

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PAMPA

Tesina presentada para obtener el grado académico de
LICENCIADO EN ENFERMERÍA

INMUNIZACION PASIVA DE PREMATUROS DE LA PROVINCIA DE LA PAMPA
PARA PREVENIR INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDA BAJAS POR VIRUS
SINCICIAL

BIBIANA BEATRIZ ZAPATA

SANTA ROSA (LA PAMPA)

ARGENTINA

2010

PREFACIO

Esta tesina es presentada como parte de los requisitos para optar el grado Académico de Licenciado en Enfermería, de la Universidad Nacional de La Pampa y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta Universidad ni en otra Institución Académica

Se llevo a cabo en las instalaciones del hospital Dr. Lucio Molas, servicio de Neonatología, laboratorio y vacunación del mismo hospital.

El trabajo se realizó durante el período comprendido entre los meses de julio de 2009 y marzo de 2010, bajo la dirección de la Dra Maria Esther Castro a la cual mi eterno agradecimiento por su profesionalismo y compromiso por la deferencia y humildad con la que siempre me trato.

Tambien expreso mi agradecimiento a Sra. Vanina bolagnio, todos los que de una manera u otra han contribuído a que esto sea posible: a mi familia, personal de Enf. Del Servicio de UCIN, Neonatología , enfermera Ilda Dias del servicio de vacunación, personal del servicio de estadística, a Susana ,Graciela, Monica, Laura, a mis compañeras del polimedico, a mi grupo de trabajos prácticos de casi toda la carrera, Ariel, Monica, Claudia ,Estela ,Carina, Lorena fundamentalmente por buena predisposición para conmigo, muchas pero mucha gracias a todos porque la carrera fue un camino largo y difícil de recorrer con alegrías y tristezas.

22 DE MARZO 2010

BIBIANA BEATRIZ ZAPATA

Hospital “Dr. Lucio Molas”

“FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES”

“UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PAMPA”.

RESUMEN.

El virus sincicial respiratorio es un agente causal de infecciones respiratorias agudas bajas durante la lactancia, en Argentina tiene mayor incidencia entre los meses de abril y setiembre. Su relevancia reside en que constituye un motivo frecuente de internación en los lactantes (sobre todo en menores de tres meses) sumado a la mortalidad y secuelas respiratorias a largo plazo que ocasiona, hace necesario su control epidemiológico. Este virus es un agente etiológico frecuente de infecciones respiratorias agudas en prematuros con o sin displasia bronco pulmonar, constituyendo la primera causa de reinternación durante el primer año de vida.

Objetivos generales: 1) evaluar los resultados la inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales, a través de la variación de las tasas de internación de niños prematuros por infección respiratoria aguda baja por virus sincicial respiratorio antes y después del empleo del palivizumab, 2) establecer la factibilidad del programa de prevención de infecciones respiratorias bajas por Virus Sincicial Respiratorio en prematuros egresados de los servicios de terapia Intensiva neonatal públicos de la provincia de La Pampa y 3) comparar los resultados de la aplicación del palivizumab con programas implementados en otros centros. **Metodología:** Trabajo analítico, retrospectivo, con grupo control histórico de prematuros egresados de Terapia Neonatal del Hospital Lucio Molas evaluados en 2002 comparados con 2 cohortes inmunizadas en los años 2007 y 2008, los grupos fueron evaluados en su primer período estacional del virus sincicial respiratorio en el hogar. Las variables tenidas en cuenta fueron: peso de nacimiento, edad gestacional, tiempo de internación en terapia, ventilación asistida, reinternaciones por Infecciones Respiratorias Agudas Bajas, dosis de palivizumab, espacio entre dosis, esquema de palivizumab completo e incompleto. **Resultados:** el grupo control tuvo una media de peso de nacimiento mayor que el de casos y controles con un tiempo de internación en terapia neonatal menor y menor requerimiento de ventilación asistida. Las tasas de reinternaciones por Infección Respiratoria Aguda fueron mayores en el grupo control (2002) que en el inmunizado (2007-2008). **Conclusiones:** Se podría afirmar la eficacia y factibilidad del programa para la prevención de infecciones respiratorias bajas en prematuros por virus sincicial respiratorio. No se hallaron diferencias en la cobertura del programa entre los años 2007 y 2008, el número promedio de dosis por paciente condice con una protección óptima para el prematuro.

SUMMARY

The respiratory syncytial virus is a causal agent of low acute respiratory infections during lactancy; in Argentina its incidence between the months of April and September. its relevance is based on the fact that it constitutes a frequent reason of hospitalization for infants (especially for those under three months old), besides mortality and respiratory consequences that causes on them in a long-term period. Because of this, its epidemiologic control is considered to be necessary.

This virus is a frequent etiologic agent of acute respiratory infections in prematures with or without bronchopulmonary dysplasia, resulting in the first reason of rehospitalization during the first year of life.

General Objectives: 1) to evaluate the results of pasive immunization with monoclonal throught the variation of premature children hospitalization rates because of low acute respiratory infection caused by respiratory syncytial virus before and after the use of palivizumab. 2) to establish the feasibility of the Prevention program of low respiratory infections caused by Respiratory Syncytial Virus in prematures provided by the Public Neonatal Intensive Care Services of la pampa Province 3)to compare the results of the application of palivizumab with programs used in other health centres.

Methodology: Retrospective analytical work with a historical control group of prematures resulting from Neonatal Therapy of Lucio Molas hospital evaluated in 2002 and compared to 2 immunized cohorts in 2007 and 2008; the groups were evaluated in their first seasonal period of the respiratory syncytial virus at home. The variables taken into account were: birth weight, gestational age, hospitalization time on therapy, assisted ventilation, rehospitalization by IRAB, dosis of palivizumab, gap between dosis, complete and incomplete scheme of palivizumab.

Results: The control group had a birth weight average higher than cases, with a lower hospitalization time in neonatal therapy and a lower need of assisted ventilation. The rehospitalization rates of acute respiratory infections were higher in the control group (2002) than in the immunized one (2007-2008).

Conclusions: the efficacy and feasibility of the Prevention program of low respiratory infections caused by Respiratory Syncytial Virus in prematures could be affirmed. No differences in the coverage of the program between 2007 and 2008 were found; the

average number of dosis per patient harmonizes with an good protection for the premature.

INDICE

Prefacio-----	Pág-I
Resumen-----	Pág-II
Summary-----	Pág-III
Indice-----	Pág-IV y V
Capitulo I-----	Pág-1
1.1Introducción -----	Pág-1, 2,3.
1.1Objetivos-----	Pág-4.
1.2.1Objetivos generales-----	Pág-4.
1.2.2Objetivos Especificos-----	Pág-4.
Capitulo 2-----	Pág-5.
2.1Antecedente-----	Pág-5 a 13.
CAPÍTULO 3-----	Pág-14.
3.1Marco teórico -----	Pág-14 a 26.
3.2Problema Científico -----	Pág-27 a 29.
3.3Hipotesis-----	Pág.30.
CAPITULO 4-----	Pág-31.
4.1 Metodología, Modelo y técnicas -----	Pág-31 a 36.
4.2Resultados-----	Pag-37 a 41
CAPITULO 5-----	Pág-42
5.1Discusion-----	Pág-41 a 46.
5.2Conclusiones-----	Pág-46 a 50.
Bibliografía-----	Pág-51 a 57.

Referencias Bibliograficas-----	Pág-58 a 64.
Anexos.I.-----	Pág-65 a.66.
Anexo.II.-----	Pág-67.
Anexo.III.-----	Pág-68 a 78.
Anexo.IV.-----	Pág-79 a 85.

CAPÍTULO I

1-1 INTRODUCCION

El virus sincicial respiratorio es un agente causal importante de infecciones respiratorias agudas bajas durante la lactancia, en la Argentina tiene mayor incidencia entre los meses de abril y septiembre. Su relevancia reside en que constituye un motivo frecuente de internación en los lactantes (sobre todo en los menores de tres meses) sumado a la mortalidad y las secuelas respiratorias a largo plazo que ocasiona, lo que hace necesario su control epidemiológico. Este virus es un agente etiológico frecuente de infecciones respiratorias agudas en lactantes prematuros con o sin displasia broncopulmonar, constituyendo la primera causa de reinternación durante el primer año de vida, en este grupo de niños.^{1,2, 3, 4, 5,6,7,8,9} A este grupo de riesgo se agregaron luego, los lactantes portadores de cardiopatías congénitas asociadas a fallas hemodinámicas significativas.¹⁰ Las tasas de internación por infecciones respiratorias agudas bajas en estos lactantes son sensiblemente mayores que las de los que no poseen dichos antecedentes.^{1,2, 3, 4, 5,6,7,8,9,10}

En Argentina, Bauer, G. Dussel, V. Fariña, D. Rodriguez, S. (2007) realizaron un estudio sobre el impacto de las infecciones respiratorias agudas en niños prematuros seguidos en el consultorio de Alto Riesgo en el Hospital Dr. Juan Garrahan. Sus conclusiones revelaron que la frecuencia de reinternaciones por infecciones respiratorias agudas en este grupo de niños, en el país, es mayor que las informadas por los países industrializados. Según dicho estudio en los países desarrollados, la causa más frecuente de infección respiratoria aguda es el virus sincicial respiratorio, el cual en un 30% se presenta en los lactantes y niños pequeños, como una Infección Respiratoria Aguda baja (bronquiolitis o neumonía) el 1 a 3% de los cuales, requiere internación y aproximadamente el 0,3% fallece. La prevalencia del virus sincicial respiratorio es alta en los lactantes, como lo refleja el hecho que el 95% de los niños ha sido infectado por este virus a los dos años de edad.⁸

Un estudio colaborativo, dentro del cual participó la Argentina, denominado BOSTID, fue realizado en países en desarrollo, revelando que la causa de infección respiratoria aguda más frecuente, fue la viral, el 70% de las cuales fueron provocadas por el virus sincicial respiratorio.

