

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE ESPECIALIDADES DE CHIHUAHUA



**“Efecto del tratamiento con Palivizumab en el desenlace clínico de
la infección respiratoria aguda grave por virus sincitial
respiratorio.”**

POR:
DR. OCTAVIO ADOLFO SÁNCHEZ TOVAR

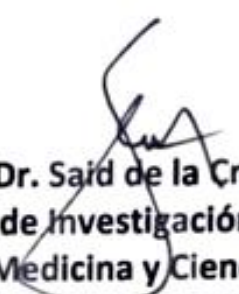
TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

CHIHUAHUA, CHIH., MÉXICO

FEBRERO DE 2024

"Efecto del tratamiento con Palivizumab en el desenlace clínico de la infección respiratoria aguda grave por virus sincitial respiratorio."

**Por: Dr. Octavio Adolfo Sánchez Tovar
Residente de Segundo año de Neumología Pediátrica**



**Dr. Said de la Cruz
Secretaría de Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina y Ciencia Biomédicas**



**M. en C. Martín Cisneros Castolo
Profesor Académico Asociado A.**



**Dr. Mario Soto Ramos
Profesor Titular de Neumología Pediátrica
Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua**

Dra. Sandra Ivette Caraveo Olivos
Directora del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

Dr. Héctor José Villanueva Clift
Jefe de Departamento de Enseñanza
Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

Dr. Luis Carlos Hinojos Gallardo
Director de Tesis

Efecto del tratamiento con Palivizumab en el desenlace clínico de la infección respiratoria aguda grave por virus sincitial respiratorio.

Resumen

Introducción: La infección por virus sincitial respiratorio (VSR) es de las principales causas de morbi-mortalidad en menores de 2 años. Además del oxígeno suplementario y el manejo hídrico por vía endovenosa, no hay un tratamiento específico. Algunos estudios han demostrado una posible eficacia del Palivizumab durante la infección respiratoria aguda, especialmente en pacientes graves.

Objetivo: Comparar las características clínicas y el desenlace evolutivo de pacientes con infección respiratoria aguda grave por VSR que recibieron Palivizumab versus los pacientes que solo recibieron el tratamiento de soporte.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal en dos centros hospitalarios de Chihuahua, comparando los días de estancia hospitalaria, días de estancia en terapia intensiva, uso de oxígeno suplementario, reingreso hospitalario, complicaciones y secuelas.

Resultados: Se analizaron 61 casos de pacientes menores de 2 años. No se encontraron diferencias significativas en los pacientes que recibieron Palivizumab con relación a los días de estancia hospitalaria, días de uso de oxígeno suplementario, reingreso hospitalario y complicaciones. Sin embargo, hubo diferencias estadísticamente significativas en los días de estancia en terapia intensiva, siendo menos en el grupo de casos. Conclusiones: Se demostró que el Palivizumab como tratamiento de la infección respiratoria aguda grave por VSR disminuye los días de

estancia en terapia intensiva y podría ser útil en la reducción de mortalidad, pero se requieren más estudios.

Palabras clave: Virus sincitial respiratorio, Palivizumab, infección respiratoria grave.

“Effect of treatment with Palivizumab on the clinical outcome of severe acute respiratory infection due to respiratory syncytial virus.”

Abstract

Introduction: Respiratory syncytial virus (RSV) infection is one of the main causes of morbidity and mortality in children under 2 years of age. Apart from supplemental oxygen and intravenous fluid management, there is no specific treatment. Some studies have shown possible efficacy of Palivizumab during acute respiratory infection, especially in severely ill patients. **Objective:** Compare the clinical characteristics and outcome of patients with severe acute respiratory infection due to RSV who received Palivizumab versus patients who only received supportive treatment. **Methods:** A retrospective, descriptive, observational and cross-sectional study was carried out in two hospital centers in Chihuahua, comparing days of hospital stay, days of stay in intensive care, use of supplemental oxygen, hospital readmission, complications and sequelae.

Results: 61 cases of patients under 2 years of age were analyzed. No significant differences were found in patients who received palivizumab in relation to days of hospital stay, days of use of supplemental oxygen, hospital readmission, and complications. However, there were statistically significant differences in the days spent in intensive care, being less in the case group.

Conclusions: It was shown that palivizumab as a treatment for severe acute respiratory infection caused by RSV reduces the number of days spent in intensive care and could be useful in reducing mortality, but more studies are required.

Keywords: Respiratory syncytial virus, Palivizumab, severe respiratory infection.

Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua
Comité de Investigación
Oficio: 011-2024
Chihuahua, Chih., a 14 de Febrero del 2024

Asunto: Registro y aprobación de Tesis

Dr. Octavio Adolfo Sánchez Tovar

Por medio de la presente le informamos que se ha evaluado y revisado por el Comité local de Investigación del Hospital Infantil Especialidades, el protocolo denominado:

“Efecto del tratamiento con Palivizumab en el desenlace clínico de la infección respiratoria aguda grave por virus sincitial respiratorio”

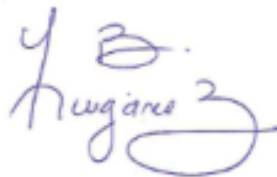
Este cumple con los requerimientos necesarios establecidos por nuestro Comité y ha sido ACEPTADO y registrado con el número **CIRN011**.

Por lo que le invitamos llevarlo a cabo y le solicitamos que una vez concluido nos haga llegar el informe final con Resultados, Discusión y Recomendaciones a este Comité.

Aprovechamos la ocasión para extender una felicitación a usted y su grupo de Investigación.

Sin más por el momento quedamos de usted.

Atentamente

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Luisa Berenise Gamez González'.

Dra. Luisa Berenise Gamez González
Coordinadora del Comité de Investigación

C.C.P. Dr. Héctor José Villanueva Clift. Jefe de Enseñanza e Investigación HIECH

LISTADO DE INVESTIGADORES PARTICIPANTES

Dr. Luis Carlos Hinojos Gallardo

Directores de la tesis

Médico especialista en Neumología del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

Dr. Mario Soto Ramos

Médico especialista en Neumología del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

Asesor académico asociado

Dr. Jesús Moisés Ramírez López

Médico especialista en Infectología en Hospital Ángeles Chihuahua

Asesor Académico Asociado

Dr. Martin Cisneros Castolo

Profesor Académico asociado A.

Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, UACH

Asesor metodológico

Agradecimientos

A mis padres y hermanos, que me acompañaron en todo este camino, siempre apoyándome incondicionalmente, a las personas que aportaron a mi formación personal y profesional, y por último a Roselyn, mi apoyo en esta última etapa de la residencia.

Índice

1. Marco teórico	1
2. Planteamiento Del Problema	15
3. Justificación	16
4. Hipótesis	17
5. Objetivos	18
6. Materiales y métodos	19
7. Criterios de selección	19
7.1 Criterios de Inclusión	19
7.2 Criterios de Exclusión	19
7.3 Criterios de Eliminación	20
7.4 Tamaño de muestra	20
7.5 Operacionalización de variables de estudio	21
7.6 Recursos	24
8. Consideraciones Éticas	26
9. Metodología operacional	27
10. Cronograma de actividades	28
11. Resultados	29

12. Discusión	35
13. Conclusiones	37
14. Recomendaciones	38
15. Referencias Bibliográficas	39
16. Anexos	46



1. MARCO TEÓRICO

1.1. Introducción

1.1.1. Antecedentes

Detectado por primera vez en el año de 1955 en Estados Unidos, el Virus Sincitial Respiratorio (VSR) ha sido asociado a cuadros infecciosos de vías respiratorias inferiores principalmente en menores de 2 años. Desde entonces se le ha adjudicado aproximadamente 60000 muertes hospitalarias anuales en niños menores de 5 años (1).

El VSR es un ARN virus monocatenario del género Pneumovirus de la familia Paramyxioviridae. Este virus es causa de cuadros de infección de la vía respiratoria tanto superior como inferior, ocasionando desde cuadros leves como rinofaringitis hasta procesos neumónicos graves (2).

El VSR se clasifica en dos principales grupos (VSR A y B), con base en la caracterización del gen de la proteína G, a su vez existen distintos genotipos identificados en cada uno de estos dos grupos. En general el genotipo A es detectado con mayor frecuencia, aunque esto puede cambiar de acorde a la estación y regiones del mundo (3)

Actualmente existe como estrategia profiláctica el Palivizumab, un anticuerpo monoclonal, indicado para prevenir las formas graves de infección por VSR en pacientes prematuros <32 SDG, con displasia broncopulmonar, pacientes con cardiopatías, entre otros factores de riesgo (4).



El tratamiento de la infección sintomática es de sostén, no existiendo tratamiento específico con eficacia comprobada con suficientes niveles de evidencia, sin embargo, se ha estudiado el uso de inmunoglobulinas (entre ellas Palivizumab, que es un anticuerpo IgG monoclonal) indicado en pacientes con infección aguda grave por VSR que requirieran hospitalización, aunque la evidencia actual concluye que no hay diferencias en su uso comparado con el placebo, aún es necesario realizar más estudios para emitir recomendaciones finales (5).

