos benéficos de la aplicación de Palivizumab en las poblaciones de alto riesgo, por lo cual es importante contar e implementar estrategias individuales y colectivas para aumentar la adherencia de la terapia con Palivizumab realizada por parte del servicio de Neonatología, esto garantizará una mejor adherencia al tratamiento, así como un uso y aprovechamiento de los insumos médicos-farmacológicos que se ofrecen a nuestros pacientes, dando como resultado la mejoría del estado de salud, la disminución de complicaciones e incluso de la mortalidad de estos pacientes.

En nuestra institución el servicio de Neonatología realiza el seguimiento de estos pacientes prematuros con broncodisplasia pulmonar en los cuales se realizó inmunoprofilaxis como medida de prevención para el virus sincitial respiratorio; esto ha permitido al servicio de neonatología hacer uso eficaz de los recursos humanos y médicos con los que se disponen, así como generar conocimiento científico y experiencia institucional para la mejora en la prestación de servicios médicos.

VII. HIPÓTESIS

H1: Existe adherencia al tratamiento con Palivizumab para la prevención de neumonía por virus sincitial respiratorio en pacientes prematuros con displasia broncopulmonar.

H0: No existe adherencia al tratamiento con Palivizumab para la prevención de neumonía por virus sincitial respiratorio en pacientes prematuros con displasia broncopulmonar.

VIII. OBJETIVOS

General

- Determinar la adherencia terapéutica con Palivizumab para la prevención de neumonía por virus sincitial respiratorio en pacientes prematuros con displasia broncopulmonar.

Específicos

- Determinar factores que influyen en la adherencia de la aplicación de Palivizumab.
- Determinar la adherencia de la aplicación de Palivizumab con los episodios de neumonías reportadas.
- Describir la edad gestacional, sexo y peso al nacer de los pacientes a quienes se les administro Palivizumab.

IX. METODOLOGÍA

9.1. Área de Investigación: Clínica.

9.2. Diseño de Estudio: Observacional, de Cohorte, Prospectivo.

9.3. Universo de estudio: Finito

9.4. Población de estudio

Población Fuente: Recién nacidos prematuros que hayan nacido en este centro hospitalario o referidos de otras unidades médicas ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Población Elegible: Recién nacidos prematuros que hayan nacido en este centro hospitalario o referidos de otras unidades médicas ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales con displasia broncopulmonar u otra comorbilidad que condicione mayor riesgo infección por virus sincitial respiratorio y que iniciaron inmunoprofilaxis con Palivizumab.

9.5. Criterios del Estudio

Criterios de Inclusión

- Prematuros menores o igual a 32 semanas de edad gestacional y/o con peso al nacimiento menor o igual a 1500 gramos.
- Prematuros mayores de 32 semanas de gestación con diagnóstico de displasia broncopulmonar.

Criterios de Exclusión

- Prematuros con diagnóstico de malformaciones congénitas o patologías incompatibles con la vida.
- Pacientes que reporten alergia a algún componente de la vacuna.
- Pacientes que no acepten o firmen los consentimientos informados correspondientes.

Criterios de Eliminación:

- Pacientes candidatos a aplicación de Palivizumab fallecidos durante la estancia hospitalaria o el seguimiento médico antes de terminar la inmunoprofilaxis correspondiente.

9.6. Diseño de muestra y cálculo de muestra

Tamaño de muestra: Censo

La población de estudio se conforma de 105 pacientes de acuerdo con criterios de inclusión.

El cálculo de muestra se realizó con fórmula de proporción para una población menor de 100 000 individuos; el tamaño de muestra es calculado por medio de la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

n = Tamaño de muestra buscado

N = Tamaño de la Población o Universo

Z = Parámetro estadístico que depende el Nivel de Confianza (NC)

e = Error de estimación máximo aceptado

p = Probabilidad de que ocurra el evento estudiado (éxito)

q = (1 - p) = Probabilidad de que no ocurra el evento estudiado

$$n = \frac{105 * 1.96^2 * 60 * 40}{5^2 * (106 - 1) + 1.96^2 * 60 * 40}$$

Se estima una muestra de 82 pacientes con un nivel de confianza del 95 % y un margen de error del 5% para este estudio.

9.7. Tipo de muestreo: Por conveniencia

9.8. Variables:

- **Independiente:** Adherencia al tratamiento.
- **Dependientes:** Episodios de neumonías.
- **Moderadoras:** Edad Gestacional, peso al nacimiento, sexo del paciente, numero de dosis aplicadas de Palivizumab, intervalo de tiempo entre aplicación de cada dosis de Palivizumab, displasia broncopulmonar.
- **De contexto:** edad materna, escolaridad materna, estado civil.

Definición y operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICION	TIPO	NIVEL OPERATIVO
Adherencia al tratamiento	Nivel de acción activa y voluntaria en relación con la toma o aplicación de medicamentos con el fin de producir un resultado terapéutico deseado, comparando el número real de dosis recibidas con el numero esperado de dosis y el intervalo entre dosis.	Cualitativa Nominal	-Sí -No
Inyecciones de Palivizumab aplicadas	Establece el número de administraciones de un medicamento	Cuantitativa Discreta	Número de dosis aplicadas
Displasia Broncopulmonar	Enfermedad pulmonar crónica que afecta sobre todo a recién nacidos con muy bajo peso al nacer y que es más frecuente	Cualitativa Nominal	-Severidad o grado

	cuanto menor es la edad gestacional		
Edad Gestacional	Edad gestacional de acuerdo con la valoración de Ballard o Capurro.	Cuantitativa Continua	Semanas y días determinadas por Ballard y Capurro
Peso al nacimiento	Unidad de medida otorgada al nacimiento.	Cuantitativa Continua	Gramos
Sexo	Conjunto de características fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos.	Cualitativa Nominal	-Hombre -Mujer
Episodios de Neumonías	Inflamación de los pulmones, causada por la infección de un virus o una bacteria.	Cuantitativa Discreta	Número de episodios
Edad materna	Edad cronológica en años cumplidos.	Cuantitativa Discreta	Años
Escolaridad Materna	Grado académico o de instrucción.	Cualitativa Ordinal	-Primaria -Secundaria -Bachillerato -Universidad
Estado Civil	Condición que caracteriza a una persona en sus vínculos personales con otros individuos.	Cualitativa Ordinal	-Soltera -Casada -Unión libre

9.9. Medición e instrumento de medición

Hoja de recolección de datos (ver anexo 1).