El grupo etéreo coincidió con el de los países desarrollados, pero la tasa de mortalidad se elevó hasta 7%.⁸ De estos estudios se desprende que en los países en desarrollo a los factores de riesgo biológico de los pacientes, como el peso al nacer y la edad gestacional se agregan factores de orden social como la pertenencia a un nivel socioeconómico bajo y por ende la exposición a malas condiciones socioambientales que podrían favorecer las formas graves de presentación de las Infecciones Respiratorias Agudas Bajas. Esto se ve reflejado en el trabajo de Glezen y colaboradores (1981) en el que se comparó la incidencia de internación por neumonitis por Virus Sincicial Respiratorio en una población de bajos recursos de la ciudad de Houston con una población que concurría a consultorios privados, donde se encontró que la incidencia fue del 5:1.000 para los hijos de familias de bajos ingresos, contra 1:1.000 para los de mayor nivel socioeconómico.⁸

El estudio de Bauer, G y cols. (2007) incluyó lactantes pertenecientes a una población caracterizada por vivir en viviendas precarias, con alto índice de hacinamiento y una proporción importante de madres que no completaron los estudios primarios. En estos pacientes se encontró una fuerte asociación entre la educación materna y el número de niños convivientes, con un riesgo aumentado de padecer infección grave por Virus Sincicial Respiratorio. Por lo cual dichos autores sugieren que las diferencias socioeconómicas repercuten directamente en la salud de la población, lo que influye en el impacto de la estrategia de prevención evaluada, por lo que recomiendan la realización de estudios locales.⁸

Otro trabajo argentino que arrojó resultados similares fue el de de Portillo CM, Cruz J. (2000)⁹ donde se encontró una relación entre las formas graves de Infecciones Respiratorias Agudas Bajas por Virus Sincicial Respiratoria con los siguientes factores de riesgo: edad menor de 3 meses, nivel socioeconómico bajo, hacinamiento, asma en la familia e infección por el subgrupo A del Virus Sincicial Respiratorio.^{8,9}

Al no existir vacunas contra el Virus Sincicial Respiratoria, una de las medidas preventivas es la administración de anticuerpos monoclonales específicos contra Virus Sicial Respiratoria o palivizumab, que producen una inmunización pasiva contra dicho virus, cuya principal desventaja es su elevado costo.

Esto ha motivado que la mayoría de los estudios epidemiológicos de las Infecciones Respiratorias Agudas por Virus Sincial Respiratorio, especialmente las que tienen que ver con las medidas de prevención, hayan sido realizadas en los grupos de riesgo ya mencionados.^{1,2, 3,4,5,6,7,8,9,10}

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la proteína F del virus sincial respiratorio, cuya utilidad clínica se probó en un estudio multicéntrico aleatorizado denominado IMPact (1998) que incluyó niños prematuros con o sin displasia broncopulmonar.⁴ Dicho trabajo fue el primero en demostrar, que el palivizumab es seguro y efectivo en la prevención de las reinternaciones por infección respiratoria aguda baja por virus sincial respiratorio en pacientes prematuros con edades gestacionales iguales o menores de 34 semanas.⁴ Posteriormente se demostró su efectividad en niños con cardiopatía hemodinámicamente significativa.^{10,11,12,13,14}

El Palimizumab fue autorizado para la venta en Estados Unidos, en 1998, luego que la Academia Americana de Pediatría realizara las recomendaciones de su empleo en niños prematuros con o sin enfermedad pulmonar crónica.¹⁵ en la Unión Europea fue autorizado para la venta en 1999, y en Japón en el año 2002. En el 2003, se agregaron a las recomendaciones previas, niños y lactantes con cardiopatía hemodinámicamente significativa^{10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17,18}

Este fármaco ha sido aprobado en la Argentina por la ANMAT y está disponible desde hace varios años, pero por su elevado costo, no al alcance de todos los pacientes, por lo cual su uso debe ajustarse a las recomendaciones del Comité de Estudios Fetoneonatales (CEFEN 2007) de la Sociedad Argentina de Pediatría.¹⁸

1.1 OBJETIVO

1.2.1 OBJETIVOS GENERALES

- Evaluar los resultados de la inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales o palivizumab, a través de la variación de las tasas de internación de niños prematuros por infección respiratoria aguda baja por virus sincicial respiratorio antes y después del empleo del palivizumab.
- Establecer la factibilidad del programa de prevención de infecciones respiratorias bajas por Virus Sincicial Respiratorio en prematuros egresados de los servicios de terapia Intensiva neonatal públicos de la provincia de La Pampa.
- Comparar los resultados de la aplicación del palivizumab con programas implementados en otros centros

1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar y comparar las tasas de reinternaciones de niños prematuros egresados de las dos terapias intensivas neonatales provinciales, por infecciones respiratorias agudas bajas, antes y después de la implementación del programa de inmunización con palivizumab.
- Determinar si la protección de los niños prematuros frente a las infecciones respiratorias agudas por Virus Sincicial Respiratorio brindada por el palivizumab fue óptima en los períodos 2007 y 2008 del programa de prevención de infecciones respiratorias bajas en prematuros en la provincia de La Pampa.
- Evaluar la cobertura del programa mediante la comparación del número de pacientes que no completaron el esquema de inmunización con palivizumab en los años 2007 y 2008.

CAPÍTULO 2

2.1 ANTECEDENTES

Uno de los problemas más importantes de la salud pública infantil a nivel mundial, son las infecciones respiratorias agudas, bajas, las que se presentan como neumonías y bronquitis obstructivas, constituyendo la principal causa de internación en lactantes, especialmente durante el invierno y una de las primeras causas de mortalidad de los niños entre 1 mes a 4 años de edad, el 60% de las cuales son provocadas por agentes virales. Los virus más frecuentes son: Virus Sincial Respiratorio, adenovirus, para influenza, influenza y metaneumovirus humano.^{19,20,21} (Anexo I- Imagen N° 1)

El Virus sincial Respiratorio es un paramixovirus que, a diferencia del virus influenza y de los rinovirus, se presenta como dos grupos virales bien definidos, A y B, lo que determina que cepas idénticas en distintas partes del mundo originen epidemias que son esencialmente comunitarias.^{20,21}

El virus sincial respiratorio tiene una distribución mundial, generando epidemias estacionales, en los lugares de climas templados se presenta en brotes que ocurren al final del otoño, invierno y comienzos de la primavera, en la Argentina el período de mayor incidencia se da entre los meses de abril a setiembre. La mayor aglomeración de personas en lugares cerrados, su permanencia prolongada en espacios interiores con escasa ventilación, son condiciones ambientales que facilitan la transmisión viral de persona a persona. Cuando ocurre un brote epidémico de Virus Sincial Respiratorio en una comunidad, se observa un aumento en los casos de síndrome bronquial obstructivo y neumonía en niños, con el incremento del número de hospitalizaciones de lactantes por infección respiratoria baja ^{19,20,21,23} (AnexoI- imagen N° 2).

Existen poblaciones con alto riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad en el curso de una Infección Respiratoria por virus sincial respiratorio, estos grupos están constituidos por niños que presentan los siguientes factores de riesgo: prematurez, displasia broncopulmonar, enfermedad cardíaca hemodinámicamente significativa y alteraciones de la inmunidad. ^{1,2,3,5,6,7,8, 9,10,11,13,14,15}.

El trabajo realizado por Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RJ, Broers CJ, van den Ende K, Kimpen JL, Strengers JL, Bont LJ. (2007) realizado sobre una muestra de 345 niños con Síndrome de Down, concluyó que dicho síndrome constituye un factor de riesgo independiente novedoso de infección respiratoria baja por virus sincicial respiratorio.²²

Formas de adquisición:

El virus es altamente contagioso, la transmisión es exclusivamente humana, se produce por las gotitas de secreciones de un paciente infectado, por contacto directo o a través de fómites. La eliminación dura entre tres y ocho días, aunque en lactantes pequeños puede durar hasta tres o cuatro semanas, con un período de incubación entre cuatro a seis días. ^{18, 19, 20, 21}

Manifestaciones clínicas

Pueden ser variables, desde casos leves que se tratan ambulatoriamente hasta cuadros graves que requieren internación e incluso terapia intensiva. Suele comenzar como un cuadro catarral con tos, mucosidad y fiebre. Luego en uno o dos días, aparece dificultad respiratoria con o sin interferencia en la alimentación. Los síntomas y Signos más frecuentes son: Tos, Aumento de la frecuencia respiratoria, dificultad para la alimentación y para dormir, sibilancias, tiraje, aleteo nasal. En los lactantes menores de 3 meses son más comunes, las apneas. El proceso es autolimitado aunque puede complicarse presentándose como una Neumonía o la persistencia de una tos residual.

La presentación clínica es diferente según la edad. En los niños menores de uno o dos años, debido al pequeño calibre de las vías aéreas terminales, se produce una obstrucción parcial de los bronquiolos, que produce dificultad respiratoria, con la expresión clínica de sibilancias audibles con o sin estetoscopio, en los lactantes menores de 3 meses y en especial en los que tienen el antecedente de prematurez, el reducido calibre de la pequeña vía aérea, lleva a que la inflamación de la mucosa genere obstrucción, como resultado de la cual, algunos sacos alveolares se colapsan y otros alvéolos se distienden demasiado, debido a un mecanismo valvular, esto se expresa a través de la hiperinsuflación o atrapamiento de aire.

En los niños mayores de 2 años, dado que poseen un diámetro mayor de las vías aéreas terminales e inmunidad más competente, la infección se manifiesta a través de un cuadro catarral.^{20,21,23}

Las formas de presentación clínica son:

- **Bronquiolitis:** A pesar de ser un concepto anatomopatológico, se lo emplea como la denominación clínica del primer episodio obstructivo significativo en el niño menor de un año. Se presenta en forma de dificultad respiratoria con signos de obstrucción de la vía aérea baja, sibilancias e hipersonoridad pulmonar. En la radiografía de tórax se aprecian campos pulmonares hiperinsuflados y algunos infiltrados pulmonares.²¹ (Anexo I- imagen N° 3)

- **Neumonía:** Se expresa clínicamente a través de signos de condensación, obstrucción e hiperinsuflación. A nivel de la placa de tórax se manifiesta por la presencia de focos de condensación uni o bilaterales además de hiperlucidez en el resto de los campos pulmonares.²¹ (Anexo I- imagen N° 4)

Evolución y pronóstico:

En la mayoría de los casos la infección es autolimitada y la recuperación comienza después de algunos días. Sin embargo en los casos severos, especialmente en niños pequeños o con factores de riesgo puede ocurrir una falla respiratoria que requiere el uso de ventilación mecánica. Los niños que han tenido bronquiolitis tienen con mayor frecuencia episodios de obstrucción bronquial durante sus primeros años de vida.^{19, 20,21}

Inmunidad:

Otras defensas inmunológicas específicas, se producen reinfecciones frecuentes en los que la infección se La inmunidad contra el virus no es completa, si bien los infectados elaboran anticuerpos y presenta como cuadros respiratorios altos (faringitis, laringitis) que suelen ser más prolongados y severos que los producidos por otros virus respiratorios.^{20,21}

Diagnóstico

Las técnicas rápidas para el diagnóstico de virus respiratorios han permitido, un diagnóstico precoz y por ende un manejo clínico adecuado de estos pacientes, evitando el uso indebido de antibióticos y la implementación de medidas para la prevención de la diseminación viral.