1.1.2. Historia y antecedentes

El virus sincitial respiratorio fue aislado por primera vez en los años 60's en chimpancés que padecían enfermedades del tracto respiratorio en un estudio realizado en el Instituto de investigación del ejército en Estados Unidos. (6) En los años subsecuentes y debido al avance de las pruebas moleculares que mejoraban su detección, pudo aislarse en infantes con enfermedad respiratoria aguda grave, desde entonces se ha demostrado ser un patógeno ubicuo que afecta importantemente a menores de 2 años. (7)

1.1.2. Epidemiología

Ogra P.L. y cols. Informan en Estados Unidos anualmente entre 3 mil a 4 mil muertes anuales por VSR en menores de 2 años (8). Este virus es responsable de hasta el 45% de las hospitalizaciones por infección respiratoria aguda grave en niños menores de 2 años (9), lo que representa un gasto anual de aproximadamente 50 millones de dólares en visitas a urgencias y hasta 650 millones de dólares en hospitalización (10). La distribución global es predominante en hemisferio norte, aunque se cree que es



principalmente debido a que hay un mayor número de población y de toma de muestras para VSR. A nivel mundial el VSR tipo A es el más frecuentemente identificado, llegando a ser detectado hasta en el 60% (11). Se ha descrito un comportamiento meteorológico del VSR, siendo factores como la humedad, velocidad del viento y la temperatura como factores influyentes en su epidemiología. Las epidemias estacionales cambian de acorde a la región hemisférica, manifestándose en los meses fríos. Dentro de las teorías de este comportamiento se encuentra el hacinamiento y una inmunosupresión asociada a invierno principalmente en niños y adultos mayores. Es importante conocer estos factores para optimizar las medidas de prevención de acorde a la región mundial. (12).

1.1.3. Definiciones

Se define como Infección respiratoria aguda a toda afección del tracto respiratorio, generalmente de etiología viral o bacteriana, que pueden producir un espectro que comprende desde infecciones asintomáticas o leves hasta enfermedades graves y fatales, dependiendo del patógeno causante, factores ambientales y del huésped (13). Considerándose de gravedad cuando existe datos clínicos de dificultad respiratoria, intolerancia a la vía oral, hipoxemia $<92\%$ (14).

1.1.4. Trasmisión

La transmisión del VSR es principalmente por gotas de flugge diseminadas por el contacto entre personas, pudiendo ingresar al organismo a través de inhalación de estas o por el contacto con ojos, nariz o boca (15). El VSR puede sobrevivir hasta 30 horas en objetos o superficies a temperaturas ambientales, por lo que los fómites son otro mecanismo de contagio (16). El humano es el único portador conocido del virus,



por lo que el contacto de persona a persona o a través de fómites contaminados son los únicos medios de transmisión (17).

1.1.5. Cuadro clínico

El periodo de incubación es de aproximadamente 7 días, tras los sigue un periodo de 3-5 días con un cuadro gripal, caracterizado por fiebre, tos, rinorrea, después de este periodo se puede progresar a manifestaciones que resultan del compromiso de la vía aérea inferior, como es el caso de la bronquiolitis aguda, siendo esta una de las principales causas de hospitalización (18). Las manifestaciones en la bronquiolitis aguda incluyen signos y síntomas gripales, caracterizados por abundante rinorrea y congestión nasal, así como sibilancias, crépitos, dificultad respiratoria, desaturación e hiporexia, pudiendo progresar a una neumonía (19).

1.1.6. Comorbilidades

Existen distintos factores de riesgo y comorbilidades las cuales se asocian a peor pronóstico y a un mayor número de complicaciones. Entre ellas enfermedades cardiacas, enfermedad por reflujo gastroesofágico, trastornos neuromusculares, displasia broncopulmonar, síndrome Down, inmunodeficiencia, anomalías congénitas de las vías respiratorias, afección del sistema nervioso, anomalías musculoesqueléticas congénitas, fibrosis quística, nacimiento prematuro, peso bajo para la edad gestacional y exposición a tabaco (20).

1.1.7. Diagnostico

Dentro del espectro de las manifestaciones clínicas más graves de la infección por VSR se encuentra la bronquiolitis aguda y la neumonía.



El diagnóstico de bronquiolitis aguda es clínico, definiéndose el primer cuadro de sibilancias en paciente menor de 2 años, que inicia por un cuadro gripal de 2-3 días de evolución que puede progresar a dificultad respiratoria, polipnea, tiraje intercostal y subcostal, aleteo nasal, quejido espiratorio, espiración prolongada, estertores húmedos y sibilancias, puede acompañarse de irritabilidad, rechazo al alimento y dificultad para conciliar el sueño. La cianosis central es un signo de gravedad de aparición tardía y traduce una hipoxemia importante. Existen distintas escalas de gravedad, entre ellas de las más utilizadas se encuentra la escala de Tal modificada, la cual consiste en un puntaje de 0-3 puntos, que se le otorga a la suma de parámetros como frecuencia respiratoria, sibilancias, tiraje y saturación de oxígeno, considerándose leve con puntuación de 0-4, moderada de 5-8 y grave de 9-12 (21). Otra de las manifestaciones que puede causar el VSR es la neumonía, que al igual que la bronquiolitis el diagnóstico inicial es clínico, confirmándose por estudios de laboratorio como la biometría hemática en donde se suele observar leucocitosis con predominio neutrofílico, así como estudios de imagen como la radiografía simple de tórax y el ultrasonido torácico (22). Para el diagnóstico etiológico de certeza se requiere identificar el virus, ya sea por pruebas rápidas que detectan antígenos de VSR, que son poco útiles debido a la disminución de la carga viral después del periodo inicial de la enfermedad. La prueba de reacción de cadena de transcriptasa polimerasa detecta el ARN viral, es más sensible y específica para la confirmación diagnóstica. También se dispone de pruebas serológicas que pueden emplearse para estudios epidemiológicos, pero no son útiles en el momento del diagnóstico de VRS (15).



1.1.8. Tratamiento

No existe actualmente un tratamiento específico para la infección por VSR, sin embargo, se han estudiado diversas estrategias terapéuticas:

Manejo específico para bronquiolitis aguda: Dado que la principal expresión clínica de la infección por VSR es la de bronquiolitis aguda, el manejo se basa en las guías actuales las cuales se enfocan en medidas de soporte tales como aspiración gentil de secreciones nasales, uso de oxígeno suplementario en caso de saturación de oxígeno menor a 92%, hidratación enteral o parenteral, acorde a las condiciones clínicas del paciente. No se recomienda terapia con solución hipertónica al 3% ya que la evidencia es limitada y poco confiable, ni el uso de salbutamol o albuterol como prueba terapéutica ya que no disminuye la necesidad de oxígeno suplementario, días de estancia hospitalaria ni previene ingresos a unidad de cuidados intensivos pediátricos, a menos que exista antecedente documentado familiar o personal de asma o un fenotipo alérgico que tengan con alta probabilidad de cursas por broncoespasmo desencadenado por infección viral (23). La adrenalina por vía inhalada ha sido valorada por diversas publicaciones y se sugiere como tratamiento para bronquiolitis moderada por algunas guías. El uso de esteroides sistémicos se considera en los casos de bronquiolitis grave (24).

Ribavirina en aerosol: Estudios han demostrado que en pacientes con necesidad de ventilación mecánica existe una eliminación más rápida del VSR y estancias hospitalaria más corta, sin embargo su seguridad ha sido cuestionada para los trabajadores de la salud y pacientes, por sus efectos teratogénicos, así como existen contraindicaciones cardiovasculares, además de que es necesario el uso de equipo



especializado para su administración en los circuitos de ventilación mecánica, lo que limita su uso(25).

Anticuerpos monoclonales como antivirales: El Palivizumab y el Motalizumab actualmente están autorizados como profilaxis contra VSR (26).

Nanocuerpos inhalados: Anticuerpos monoclonales que se encuentran aún en desarrollo, que funcionan neutralizando al virus con resultados prometedores (27).

1.1.9. Profilaxis

Profilaxis ambiental: Aseo de manos antes y después del contacto con el paciente. Limpieza de objetos y superficies a los cuales ha tenido contacto. Evitar la exposición al humo de tabaco (28). Fomentar la lactancia materna exclusiva por al menos 6 meses para disminuir la morbilidad de las infecciones respiratorias en general (29).

Profilaxis farmacológica: Se ha demostrado que el uso de Palivizumab en lactantes con factores de riesgo disminuye la hospitalización por infección por VSR, sin tener diferencia en la mortalidad a los 2 años de seguimiento, reduce el número de días de sibilancias al año de seguimiento (30). En su última actualización, la Academia Americana de Pediatría aconseja las indicaciones para el uso de Palivizumab como profilaxis, las cuales son: Infantes pretérminos sin enfermedad pulmonar crónica del prematuro o enfermedad cardíaca congénita que nacieron antes de las 29 semanas de gestación (SDG) menores de 12 meses de edad al inicio de la temporada de VSR. Lactantes prematuros con displasia broncopulmonar, la cual se define como paciente con edad gestacional <32 semanas y que requirieron oxígeno suplementario >21% durante al menos los 28 días de nacimiento. Estos deben continuar requiriendo apoyo



médico (esteroides, diurético, oxígeno suplementario) durante el periodo de 6 meses antes del inicio de la temporada de VSR. Lactantes menores de 12 meses con enfermedad cardíaca congénita que curse con compromiso hemodinámico. Pacientes menores de 24 meses que estén profundamente inmunocomprometidos durante la temporada de VSR. Pacientes menores de 2 años con alteración neuromuscular o pulmonar que ocasiona problemas para el aclaramiento de secreciones. Considerar en niños con fibrosis quística con evidencia clínica de enfermedad crónica pulmonar y desnutrición. (31)

En México no existe una guía de práctica clínica actualizada sobre las recomendaciones del uso de Palivizumab, sin embargo, en 2020 un grupo de expertos publicó en el Boletín del Hospital Infantil de México un artículo de revisión en donde recomiendan el uso de Palivizumab en las siguientes poblaciones:

- Todo paciente prematuro ≤ 29 SDG sin comorbilidad y menor de 12 meses.
- Considerar a los prematuros de 29-31 SDG y hasta 6 meses de edad para el inicio de la temporada de VSR.
- Considerar a los prematuros de 32-36 SDG 6 días con un puntaje de riesgo elevado.
- Todo paciente prematuro ≤ 35 SDG con DBP o CCHS.
- Considerar a pacientes con DBP menores de 12 meses y en el segundo año si requieren continuar medicados con oxígeno, esteroides o diuréticos.
- Pacientes con CCHS menores de 12 meses, preferentemente con cardiopatías acianógenas y tratamiento para insuficiencia cardíaca congestiva, que van a requerir



manejo quirúrgico, o con hipertensión pulmonar moderada a grave.