9.10. Descripción del estudio

1. Se determinará la población de estudio y los pacientes incluidos que cumplan criterios para aplicación de esquema de Palivizumab.
2. La aplicación del esquema de Palivizumab se realizará previamente con la autorización de Jefatura del servicio de Neonatología.
3. Se explicará a la madre, padre o tutor responsable del paciente de manera amplia y entendible los beneficios y reacciones adversas relacionadas con la administración de Palivizumab y se otorgará carta de consentimiento informado correspondiente que deberá ser debidamente firmado.

4. Se realizará la aplicación de primera dosis de inmunoprofilaxis con Palivizumab al egreso o a los 30 días de vida si las condiciones clínicas del paciente lo permiten en el área de UCIN por personal médico-residente siguiendo con las recomendaciones e instrucciones para la administración de Palivizumab (ver anexo 2).
5. Se otorgará a la madre una cartilla de vacunación del esquema de Palivizumab que contendrá la información del paciente como nombre, edad del paciente, peso, fecha de aplicaciones, dosis administradas y citas subsecuentes.
6. Una vez administrada la primera dosis de Palivizumab, se deberá dejar registro en la libreta de control del programa de aplicación de Palivizumab donde se anotará nombre de paciente, número de lote del vial utilizado, fecha de administración de la dosis, peso del niño y dosis administrada, así como reporte de algún efecto adverso relacionado con la administración.
7. Continuar el seguimiento médico y aplicación de dosis subsecuentes de Palivizumab de acuerdo con el cronograma de aplicación de Palivizumab (ver anexo 3).
8. Se realizará aplicación de dosis subsecuentes de Palivizumab en área de Jefatura de Neonatología siguiendo las recomendaciones e instrucciones establecidas para la administración de Palivizumab; la aplicación se realizará de acuerdo con las fechas previamente programadas y/o establecidas por el servicio de Neonatología de esta institución.
9. Se realizará recolección de datos e información correspondiente de las variables que comprende el estudio de acuerdo con el aviso de privacidad (ver anexo 4) establecido utilizando el registro de la libreta de control del programa de aplicación de Palivizumab y expedientes clínicos, se mantendrá la confidencialidad y el anonimato respectivo de los datos recolectados conforme a lo dispuesto en las Leyes Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.
10. Finalmente se realizará un análisis de resultados, elaboración de graficas correspondientes, una discusión y presentación de conclusiones.

9.11. Análisis Estadístico

Se utilizó una base de datos proporcionada por la Jefatura de Neonatología y expedientes clínicos de esta institución de salud.

Una vez que se contó con la recolección de datos, se realizará **estadística descriptiva** que incluye porcentajes, medidas de tendencia central y desviación estándar; en cuanto a la **estadística analítica o inferencial** ; los factores asociados con la adherencia entre pacientes adherentes y no adherentes se utilizará: pruebas estadísticas de prueba Chi

Cuadrada y/o Fisher; Chi cuadrada para comparar la medias de las variables cuantitativas en los pacientes adherentes y no adherentes del estudio, Fisher para el contraste de las variables cualitativas. Se realizará un análisis de regresión logística multivariante para evaluar si la adherencia a Palivizumab afecta la aparición de neumonía por virus sincitial respiratorio después de la profilaxis. Los resultados se presentan en términos de razones de probabilidad (OR), intervalos de confianza (IC) del 95% y valores de p correspondientes.

Para el análisis de los datos de contarán con software IBM SPSS Statistics para Windows (v.22.0) así como hoja de cálculo Excel (v.10.0) para vaciado de hojas de recolección de datos para así elaborar un análisis de resultados, elaboración de graficas correspondientes.

X. IMPLICACIONES ÉTICAS

Normatividad

El proyecto será revisado y dictaminado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación.

El presente estudio se apegó en todo su desarrollo a las normas éticas institucionales, en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la 7° declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial modificada en Seúl, Corea.

Todos los pacientes que ingresan al Servicio de UCIN de este centro hospitalario cuentan con consentimiento informado que autoriza la realización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos durante su estancia hospitalaria. Se cuenta con consentimiento informado específico para la aplicación de esquema de Palivizumab.

La información recolectada se mantendrá de manera confidencial y su uso será únicamente para fines de este estudio y de conocimiento científico que de este se desprenda.

Riesgo

El presente protocolo corresponde a una investigación sin riesgo (de acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud).

Consentimiento informado

No se requiere consentimiento informado por lo que se solicita exención de consentimiento informado considerando que la investigación es sin riesgo, el diseño del estudio es retrospectivo y de igual manera declaro el conocimiento y cumplimiento del Reglamento de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares. (Anexo 5).

Autorización para revisión de expedientes.

Realizado de acuerdo con lo impuesto por la normatividad de los organismos internos.

Se elaborará una carta de autorización para revisión de expedientes clínicos en protocolos de investigación la cual deberá llevar la autorización y visto bueno de Subdirección Médica, así como la Jefatura del servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. (Anexo 6)

La información recolectada será confidencial y su uso será únicamente para fines de este estudio (aviso de privacidad, conforme a lo dispuesto en las Leyes Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública).

Bioseguridad.

Al ser un estudio retrospectivo observacional no cuenta con riesgo alguno.

Sin conflicto de interés.

XI. DETERMINACIÓN DE RECURSOS

Recursos humanos

- Dra. Beatriz Coyotl Gómez: elaboración de protocolo, ejecución del estudio, análisis de resultados y elaboración de tesis.
- Dra. Guadalupe Cecilia López Anacleto: asesor clínico y metodológico.
- Dr. Luis Enrique Martínez Barrera: asesor metodológico.
- Psicóloga Karina Araceli Hernández Martínez. Encargada de la logística de pacientes y familiares.