La muestra para el diagnóstico etiológico del virus, se obtiene a través de un hisopado o aspirado nasofaríngeo. (Anexo I- Imagen N° 5) Las Pruebas diagnósticas más utilizadas: son:

- **Inmunofluorescencia Directa: de elevada sensibilidad. Se informan durante el día.**
- Cultivo en shell vial: Requieren 48 horas de incubación, permite identificar proteínas del virus mediante anticuerpos monoclonales específicos marcados con fluoresceína. Posee una sensibilidad 75 a 92%.
- Directigen, RSV (Formato tipo test pack): detecta el VRS mediante Enzimo Inmuno ensayo, posee una sensibilidad del 70-95%.^{20,21}

Tratamiento

Es sintomático (bajar la fiebre, mantener al niño bien hidratado, humidificación del ambiente donde se encuentra el niño, nebulizaciones, aspiración de secreciones, levantar la cabecera de la cama) y la kinesioterapia para movilizar las secreciones en los bronquios y evitar así las complicaciones. Cuando el componente obstructivo es importante, se indican broncodilatadores en aerosol o en nebulizaciones.^{20,21}

Los casos graves se acompañan de hipoxemia e insuficiencia respiratoria, que motivan la internación en salas de Neonatología, Pediatría o Terapia Intensiva. Dentro de los criterios de internación del niño se encuentran los signos de dificultad respiratoria, la edad y el compromiso del estado general.²¹

Prevención: Comprende medidas preventivas generales y específicas contra virus sincicial respiratorio

.Medidas preventivas Generales: se toman para evitar todas las infecciones respiratorias. La mayoría de los consensos (Academia Americana de Pediatría, Sociedad Española de Neonatología, Sociedad Argentina de Pediatría)^{15, 16, 17, 18,19} recomiendan las siguientes:

La lactancia materna, dado que hay estudios que demuestran que los niños alimentados con pecho materno, tienen menor riesgo de adquirir una infección por Virus SincicialRespiratorio que requiera hospitalización.

- Lavado de manos antes de atender a los lactantes.
- Evitar la exposición de niños de riesgo a personas con infecciones respiratorias agudas. Esta misma medida es válida cuando existe un adulto mayor en el núcleo familiar. Con mayor razón estos cuidados deben ocurrir en los jardines infantiles y salas cunas.
- Una vez diagnosticado un caso en los jardines o salas de internación, se lo debe aislar por una semana porque puede ser foco de contagio para los demás.

Estas medidas de prevención general son implementadas a través de programas de educación para la salud, los que tienen un alto impacto en clases sociales medias o altas, pero son poco efectivas en situaciones de pobreza y hacinamiento.⁸ Estos programas de prevención primaria que se llevan a cabo desde los ministerios de salud nacionales y provinciales, son desarrollados por equipos interdisciplinarios, con un rol protagónico del personal de enfermería en la educación y concientización de la población en cuanto a la importancia de seguir todas las recomendaciones.

Medidas Preventivas Específicas

Son específicas para evitar la infección por Virus Sincicial Respiratorio, con respecto a las cuales se puede señalar:

- Aún no existe una vacuna registrada para prevenir la infección por Virus Sincicial Respiratorio. Los estudios con las primeras vacunas con virus inactivado, mostraron una severidad mayor de la infección en los niños vacunados.⁷
- La IgG endovenosa y los anticuerpos monoclonales específicos para el virus sincicial respiratorio proporcionan una inmunización pasiva.

- El uso de inmunoglobulina endovenosa con altos títulos de anticuerpos anti Virus

Respiratorio Sincicial dentro de las primeras 24 horas reduce la excreción viral y el requerimiento de oxígeno. En el trabajo realizado por Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM.(2001) se concluye que la Inmunoglobulina específica para virus respiratorio sincicial es más costo efectiva que el palivizumab para prevenir la reinternación en niños prematuros que requirieron ventilación mecánica a las 36 semanas o más de edad postconcepcional, mientras que el palivizumab es más costo efectivo que la Inmunoglobulina específica para reducir la reinternación en neonatos que no necesitaron ventilación asistida a las 36 semanas de edad posconcepcional, especialmente en los de 26 semanas de gestación al nacer. ²⁴

Desde 1998 se recomienda el uso intramuscular de anticuerpos monoclonales durante todo el período estacional de Virus Sincicial Respiratorio, en pacientes de alto riesgo (recién nacidos prematuros con o sin broncodisplasia pulmonar).

El uso restringido a éstos pacientes se debe a su alto costo y la corta duración de su acción protectora (4 semanas). ^{3,4,6,7,8,10,15,16,17,18,19}

Para evaluar los resultados de esta práctica de salud, teniendo en cuenta el elevado costo del palivizumab y su valor en la prevención de las formas graves de infección respiratoria aguda por VSR en niños de riesgo, se realizan los siguientes análisis:

- Costo-efectividad: utiliza la medida de efectividad como el tipo de años de vida salvada (YLS)
- Costo –utilidad: incorpora a la medida de efectividad un factor de corrección por calidad. ^{24,25,26}
- Eficacia: se refiere a la magnitud en la que un fármaco mejora los resultados en condiciones ideales. La eficacia, se evalúa con ensayos randomizados, por lo cual se usan el riesgo relativo (RR) el odds ratio (OR) o el número necesario a tratar (NNT) que mide el número de pacientes que se debe tratar para evitar un evento (Laupacis, 1988)²⁷

- La medición de la efectividad, incluyen la ganancia en expectativa de vida y el número de casos evitados para una intervención preventiva (Wright, 1998)²⁸
- Las medidas de utilidad, incluyen el índice Años de Vida Ajustados por Calidad (QALY) (Drummond 1997, Klarman, 1968)

Schrand L (2001) realiza un análisis de costo efectividad, en el estudio de una cohorte histórica de 40 pacientes no tratados y de 61 pacientes con profilaxis. La hospitalización fue del 25 % en el control y del 1,6 % en los que recibieron palivizumab. Según estos datos el coste por paciente era de 3461 dólares y el beneficio de 3985 dólares, quedando a favor 500 dólares por paciente que recibieron palivizumab.²⁹

Martín ML (2001) Se basa en el estudio de coste-efectividad de Joffe S et al Pediatrics 1999; 104:419-427 El estudio define 8 grupos de niños en base a riesgo de hospitalización de una cohorte de 1721 niños prematuros dados de alta varios centros del estado de California. El grupo A, es el más favorable con un NNT = 7,4 y un coste-efectividad de 12.000 dólares por ingreso evitado y de 33.000 dólares por año de vida ganado. Este grupo es el de niños de 23-32 semanas de edad gestacional, con más de 4 semanas de oxigenoterapia y dados de alta en el periodo estacional del virus. El resto de grupos tuvo un coste efectividad calculado entre 39.000 a 420.000 dólares por ingreso evitado y de 110.000 a 1.200.000 dólares por año de vida ganado, con un NNT que va de 17 a 152, estas cifras se alejan del límite de coste-efectividad por ingresos que es de 6.000 dólares, por lo cual no pueden considerarse coste-efectivo.²⁹

Otro tipo de estudios, son los estudios económicos realizados en base a modelos teóricos, con el objetivo de analizar mejor la eficiencia y la relación costo efectividad de la profilaxis. Estos trabajos concluyen que el tratamiento presenta un alto costo por episodio prevenido, que es caro y por eso debe restringirse a los grupos de mayor riesgo, principalmente al subgrupo de prematuros ≤ 28 semanas y/o con enfermedad pulmonar crónica, que precisan tratamiento en el momento del alta hospitalaria, cuando ésta se realiza dentro de la estación VSR.²⁹

Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. (2009) realizaron un análisis de costo efectividad del palivizumab en la prevención de la internación en niños de riesgo (prematuros, con o sin displasia broncopulmonar y cardiopatías congénitas) según las guías de Holanda. Según este análisis el uso del palivizumab es costo efectivo en niños de alto riesgo (12,728/QALY y euros 4,256/QALY en niños pretérmino con o sin displasia broncopulmonar y cardiopatía congénita respectivamente.).³⁰

Chirico G, Ravasio R, Sbarigia U(2009) estudiaron el índice costo/ utilidad del uso de palivizumab versus la no profilaxis en niños pretérminos de alto riesgo. El YLS (años de vida salvada) de los pacientes con palivizumab frente a la no profilaxis fue de 29.842 y 29.754, respectivamente. El QALY (años de vida ajustados por calidad) por paciente, con palivizumab fue de 29.202 y sin profilaxis 29.043. Los costos por paciente, fueron de 6.244,20 euros con palivizumab y 4.867,70 euros sin palivizumab. El costo incrementado por calidad de vida y años de vida ganados, fue en euros 15.568,65 y 8.676,74 respectivamente. Estos resultados demuestran que el palivizumab es costo efectivo en la prevención de la infección respiratoria en los grupos de alto riesgo.³¹

Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A.(2008) Revisaron los estudios de efectividad y costo/efectividad del año 2007 a fin de determinar los parámetros para establecer las diferencias en la costo/efectividad de la profilaxis con palivizumab. La profilaxis con palivizumab se asoció con una reducción de las hospitalizaciones por Virus Sincicial Respiratorio, las que fueron del 45% en los niños con enfermedad cardiaca en el grupo sin palivizumab frente al 9.7% (63/648) en el grupo con prophylaxis (p = 0.003).

Para determinar la costo-efectividad del uso del palivizumab en la prevención de la infección respiratoria aguda baja por virus sincicial respiratorio se contruyó el modelo de análisis probabilístico Birmingham Economic Evaluation (BRUMEE) que señala que una intervención en salud es costo-efectiva a partir de un umbral de 30.000 pounds/calidad de vida. Dentro de los estudios económicos se concluyó que la profilaxis con palivizumab no era costo/ efectiva al ser aplicada a todos los pacientes ya que no implicó ahorro de los costos de salud, pero sí lo era aplicada en los grupos de niños de alto riesgo.