– Pacientes menores de 12 meses con alteración neuromuscular o pulmonar crónica.

– Pacientes con inmunodeficiencia profunda menores de 24 meses.

La profilaxis se debe iniciar en noviembre y terminar en marzo; en caso de iniciarla en diciembre o enero, no se debe extender más allá de marzo.

Siendo estas recomendaciones apegadas a las publicadas por la Academia Americana de Pediatría en 2014, ya que no existe un estándar de atención para el uso de Palivizumab en nuestro país (32).

1.2. Marco conceptual

1.2.1. Virus Sincitial Respiratorio: virus de ARN monocatenario con envoltura filamentosa en sentido negativo, perteneciente del género Orthopneumovirus de la familia Pneumoviridae en el orden Mononegavirales. El virus es transmitido generalmente por contacto estrecho a través de gotitas respiratorias. Al ingresar y tener contacto con la mucosa respiratoria comienza su replicación en el revestimiento de la nasofaringe y tracto respiratorio superior y de ahí propagarse a la vía aérea inferior. Como respuesta el huésped aumenta la producción de moco e inflamación, esto explica la sintomatología de obstrucción bronquial en los niños pequeños (1).

1.2.2. Infección Respiratoria Aguda e infección Respiratoria aguda grave: Se define como IRA al conjunto de enfermedades transmisibles del aparato respiratorio, en estas se incluye al resfriado común, neumonía, otitis, amigdalitis, sinusitis, bronquitis aguda, laringotraqueitis, bronquiolitis y laringitis. Tienden a tener una evolución menor a 15 días y presentan síntomas respiratorios, tales como rinorrea, dificultad respiratoria, pueden o no acompañarse de fiebre (33). Considerando



infección respiratoria aguda grave en aquellos pacientes que cuentan con datos de insuficiencia respiratoria, principalmente taquipnea y además tiraje intercostal, quejido, cianosis, estridor en reposo, inquietud o somnolencia, dificultad para beber o alimentarse (34).

1.2.3. Palivizumab: Anticuerpo monoclonal autorizado en 1988 por la Food and Drug Administration (FDA), utilizado para la disminución de infecciones graves del tracto respiratorio inferior causadas por VSR en infantes con factores de riesgo para enfermedad grave (31). Este anticuerpo de inmunoglobulina G humanizado inhibe específicamente el epítipo del sitio antigénico A de la glucoproteína F, siendo muy estable en todos los serotipos del VSR, diversos estudios han demostrado su eficacia, lo que ha dado pie a que múltiples asociaciones y academias nacionales e internacionales hagan sus recomendaciones sobre su uso como inmunoprofilaxis. Disminuyendo así las tasas de ingreso a hospitalización de infecciones por VSR (35).

1.2.4. Bronquiolitis: Infección pulmonar que afecta al tracto respiratorio inferior, que puede presentarse con signos de dificultad respiratoria de leve a moderada. Definiéndose como el primer o segundo episodio de sibilancias asociado a manifestaciones clínicas de infección viral en menores de dos años (36). La causa más común es de origen viral, siendo más frecuente el virus sincitial respiratorio, aunque otros virus como rinovirus humano, coronavirus, metapneumovirus humano, adenovirus, virus de la parainfluenza, bocavirus humano suelen ser otras etiologías frecuentes (31). Suele ser autolimitada, aunque en ocasiones puede progresar a insuficiencia respiratoria en lactantes. Su fisiopatología consiste en obstrucción de las vías respiratorias y disminución de la distensibilidad pulmonar, secundaria a una reacción inflamatoria que conduce a disfunción ciliar y a la muerte celular, estos

de tritus acumulados, el edema de las vías respiratoria y el estrechamiento de las mismas secundarias a la liberación de citoquinas conducen a esta sintomatología, ocasionando sibilancias, atrapamiento de aire, aumento de producción de moco, atelectasias, respiración dificultosa, disminución en la ventilación. Una vez que se adquiere la infección, aparecen los síntomas respiratorios superiores como tos, fiebre y rinorrea, en un periodo de 48-72 horas puede progresar al tracto inferior, el curso de la enfermedad puede durar de 7-10 días, mejorando en un plazo de 14-21 días, siempre y cuando no existan algún otro tipo de complicaciones (37). La piedra angular del tratamiento es sintomática, con uso de aseos nasales, antipirético y mantener un adecuado estado hídrico, oxigenoterapia en caso de saturación al aire ambiente menor del 92%, no recomendándose tratamientos con broncodilatadores betaadrenérgicos nebulizados como el salbutamol o albuterol y epinefrina, antibióticos ni esteroides sistémicos ni nebulizados (23).

1.2.5. Síntesis de publicaciones en relación con el tratamiento con Palivizumab a lactantes con infección respiratoria aguda por VSR

Tabla 1.

AUTOR	AÑO	TITULO	TIPO DE ESTUDIO	HIPOTESIS O OBJETIVO	POBLACION DE ESTUDIO	METODOLOGIA	RESULTADOS	Valor de p
Rodríguez W. J.	1997	Terapia intravenosa con inmunoglobulina del virus respiratorio sincitial (VRS) para la infección del tracto respiratorio inferior	Ensayo clínico aleatorizado	Eficacia de la inmunoglobulina intravenosa contra VSR de alto título como tratamiento en niños con alto riesgo de infección grave	Lactantes menores de 2 años con displasia broncopulmonar, enfermedad pulmonar crónica, cardiopatía o prematuridad >32 SDG, hospitalizados	Se aplico 1500mg/kg de Palivizumab o placebo de manera aleatoria en la población estudiada que estuvieran hospitalizados	El uso de Inmunoglobulina intravenosa contra VSR fue segura pero no eficaz en el tratamiento.	>0.05

		por VRS en lactantes y niños pequeños con alto riesgo de infecciones graves por VRS: Grupo de Estudio de Inmunoglobulina del Virus Respiratorio Sincitial		por VSR hospitalizado	con antecedente de infección del tracto respiratorio inferior de menos de 4 días	con infección del tracto inferior por VSR menor de 4 días de internamiento.		
R. Malley	1988	Reducción del virus respiratorio sincitial (VRS) en aspirados traqueales en lactantes intubados mediante el uso de anticuerpos monoclonales humanizados contra la proteína F del VRS	Ensayo clínico aleatorizado	Eficacia en la reducción del VSR del anticuerpo monoclonal humanizado para la proteína F del VRS en lactantes con traqueostomía	Lactantes menores de 2 años con ventilación mecánica que cursen con infección por VSR.	Se administró 15mg/kg de Palivizumab o placebo de manera aleatorizada, se midió la concentración de VSR en secreciones traqueales	La concentración del VSR en secreciones traqueales disminuyó significativamente que en el grupo control.	P < 0.05
Brady J. Helmink	2016	Comparación del Palivizumab intravenoso y el tratamiento estándar para el tratamiento de la infección por el virus respiratorio sincitial en pacientes pediátricos con ventilación mecánica	Cohorte retrospectiva	EL uso de Palivizumab intravenoso tiene más eficacia para la infección por VSR en pacientes con ventilación mecánica vs el tratamiento estándar	Lactantes con infección por VSR que requerían ventilación mecánica	Se aplicó Palivizumab a pacientes con infección por VSR que requirieran ventilación mecánica, emparejándose 1:1 con pacientes del grupo control	No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuestión a los días de necesidad de ventilación mecánica, ni días de estancia	P > 0.05

							hospitalaria, duración de cuidados intensivos, duración de tratamiento antibiótico y mortalidad hospitalaria.	
Jia Hu	2010	Tratamiento del virus respiratorio sincitial con Palivizumab: una revisión sistemática	Revisión sistemática	El Palivizumab es eficaz en el tratamiento agudo de una infección respiratoria aguda grave por VSR en pacientes pediátricos	Análisis de la literatura de lactantes con infección por VSR graves	Se realizó una revisión sistemática sobre el uso de Palivizumab como tratamiento para VSR.	Los ensayos clínicos aleatorizados no tuvieron poder estadístico para examinar los resultados clínicos. La terapia con Palivizumab resultó en una disminución de las concentraciones de VSR en las secreciones traqueales. Se requieren más ensayos clínicos aleatorizados para poder recomendar Palivizumab como tratamiento para el VSR en cualquier entorno clínico.	P<0.05 para la disminución de la carga VSR en secreción traqueal