Recursos materiales

- Palivizumab (Synagis) 50 mg/0.5 ml solución inyectable
- Palivizumab (Synagis) 100 mg/1 ml solución inyectable
- Jeringas desechable 1 ml, guantes, torundas alcoholadas.
- Libreta de control del programa de aplicación de Palivizumab
- Expedientes, hojas de llenado de datos, computadora, acceso a internet, softwares antes mencionados.

Recursos físicos

- Instalaciones del Hospital Especialidades Dr. Belisario Domínguez, área de Jefatura de Neonatología y Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Financiamiento

- Recursos Financieros del estudio: Del investigador.
- Recursos Financieros de programa de aplicación de Palivizumab: programa gratuito integrado al Hospital Especialidades Dr. Belisario Domínguez de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México para pacientes recién nacidos candidatos a aplicación de Palivizumab.

XII. CRONOGRAMA

Se han establecido los tiempos para realizar las actividades de este estudio de acuerdo con el siguiente calendario que inicia en septiembre del 2020 y culmina actividades en julio del 2021.

Cronograma de actividades	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL
Recolección de bibliografía médico	x	x									
Elaboración de protocolo		x	x	x							
Presentación ante Comité de Ética					x						
Recolección de datos						x	x				
Análisis de datos							x	x			
Discusión de resultados									x		
Conclusiones										x	
Integración del documento final											x

XIII. RESULTADOS Y ANALISIS

Características generales de los pacientes

En el presente estudio se incluyeron un total de 100 pacientes pediátricos con displasia broncopulmonar (DBP), de los cuales 72 tenían DBP leve, el 26% DBP moderada y el 2% DBP severa. En cuanto al sexo, el 62% eran masculinos y el 38% femeninos. La edad media al nacimiento fue 30.9 ± 2.6 semanas de gestación (SDG); el 10% eran prematuros extremos, el 49% muy prematuros, el 38% prematuros moderados y el 3% nacieron a término [Tabla 1]. El peso medio al nacer fue de 1264.1 ± 393.6 gramos; la categoría de los pacientes según el peso al nacer se presenta en la Tabla 3.

Tabla 3. Características generales de los pacientes incluidos (n=100)	
Característica	%(n)
Sexo	
Masculino	62.0(62)
Femenino	38.0(38)
Severidad de DBP	
Leve	72.0(72)
Moderada	26.0(26)
Severa	2.0(2)
Término al nacimiento	
Prematuros extremos	10.0(10)
Muy prematuros	49.0(49)
Prematuros moderados-tardíos	38.0(38)
Término	3.0(3)
Peso al nacer	
Peso extremadamente bajo al nacer - PEBN	27.0(27)
Muy bajo peso al nacer- MBPN	57.0(57)
Peso bajo al nacer- PBN	15(15)
Peso normal	1.0(1)

Fuente: Base de datos
Elaborado por: El Autor

Adherencia a esquemas de Palivizumab

Al evaluar la adherencia a Palivizumab, del total de pacientes incluidos 73% tuvieron esquema completo de Palivizumab (3 o más dosis) y el restante 27% no tuvieron esquema completo (<3 dosis) [Figura 1].

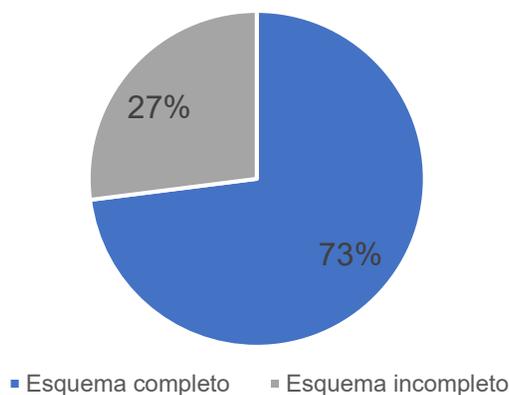


Figura 1. Adherencia a esquemas de Palivizumab.

Fuente: Base de datos
Elaborado por: El Autor

Factores asociados a la adherencia a esquemas de Palivizumab

Enseguida, se identificaron los factores asociados a adherencia a Palivizumab mediante análisis bivariado. Al evaluar los factores maternos asociados a adherencia a Palivizumab no se asociaron significativamente la edad materna (OR=1.1, IC95% 0.9 – 1.1, p=0.112; Chi-cuadrada), ni la escolaridad ni el estado civil [Tabla 4].

Tabla 4. Factores maternos asociados a adherencia a Palivizumab			
Características maternas	OR	IC95%	Valor de p
Edad materna	1.1	0.9 – 1.1	0.112
Escolaridad*			
Primaria	-	-	1.000
Secundaria	1.0	0.05 -18.9	1.000
Preparatoria	6.2	0.5 - 73.6	0.145
Licenciatura	7.6	0.6 - 101.8	0.126
Estado civil[‡]			
Casada	2.4	0.3 – 20.7	0.428
Unión libre	1.2	0.2- 6.3	0.846

*Referencia no estudios; [‡] Referencia madre soltera; - no fue posible el cálculo por la n; * Chi-cuadrada. Fuente: Base de datos. Elaborado por: El Autor

Al evaluar los factores neonatales asociados a adherencia a Palivizumab, el sexo masculino se asoció significativamente con menor adherencia a Palivizumab OR=0.4, IC95% 0.1-1.0, p=0.048 y una mayor edad gestacional al nacimiento se asoció también con menor adherencia a Palivizumab OR=0.8, IC95%, 0.7-0.9, p=0.025 (Chi-cuadrada). Pero, el peso

al nacer, la severidad de la DBP y el requerimiento de oxígeno al egreso no se asociaron significativamente con la adherencia a Palivizumab [Tabla 5].