El costo/ efectividad calculando el YLS, incrementó de 25.800 pounds a 404.900 pounds y el QALY de 3200 pounds a 1.489.700 pounds en pretérminos sin displasia broncopulmonar o con displasia luego de la inmunización con palivizumab. Para los niños con cardiopatía congénita el índice de costo/efectividad, YLS incrementó de 5300 pounds a 7900 pounds y el QALY 7500 a 68.700 pounds en niños con cardiopatía congénita, luego de la inmunización con palivizumab. Los autores concluyen que el uso del palivizumab es clínicamente efectivo para prevenir la infección respiratoria baja severa por virus sincicial respiratorio, así como la hospitalización en niños de alto riesgo, pero usada no selectivamente en la población, el índice de costo / efectividad es el doble. El BRUMMEE muestra que la profilaxis con palivizumab puede ser costo-efectiva para los niños con displasia broncopulmonar o en prematuros con dos o más factores de riesgo. ³²

Lanctôt KL, Masoud ST, Paes BA, Tarride JE, Chiu A, Hui C , Francis PL, Oh PI. (2008) ³³ realizaron un trabajo para evaluar el costo- efectividad de la profilaxis con palivizumab en relación a las hospitalizaciones por virus sincicial respiratorio en niños prematuros de 32 a 35 semanas.de edad gestacional. Los autores llegaron a la conclusión que el palivizumab es costo- efectivo en lactantes entre 32 y 35 semanas de gestación con 2 o más factores de riesgo o riesgo moderado.

Resch B, Gusenleitner W, Nuijten MJ, Lebmeier M, Wittenberg W.(2008) ³⁴ estudiaron el índice costo efectividad para prevenir la infección por virus sincicial respiratorio severo en tres grupos de niños en Austria.

Se incluyeron en niños prematuros con edad gestacionalde 35 semanas o menor, niños con displasia broncopulmonar y niños con cardiopatía congenitas congenita.

Los autores concluyeron que el empleo del palivizumab es costo efectivo al compararlo con la no profilaxis en niños de alto riesgo (prematuro con/sin displasia broncopulmonar, niño con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa).

CAPÍTULO 3

3.1 MARCO TEÓRICO

Pese a que la Infección Respiratoria de las vías aéreas bajas por Virus Sincial Respiratorio representa un problema epidemiológico muy importante en la infancia, hasta la fecha no se ha logrado desarrollar una vacuna que la prevenga, de manera eficaz y segura. Esta situación se debería a, que aún con la infección, la inmunidad generada en el huésped es parcial o incompleta.^{10, 18}

La infección respiratoria por virus sincial respiratorio es un motivo habitual de consulta médica e ingreso hospitalario, se estima que en Estados Unidos, durante los brotes estacionales de dicho virus se afecta el 50% de los lactantes, con un 1% de internaciones en los servicios de pediatría y terapia pediátrica.²⁰ Las tasas de internación por infecciones respiratorias agudas bajas por Virus Sincial Respiratorio son más altas en niños prematuros. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM (2001) demostraron que en 1029 niños prematuros seguidos hasta el 1 año de edad corregida, la tasa de hospitalización por enfermedad por VSR en lactantes con edad gestacional igual o menor a 32 semanas al nacer fue del 11,2%, esta incidencia es incrementada con el descenso de la edad gestacional de los neonatos, siendo del 13.9% en el grupo de niños con edad gestacional igual o menor a 26 semanas y del 4.4% en los nacidos entre las 30-32 semanas de gestación. La ventilación mecánica en el período neonatal es otro factor de riesgo de las formas graves de infecciones respiratorias agudas por Virus Sincial Respiratorio, los niños que requirieron asistencia ventilatoria a las 36 semanas o más de edad posconcepcional tuvieron una tasa de internación del 16.8% y un tiempo y gastos de internación mayores, que los que requirieron asistencia ventilatoria menor a las 36 semanas de edad posconcepcional, cuya tasa de internación fue del 6.2%, significativamente inferior a la del otro grupo.²⁴

Según el trabajo de Aldao, J, Lattof, M, Hernández, C., Cuña, I (2005) en España, el Virus Sincial Respiratorio es motivo de 15.000 a 20.000 consultas de urgencia y de 7.000 a 14.000 hospitalizaciones al año, variando el número de muertes de 70 a 250 por año.

En Uruguay, en el año 1999, ingresaron a las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales 74 pacientes con Infección Respiratoria Aguda, el 55% fueron causadas por Virus Sincicial Respiratorio y el 12% de los pacientes tenían antecedentes de prematuridad, los cuales tuvieron internaciones más prolongadas.²⁰

Palomino MA., Prado F., Salinas P. (2001) en una investigación realizada en Chile, expresan que el Virus Sincicial Respiratorio se presenta de manera más frecuente como una infección respiratoria alta leve, sin embargo el 2% de los lactantes fueron hospitalizados en el área norte de Santiago. Los autores señalan que el Virus Sincicial Respiratorio se presenta en forma de brotes epidémicos que se producen anualmente en los meses de inviernos con una duración entre 3.5 y 5.5 meses (mayo a septiembre) siendo responsable del 50 a 80% de las hospitalizaciones invernales. En pacientes con patologías subyacentes como la prematuridad, displasia broncopulmonar, cardiopatías congénitas, la bronquiolitis o neumonía por Virus Sincicial Respiratorio puede evolucionar de manera rápida generando una enfermedad grave, con el requerimiento de hospitalizaciones prolongadas e incluso la muerte. Los autores señalan que se ha demostrado que los prematuros internados por una infección por VSR requieren un 50% más de cuidados intensivos, tres veces la asistencia de kinesiología que los no prematuros. La frecuencia de internación es 8 veces mayor y tienen un riesgo 5 veces mayor de morir que el niño sano. Al realizar un seguimiento durante dos años, de 75 lactantes con Displasia Broncopulmonar, nacidos entre 1995 y 2001 en el área norte de Santiago, tuvieron una tasa de internación del 21%, la tasa de mortalidad fue 7%, asociada indirectamente al Virus Sincicial Respiratorio debido a infección intrahospitalaria por adenovirus agregada. Los autores citan al estudio de la cohorte de Sampalis en Canadá, en la cual la mortalidad global fue de 8.1% versus 1.6% en los lactantes hospitalizados por Infección Respiratoria Baja por virus sincicial y otros agentes respectivamente. Por otra parte, en algunos trabajos se menciona que los prematuros que presentan una bronquiolitis por Virus sincicial Respiratorio precozmente en la vida, tienen mayor riesgo de sibilancias recurrentes.^{19, 23} De manera que la gravedad y la mortalidad de la bronquiolitis se encuentra relacionada con la presencia de factores de riesgo (prematuros con o sin displasia broncopulmonar, cardiopatías congénitas e inmunodeficiencias) que determinan tasas de hospitalización más altas y formas más graves de la enfermedad.

En los numerosos trabajos realizados, la gravedad de los casos se estima por el porcentaje de ingresos en cuidados intensivos, la necesidad de ventilación mecánica, la duración de la oxigenoterapia y el tiempo de internación, en relación al resto de los infectados.^{2,4,5,6,7,8,9,15,16,17,18,19}

En lactantes con cardiopatías congénitas la bronquiolitis puede comprometer el curso clínico de estos pacientes, previo a su corrección quirúrgica o tras ésta, ya sea luego de una cirugía paliativa o correctiva con lesiones residuales importantes. El impacto de la infección a Virus Sincicial Respiratorio en pacientes con Cardiopatías analizada por diversos autores, queda reflejado en que mientras la mortalidad en lactantes sanos por infección Virus Sincicial Respiratorio es de aproximadamente un 1%, en el caso de lactantes con cardiopatías congénitas se acrecienta al 3%.^{10,11,12,13,14}

Dentro de las medidas de prevención frente al Virus Sincicial Respiratorio, se encuentran medidas en el ámbito familiar que incluyen: mantener alejados a los niños de lugares llenos de gente (centros comerciales o transportes públicos) lavado frecuente de manos con agua caliente y jabón, evitar el humo del tabaco, tirar pañuelos usados, evitar el contacto del bebé con otros niños o adultos resfriados y cuidar la limpieza del entorno del bebé. Para el ámbito hospitalario se recomienda el diagnóstico precoz, el lavado de manos, guantes, batas y mascarillas; reagrupar a pacientes y cuidadores y limitación de visitas e ingresos programados.

Las medidas preventivas específicas existentes para el Virus Sincicial Respiratorio comprenden la inmunoprofilaxis pasiva con inmunoglobulina policlonal hiperinmune o con palivizumab que, por su costo elevado, se destinan a una población de alto riesgo.^{5,6,7,8,9,10,15,16,17,18,19}

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (elaborado por recombinación del ADN, con sólo una pequeña porción de proteína de ratón) que se liga a la proteína F, responsable de la fusión del Virus Sincicial Respiratorio, evitando la formación de sincicios y la adherencia al epitelio respiratorio una vez que el virus infectó al huésped, este mecanismo de acción previene el desarrollo de formas bajas y/o graves. La utilización

de este fármaco no está contraindicada en enfermedades intercurrentes, ni afecta al calendario de vacunas ordinario, y tampoco interfiere con la vacunación antigripal.

La dosis recomendada es de 15 mg/kg de peso.^{10,19} La indicación del palivizumab está fundamentada en que según las evidencias científicas, su aplicación consigue una reducción del 55% de los ingresos hospitalarios de los neonatos prematuros, por lo cual el riesgo de hospitalización de los no inmunizados supera en casi cuatro veces al de los que recibieron la profilaxis.⁴

La US Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de palivizumab en 1998 para la prevención de las Infecciones Respiratorias bajas en niños de alto riesgo, mediante la administración mensual intramuscular, durante el período de mayor incidencia del virus. La inmunoprofilaxis pasiva con palivizumab, al ser un fármaco biotecnológico de costo alto, plantea una serie de desafíos, por un lado al equipo de salud que lo utiliza, con respecto a su eficacia, seguridad y efectividad, por el otro al paciente, en términos de satisfacción y aceptabilidad y también a los administradores de salud, en lo que respecta a la eficiencia, accesibilidad y equidad. Esto lleva a que sea utilizada en grupos de alto riesgo seleccionados en base a los estudios de costo-efectividad, teniendo en cuenta los beneficios al paciente y la escasés de recursos.^{25, 26, 27, 28, 29, 30,31}

Para llevar adelante un programa de inmunización con palivizumab se necesita un equipo interdisciplinario, donde el rol del personal de enfermería es fundamental en las tareas de educación, citación y localización de los pacientes por un lado, y por el otro para la preparación y colocación del palivizumab, que requiere una técnica específica. Por todo lo anterior la implementación de estos programas requiere, entre otras cosas, la capacitación correspondiente del recurso humano que participa en ellos.

Uno de los primeros estudios realizados acerca del uso del palivizumab en grupos de riesgo es El Impact-Virus sincicial Respiratorio Study Group (1998) un ensayo clínico aleatorizado sobre la eficacia del palivizumab en la prevención del ingreso por bronquiolitis a Virus Sincicial Respiratorio en prematuros, se trata de un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, placebo-controlado, de fase III, en el cual incluyeron 1.502 prematuros, con una edad gestacional igual o menor a 35 semanas con o sin displasia broncopulmonar.