Colleen Wegzyn	2014	Seguridad y eficacia de Palivizumab en niños con alto riesgo de enfermedad grave debido a la infección por el virus respiratorio sincitial: una revisión sistemática	Revisión sistemática	El Palivizumab es eficaz en niños con alto riesgo de enfermedad grave debido a infección por VSR	Lactantes hospitalizados por infección respiratoria grave por VSR que contaran con factores de riesgo para enfermedad grave por VSR	Se realizó una revisión sistemática de Ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos no comparativos abiertos y estudios observacionales y se resumió la información.	Las tasas de hospitalizaciones por VSR y criterios de valoración fueron bajas en los pacientes que recibieron profilaxis con Palivizumab	P <0.05
Khalid Alansari	2019	Monoclonal Antibody Treatment of RSV Bronchiolitis in Young Infants: A Randomized Trial	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	El Palivizumab es efectivo en lactantes con bronquiolitis por VSR	Lactantes menores de 3 meses de edad que requirieron hospitalización debido a bronquiolitis por VSR	Se aplicó Palivizumab de manera aleatorizada a pacientes hospitalizados para valorar la necesidad de reingreso, necesidad de terapia intensiva.	El uso de Palivizumab intravenoso no parece ayudar ni afectar a los pacientes con bronquiolitis por VSR	P <0.05
Chávez Bueno S.	2007	Palivizumab y ribavirina en infecciones por VRS de alto riesgo.	Serie de casos	El uso de Palivizumab y ribavirina en pacientes menores de 17 años con infecciones por VSR de alto riesgo disminuye la carga viral, los días de estancia hospitalaria, días de estancia en UCI, días de	Pacientes menores de 17 años con alto riesgo para enfermedad por VSR tales como cardiopatía, inmunocomprometidos, enfermedades respiratorias crónicas, prematuridad	Revisión de expedientes clínicos de pacientes que recibieron Palivizumab asociado a ribavirina	EL Palivizumab solo o en combinación con ribavirina en pacientes de alto riesgo infectados por VSR se asoció a una disminución de mortalidad en comparación con informes anteriores,	P >0.05



				intubación oro-traqueal.			además fue bien tolerado.	
--	--	--	--	-----------------------------	--	--	------------------------------	--

2. Planteamiento Del Problema

El virus sincitial respiratorio es una de las principales causas de hospitalización en niños en todo el mundo, con una importante morbilidad, especialmente en niños menores de 2 años. No existe un tratamiento específico eficaz más allá del aporte de líquidos y oxígeno suplementario. La prevención específica con anticuerpo monoclonal se ha limitado su aplicación a pacientes de alto riesgo, especialmente en los primeros años de vida. Sin embargo, la incidencia de casos nuevos en épocas invernales ha sido tradicionalmente elevada en distintas regiones del mundo desde que se ha identificado el virus con pruebas moleculares. Durante los últimos dos años, justamente después de la pandemia de COVID 19, se ha observado un aumento importante en el número de pacientes pediátricos con infección respiratoria aguda grave por distintos patógenos virales, especialmente virus sincitial respiratorio, presentándose un número importante de casos graves que ocasiona internamientos prolongados y un uso incrementado de recursos, así como la posibilidad de desarrollar secuelas pulmonares a largo plazo, además de desenlaces fatales en porcentajes menores.

¿El uso de Palivizumab en la etapa aguda de la infección respiratoria aguda grave disminuye los días de estancia en piso, estancia en terapia intensiva, días de uso de oxígeno suplementario y disminuye las complicaciones versus el tratamiento estándar?



3. Justificación

Se ha descrito el uso de Palivizumab como profilaxis contra infecciones graves de vías respiratorias inferiores por VSR, indicada principalmente en niños con factores de riesgo, sin embargo, en general los menores de 2 años de manera global pertenecen a una población de alto riesgo, pudiendo ocasionar cuadros respiratorios graves. No existe un tratamiento específico, sin embargo, se ha reportado el uso del Palivizumab como parte del tratamiento en pacientes que requieran hospitalización por la infección respiratoria por este virus. El objetivo del tratamiento con este anticuerpo monoclonal es la reducción de la carga viral durante la etapa aguda de la enfermedad, lo que se vería reflejado en la mejoría clínica, disminuyendo la gravedad y complicaciones, así como reducción de costo de la atención en salud. Sin embargo, las publicaciones hasta la fecha han informado niveles no suficientes de evidencia debido al reducido número de investigaciones publicadas. Con lo anteriormente descrito se justifica llevar a cabo este estudio para contribuir en el análisis de la evidencia, ya sea para confirmar o descartar el uso de Palivizumab como parte del tratamiento en infección respiratoria aguda grave por VSR.



4. Hipótesis

Hipótesis Nula (H1)

Las variables de gravedad, tiempo de estancia hospitalaria y la frecuencia de complicaciones por la infección respiratoria aguda grave por VSR, son menores como resultado del tratamiento con Palivizumab adicionado al tratamiento de sostén comparado con el tratamiento de sostén como única estrategia de manejo.

Hipótesis Nula (H0)

Las variables de gravedad, tiempo de estancia hospitalaria y la frecuencia de complicaciones por la infección respiratoria aguda grave por VSR, son iguales como resultado del tratamiento con Palivizumab adicionado al tratamiento de sostén comparado con el tratamiento de sostén como única estrategia de manejo.



5. Objetivos

5.1. Objetivo Primario

- Comparar las características clínicas y el desenlace evolutivo entre los pacientes con infección respiratoria aguda grave por VSR que fueron tratados con Palivizumab (grupo 1) versus el grupo de pacientes con infección respiratoria aguda grave por VSR que recibieron tratamiento con oxígeno suplementario, líquidos endovenosos, broncodilatadores y corticoides sistémicos (grupo 2)

5.2. Objetivos Secundarios

- Analizar las características clínicas y el desenlace evolutivo de los pacientes (grupo 1) con infección respiratoria aguda grave por VSR que fueron tratados con Palivizumab en monodosis adicional al tratamiento con oxígeno suplementario, líquidos endovenosos, broncodilatadores y corticoides sistémicos.
- Analizar las características clínicas y el desenlace evolutivo de los pacientes (grupo 2) con infección respiratoria aguda grave por VSR que fueron tratados con oxígeno suplementario, líquidos endovenosos, broncodilatadores y corticoides sistémicos.



6. Materiales y métodos

TIPO DE ESTUDIO: Observacional

DISEÑO DE ESTUDIO: Retrospectivo, descriptivo, observacional, transversal

POBLACIÓN DE ESTUDIO: Pacientes menores de 24 meses hospitalizados con infección respiratoria aguda grave por virus sincitial respiratorio.

LUGAR DE REALIZACION: Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua y Hospital Ángeles Chihuahua.

TIEMPO DE ESTUDIO: enero 2023 – enero 2024

7. Criterios de selección

7.1. Criterios de Inclusión:

Pacientes menores de 24 meses que fueron ingresados en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua y Hospital Ángeles Chihuahua por infección respiratoria aguda grave con PCR positiva para VSR.

7.2. Criterios de Exclusión:

- Pacientes que recibieron previamente Palivizumab.
- Pacientes con inmunodeficiencia, fibrosis quística, cardiopatías congénitas, malformaciones congénitas broncopulmonares, displasia broncopulmonar grave.



7.3. Criterios de Eliminación:

- Pacientes con expediente incompleto, son aquellos en los cuales no cuentan con la información completa o en los cuales la prueba de PCR fue positiva pero no concluyeron su hospitalización en las unidades donde se realiza el estudio

7.4. Tamaño de muestra

- **Población de estudio:**

Pacientes pediátricos menores de 24 meses, quienes cursaron hospitalización por infección aguda grave por VSR hospitalizados en el Hospital Infantil de especialidades de Chihuahua y Hospital Ángeles Chihuahua.

- Expuestos: Pacientes menores de 24 meses de edad con prueba de VSR positiva que recibieron tratamiento estándar y además Palivizumab durante la fase aguda de la enfermedad
 - No expuestos: Pacientes menores de 24 meses de edad con prueba de VSR positiva que recibieron únicamente tratamiento estándar.
- Muestreo: Muestra no probabilística por casos consecutivos.
 - Tamaño de muestra: La muestra fue calculada mediante la aplicación Epi Info proporcionada por la CDC. Se considero como porcentaje de 95% para el intervalo de confianza, con una relación de casos y controles de 1:1, un porcentaje del grupo control (Pacientes con VSR sin Palivizumab) del 90% y del 60% para grupo de casos (pacientes con VSR con Palivizumab); considerándose una potencia del 80%. Dando como muestra mínima 30 pacientes totales de los cuales 15 serán para el grupo control y 15 para el grupo de casos.