Tabla 5. Factores neonatales asociados a adherencia a Palivizumab			
Características neonatales	OR	IC95%	Valor de p*
Sexo masculino neonatal	0.4	0.1-1.0	0.048
Mayor edad gestacional al nacimiento	0.8	0.7-0.9	0.025
Peso al nacer	1.0	0.99-1.00	0.510
Severidad de la DBP#			
Moderada	1.8	0.6 - 5.5	0.272
Severa	-	-	-
Requerimiento de oxígeno al egreso	1.5	0.6 – 3.7	0.338

#Referencia DBP leve ; - no fue posible el cálculo por la n; * Chi-cuadrada. Fuente: Base de datos. Elaborado por: El Autor

Desenlaces de los pacientes con y sin esquema completo de Palivizumab

Enseguida, se identificaron los desenlaces de los pacientes con y sin esquema completo de Palivizumab encontrando una incidencia de infección de vías respiratorias ambulatorias (IRA) fue de 28.8% en quienes recibieron esquema completo y de 30.0% en quienes no recibieron esquema completo ($p=0.936$, Chi-cuadrada). El riesgo relativo (RR) para IRA en los que recibieron esquema completo de Palivizumab fue de $RR=0.94$ (IC95% 0.22-3.99; $p=1.000$, exacta de Fisher) [Figura 2; Tabla 4].

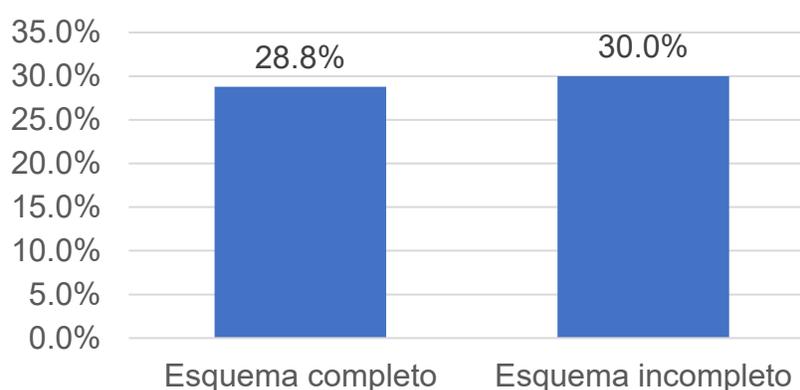


Figura 2. Incidencia de infecciones respiratorias agudas en pacientes con y sin esquema completo de palivizumab ($p=0.936$, exacta de Fisher). Fuente: Base de datos. Elaborado por: El Autor

Por otro lado, la tasa de neumonía en los pacientes que recibieron esquema completo de Palivizumab fue de 5.5% y en los que no recibieron esquema completo fue de 16.7% ($p=0.334$, exacta de Fisher). El riesgo relativo (RR) para neumonía en los que recibieron esquema completo de Palivizumab fue de $RR=0.29$ (IC95% 0.03-3.11; $p=0.334$, exacta de Fisher) [Figura 3; Tabla 4].

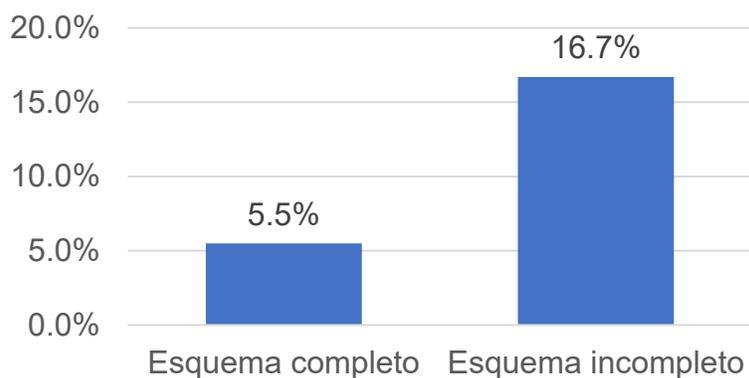


Figura 3. Incidencia de neumonía en pacientes con y sin esquema completo de Palivizumab ($p=0.334$). *Exacta de Fisher.
Fuente: Base de datos. Elaborado por: El Autor

Por otro lado, la tasa de neumonía en los pacientes que recibieron esquema completo de Palivizumab fue de 5.5% y en los que no recibieron esquema completo fue de 16.7% ($p=0.334$). El riesgo relativo (RR) para neumonía en los que recibieron esquema completo de Palivizumab fue de $RR=0.29$ (IC95% 0.03-3.11; $p=0.334$) [Figura 3; Tabla 6].

Tabla 6. Riesgo de IRA y neumonía en pacientes con esquema completo de Palivizumab			
Características maternas	RR	IC95%	Valor de p*
Infecciones respiratorias agudas (IRA)	0.9	0.22-3.99	1.000
Neumonía	0.3	0.03-3.11	0.334

*Exacta de Fisher Fuente: Base de datos. Elaborado por: El Autor

XIV. DISCUSIÓN

El riesgo de hospitalización por VSR es 2.6 veces mayor en los neonatos con DBP, en comparación con los que no tienen DBP. Dado que la infección por VSR es una de las causas más importantes de infección aguda del tracto respiratorio inferior en menores de 2 años, se han buscado estrategias profilácticas como la administración de palivizumab²². Sin embargo, aunque se ha demostrado la eficacia de la profilaxis con Palivizumab, tal eficacia se ha demostrado supeditada a la adherencia al tratamiento²³. Por ello, en el presente estudio evaluamos la adherencia terapéutica con Palivizumab para la prevención de neumonía por virus sincitial respiratorio en pacientes prematuros con displasia broncopulmonar, y buscamos los factores asociados a adherencia, encontrando algunos hallazgos que a continuación se analizan.

Primero, la mayoría (>95%) de los neonatos eran prematuros y presentaban DBP leve-moderada y había mayor proporción de masculinos que de femeninos. Esto es coherente dado que se ha demostrado que la DBP se presenta principalmente en pacientes prematuros que requieren terapia con oxígeno por periodos prolongados²⁴. Así mismo, se ha descrito que la DBP es más frecuente en masculinos (2/3 de los casos) que en femeninos (1/3 de los casos) y que las formas leves-moderadas son las más frecuentes ya que estudios previos han reportado que $\frac{3}{4}$ partes o más de los casos de DBP son leves-moderados²⁵.