En esta cohorte la tasa de hospitalización total para bronquiolitis por virus sincial respiratorio se redujo de 10.6 al 4.8 % por administración de palivizumab.^{4,8,10} La conclusión de dicho trabajo es que la administración intramuscular de palivizumab reduce en un 55% la hospitalización debida a infección respiratoria por Virus Sincial Respiratorio (IC 95%, 38%- 78%) en lactantes prematuros con una edad gestacional igual o menor de 35 semanas. El impacto fue mayor en los niños sin displasia broncopulmonar que en los que la poseían, los reingresos se redujeron en un 78% en aquellos que no tenían Displasia Broncopulmonar frente a un 39% en pacientes que la tenían, menores de 2 años y con necesidad de tratamiento en los últimos 6 meses. Se comprobó además, en los niños que requirieron internación, una disminución de la duración de la misma, de los requerimientos de O₂ y de las admisiones a cuidados intensivos. No se demostraron efectos sobre la mortalidad asociada al cuadro.⁴

A partir de estos hallazgos, en el año 1998 la Academia Estadounidense de Pediatría publicó las recomendaciones para el uso de palivizumab, las cuales fueron actualizadas en el año 2003, incluyendo a los niños menores de 2 años con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas.^{8,20}

Se han realizado varios estudios observacionales que comparan sus resultados con el Impact Study, dentro de los cuales se pueden mencionar: el Palivizumab Outcomes Study Group³⁶, estudios realizados en Francia^{37,38,39} Reino Unido⁴⁰, Canadá⁴¹, España^{5,42} Suecia⁴³ Todos estos trabajos han demostrado la reducción de la hospitalización por infección a Virus Respiratorio Sincial al realizar la inmunización pasiva con palivizumab y algunos de ellos analizan la eficiencia de la misma, llegando a la conclusión que el tratamiento eleva los costos en salud, por lo cual debe restringirse a los grupos de mayor riesgo, principalmente a los prematuros con edad gestacional igual o menor a 28 semanas con o sin enfermedad pulmonar crónica, o en el caso en que la presenten que precisen tratamiento en el momento del alta hospitalaria.

Luego del Impact Study, el trabajo de mayor embergadura, aleatorizado, multicéntrico, randomizado, doble ciego, placebo-controlado, que analizó el uso del palivizumab en niños de riesgo, ha sido el estudio IRIS (Infección respiratoria infantil por VSR) (Carbonell X *Pediatr Infect Dis J* 2000) grupo español que realizó un estudio prospectivo en hospitales

españoles, que abarcó 2 períodos (Octubre 98-Marzo 99 y Octubre 99-Marzo 00) a fin de analizar la epidemiología y las consecuencias de la infección por Virus Respiratorio Sincicial en niños prematuros menores de 33 semanas sin tratamiento con Palivizumab.⁵

Este trabajo le permitió a dichos investigadores delimitar una subpoblación con mayor riesgo de hospitalización por Virus Sincicial Respiratorio, señalando los siguientes factores de riesgo: prematuridad, con o sin enfermedad pulmonar crónica, convivencia con hermanos en edad escolar, exposición al tabaco o edad menor de 3 meses al inicio de la estación del virus sincicial respiratorio.^{5,6}

Los estudios del grupo IRIS demuestran una tendencia a la disminución de las tasas de ingresos por bronquiolitis a Virus Sincicial Respiratorio, 13% frente a 3,5 %, al comparar las campañas del 98-99 y 99-00 sin Palivizumab con la campaña del 2000-01 con Palivizumab.⁷

Las Recomendaciones del Comité estándares de la Sociedad Española de Neonatología, fueron elaboradas en marzo del año 2000 y actualizadas en el 2003 con los aportes de Carbonell- Estrany (Anexo II tabla N°1)

Otro de los trabajos españoles, que estudió el uso restringido del palivizumab en grupos de riesgo es el de Bonillo A.(2002) que presenta un estudio prospectivo en el que participaron 12 hospitales andaluces, incluyendo a 283 recién nacidos y lactantes que recibieron Palivizumab en el período 2000-2001, el 38,4 % con displasia broncopulmonar. El 3,9 % (4,2 % corregido) de los niños requirieron internación por infección respiratoria aguda por virus sincicial respiratorio, de los cuales solo 1 niño ingresó en terapia.⁴²

Investigadores franceses realizaron un estudio regional, prospectivo, observacional en Burgundy (población: 1.8 millones) durante dos años en que se aplicó palivizumab a niños prematuros con una edad gestacional igual o menor de 30 semanas al nacer con o sin displasia broncopulmonar. Las tasas de hospitalización por bronquiolitis a virus sincicial respiratorio bajaron significativamente desde 14.3, 16.7 y 10.2% en 3 años analizados, en los que no se aplicó la profilaxis hasta 0% y 2% en los dos años con profilaxis. La conclusión del trabajo fue que la tasa de hospitalización por bronquiolitis a virus sincicial respiratorio en prematuros con edad gestacional gual o menor a 30 semanas con o sin displasia broncopulmonar se redujo de manera signifi=

cativa ($P < 0.0001$) en los dos períodos con profilaxis con palivizumab (1.1%) comparados con los tres en que no se efectuó la profilaxis (13.5%). Este trabajo coincidió con el estudio IMpact.1998, con respecto a que el palivizumab fue más eficaz en prematuros sin patología pulmonar crónica que en aquellos que la poseían. En los niños con displasia broncopulmonar, la tasa de hospitalización por virus sincicial respiratorio bajó desde 31% en el período sin profilaxis a 4.1% en los períodos con profilaxis.³⁸

Pinquier D, Gouyon JB, Fauroux B, Mons F, Vicaut E, Bendjenana H, Rouffiac E, Marret S, Aujard Y(2009) realizaron un trabajo de seguimiento durante los periodos estacionales del virus sincicial respiratorio 2005-2006, de pacientes inmunizados con palivizumab para evaluar la seguridad, tolerancia y su contribución a la reducción de las tasas de internación por infección respiratoria baja a virus sincicial respiratorio. Se incluyó a 64 niños de centros de nivel II y III y 1420 niños de las unidades de cardiología y respiratorio. Las tasas de internación por infección respiratoria por virus sincicial respiratorio se redujeron al 2.7% variando según la edad, siendo inferior en los niños menores de 6 meses con un 2% frente al 2.7% en los que tenían entre 6 y 24 meses. El número de internaciones fue mayor (3,7%) en pacientes con cardiopatía congénita.³⁹

En los diferentes trabajos revisados se manifiesta que las tasas de hospitalización por enfermedad debida a virus sincicial respiratorio, varían considerablemente entre y dentro de los países y a lo largo del tiempo, Henckel y cols.⁴⁴ señalan una marcada variación entre países en los números de pacientes necesarios para tratar (NNT), a fin de evitar una hospitalización por enfermedad a virus sincicial respiratorio. Dicho número de pacientes, en el caso que se proponga como meta, la reducción del 55% en la tasa de hospitalización (resultado obtenido en el estudio IMpact) es de 27 prematuros en Suecia⁴³, con una edad gestacional menor de 29 semanas y de 43 en Finlandia que toma los prematuros menores de 32 semanas. Los autores consideran que el tipo de práctica médica (privada o pública), el nivel socioeconómico, la tasa de lactancia materna, condiciones del cuidado en el hogar, tipo de cobertura de seguro médico, son factores que pueden influir en la tasa de hospitalización por bronquiolitis. Estas variaciones en la tasa de la hospitalización por bronquiolitis, sugieren que los estudios epidemiológicos para políticas de asistencia de las enfermedades respiratorias por virus sincicial respiratorio debieran realizarse a nivel nacional y/o regional con el fin de estar basadas en análisis confiables de costo - beneficio de la profilaxis con palivizumab.^{8,10} 20

Dentro de los trabajos latinoamericanos revisados se pueden citar a:

El trabajo realizado en Chile por José Luis Martínez M.(2002) cuyo objetivo era evaluar la efectividad y seguridad de la administración de palivizumab, a través de un estudio prospectivo, con un grupo control histórico, de niños prematuros, egresados de una terapia Neonatal privada en la época invernal.

Se incluyeron en el estudio a los prematuros con edad gestacional igual o menor a 34 semanas, constituyéndose un grupo control histórico (n= 75) egresado en los años 1997 y 1998 en que no se administraba palivizumab y un grupo de estudio (n= 61) en el que se lo colocó. Los resultados revelaron que el grupo control presentó una tasa de internación del 37,3% luego del alta, cuya principal causa fue la infección por Virus Sincicial Respiratorio (46,4% de las hospitalizaciones) mientras que no se registraron hospitalizaciones por infección Virus Sincicial Respiratorio en los pacientes que recibieron palivizumab. No se reportaron efectos adversos por la administración del fármaco, ni mortalidad asociada a la infección por Virus Sincicial Respiratorio en el grupo control y de estudio. El autor concluye que la administración de palivizumab es segura y reduce la necesidad de hospitalización en lactantes prematuros, coincide con otros autores, en que es imposible demostrar un impacto de la inmunización sobre la mortalidad, porque esta tasa es baja en las poblaciones en que se han realizado los ensayos. Por lo cual sugiere la realización de un estudio multicéntrico que incluya población de mayor riesgo (displasia broncopulmonar severa y malas condiciones socioeconómicas) para efectivizar dicho análisis. También se recomienda la realización de un estudio de costo- beneficio para su inclusión como programa de salud pública, mientras tanto la política éticamente correcta a la luz de estos resultados, es dar a conocer a los padres la existencia, beneficios y costos del uso de palivizumab.⁴⁴

Aldao, J. Lattof, m., Hernández, c. Cuña, i (2005) realizaron en Uruguay, un trabajo descriptivo de la evolución de 22 recién nacidos que recibieron profilaxis para virus respiratorio sincitial con palivizumab, incluyendo a neonatos prematuros menores de 32 semanas al nacer, portadores de enfermedad pulmonar crónica, en los cuales se realizaron tres dosis, una por mes (junio a agosto).

El seguimiento de estos niños durante nueve meses siguientes al alta, arrojó como resultados, que 14 niños presentaron infección respiratoria aguda sin requerimientos de internación, 1 ingresó a terapia intensiva por neumonía grave sin aislamiento de germen, 1 falleció en domicilio por muerte súbita del lactante, 6 fueron asintomáticos. Los autores concluyeron que si bien el número de pacientes que recibió palivizumab es pequeño, su utilización se acompañó de una baja morbimortalidad por las infecciones respiratorias bajas en prematuros.²⁰

En el año 2007, en la provincia de La Pampa, se realizó un trabajo analítico retrospectivo, en el cual se compararon las tasas de internación por infección respiratoria aguda baja en el período estacional Virus Sincicial Respiratorio 2003, de 31 niños prematuros que tuvieron una edad gestacional al nacer igual o menor de 32 semanas y/o peso de nacimiento igual o menor de 1500 gramos, egresados del servicio de terapia Intensiva neonatal del hospital Dr. Lucio Molas, con la cohorte de 31 niños prematuros inmunizados con palivizumab en el período abril-setiembre del 2006, ambos grupos no presentaban diferencias significativas en cuanto al peso y edad gestacional al nacer.