7.5. Operacionalización de variables de estudio

- Tabla de Variables (Tabla 2)

Variable independiente:				
Infección por VSR	Presencia de síntomas respiratorios agudos con compromiso de la vía aérea superior e inferior con confirmación por PCR o prueba de antígeno de la presencia de VSR, tomada de muestras de secreción nasal	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No
Tratamiento con Palivizumab	Uso de medicamento Palivizumab a dosis de 15mg/kg vía intramuscular durante el periodo de hospitalización por infección respiratoria aguda grave por VSR confirmado	cualitativa	nominal	1= Si 2= No
Variable dependiente:				

Días de estancia UTIP	Cantidad de días que permanecen en terapia intensiva pediátrica	Dependiente, Cuantitativa, discreta	Número de días de estancia en UTIP	Días
Días de estancia en piso	Cantidad de días que permaneces en piso.	Dependiente, Cuantitativa, discreta.	Número de días de estancia en piso	Días
Evolución clínica	<p>Desenlace clínico del paciente durante el internamiento o al momento del egreso.</p> <p>Por ejemplo, atelectasia, neumonía, estenosis post intubación, sibilancias persistentes al egreso.</p> <p>O bien que se egresa sin ningún tipo de complicaciones</p>	Cualitativa	Nominal	<p>1 = Egresado sin complicaciones</p> <p>2= Egresado con complicaciones respiratorias (sibilancias persistentes, secuelas de intubación)</p> <p>0 = Defunción</p>
Días con requerimiento de oxígeno suplementario	Días en los que requirió uso de oxígeno suplementario por algún dispositivo.	Dependiente, Cuantitativa, discreta.		Días



Reingreso hospitalario	Paciente que fue egresado y debido a un proceso respiratorio asociado a la hospitalización previa requiera ser nuevamente hospitalizado en un periodo menor a 7 días después de su egreso.	Dependiente, cualitativa, nominal		1= si 2= no
-------------------------------	--	-----------------------------------	--	----------------

Terceras variables:

Edad	Cantidad de años de vida del paciente	Independiente, Cuantitativa, continua	Número de años	Meses
sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas	Independiente, cualitativa, nominal	Sexo biológico al nacer	1= mujer 2= Hombre
Comorbilidades	Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas	cualitativa	nominal	1 = Enfermedad por reflujo gastroesofágico 2 = Retraso psicomotor 3= Neumopatía crónica obstructiva



7.6. Recursos

Humanos:

a) Responsable del estudio:

Dr. Octavio Adolfo Sánchez Tovar

Médico residente de segundo año de Neumología pediátrica

b) Director de la tesis:

Dr. Luis Carlos Hinojos Gallardo

Médico especialista en Neumología del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

c) Asesor académico asociado:

1. Dr. Mario Soto Ramos

Médico especialista en Neumología del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

2. Dr. Jesús Moisés Ramírez López

Médico especialista en Infectología en Hospital Ángeles Chihuahua

d) Asesor metodológico:

Dr. Martin Cisneros Castolo

Profesor académico asociado A.

Físicos:

- Expedientes clínicos electrónico
- Base de datos de laboratorio



- Computadora portátil
- Red de internet inalámbrica
- Impresora
- Cartuchos de impresora
- Fuentes de energía eléctrica (luz)

Financieros

- Se utilizará al personal de salud ya integrado a la base del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua y Hospital Ángeles.
- Se utilizarán las instalaciones electrónicas del hospital y del Laboratorio Regional y UACH. Esto, sin generar mayor gasto a la institución en cuestión.

Lista de materiales y precios

<i>Material</i>	<i>Precio</i>
<i>Laptop</i>	\$17,000.00
<i>Impresora</i>	\$2,500.00
<i>Cartuchos impresora</i>	\$1,200.00
<i>Internet</i>	\$1,000.00
<i>Luz</i>	\$500.00



Total

\$22,200.00

8. Consideraciones Éticas

Este protocolo consiste en un estudio observacional, retrospectivo, que se realiza con pacientes pediátricos con infección respiratoria aguda grave por virus sincitial respiratorio. Al tratarse de información obtenida del expediente clínico no se requiere consentimiento informado.

Al momento de la hospitalización se le informo a los tutores sobre las aplicaciones convencionales y posibles efectos adversos de la aplicación de Palivizumab.

Se recabarán datos de la historia clínica de forma directa a través del expediente clínico en una base de datos. Se evaluará por el Comité Local de Investigación y el Comité de Bioética Institucional, para el cuidado y bienestar de los participantes y sus familias. Se apega a la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico (referenciarla), de donde se obtendrán los datos del paciente y sus resultados de laboratorio; así mismo, lugar donde se encuentra la firma del consentimiento informado de los padres o tutores en el consentimiento de ingreso.

Se toma en cuenta la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (referenciarla), y sus puntos generales 4, 5, 6, 7, 8, 9. Los cuales garantizan la confidencialidad de los datos de los pacientes que serán sometidos al estudio; se omitirá el nombre de los pacientes que entren al protocolo, así manteniendo su seguridad y confianza. Se explicará de manera detallada a los padres o tutores los fines del protocolo a realizarse, en que se utilizará la información y la capacidad de



pedir su salida en cualquier punto de la investigación, utilizando firma de consentimiento informado para uso de información médica.

Se anexa formato de base de datos donde se llenarán los datos del paciente (Anexo 1), previo al vaciado de estos en hoja de Excel para su análisis y posteriormente GraphPad para graficar resultados. La información obtenida únicamente estará al alcance de los trabajadores del sector salud del HIECH, del Hospital Ángeles Chihuahua y participantes del protocolo.

Ninguno de los participantes del protocolo tiene conflicto de intereses, ni se recibe financiamiento externo.

9. Metodología operacional.

Se realizará captura de datos en formato de Excel, posteriormente mediante el programa estadístico IBM SPSS versión 25 se organizará y analizará la base de datos que fue recolectada de los expedientes clínicos. Para el análisis de los datos se utilizará estadísticos descriptivos como frecuencias absolutas y porcentajes, así como media o mediana y desviación o rangos. Para el análisis inferencial de subgrupos al interior de la muestra se utilizará para variables cuantitativas la prueba t de Student.



10. Cronograma de actividades

Tabla 3. Cronograma del proyecto.

ACTIVIDAD	MES									
	Ma 23	Jun 23	Jul 23	Ag 23	Sep 23	Oct 23	Nov 23	Dic 23	En 24	Feb 24
Inicio de anteproyecto	X									
Primera revisión		X								
Corrección final									X	
Entrega al comité de investigación local		X							X	
Inicio real del estudio			X							
Recolección de datos				X	X	X				
Captura de datos				X	X	X	X			
Análisis de datos								X		
Resultados preliminares								X		
Conclusiones y recomendaciones									X	
Informe final									X	
Presentación en eventos académicos										X

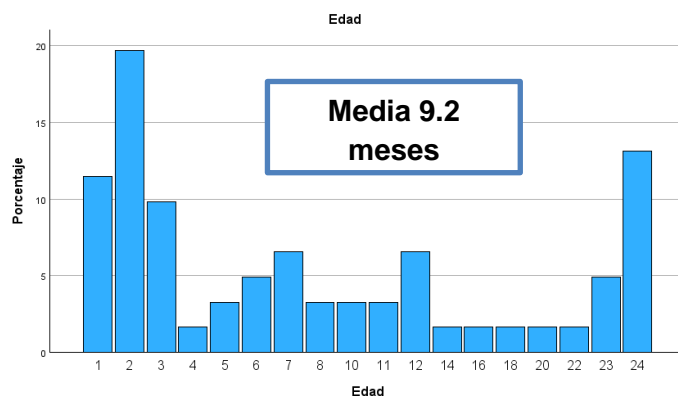
11. RESULTADOS

Estudio realizado en Hospital Infantil de especialidades de Chihuahua y Hospital Ángeles Chihuahua, se identificaron pacientes con prueba positiva para infección por VSR y se realizó la recolecta de información mediante el análisis de los expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

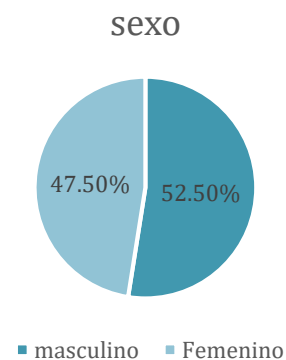
Se estudiaron en total 61 pacientes pediátricos con diagnóstico de Infección respiratoria aguda grave por virus sincitial respiratorio.

Sobre las características demográficas, la edad media fue de 9.2 (DE +/- 8.7) meses siendo el mínimo 1 mes y máximo 24 meses (grafica 1). Del total de pacientes el 52.5% hombres y 47.5% mujeres (grafica 2). Un total de 8 pacientes fueron ingresados del Hospital infantil de Especialidades de Chihuahua y 53 del Hospital Ángeles Chihuahua.