Segundo, al evaluar la adherencia al esquema de Palivizumab se encontró que la adherencia fue de 73%, considerando adherencia la administración de 3 o más dosis del fármaco. Esta tasa de adherencia, aunque buena no es la ideal dado que la no adherencia puede tener implicaciones importantes dado que la no adherencia se asocia con mayores tasas de hospitalizaciones relacionadas con el VSR de acuerdo con reportes previos²⁶. De hecho, estudios previos como el realizado por Stewart han encontrado que la adherencia al tratamiento es inferior a 50%, una cifra inferior a la adherencia encontrada entre nuestros pacientes²⁶. Además, una revisión sistemática encontró tasas de adherencia en los estudios incluidos de 25-100%, por lo que la tasa de adherencia entre nuestros pacientes puede considerarse buena y entre las altas reportadas en la literatura²⁷.

Además, tener pacientes no adherentes no es deseable y se deberían reforzar o implementar estrategias de seguimiento de los pacientes en el Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez, por ejemplo, a través de visitas domiciliarias ya que, la no adherencia además de tener consecuencias para la salud del paciente, genera costos y pérdidas enormes para el sistema de salud pues de manera comercial el costo de una dosis es cercano a \$12,500 pesos mexicanos, y la no adherencia altera el costo – beneficio de la terapia y los esquemas incompletos no brindan la protección deseada a los pacientes^{28,29}.

Tercero, al tratar de identificar factores asociados a la adherencia al Palivizumab, no encontramos factores maternos como la edad materna, la escolaridad o el estado civil significativamente asociados a la adherencia al tratamiento, solamente algunas

características de los niños se asociaron con menor adherencia, que fueron el sexo masculino y mayor edad gestacional al nacimiento. Esto coincide con lo reportado por Borecka y cols. quienes al analizar los datos del programa nacional polaco de inmunoprofilaxis de virus sincitial respiratorio encontraron que el único factor demográfico, social o clínico asociado con menor adherencia al tratamiento con Palivizumab fue el sexo masculino del niño³⁰.

En un reporte de Pignotti y cols. sobre el programa de profilaxis de VSR con Palivizumab en un hospital de Florencia, Italia se reportó que la adherencia fue mayor en las familias con niños de mayor edad, especulando que la percepción de la familia sobre la salud de su hijo cambia gradualmente con su crecimiento y que los niños más grandes se perciben como más sanos y, por lo tanto, no requieren profilaxis³¹. Esto podría explicar que en nuestro estudio la mayor edad gestacional al nacer se asoció con menor adherencia al Palivizumab, quizá porque la mayor edad o por ende mayor peso les da a los familiares una falsa percepción de salud y de que no requieren los niños con DBP profilaxis. En concordancia con nuestro estudio, en el registro canadiense de profilaxis de VSR con Palivizumab la edad gestacional <35 semanas al nacimiento se asoció con mejor adherencia al tratamiento³². Por lo que, los dos factores del niño asociados a menor adherencia en nuestro estudio (el sexo masculino y mayor edad gestacional al nacimiento) son coherentes con lo reportado en la literatura.

Finalmente, al comparar la frecuencia y riesgo de IRA y neumonía entre los adherentes y no adherentes no encontramos diferencias significativas en estos desenlaces, salvo una tendencia a menor frecuencia y riesgo de neumonía en los pacientes adherentes. Estos hallazgos, contrastan con lo reportado en otros estudios observacionales y con lo encontrado en revisiones sistemáticas y metanálisis, en los cuales se ha demostrado una disminución del riesgo de neumonía e infecciones respiratorias agudas por VSR en los que reciben profilaxis con este palivizumab³⁰⁻³⁴. Sin embargo, ello puede deberse a que el tamaño de muestra en nuestro estudio es modesto y no suficiente para detectar diferencias en la incidencia de neumonía e infecciones respiratorias agudas entre los adherentes y no adherentes a Palivizumab.

XV. CONCLUSIONES

La adherencia terapéutica al Palivizumab para la prevención de neumonía por virus sincitial respiratorio en pacientes prematuros con displasia broncopulmonar fue buena, pero una cuarta parte de los pacientes no completaron el esquema profiláctico.

Los factores asociados con menor adherencia fueron el sexo masculino del niño y una mayor edad gestacional al nacimiento. Sin embargo, no encontramos factores maternos asociados significativamente a la adherencia al tratamiento con Palivizumab.

Este estudio puede ser la base de futuros estudios enfocados en mejorar la adherencia al Palivizumab, y los resultados de la profilaxis de VSR en neonatos de alto riesgo, como son los que tienen DBP.

Se recomienda diseñar y probar estrategias para mejorar la adherencia de los pacientes al tratamiento profiláctico con Palivizumab en pacientes prematuros con displasia broncopulmonar.

XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. WHO Preferred Product Characteristics for Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccines. Geneva: WorldHealthOrganization; 2017.
2. Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, Rodríguez-Tenreiro C, Sly P, Ramilo O, Mejías A, Baraldi E, Papadopoulos NG, Nair H, Nunes MC, Kragten-Tabatabaie L, Heikkinen T, Greenough A, Stein RT, Manzoni P, Bont L, Martínón-Torres F. Respiratory Syncytial Virus Seasonality: A Global Overview. *J Infect Dis*. 2018 Apr 11;217(9):1356-1364.
3. Scheltema NM, Gentile A, Lucion F, Nokes DJ, Munywoki PK, Madhi SA, Groome MJ, Cohen C, Moyes J, Thorburn K, Thamthitawat S, Oshitani H, Lupisan SP, Gordon A, Sánchez JF, O'Brien KL; PERCH Study Group, Gessner BD, Sutanto A, Mejias A, Ramilo O, Khuri-Bulos N, Halasa N, de-Paris F, Pires MR, Spaeder MC, Paes BA, Simões EAF, Leung TF, da Costa Oliveira MT, de Freitas Lázaro Emediato CC, Bassat Q, Butt W, Chi H, Aamir UB, Ali A, Lucero MG, Fasce RA, Lopez O, Rath BA, Polack FP, Papenburg J, Roglić S, Ito H, Goka EA, Grobbee DE, Nair H, Bont LJ. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob Health*. 2017 Oct;5(10):e984-e991.
4. Moreno-Espinosa, Sarbelio, Estrada-Ruelas, Isaac, Sánchez-Miranda, Yerania, Flores-Arizmendi, Ramón A., Macías-Avilés, Héctor A., Ruiz-Gutiérrez, Héctor H., Lima-Rogel, Victoria, Gutiérrez-Padilla, José A., & González-Gómez, Luis A.. (2020). Prevención de la infección grave por virus sincicial respiratorio en la población pediátrica en México: postura de un grupo de expertos. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 77(3), 100-111.
5. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R, Rasmussen ZA, Zar HJ, Rath BA, Madhi SA, Campbell S, Vaccari LC, Bulkow LR, Thomas ED, Barnett W, Hoppe C, Campbell H, Nair H. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015 Dec;5(2):020416.
6. Mitchell I, Defoy I, Grubb E. Burden of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations in Canada. *Can Respir J*. 2017;2017:4521302.
7. Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med* 2016; 374: 62–72.
8. Quezada, Marianne, Aguilar Orozco, Gilberto, González Aguilar, Elida E. El virus sincicial y otros patógenos respiratorios en menores de 36 meses, en un Hospital Regional del Centro de México; *Enf infmicrobiol* 2020 40 (3): 75-80.

9. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967 Feb 16;276(7):357-68.
10. KalikkotThekkeveedu R, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *RespirMed*. 2017 Nov;132:170-177.
11. Gasque Góngora JJ. Displasia broncopulmonar. *Rev. Mex. Pediatr*. 2010; 77(01): 27-37.
12. Wang DY, Li A, Paes B, Mitchell I, Lanctôt KL; CARESS Investigators. First versus second year respiratory syncytial virus prophylaxis in chronic lung disease (2005-2015). *Eur J Pediatr*. 2017 Mar;176(3):413-422.
13. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. TheIMPact-RSV StudyGroup. *Pediatrics*. 1998 Sep;102(3 Pt 1):531-7.
14. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014 Aug;134(2):e620-38.
15. Sánchez Luna M, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología para la utilización de palivizumab como profilaxis de las infecciones graves por el virus respiratorio sincitial en lactantes de alto riesgo, actualización. *AnPediatr (Barc)*. 2019.
16. Guía de Práctica Clínica, Prevención de la infección por Virus Sincicial Respiratorio en Población Riesgo. Secretaría de Salud; 2019.
17. Natalia Olchanski, Ryan N Hansen, Elle Pope, Brittany D'Cruz, Jaime Fergie, Mitchell Goldstein, Leonard R Krilov, Kimmie K McLaurin, Barbara Nabrit-Stephens, Gerald Oster, Kenneth Schaecher, Fadia T Shaya, Peter J Neumann, Sean D Sullivan, Palivizumab Prophylaxis for Respiratory Syncytial Virus: Examining the Evidence Around Value, **Open Forum Infectious Diseases**, Volume 5, Issue 3, March 2018.
18. Salinas-Escudero G, Martínez-Valverde S, Reyes-López A, Garduño-Espinosa J, Muñoz-Hernández O, Granados-García V, Rely K. Cost-effectiveness analysis of the use of palivizumab in the prophylaxis of preterm patients in Mexico. *Salud Publica Mex*. 2012 Jan-Feb;54(1):47-59.

19. Ginsberg GM, Somekh E, Schlesinger Y. Should we use Palivizumab immunoprophylaxis for infants against respiratory syncytial virus? - a cost-utility analysis. *Isr J HealthPolicy Res.* 2018 Dec 17;7(1):63.
20. Chan, Parco^{*}; Li, Abby MSc^{*}; Paes, Bosco FRCPC[†]; Abraha, Haben^{*}; Mitchell, Ian FRCPC[‡]; Lanctôt, Krista L. PhD^{*} for the CARESS investigators Adherence to Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus Prevention in the Canadian Registry of Palivizumab, *The Pediatric Infectious Disease Journal*: December 2015 - Volume 34 - Issue 12 - p e290-e297
21. Chaw PS, Hua L, Cunningham S, Campbell H, Mikolajczyk R, Nair H; RESCEU Investigators. Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Infections in Children With Bronchopulmonary Dysplasia: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis.* 2020;222(Suppl 7):S620-S627.
22. Grimaldi M, Gouyon B, Michaut F, Huet F, Gouyon JB; Burgundy Perinatal Network. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis: epidemiologic variations associated with the initiation of palivizumab in severely premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(12):1081-5.
23. Shahzad T, Radajewski S, Chao CM, Bellusci S, Ehrhardt H. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia: when inflammation meets organ development. *Mol Cell Pediatr.* 2016;3(1):23.
24. Farstad T, Bratlid D, Medbø S, Markestad T; Norwegian Extreme Prematurity Study Group. Bronchopulmonary dysplasia - prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants. *Acta Paediatr.* 2011 Jan;100(1):53-8.
25. Stewart DL, Ryan KJ, Seare JG, Pinsky B, Becker L, Frogel M. Association of RSV-related hospitalization and non-compliance with palivizumab among commercially insured infants: a retrospective claims analysis. *BMC Infect Dis.* 2013;13:334.
26. Frogel MP, Stewart DL, Hoopes M, Fernandes AW, Mahadevia PJ. A systematic review of compliance with palivizumab administration for RSV immunoprophylaxis. *J Manag Care Pharm.* 2010 Jan-Feb;16(1):46-58.
27. Guevara-Cuéllar, CA. Costo utilidad de profilaxis con palivizumab versus no profilaxis en niños con riesgo de infección de virus sincitial respiratorio en Colombia. *CES Med.* 2014; 28(2): 203-219.
28. Salinas-Escudero Guillermo, Martínez-Valverde Silvia, Reyes-López Alfonso, Garduño-Espinosa Juan, Muñoz-Hernández Onofre, Granados-García Víctor et al . Cost-effectiveness analysis of the use of palivizumab in the prophylaxis of preterm patients in Mexico. *Salud Pública Méx.* 2012; 54(1): 47-59.