Los resultados de dicho trabajo mostraron una disminución significativa de las tasas de internación por infecciones respiratorias agudas bajas, en el período de mayor incidencia del virus sincicial respiratorio, en el grupo de estudio que recibió palivizumab, que fue del 19,6%, en relación al grupo control histórico (sin palivizumab) que fue del 77,4% (33,3% requirió terapia intensiva). La Fracción Prevenible Porcentual (Porcentaje de internaciones que se pueden prevenir) con la colocación de palivizumab fue del 75%.⁴⁵

En la Argentina Gabriela Bauer, G. Bossi, L. Santoalla M, Rodríguez, S. Fariña, D. y Speranza, A. (2009) realizaron un trabajo prospectivo, multicéntrico, entre mayo y septiembre de 2007, en el cual se seleccionaron 7 consultorios de seguimiento de alto riesgo de instituciones públicas, con el objetivo de evaluar factibilidad y resultados de un programa piloto del Ministerio de Salud de la Nación para disminuir las Infecciones Respiratorias Agudas Bajas graves en lactantes prematuros. El programa incluyó los siguientes aspectos: capacitación del equipo de salud, educación a los padres, inmunoprofilaxis pasiva para Virus Sincicial Respiratorio, atención de los pacientes con Infecciones Respiratorias Agudas y evaluación de resultados. La factibilidad del programa se evaluó por medio de indicadores y la efectividad mediante la comparación de las tasas de-

internación por Infección respiratoria aguda con 2 cohortes históricas. Se incorporaron 183 niños, 5 desertaron y 1 falleció por cardiopatía. Dentro de las actividades se administró palivizumab a todos los pacientes hasta un total de 3 dosis. Los resultados reflejaron una disminución significativa de la tasas de internación por infección respiratoria aguda por virus sincicial respiratorio en la cohorte inmunizada en comparación a la no inmunizada 20% (7% por virus sincicial respiratorio) versus 42% (26% por virus sincicial respiratorio) y 37% (29% por virus sincicial respiratorio) en cada cohorte testigo ($p < 0,0001$ y $p = 0,02$ respectivamente). Se llegó a la conclusión que el programa fue factible y aceptado por los equipos de salud que participaron. La efectividad del mismo se demostró porque las tasas de internación por Infecciones Respiratorias Agudas generales y por virus sincicial respiratorio fueron significativamente inferiores a las reveladas por otros estudios locales realizados previamente.⁴⁶

Trabajos actuales reafirman la colocación de palivizumab en niños con factores de riesgo, coincidiendo con las recomendaciones ya señaladas, dentro de los cuales: Fitzgerald DA. (2009) propone revisar las estrategias de prevención de la infección por VSR, las evidencias existentes y formular una propuesta económica y clínicamente razonable para emplearlo en el grupo de niños más vulnerables a la infección dentro de los primeros 6 meses de edad. La conclusión del estudio define como vulnerables a los niños con enfermedad pulmonar crónica o enfermedad cardíaca hemodinámicamente significativa. Este grupo de niños son calificados como vulnerable, porque en ellos, la infección respiratoria a virus sincicial respiratorio puede ser grave y motivar su ingreso a los servicios de pediatría, terapia intensiva y la necesidad de ventilación mecánica. En este grupo de niños el tratamiento con palivizumab podría reducir la adquisición del virus sincicial respiratorio en un 50%.⁴⁷ Un trabajo similar que incluye niños pretérminos extremos es el de Klimek M, Kwinta P, Kruczek P, Pietrzyk JJ. (2009) quienes también califican como de alto riesgo a los niños prematuros extremos, con displasia broncopulmonar, enfermedad cardíaca hemodinámicamente significativa e inmunodeficiencias, en quienes la infección por virus sincicial respiratorio es más severa y muchas veces requiere la internación de los afectados. Dicho trabajo incluyó a 55 niños, concluyendo que el palivizumab es beneficioso en niños prematuros extremos con o sin displasia broncopulmonar.⁴⁸

En otros trabajos se afirma que la protección brindada por el palivizumab puede beneficiar a los niños que lo recibieron beneficios en la segunda temporada viral. Un grupo italiano de Fanos V, Scarcella A, Puddu M, Gallini F, Tuminelli F, Bragetti P, Gallina MR, Quartulli L, Benincori N, Citro G, Via LD, Barera G, DI Luzio Papparatti U, Merolla R, Romano GV, Guida G, Silvestri M, Rossi GA.(2009) realizó un trabajo prospectivo de seguimiento de una cohorte de 260 niños de 35 semanas o menos de edad gestacional al nacer, inmunizados durante dos períodos estacionales del Virus Sincicial Respiratorio. En el primer período estacional de virus sincicial respiratorio, no requirieron internación por infección de vías respiratorias bajas. En el segundo período el 32,3% tuvo un episodio respiratorio, el 3,8% requirió internación, el 8,5% presentó episodios de sibilancias recurrentes y el 48,8% necesitó medicación inhalatoria y antibiótica. Según este estudio, la morbilidad en la segunda estación del virus sincicial respiratorio, fue baja en los prematuros inmunizados en la primera estación.⁴⁹

Con respecto al esquema de inmunización, uno de los trabajos revisados hace referencia al número de dosis óptima de palivizumab, para lograr la protección en prematuros contra la infección a Virus Sincicial Respiratorio, Shou-Yien Wu. MD, Joel Bonaparte, MD and Suma Pyati, MD. (2004) estudiaron la eficacia de la inmunización en relación al número de dosis aplicadas. En el trabajo participaron un conjunto de hospitales de Cook County y Chicago Medical School de Chicago (EE.UU.)

El propósito del estudio fue determinar la capacidad de los prematuros de \leq de 30 semanas de edad gestacional, para alcanzar niveles séricos de palivizumab protectores contra la infección por Virus Sincicial Respiratorio. Se administró palivizumab 15 mg/kg en inyección intramuscular cada 28 días a niños prematuros estables, hospitalizados en la unidad neonatal de cuidados intensivos, comenzando el primer mes tras el nacimiento. Las concentraciones del fármaco fueron analizadas en muestras de sangre extraídas de los bebés en los días 14 (concentración media) y 28 (concentración valle) después de la administración de cada dosis, ninguno desarrolló infección por Virus Sincicial Respiratorio. Los resultados del estudio revelan que el 77% de los niños no alcanzó concentraciones valle óptimas después de la primera dosis de palivizumab, las concentraciones media y valle antes de la tercera dosis fueron significativamente más altas que las registradas antes de la segunda dosis.

Se encontró que los bebés con concentraciones valle bajas, presentaban un porcentaje de cambio de peso significativamente más alto durante el periodo entre inyecciones, que los niños con altas concentraciones en sangre. Por lo tanto, los autores explicaron este comportamiento frente al palivizumab, por la rápida ganancia de peso de estos pacientes durante este periodo de tiempo o a su estado hipercatabólico general. Se llegó a la conclusión que los bebés muy prematuros sólo son capaces de alcanzar concentraciones séricas mantenidas, con protección óptima para el Virus Ssincial Respiratorio, después de la segunda dosis de palivizumab.⁵⁰

Dentro de los trabajos que recomiendan el uso de palivizumab en prematuros tardíos (neonatos con edades gestacionales de 33 semanas o mayores) el grupo FLIP español, realizó un trabajo prospectivo de casos y controles, realizado con el objetivo de investigar los factores de riesgo asociados con la internación por infección respiratoria baja en prematuros entre 33 y 35 semanas de gestación.

Se estudiaron como casos a 186 niños internados por infección respiratoria baja entre octubre y abril provenientes de hospitales españoles y como grupo control histórico, al formado por neonatos internados en junio 2003.⁷ Dentro de los casos el 20% requirió internación en terapia intensiva, de los cuales el 7,9% necesitó ventilación mecánica. El análisis de regresión logística ajustados por los centros demostró que los prematuros entre las 33 y 35 semanas, tienen mayor riesgo de sufrir un ingreso hospitalario por infección respiratoria aguda baja, cuando tienen dos o más de los siguientes factores de riesgo:

_ Edad cronológica absoluta de ≤ 10 semanas al comienzo de la estación Virus Sincial Respiratorio odds ratio (OR) 3,954; 95% de intervalo de confianza (CI), 2,65-5,90).

_ Lactancia materna por el período igual o menor a los 2 meses de edad (OR 3,26; 95% CI 1,96-5,42).

_ Presencia de por lo menos 1 hermano en edad escolar (IR 2,85; 95% CI 1,88-4,33).

_ Hacinamiento en el hogar (OR 1,91; 95% CI 1,19-3,07)

_ Antecedentes familiares de sibilancias (OR 1,90; 95% CI 1,19- 3,01).

En dicho estudio se recomienda en los niños candidatos a la profilaxis, que deban ser dados de alta durante la estación Virus Sincial Respiratorio, que la primera dosis se coloque 5 días antes del alta y mensualmente durante la estación.⁵¹

Otro de los trabajos que recomienda el uso del palivizumab en pretérminos tardíos, resalta que las secuelas respiratorias a largo plazo son más frecuentes en niños prematuros que en los de término. Esto está debidamente estudiado y demostrado en cohortes de prematuros con edades gestacionales menores de 32 semanas, pero no en niños prematuros que tienen al nacer entre 33 y 35 semanas, que constituyen el mayor porcentaje dentro de la internación en los servicios neonatales. Este grupo de niños, tienen un riesgo incrementado para el desarrollo de infecciones respiratorias bajas a virus sincial respiratorio al igual que los que tienen menos de 32 semanas, debido a la interrupción del desarrollo pulmonar e inmadurez inmunológica. Los autores consideran que está pendiente la elaboración de normas de prevención con palivizumab en este grupo de pacientes.^{52,53}

Con respecto al uso del palivizumab en las salas de terapia intensiva neonatal, Kurz H, Herbich K, Janata O, Sterniste W, Bauer K. (2008) relatan una experiencia con el uso de palivizumab junto a las medidas de prevención del virus sincial respiratorio en un brote en una terapia neonatal, ante un caso índice que era un prematuro de 34 días de edad, internado junto a 11 niños. Dentro de las medidas de prevención generales, se aisló el caso índice se derivaron dos pacientes. Si bien no se encontraron recomendaciones para el uso del palivizumab para prevenir un brote hospitalario, en los niños que permanecieron internados, se aplicó una dosis de 15 mg/kg de palivizumab, se tomaron muestras nasofaríngeas a todos los pacientes, sin que se detectara ningún otro caso de Virus Sincial Respiratorio.