Grafica1. Grupo de edades



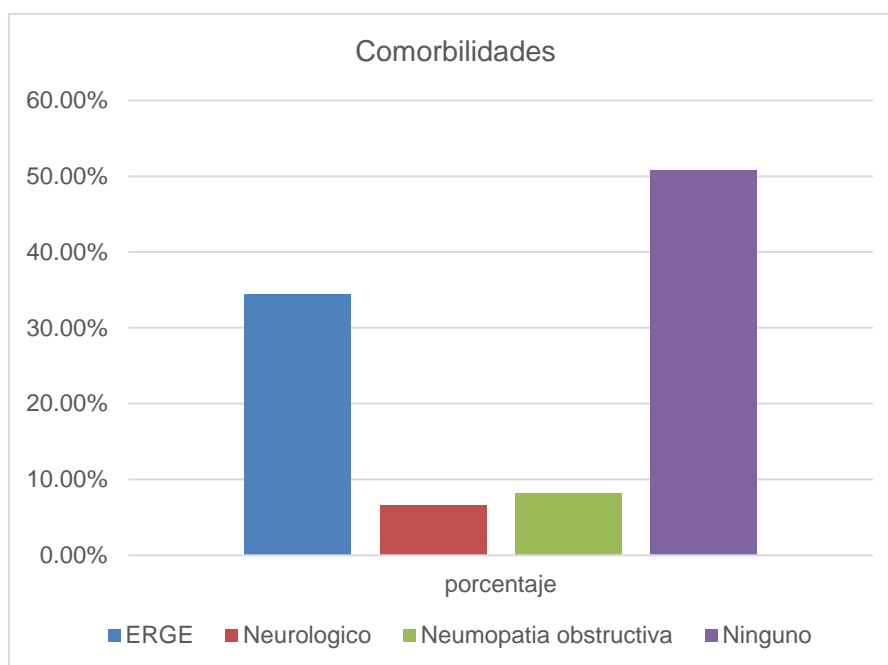
Grafica 2. Distribución por sexo



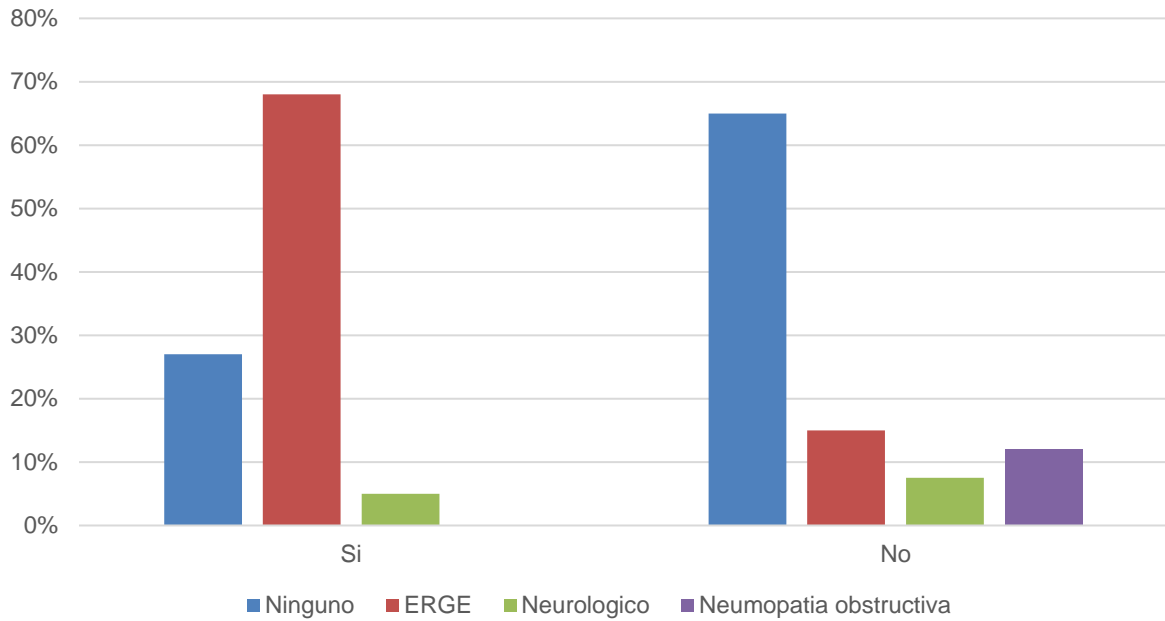
El 49.2 % del total de pacientes estudiados tenía alguna comorbilidad (grafica 3), dentro de las cuales el síndrome aspirativo agudo asociado a reflujo gastroesofágico y/o vomito/regurgitación propiciada por el aumento del trabajo respiratorio fue la más frecuente con un 34.4%, seguido por neumopatía crónica obstructiva subyacente con

un 8.2% y por último la afección neurológica con un 6.6%. Sin embargo, la distribución de pacientes con reflujo y síndrome aspirativo agudo fue significativamente más alta en el grupo que recibió el Palivizumab (68% vs 15% en el grupo de control) (grafica 3). Otras comorbilidades como afección neurológica y neumopatía obstructiva fueron más prevalentes en el grupo que no recibió Palivizumab pero con porcentajes no significativos, como neumopatía obstructiva (13% vs 0% en el grupo de tratamiento con Palivizumab) y enfermedad neurológica (7% vs 4% en el grupo de tratamiento) (grafica 4).

Grafica 3. Presencia de comorbilidades en el total de los pacientes

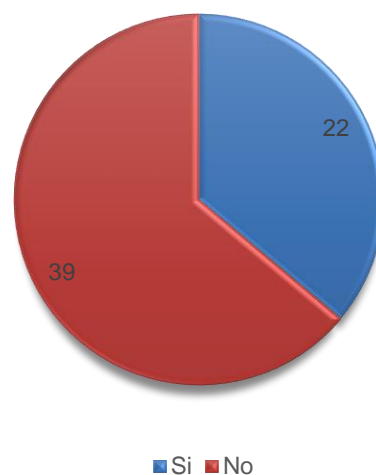


Grafica 4. Relación entre aplicación de Palivizumab y comorbilidades



Grafica 5. Numero de caso y controles

Aplicación de Palivizumab



El número total de pacientes a los cuales se les administra el Palivizumab durante el evento agudo fue de 22 (12 mujeres y 10 hombres) (grafica 5), lo que representa el 36.1% del total de casos, este únicamente fue administrado en el Hospital Ángeles



Chihuahua ya que el recurso no se contaba en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

Los días de estancia en piso en el total de pacientes fueron una mínima de 2 días y máxima de 24 días, con una media de 7.8 días. Los días de uso de oxígeno suplementario fueron desde 3 hasta 75 días, con una media de 8.4 días. Del total de los pacientes 9 fueron ingresados al área de terapia intensiva con una media de 2.6 días. Se registro 1 fallecimiento. El 82% de los pacientes (50) presentaron una evolución favorable pudiendo egresarse vivos y sin secuelas, el 16.4% fue egresado con alguna secuela relacionada con la infección por VSR y un paciente presento defunción lo que representa el 1.6% del total de pacientes. Para el reingreso hospitalario el cual fue considerado en un lapso máximo de 7 días posteriores al egreso, únicamente 2 paciente requirieron reingreso representando el 3.3% del total de pacientes.

En relación con la presencia de secuelas se observó mediante el análisis de chi cuadrada, que no hubo diferencias estadísticamente significativas (valor de p 0.364) entre el grupo de tratamiento y el grupo control, sin embargo, si observaron diferencias clínicamente importantes ya que 8 pacientes que no recibieron tratamiento tuvieron secuelas vs 2 pacientes que si recibieron tratamiento (20% vs 9%) (grafica 6). En cuanto al el reingreso hospitalario, solo se observó en 2 pacientes del grupo control, sin ser una diferencia estadísticamente significativa (p 0.28) (tabla 4).

Grafica 6. Desenlace en las secuelas entre casos y controles

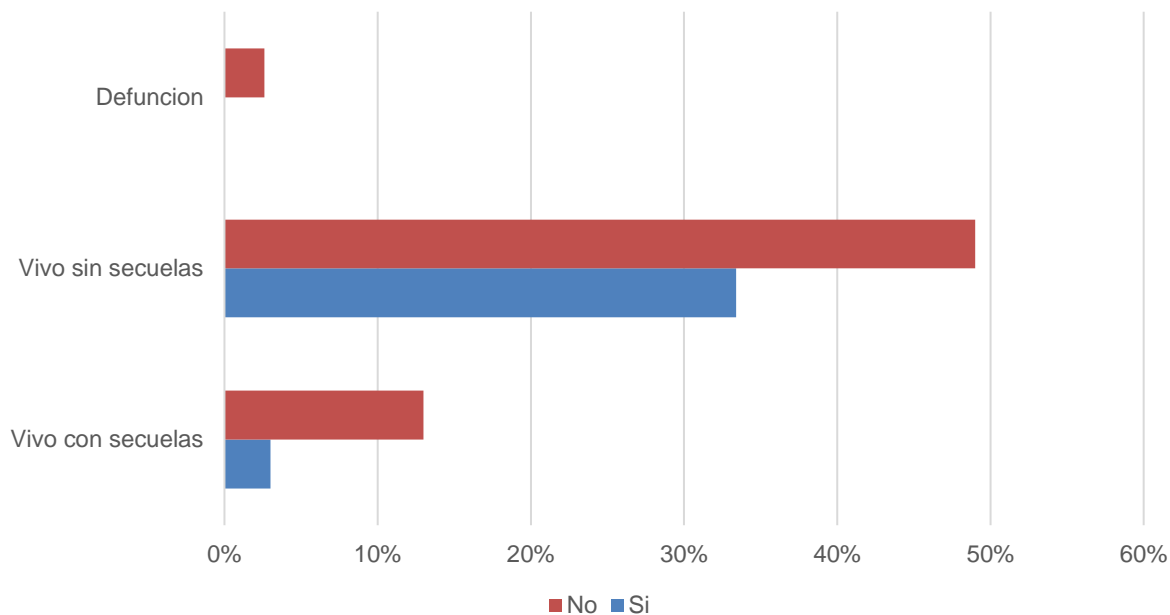


Tabla 4. Eficacia de palivizumab en las variables de reingreso hospitalario y evolución

Efecto de la aplicación de Palivizumab	Valor de p
Reingreso hospitalario	p 0.280
Evolución	p 0.364

Prueba Chi cuadrada

Mediante la prueba de t de student se analizaron las variables de días de estancia en piso, días de estancia en UCIP, días de uso de oxígeno suplementario y de edad con y sin aplicación de Palivizumab, tomando el valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativa. En relación con los días de estancia en terapia intensiva los resultados fueron estadísticamente significativos ($p 0.006$) con una media fue de 4.21 días en el grupo que no recibió tratamiento y ningún día en el grupo de tratamiento, además se observó que a menor edad requirieron mayor número de días en terapia intensiva. No



se observaron diferencias significativas ni clínicamente importantes en días de estancia en piso ni en días de uso de oxígeno suplementario (tabla 5).