29. Borecka R, Lauterbach R, Helwich E. Factors related to compliance with palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus (RSV) infection - data from Poland. *Dev Period Med.* 2016;20(3):181-190.
30. Pignotti SM, Indolfi, G Donzelli, G. Factors impacting compliance with palivizumab prophylaxis, *Pediat Infect Dis J.* 2004; 23(2): 186-187.
31. Paes M, Li A, Yi H, Lanctot, KL. Factors Associated with Compliance with Palivizumab Prophylaxis in the Canadian RSV Evaluation Study for Synagis (Caress) Registry (2005–2013). *Paediatrics & Child Health.* 2014; 19(6): e76.
32. Sánchez-Solis M, Gartner S, Bosch-Gimenez V, Garcia-Marcos L. Is palivizumab effective as a prophylaxis of respiratory syncytial virus infections in cystic fibrosis patients? A meta-analysis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015; 43(3):298-303.
33. Robinson KA, Odelola OA, Saldanha I, McKoy N. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(2):CD007743.

XVII. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

Programa de Aplicación de Palivizumab

Nombre del paciente: _____ Expediente: _____

Sexo: Masculino Femenino

Fecha Ingreso a UCIN: _____ Fecha Egreso a UCIN: _____

Fecha de Nacimiento: _____

Edad Gestacional: _____

Peso al Nacimiento: _____

Diagnóstico de egreso de paciente: _____

Fecha de aplicación de dosis Peso actual Dosis administrada Lote de Palivizumab aplicada Observaciones

1°

2°

3°

4°

5°

Seguimiento:

Fecha	Aporte de O2 suplementario	Infecciones respiratorias ambulatorias posterior al egreso	Hospitalizaciones posteriores a iniciar la terapia con Palivizumab	Observaciones

Nombre del Tutor: _____

Teléfono: _____

Anexo 2. Recomendaciones e instrucciones para la administración de Palivizumab

- Recomendaciones para la administración de Palivizumab

- Presentación: 50mg y 100mg frasco ampolla para solución inyectable.
- Vía de administración: Intramuscular, utilizando como sitio de inyección preferentemente la cara anterolateral del muslo, con un máximo 100mg (1cc) en cada sitio de punción; los volúmenes que superen 1 ml deberán inyectarse en dosis divididas (inyecciones separadas, en muslos diferentes).
- Dosis: 15 mg/kg/mes. Posterior a la primera dosis, las siguientes deben administrarse con un intervalo de 30 días, máximo 5 dosis anuales en un mismo periodo.
- Conservar entre 2 °C y 8 °C. No congelar. Mantener en el envase original. No emplear después de la fecha de vencimiento.

- Instrucciones para administrar el Palivizumab

- No diluya el producto, ni agite el frasco.
- Retirar la lengüeta de la tapa del frasco ampolla.
- Limpiar el tapón de goma con alcohol al 70%.
- Tomar, en jeringa de 1 cm, únicamente la dosis a administrar.
- Cambiar la aguja para aplicar.
- Realizar la antisepsia de la piel en la zona donde se aplicará.
- Aplicar intramuscular en la región anterolateral del muslo.
- No se deberá emplear en forma rutinaria el músculo glúteo como sitio de inyección, debido al riesgo de daño al nervio ciático.
- La administración de Synagis ® /Palivizumab solución líquida debe realizarse inmediatamente después de su extracción del vial.
- No volver a ingresar al vial.

Anexo 3. Cronograma de aplicación de Palivizumab

Cronograma de aplicación de Palivizumab

El cronograma de administración se compone de 5 dosis de Palivizumab, los que deberán ser aplicados una vez por mes, según el siguiente esquema:

1° dosis de Palivizumab: al egreso o al primer mes de vida si las condiciones clínicas del paciente lo permiten.

2° dosis de Palivizumab: al mes de la 1° dosis.

3° dosis de Palivizumab: al mes de la 2° dosis.

4° dosis de Palivizumab: al mes de la 3° dosis.

5° dosis de Palivizumab: al mes de la 4° dosis.

Este cronograma es dinámico, se mantendrá seguimiento y vigilancia en cada aplicación, así como se ajustará en función de la situación epidemiológica y condición clínica del paciente.

Anexo 4. Aviso de privacidad

AVISO DE PRIVACIDAD

Hospital de Especialidades “Dr. Belisario Domínguez” de la Secretaría de Salud de la CDMX, con domicilio en Avenida Tláhuac #4866 Colonia San Lorenzo Tezonco, Código postal 09790, Alcaldía Iztapalapa, Ciudad de México; es responsable del tratamiento de sus datos personales, del uso que se le dé a los mismos y de su protección.

Los datos que le solicitamos son utilizados para las siguientes finalidades:

- Para la atención médica y hospitalaria.
- Para el cumplimiento de todas y cada una de las obligaciones derivadas de los diversos servicios profesionales, técnicos y auxiliares que conforman este hospital, tales como médicos tratantes, médicos interconsultantes, empresas prestadoras de servicios subrogados y en general cualquier personal de apoyo a los mismos, en relación con el cuidado y atención de salud de este Hospital.

Las finalidades antes mencionadas en el presente aviso de privacidad pueden recabar sus datos personales de distintas formas: cuando usted nos los proporciona directamente o a través de otras fuentes permitidas por Ley Federal de Protección de datos Personales en posesión de los Particulares.

Algunos de los datos personales que recabamos de forma directa o por otras fuentes permitidas por la Ley son: Nombre completo, C.U.R.P, Dirección / Domicilio, Teléfono, Correo Electrónico, Ocupación.

Le informamos que, para cumplir con las finalidades previstas en este aviso de privacidad, serán recabados y tratados datos personales sensibles. Nos comprometemos a que los mismos serán tratados bajo las más estrictas medidas de seguridad que garanticen su confidencialidad.