El fundamento de los autores para el uso del palivizumab en esta situación fue que las infecciones por virus sincial respiratorio son frecuentes en las salas pediátricas generales y ocasionalmente en las terapias neonatales y las medidas de prevención convencionales no alcanzan para prevenir la extensión del virus sincial respiratorio, que es causa morbilidad importante en lactantes menores con el antecedente de prematuridad.⁵⁴

3.2 PROBLEMA CIENTÍFICO

El desarrollo de los servicios de neonatología trajo aparejado la supervivencia de neonatos con afecciones prevalentes como la prematuridad y/o bajo peso al nacer. Las tasas de supervivencia en neonatos con muy bajo peso al nacer, o sea aquellos que tienen un peso de nacimiento menor de 1500 gramos, con edades gestacionales inferiores a 32 semanas, dejó de ser una excepción y en los últimos años han crecido las tasas de supervivencia de los de muy muy bajo peso al nacer, que son los que pesan menos de 1000 gramos, con edades gestacionales inferiores a 28 semanas. Estos niños constituyen un grupo que se diferencia del resto de los neonatos de término y peso mayor de 2500 gramos al nacer, porque son susceptibles de desarrollar una serie de morbilidades y secuelas, que los transforma en un grupo de niños con necesidades especiales en cuanto a su atención y seguimiento.⁵⁵ También estos avances han alcanzado a neonatos con cardiopatías congénitas complejas con grandes repercusiones hemodinámicas.

Los niños prematuros constituyen un grupo de pacientes que poseen factores de riesgo para el padecimiento de infecciones respiratorias agudas bajas, que muchas veces requieren de reinternaciones en los servicios de Neonatología, Pediatría, siendo frecuentes los ingresos a Terapia intensiva Neonatal o Pediátrica. Esta situación es más grave en medida que los niños tienen menor peso y edad gestacional al nacer.

Las infecciones respiratorias agudas, constituyen la primera causa de reinternación en el primer año de vida de los prematuros con displasia broncopulmonar y sin ella. Las tasas de internación por infecciones respiratorias agudas en esta población son 2 a 5 veces más frecuentes que los de mayor peso en el 1º año de vida, el 40% tiene al menos 1 internación durante el primer año de edad corregida y se mantienen más altas que en los niños de término, hasta los 5 años de edad.⁵⁶

En estudios realizados en el Hospital Garrahan en 1998, para determinar el impacto de las infecciones respiratorias bajas en prematuros atendidos en los consultorios de seguimiento de Alto Riesgo, se detectó que la internación por infecciones respiratorias agudas en este grupo de chicos es más frecuente que la reportada por los países desarrollados

La frecuencia de internación por infecciones a virus sincicial respiratorio oscilaron entre el 18 y 36 % y un tercio de los niños internados requirieron cuidados intensivos.⁸

En la provincia de La Pampa la frecuencia de ingreso por infección respiratoria aguda, a los servicios de pediatría y neonatología, de los prematuros egresados de las terapia intensiva neonatal del Hospital Lucio Molas de la ciudad de Santa Rosa, en el año 2003 fue del 77,4% en el período de mayor prevalencia del virus sincicial respiratorio, de los cuales el 33% requirieron terapia intensiva.⁴⁵

Dadas las consecuencias que producen la infecciones por virus sincicial respiratorio en este grupo de niños y la inexistencia de una vacuna que prevenga las mismas, una de las medidas preventivas es la inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales o palivizumab, que disminuye de manera significativa, las internaciones por virus sincicial respiratorio en esta población de riesgo como ha sido demostrado por estudios aleatorizados como los del grupo IMPact⁴ e IRIS⁵ que demostraron una reducción del 55% de las internaciones de niños prematuros con o sin displasia broncopulmonar.

La Argentina cuenta con el palivizumab desde hace tiempo, pero debido a que es un medicamento muy costoso y son varias las dosis que hay que colocar, la accesibilidad al mismo, para los pacientes en los cuales está indicado, ha sido muy limitada. La Sociedad Argentina de Pediatría ha realizado recomendaciones, en las cuales se mantiene una indicación limitada del palivizumab a un grupo de neonatos de riesgo generalmente egresados de las terapias neonatales, sin embargo los autores de las mismas refuerzan la importancia que tiene realizar estudios locales para que éstas se ajusten a la realidad de las regiones del país.^{8,46}

La implementación de tratamientos actualizados y muy onerosos provoca inequidades en una sociedad como la de la Argentina que posee un Sistema de Salud muy heterogéneo y segmentado. Llevar adelante un programa de administración de palivizumab para los niños de alto riesgo, implica la prevención de las reinternaciones de este grupo de niños que por lo general han egresado de internaciones neonatales prolongadas⁵⁶

y con ello la reducción no sólo de los costos directos médicos y no médicos de una internación, sino también de los costos indirectos e intangibles. El costo indirecto en salud es el costo incurrido por el efecto económico de la pérdida de salud (costo indirecto de la morbilidad, como el de no trabajar o el costo indirecto de mortalidad). En este problema uno de los costos indirectos es la ausencia laboral de los padres por la internación de su hijo. Los costos intangibles, son muy difíciles de medir porque son los relacionados con el dolor de una enfermedad, en este problema, corresponde al sufrimiento de los padres por la enfermedad de su hijo.⁵⁷

En la Provincia de La Pampa el programa de prevención de infecciones respiratorias bajas por virus sincial respiratorio se ha desarrollado desde el año 2005, éste resultó de la evaluación de los costos directos e indirectos de las infecciones respiratorias agudas en el grupo de niños de riesgo, que llevó a la implementación del programa provincial, que sirve como marco regulador para lograr la mayor equidad posible. La evaluación de dicho programa se concreta a través de la medición de los resultados en términos de efectividad e impacto.^{8, 46}

3.3 HIPÓTESIS

- La administración de anticuerpos monoclonales específicos para Virus Sincial Respiratorio o palivizumab es eficaz para reducir las internaciones por infección respiratoria aguda baja debida a virus sincial respiratorio, en niños prematuros egresados de la terapia intensiva neonatal.
- La protección de los pacientes prematuros brindada por la inmunización con palivizumab frente a la infección respiratoria aguda por Virus Sincial Respiratorio, depende del número de dosis aplicadas.
- La factibilidad del esquema de inmunización con palivizumab depende del número de dosis aplicadas y el intervalo entre las mismas.

CAPÍTULO 4

4.1 METODOLOGÍA, MODELOS Y TÉCNICAS

Se realizó un estudio de casos y controles, retrospectivo, analítico, utilizando un grupo control histórico, el cual incluyó a los niños prematuros egresados del Servicio de Terapia Neonatal del Hospital Dr. Lucio Molas en el año 2002, evaluados durante su primer período estacional del virus sincicial respiratorio (abril-setiembre) en el hogar. La comparación se efectuó con 1 grupo de casos unificado de 2 cohortes inmunizadas en los años 2007 y 2008, según recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría¹⁸ (Anexo II Tabla N° 2). Para la comparación de las tasas de reinternación por Infecciones respiratorias agudas bajas, se tuvieron en cuenta aquellos prematuros que ingresados al programa de Inmunización con palivizumab completaron las dosis correspondientes.

Programa para la Prevención de las Infecciones Respiratorias Bajas por Virus Respiratorio Sincicial en Prematuros, en la Provincia de La Pampa ⁴⁵

Objetivo

Promover las acciones de prevención de las infecciones respiratorias agudas bajas en niños de alto riesgo.

Desarrollo:

Presentación de las evidencias:

- Comité de Medicamentos de la provincia de La Pampa en el año 2004.
- Coordinación Ejecutiva de Perinatología de la provincia de La Pampa 2005.

Implementación del Programa

- Coordinación: Consultorio de Neonatos de Alto Riesgo.
- Selección de pacientes: Consultorio de Neonatos de Alto Riesgo HLM y Servicio de Neonatología del Hosp. Gobernador Centeno de General Pico.
- Citación de pacientes: Enfermeras del Servicio de Neonatología de los Hospitales Dr. Lucio Molas y Gobernador Centeno.

- Provisión de Palivizumab: Depósito de Medicamentos de la provincia de La Pampa y Servicio de Farmacia HLM.
- Vacunación: Enfermeras de los Servicios de Neonatología y Vacunación del Hospital Lucio Molas.

En el desarrollo del programa cabe resaltar el rol del personal de enfermería a través de las siguientes acciones:

- Educar y acompañar a los padres de los niños egresados del Servicio de Neonatología del Hospital Dr. Lucio Molas, con respecto de las medidas de prevención de la bronquiolitis y del manejo ambulatorio, de acuerdo a la normativa vigente del Servicio de Neonatología según las recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría ¹⁸, haciendo especial hincapié en la promoción de la lactancia materna, lavado de manos y evitar los contactos con sujetos infectados en la temporada de Virus Sincicial Respiratorio.
- Informar a los padres de los niños de riesgo de la existencia de palivizumab.
- Control y peso de los pacientes que debían recibir la dosis de palivizumab junto al personal médico coordinador del programa.
- Aplicación de palivizumab intramuscular 15 mg/kg de peso por dosis una vez al mes hasta completar el período estimado de exposición (1 de abril al 30 de setiembre).
- La técnica de preparación del palivizumab es la siguiente: Se retira la tapa del frasco ampolla y desinfecta el tapón de goma con alcohol al 70%, se agrega 1 ml de agua estéril para inyección, se inclina el frasco y se lo gira suavemente durante 30 segundos, sin sacudir o agitar evitando la formación de espuma, luego se deja reposar a temperatura ambiente por 20 minutos, como mínimo hasta que la solución se aclare, una vez transcurrido el tiempo se inspecciona el frasco para detectar partículas suspendidas antes de su administración.

La solución reconstituida debe ser clara, no se debe emplear si se observan partículas suspendidas o si está decolorada. Luego de reconstituido, el palivizumab, tiene una duración de 6 horas, siempre que se guarde en heladera al finalizar su uso. Su presentación farmacéutica es en frasco ampolla de 100 mg en 1ml. Se coloca por vía intramuscular, en la cara anterolateral del muslo.