Tabla 5. Análisis de la eficacia del Palivizumab en las variables continuas

Efecto de la aplicación de Palivizumab	Numero	Media	DE	Valor de p
Días de estancia en piso	Casos: 22 Controles: 39	Casos: 4.9 Controles: 11.7	Casos: 3.8 Controles: 5.2	p 0.056
Días de uso de oxígeno suplementario	Casos: 22 Controles: 39	Casos: 7.7 Controles:8.9	Casos: 4 Controles: 12.7	p 0.33
Días de estancia en UCIP	Casos: 22 Controles: 38	Casos: 0 Controles: 2	Casos: 0 Controles: 4.8	p 0.006

Prueba t de student (p= <0.05)



12. Discusión

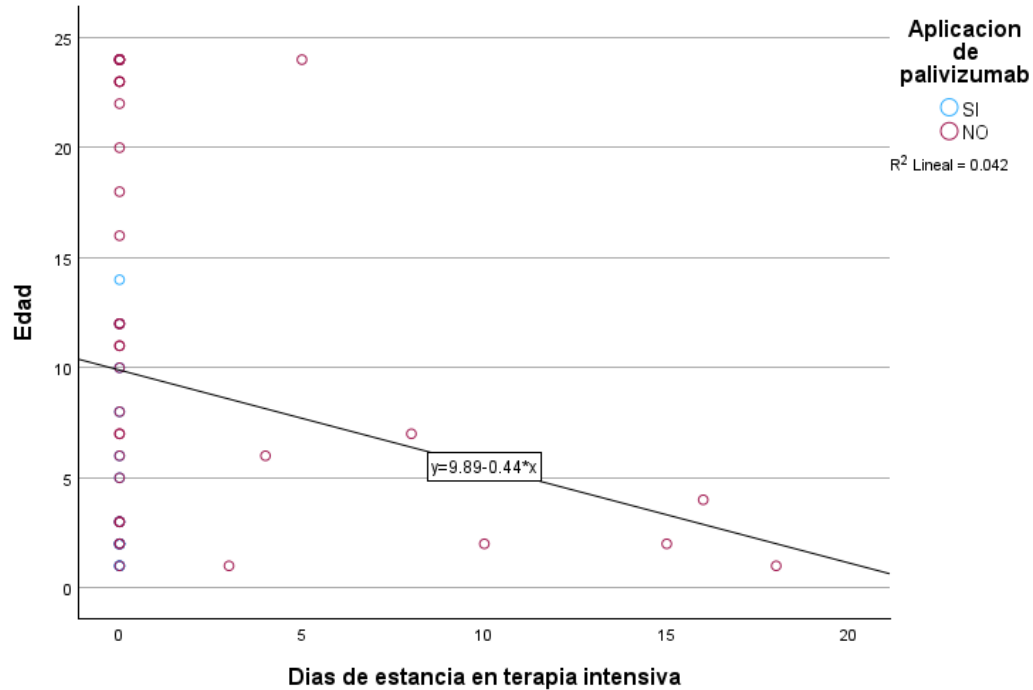
En nuestro estudio analizamos el desenlace clínico de pacientes pediátricos con infección respiratoria aguda grave por VSR con y sin aplicación de Palivizumab en dosis única de 15mg/kg durante la etapa aguda de la enfermedad. Se incluyeron 61 pacientes, los cuales contaban con prueba de PCR positiva para VSR tomada en muestra de hisopado nasal. Las edades fueron desde un mes hasta los 24 meses. Se excluyeron los pacientes que hayan recibido al menos una dosis de Palivizumab previo a la hospitalización como medida profiláctica.

En un metaanálisis del 2019 realizada por Cochrane se analizaron diversos artículos sobre el uso de inmunoglobulina anti-VSR y anticuerpos monoclonales (Palivizumab y Motalizumab) como parte del tratamiento, en donde se valoró las variables de mortalidad, duración de la hospitalización y disminución de la gravedad, sin encontrar diferencias significativa, concluyendo que no hay pruebas suficiente para su uso como tratamiento en estos casos, sin embargo mencionan también que los estudios fueron realizados en países de ingresos económicos altos con baja mortalidad por VSR y sugieren analizar datos de países con tasas de morbimortalidad más elevada para evaluar el impacto de tratamiento con Palivizumab en esas regiones (5).

Otros estudios mencionan la posible utilidad del Palivizumab en pacientes que requieren manejo en terapia intensiva con ventilación mecánica, ya que disminuye la carga viral y pudiera asociarse a la disminución de la necesidad de días de estancia en terapia intensiva y ventilación mecánica (38,39,40,41).

En nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que recibió Palivizumab y el grupo control para las variables de días de estancia hospitalaria, días de oxígeno suplementario, secuelas o muerte. Sin embargo, se observaron diferencias estadísticamente significativa y clínicamente

importantes en cuanto a los días de estancia en área de terapia intensiva en el grupo de pacientes que no recibieron Palivizumab (grafica 5), además de una diferencia clínicamente importante en los pacientes egresados con secuelas.



Grafica 7. Relación de aplicación de días de estancia hospitalaria, edad y aplicación de Palivizumab.



13. Conclusiones

El uso de Palivizumab en los pacientes con infección respiratoria aguda grave por VSR no disminuye los días de estancia hospitalaria ni días de uso de oxígeno suplementario, sin embargo el tamaño de muestra de nuestro estudio pudiera ser no suficientemente grande y dados los resultados estadísticamente importantes que muestran un menor número de días de estancia en terapia intensiva, así como aunque no estadísticamente significativo, pero si clínicamente importante en las secuelas al egreso del grupo de pacientes que no recibió Palivizumab, no se descarta la hipótesis del efecto benéfico de este tratamiento, especialmente en zonas con alta mortalidad por VSR y en pacientes graves con necesidad de ventilación mecánica.



14. Recomendaciones

Aunque se ha descrito el uso de Palivizumab como estrategia profiláctica en pacientes de alto riesgo para complicaciones y mortalidad por VSR, los resultados de este proyecto de investigación deben hacer considerar el tratamiento con este medicamento en pacientes con etapa aguda de la infección, especialmente en los casos graves y menores de 6 meses de edad, ya que además el medicamento carece de efectos adversos que limiten su uso.



15. Referencias Bibliográficas

- 1.- Battles, M. B., & McLellan, J. S. (2019b). Respiratory syncytial virus entry and how to block it. *Nature Reviews Microbiology*, 17(4), 233-245.
<https://doi.org/10.1038/s41579-019-0149-x>
- 2.- Zhang, H., Wen, S., Zheng, J., Chen, X., Lv, F., & Liu, L. (2020). Meteorological factors Affecting respiratory syncytial virus infection: A time-series analysis. *Pediatric Pulmonology*, 55(3), 713-718. <https://doi.org/10.1002/ppul.24629>
- 3.- Cantú-Flores, K., Rivera-Alfaro, G., Muñoz-Escalante, J. C., & Noyola, D. E. (2022). Global Distribution of Respiratory Syncytial Virus A and B infections: A Systematic review. *Pathogens and Global Health*, 116(7), 398-409.
<https://doi.org/10.1080/20477724.2022.2038053>
- 4.- Brady, M. T., Byington, C. L., Davies, H. D., Edwards, K. M., Jackson, M. A., Maldonado, Y., Murray, D. L., Orenstein, W. A., Rathore, M. H., Sawyer, M. H., Schutze, G. E., Willoughby, R. E., Zaoutis, T. E., Ralston, S. L., Lieberthal, A. S., Meissner, H. C., Alverson, B., Baley, J. E., Gadomski, A., . . . Hernández-Cancio, S. (2014). Updated guidance for Palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*, 134(2), e620-e638. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1666>
- 5.- Sanders, S., Agwan, S., Hassan, M. E., Van Driel, M., & Del Mar, C. B. (2019). Immunoglobulin treatment for hospitalized infants and young children with respiratory Syncytial virus infection. *The Cochrane library*.
<https://doi.org/10.1002/14651858.cd009417.pub2>
- 6.- Chanock, R. M., Roizman, B., & Myers, R. (1957). RECOVERY FROM INFANTS WITH RESPIRATORY ILLNESS OF a VIRUS RELATED TO CHIMPANZEE CORYZA



AGENT (CCA). American Journal of Epidemiology, 66(3), 281-290.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a119901>

7.- Chanock, R. M., & Finberg, L. (1957). RECOVERY FROM INFANTS WITH RESPIRATORY ILLNESS OF a VIRUS RELATED TO CHIMPANZEE CORYZA AGENT (CCA). American Journal of Epidemiology, 66(3), 291-300.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a119902>

8.- Ogra, P. L. (2004). Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. Paediatric Respiratory Reviews, 5, S119-S126.
[https://doi.org/10.1016/s1526-0542\(04\)90023-1](https://doi.org/10.1016/s1526-0542(04)90023-1)

9.- Leader, S., & Kohlase, K. F. (2003). Recent trends in severe Respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. The Journal of Pediatrics, 143(5), 127-132. [https://doi.org/10.1067/s0022-3476\(03\)00510-9](https://doi.org/10.1067/s0022-3476(03)00510-9)

10.- Simões, E. A. F., & Carbonell-Estrany, X. (2003). Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries. The Pediatric Infectious Disease Journal, 22(Supplement), S13-S20. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000053881.47279.d9>

11.- Muñoz-Escalante, J. C., Comas-García, A., Bernal-Silva, S., Robles-Espinoza, C. D., Gómez-Leal, G., & Noyola, D. E. (2019b). Respiratory Syncytial Virus A genotype classification based on systematic intergenotypic and intragenotypic sequence analysis. Scientific Reports, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56552-2>

12.- Zhang, H., Wen, S., Zheng, J., Chen, X., Lv, F., & Liu, L. (2020b). Meteorological factors Affecting respiratory syncytial virus infection: A time-series analysis. Pediatric Pulmonology, 55(3), 713-718. <https://doi.org/10.1002/ppul.24629>