Usted tiene derecho de acceder a sus datos personales que poseemos y a los detalles de tratamiento de estos, así como a rectificarlos en caso de ser inexactos o incompletos; cancelarlos cuando considere que no se requieren para alguna de las finalidades señalados en el presente aviso de privacidad, estén siendo utilizados para finalidades no consentidas o haya finalizado la relación contractual o de servicio, o bien, oponerse al tratamiento de los mismos para fines específicos.

Hospital de Especialidades “Dr. Belisario Domínguez” de la Secretaría de Salud de la CDMX. Se compromete a cumplir con las finalidades previstas en este aviso de privacidad, serán recabados y tratados datos personales sensibles, con las más estrictas medidas de seguridad que garanticen su confidencialidad conforme a nuestras políticas y procedimientos adecuados para proteger la confiabilidad de estos y que en caso de prever

otra finalidad se le solicitará su autorización efectuando la modificación al Aviso de Privacidad respectivo. De conformidad con lo que establece la Ley Federal de Protección de datos Personales en posesión de los Particulares.

Así mismo este hospital se reserva el derecho de efectuar en cualquier momento modificaciones o actualizaciones al presente aviso de privacidad, para el cumplimiento de nuevas disposiciones legislativas o jurisprudenciales, políticas internas y/o nuevos requerimientos para la prestación de los servicios médicos y hospitalarios que presta esta Institución

En cualquier momento, usted tendrá el derecho a solicitar a Hospital de Especialidades “Dr. Belisario Domínguez” de la Secretaría de Salud de la CDMX, el ejercicio de los derechos de acceso, rectificación, cancelación u oposición que le confiere la misma, mediante el envío de su solicitud por escrito.

Anexo 5. Exención de consentimiento informado



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN GENERAL DE PRESTACIONES DE SERVICIOS MÉDICOS Y URGENCIAS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD DE MÉXICO "DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ"
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

01 de Marzo 2021

SOLICITUD DE EXENCIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Comité de Ética en Investigación
PRESENTE

Por medio de la presente, solicito de la manera más atenta se considere la exención del proceso de consentimiento informado para la realización del protocolo de investigación "ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON PALIVIZUMAB PARA LA PREVENCIÓN DE NEUMONIA POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO" con número de registro 510-010-011-21. Considerando que la propuesta de investigación:

<input checked="" type="checkbox"/>	La investigación se realizará utilizando una base de datos existente en Servicio de Neonatología del Hospital De Especialidades "Dr. Belisario Domínguez".
<input checked="" type="checkbox"/>	La investigación es sin riesgo o con riesgo mínimo.
<input checked="" type="checkbox"/>	El diseño de estudio es retrospectivo.
<input checked="" type="checkbox"/>	El investigador declara el conocimiento y cumplimiento del Reglamento de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares.

Atentamente

Beatriz Coyotl Gómez
Investigador principal

Avenida Tláhuac N° 4866. Esq. Zacatlán
Colonia San. Lorenzo Tezonco, Alcaldía Iztapalapa
C.P. 09790, Ciudad de México.
Tel. 58 50 00 00 ext. 1066.

CIUDAD INNOVADORA
Y DE DERECHOS

Anexo 6. Autorización para revisión de expedientes clínicos

 	GOBIERNO DE LA CIUDAD DE MÉXICO	SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO DIRECCIÓN GENERAL DE PRESTACIONES DE SERVICIOS MÉDICOS Y URGENCIAS HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD DE MÉXICO "DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ" COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
---	--	---

01 Marzo 2021

CARTA DE AUTORIZACIÓN PARA REVISIÓN DE EXPEDIENTES CLÍNICOS EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Por medio de la presente se autoriza a: BEATRIZ COYOTL GOMEZ residente de la especialidad de Neonatología del Hospital de Especialidades Belisario Domínguez, para realizar la revisión de los siguientes expedientes clínicos con la finalidad de desarrollar el trabajo de investigación: "ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON PALIVIZUMAB PARA LA PREVENCIÓN DE NEUMONIA POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO" aprobado por el Comité de Investigación con número de registro 510-010-011-21.

Expediente	Nombre	Expediente	Nombre	Expediente	Nombre

*La revisión de expedientes se realiza exclusivamente dentro de las instalaciones del Archivo Clínico siguiendo las indicaciones del personal a cargo.

Atentamente

Dr. Elías Hernández Flores
Subdirección Médico

Toda persona autorizada para la revisión de expediente clínico se compromete a:

- Tratar los datos personales conforme a los principios y deberes que establece la normativa aplicable en la materia.
- No obtener datos personales adicionales de manera engañosa o fraudulenta.
- Respetar la expectativa razonable de privacidad de los titulares de los datos personales.
- Procurar que los datos personales que cite en el estudio o investigación sean correctos y apegados a la verdad.
- Limitar el uso de datos personales a las finalidades del estudio o investigación excluyéndolos de manera absoluta dentro del trabajo final de tesis.
- Se adoptarán medidas de seguridad para la protección de datos personales como: únicamente el investigador principal tendrá acceso a esta información y en caso de ser solicitada será previa autorización del autor principal.
- El manejo de la base de datos será únicamente propiedad del autor principal el cual mantendrá la información en una memoria USB la cual no podrá ser utilizada por ninguna otra persona sin su autorización previa.
- En caso de violación en la seguridad de datos personales se dará aviso a las autoridades correspondientes del hospital, así como al Comité de Ética e Investigación para realizar las medidas pertinentes.

Avenida Tláhuac N° 4866. Esq. Zacatlán
Colonia San. Lorenzo Tezonco, Alcaldía Iztapalapa
C.P. 09790, Ciudad de México.
Tel. 58 50 00 00 ext. 1066.

**CIUDAD INNOVADORA
Y DE DERECHOS**

Anexo 7. Abreviaturas, siglas, y acrónimos

<i>Siglas</i>	<i>Descripción</i>
AAP	Academia Americana de Pediatría
DBP	Displasia Broncopulmonar
FDA	Food and Drug Administration
NICHHD	Instituto Nacional de Salud del Niño y Desarrollo Humano
OMS	Organización Mundial de la Salud
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
VSR	Virus Sincitial Respiratorio