- 13.- Organización Mundial de la Salud. (Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia). (2012). Manual de Enfermedades Respiratorias 2012 Prevención, diagnóstico y tratamiento. <https://platform.who.int/docs/default-source/mca-documents/policy-documents/operational-guidance/MEX-CH-20-01-OPERATIONAL-GUIDANCE-2012-esp-Manual-de-Enfermedades-Respiratorias-Agudas-2012.pdf>
- 14.- Moreno Espinosa S., García A., Gómez M., Hernández R., Hernández M., Macías M., et. al. (INSP). (2006) Efectividad clínica en las infecciones respiratorias agudas. https://www.insp.mx/images/stories/Centros/nucleo/docs/pme_05.pdf
- 15.- Schweon, S. J. (2016c). El virus respiratorio sincitial: más que una infección pediátrica. *Nursing*, 33(2), 59-60. <https://doi.org/10.1016/j.nursi.2016.04.020>
- 16.- Public Health Agency of Canada. Respiratory syncytial virus infection. <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/pneumovirus-eng.php>.
- 17.- Pica, N., & Bouvier, N. M. (2012). Environmental factors affecting the transmission of respiratory viruses. *Current Opinion in Virology*, 2(1), 90-95. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.12.003>
- 18.- Hall, C. B., Weinberg, G. A., Iwane, M. K., Blumkin, A., Edwards, K. M., Staat, M. A., Auinger, P., Griffin, M. R., Poehling, K. A., Erdman, D. D., Grijalva, C. G., Zhu, Y., & Szilágyi, P. G. (2009). The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *The New England Journal of Medicine*, 360(6), 588-598. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0804877>
- 19.- Instituto Mexicano del Seguro Social. (2015). Diagnóstico y Tratamiento de Bronquiolitis Aguda En niñas/niños y en el Primer Nivel de Atención. <https://imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/032GER.pdf>.
- 20.- Martín-Torres, F., Carmo, M., Platero, L., Drago, G., López-Belmonte, J. L., Bangert, M., Díez-Domingo, J., & Garcés-Sánchez, M. (2022). Clinical and economic



burden of respiratory syncytial virus in Spanish children: the BARI Study. BMC Infectious Diseases, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07745-0>

21.- GUÍAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE BRONQUIOLITIS EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES Departamento de Pediatría. Clínica Pediátrica “B” Departamento de Emergencia Pediátrica Departamento de Neonatología. CHPR Cátedra de Neonatología. Hospital de Clínicas Sociedad Uruguaya de Pediatría. Comité de Neumología Servicio de Neumología Pediátrica. CHPR. ASSE ACTUALIZACIÓN 2017

22.- Yadav, K. K., & Awasthi, S. (2023). Childhood pneumonia: What’s unchanged, and what’s new? Indian Journal of Pediatrics, 90(7), 693-699.

23.- Manti, S., Staiano, A., Orfeo, L., Midulla, F., Marseglia, G. L., Ghizzi, C., Zampogna, S., Carnielli, V. P., Favilli, S., Ruggieri, M., Perri, D., Di Mauro, G., Gattinara, G. C., Davino, A., Becherucci, P., Prete, A., Zampino, G., Lanari, M., Biban, P., . . . Baraldi, E. (2023). UPDATE - 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants. Italian Journal of Pediatrics, 49(1).

<https://doi.org/10.1186/s13052-022-01392-6>

24.- Kirolos, A., Manti, S., Blacow, R., Tse, G., Wilson, T. W., Lister, M., Cunningham, S., Campbell, A., Nair, H., Reeves, R. M., Fernandes, R. M., Campbell, H., Douglas, A. G., Meijer, A., Fischer, T. K., Heikkinen, T., Giaquinto, C., Knirsch, C., Stoszek, S. K., . . . Investigators, R. (2020). A Systematic review of clinical practice guidelines for the diagnosis and management of bronchiolitis. The Journal of Infectious Diseases, 222(Supplement_7), S672-S679. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz240>

25.- Griffiths, C., Drews, S. J., & Marchant, D. (2017). Respiratory syncytial Virus: Infection, detection, and new options for prevention and treatment. Clinical Microbiology Reviews, 30(1), 277-319. <https://doi.org/10.1128/cmr.00010-16>



- 26.- Subramanian, K. N. S., Weisman, L. E., Rhodes, T. T., Ariagno, R. L., Sánchez, P. J., Steichen, J. J., Givner, L. B., Jennings, T. L., Top, F. H., Carlin, D., & Connor, E. (1998). Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 17(2).
- 27.- Van Heeke, G., Allosery, K., De Brabandere, V., De Smedt, T., Detalle, L., & De Fougerolles, A. (2017). Nanobodies® † †Nanobody is a registered trademark of Ablynx NV. as inhaled biotherapeutics for lung diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, 169, 47-56. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.06.012>
- 28.- Frassanito, A., Nenna, R., Arima, S., Petrarca, L., Pierangeli, A., Scagnolari, C., Di Mattia, G., Mancino, E., Matera, L., Porta, D., & Rusconi, F. (2021). Modifiable environmental factors predispose term infants to bronchiolitis but bronchiolitis itself predisposes to respiratory sequelae. *Pediatric Pulmonology*, 57(3), 640-647. <https://doi.org/10.1002/ppul.25794>
- 29.- Lanari, M., Prinelli, F., Adorni, F., Di Santo, S. G., Faldella, G., Silvestri, M., & Musicco, M. (2013). Maternal milk protects infants against bronchiolitis during the first year of life. results from an Italian cohort of newborns. *Early Human Development*, 89, S51-S57. [https://doi.org/10.1016/s0378-3782\(13\)70016-1](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(13)70016-1)
- 30.- Garegnani, L., Styrnisdóttir, L., Rodríguez, P. R., Liquitay, C. M. E., Esteban, I., & Franco, J. V. (2021). Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *The Cochrane library*, 2021(11).
- 31.- Brady, M. T., Byington, C. L., Davies, H. D., Edwards, K. M., Jackson, M. A., Maldonado, Y., Murray, D. L., Orenstein, W. A., Rathore, M. H., Sawyer, M. H., Schutze, G. E., Willoughby, R. E., Zaoutis, T. E., Ralston, S. L., Lieberthal, A. S., Meissner, H. C., Alverson, B., Baley, J. E., Gadomski, A., . . . Hernández-Cancio, S.



- (2014c). Updated guidance for Palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*, 134(2), e620-e638. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1666>
- 32.- Moreno-Espinosa, S., Estrada-Ruelas, I., Sánchez-Miranda, Y., Flores-Arizmendi, R. A., Macías-Avilés, H. A., Ruiz-Gutiérrez, H. H., Lima-Rogel, V., Gutiérrez-Padilla, J. A., & González-Gómez, L. A. (2019). 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). <https://doi.org/10.24875/bmhim.19000166>
- 33.- Ferreira-Guerrero, E. (2013). Infecciones respiratorias agudas en niños y signos de alarma identificados por padres y cuidadores en México. http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342013000800030&lng=en
- 34.- Guiscafré-Gallardo, H. (s. f.). La atención integral del niño con infección respiratoria aguda: lo apropiado y lo actual. Guías clínicas para disminuir el abuso de antimicrobianos y de sintomáticos, así como el de evitar que los niños mueran en el hogar por neumonía, después de haber recibido consulta médica. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462008000400002&lng=es&tlng=es.
- 35.- J, F. A., & Carbonell-Estrany, X. (2008b). Utilidad del Palivizumab en el recién nacido pretérmino. *Anales de Pediatría Continuada*, 6(5), 288-291. [https://doi.org/10.1016/s1696-2818\(08\)74882-0](https://doi.org/10.1016/s1696-2818(08)74882-0)
- 36.- Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. (2015b). *Archivos Argentinos De Pediatría*. <https://doi.org/10.5546/aap.2015.373>



- 37.- Justice, N. A. (2023, 26 Junio). Bronchiolitis. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441959/38>.- Hu J, Robinson JL. Treatment of respiratory syncytial virus with palivizumab: a systematic review. World Journal of Pediatrics 2010;6(4):296-300.
- 38.- Hu J, Robinson JL. Treatment of respiratory syncytial virus with palivizumab: systematic review. World Journal of Pediatrics 2010;6(4):296-300.
- 39.- Helmink BJ, Ragsdale CE, Peterson EJ, Merkel KG. Comparison of intravenous palivizumab and standard of care for treatment of respiratory syncytial virus infection in mechanically ventilated pediatric patients Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics 2016;21(2):146-54
- 40.- Rodriguez WJ, Gruber WC, Welliver RC, Groothuis JR, Simoes EAF, Meissner HC, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin intravenous therapy for RSV lower respiratory tract infection in infants and young children at high risk for severe RSV infections. Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. Pediatrics 1997;99(3):454-61.
- 41.- Malley R, DeVincenzo J, Ramilo O, Dennehy PH, Meissner C, Gruber WC, et al. Reduction of respiratory syncytial virus (RSV) in tracheal aspirates in intubated infants by use of humanized monoclonal antibody to RSV F protein. Journal of Infectious Diseases 1998;178(6):1555-61.



16. Anexos

No. expediente	Aplicación de Palivizumab 1: SI 2: No)	Días de estancia en piso	Días de estancia en UCIP	Días de uso de oxígeno suplementario	Comorbilidades (1: ERGE 2: neurológico 3: neumopatía obstructiva 0: ninguno)	Evolución 1: vivo sin secuelas 2: vivo con secuelas 0: muerto	Reingreso hospitalario 1: si 2: no	Sexo 1: mujer 2: hombre	Edad (mes es)

Anexo 1. Base de recolección de variables.