- Control del esquema de vacunación oficial completando las vacunas faltantes.
- Supervisión del cumplimiento del esquema de palivizumab y localización de pacientes que no lo completan. La localización de pacientes con esquemas incompletos es realizada por las enfermeras del Servicio de Neonatología quienes, en conjunto con el médico coordinador del programa y las enfermeras de Vacunación coordinan la nueva citación.
- Consignación y análisis de los pacientes que abandonan el tratamiento, junto al personal médico coordinador del programa.

Variables analizadas

- Sexo: femenino y masculino.
- Edad gestacional: en semanas.
- ✓ Prematuros: recién nacidos con edad gestacional de igual o menor a 36 semanas al nacer.
- ✓ **Prematuros extremos: recién nacidos con edad gestacional igual o menor a 32 semanas al nacer.**
- Peso de nacimiento: en gramos.
- ✓ Bajo Peso de nacimiento: niño con peso al nacer menor a 2500 gramos.
- ✓ **Muy Bajo peso: niños con peso de nacimiento ≤ 1500 gramos.**
- ✓ **Muy Muy Bajo peso: niños con peso de nacimiento ≤ 1000 gramos**
- Displasia broncopulmonar: cuadro respiratorio caracterizado por la dependencia de oxígeno luego de los 28 días de vida o más allá de las 36 semanas postconcepcional.²⁰

- Tiempo de internación en terapia neonatal: en días.
- Asistencia Ventilatoria Mecánica: si estuvo en respirador o no.
- Servicio de Procedencia: Terapia Neonatal del Hospital Dr. Lucio Molas de Santa Rosa o del Gobernador Centeno de General Pico.
- Reinternaciones:
- ✓ Con diagnósticos de Infección respiratoria aguda baja: comprende a los diagnósticos de Bronquiolitis y Neumonía viral.
- ✓ Servicios en los que se efectuó la internación: Neonatología, Pediatría, Terapia Neonatal o Pediátrica.
- Diagnóstico viral: VSR positivo o negativo.

A partir de la temporada de VSR 2007, en el laboratorio del hospital Dr. Lucio molas se comenzó a realizar screening de rutina para VSR y otros virus en secreciones nasofaríngeas (test de inmunofluorescencia directa rápido de antígeno) para todos los casos de infecciones respiratorias agudas bajas.

Variables para evaluar la factibilidad del programa

- N° de dosis de palivizumab aplicadas por paciente.
- Intervalo entre las dosis en días.
- Número de ampollas por paciente.
- Número de pacientes con Esquema incompleto: poseen un número inferior de dosis según la fecha en que comenzaron el esquema.

Criterios de inclusión de los pacientes:

Se tuvieron en cuenta los criterios empleados para la selección de los pacientes para al ingreso al programa estudiado:

- Neonatos con peso de nacimiento igual o menor a 1500 gramos.
- Recién nacidos con edad gestacional igual o menor a 32 semanas.
- Internación en Terapia Intensiva Neonatal con o sin ventilación asistida.

- Prematuros con o sin displasia broncopulmonar. Los niños con displasia broncopulmonar reciben el palivizumab durante el primer y
- segundo año de edad gestacional corregida, siempre que hayan tenido síntomas y requerido tratamiento en los 6 meses previos a la vacunación.

Fuentes de obtención de datos

Los datos se obtuvieron luego de solicitar autorización al Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Dr. Lucio Molas mediante la presentación del Proyecto de Tesina.

Fuentes de obtención de datos: se utilizaron fuentes secundarias.

- Historias clínicas de los pacientes egresados del Servicio de Neonatología del Hospital Dr. Lucio Molas y Resumen de historia Clínica de pacientes egresados del Servicio de Terapia Intensiva Neonatal del Hospital Gobernador Centeno de General Pico, de los cuales se extrajeron los siguientes datos: peso de nacimiento, edad gestacional, tiempo de internación, ventilación asistida, fecha, número y diagnóstico de reingreso, servicio de reingreso (neonatología, pediatría, terapia neonatal o pediátrica) Fecha de vacunación, número e intervalo entre las dosis, reacciones adversas a la inmunización. Se aclara que las historias clínicas fueron solicitadas en el Sector de Estadísticas del Hospital Hospital Dr. Lucio Molas y los resúmenes de historias clínicas fueron traídos por los pacientes procedentes del Hospital Gobernador Centeno, los que se anexaron a las historias clínicas creadas en el Hospital Lucio Molas en el momento de la inmunización de los pacientes.
- Registros de enfermería de los servicios de Neonatología y Vacunación del Hospital Dr. Lucio Molas, en cuanto a las fechas y número de dosis, cantidad en cm. de medicación administrada, intervalo entre las dosis, reacciones adversas.
- Registros de los Coordinadores del programa de Inmunización con palivizumab, con respecto a número de dosis, intervalos, peso del paciente, reacciones adversas, internaciones por infecciones respiratorias agudas.
- Información de Laboratorio del Hospital Dr. Lucio Molas donde se recabaron los resultados de las IFI Virus Sincicial Respiratorio de los niños re-internados por IRAB.

Los datos se recolectaron en planillas (Ver en Anexo IV)

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico descriptivo, por medio del Programa INFOSTAT (version libre) los resultados fueron expresados como números absolutos y porcentaje para las variables cualitativas y promedio y desviación estándar para las variables cuantitativas.

Los tests utilizados para el análisis estadístico fueron

El Test de diferencias de proporciones: Se define como p' , a la relación entre el número de éxitos observados (cantidad de niños reinternados) en n ensayos (total de la muestra: N) Se comparan dos muestras independientes extraídas aleatoriamente de la población utilizando las proporciones observadas p'_1 y p'_2 . Siendo p'_1 , la proporción de reinternados durante el 2002 y p'_2 la correspondiente al período 2007-2008 unificado. Las hipótesis a probar son las siguientes:

$$H_0: p_1 \leq p_2 \quad \text{vs.} \quad H_1: p_1 > p_2$$

Fración Prevenible Porcentual: como medida de efecto o asociación y para la cuantificación del riesgo a través de las medidas de impacto. Esta medida indica el porcentaje de casos nuevos de una enfermedad prevenido en el grupo expuesto al factor de protección.

$$RA\% = \frac{le - lo}{le}$$

le : Incidencia en no vacunados
 lo : Incidencia en vacunados

Los resultados se presentaron en tablas y gráficos de torta para las variables cualitativas y tablas y Box Plot para las variables cuantitativas.

4.2 RESULTADOS

Se realizó un trabajo analítico retrospectivo con un grupo control histórico donde se incluyeron 17 pacientes egresados de la Terapia Intensiva Neonatal del Hospital Dr. Lucio Molas, que pasaron en el hogar el primer período estacional Virus Sincicial Respiratorio en el año 2002, los que tuvieron una media de peso de 1614 (+/- 375,68) una mediana de 1800 gr. (850-2000) la media de edad gestacional fue de 30,6 (+/- 1.60) la mediana de 31 semanas (27-32) cuya internación en terapia neonatal tuvo una duración promedio de 28,35 (21.15) días y una mediana de 21 (2-66) días, el 41% requirió ventilación asistida, el 53% de los cuales fue reinternado durante el primer período estacional de Virus Sincicial Respiratorio, con diagnósticos de Infección respiratoria aguda baja.(Ver- tabla y gráfico. Anexo III).

La comparación se efectuó con 1 grupo de casos unificado, constituido por niños prematuros egresados de las terapias intensivas neonatales del Hospital Dr. Lucio Molas de Santa Rosa y 4 pacientes (10%) habían egresado del Hospital Gobernador Centeno de General Pico de la provincia de la Pampa que recibieron palivizumab en los períodos estacionales del Virus Sincicial Respiratorio (abril-setiembre) de los años 2007 y 2008, un total de 42 pacientes, 17 pacientes egresados en el 2007 y 25 pacientes egresados en el 2008 . Este grupo de pacientes tuvo una media del peso de nacimiento de 1517gr. (+/-394,4) una mediana de 1490 gr. (880-3,180) la media de edad gestacional fue de 30.5 semanas (+/- 2.09) con una mediana de 31 semanas (25-35) tuvieron una media del tiempo de internación de 37.38 (+/- 18,5) con una mediana de 35 (2-70) el 57 % requirió ventilación asistida.

ANALISIS DE PACIENTES CON INMUNIZACION COMPLETO

Dentro del grupo unificado, 2007-2008, se excluyó un paciente cuya indicación del palivizumab era por Cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica, también se eliminaron a la hora de evaluar la cobertura de la inmunización con palivizumab los **24 pacientes que incumplieron con el esquema**, se cree que la pérdida del seguimiento podría deberse al lugar de procedencia del paciente; 16 pacientes (38 %) **completaron la inmunización con palivizumab**, de los cuales el 18 % fue reinternado por infección respiratoria aguda baja (bronquiolitis-neumonía), cabe aclarar que en el no se pudo calcular la tasa de internación por Infecciones Respiratorias Agudas Bajas a Virus Sincial Respiratorio, porque en el Hospital Dr. Lucio Molas no se efectuaban en el momento del estudio los test de laboratorio para pesquisa de dicho virus, por lo cual sólo un paciente reinternado tenía el test IFI Virus Sincial Respiratorio realizado el cual era negativo.

Si bien se aprecia una diferencia en las medias y medianas de peso, en el grupo control son mayores que las del grupo de casos, no se considera que influyan en los resultados dado que la morbimortalidad por infecciones respiratorias agudas por Virus Sincicial Respiratorio es mayor cuando es menor el peso de nacimiento.

A fin de evaluar los resultados de la inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales o palivizumab, se llevó a cabo un test de diferencias de proporciones, comparando estadísticamente la proporción de pacientes reinternados durante el período 2002 con la de pacientes del período 2007-2008, en el cual se aplicó palivizumab. Previo a ello se definió como p' , a la relación entre el número de niños reinternados en el total de la muestra.

Se compararon las dos muestras independientes extraídas aleatoriamente de la población utilizando, las proporciones observadas p'_1 y p'_2 . Siendo p'_1 , la proporción de reinternados durante el 2002 y p'_2 la correspondiente al período 2007-2008 unificado con los que completaron esquema. Los datos muestrales son:

$N_1: 17$ $p_1: 0,53$

$N_2: 16$ $p_2: 0,18$

Las hipótesis a probar son las siguientes:

$$\mathbf{H_0: } p_1 \leq p_2 \quad \mathbf{vs.} \quad \mathbf{H_1: } p_1 > p_2$$

Realizando la comparación a cola superior, y con un p-valor de 0,223, se puede concluir que existen evidencias altamente significativas para suponer que la proporción de reinternados en el período 2007-2008 ha disminuido con respecto a las del período 2002.

No se encontraron pacientes con diagnóstico de displasia broncopulmonar en el grupo control, se hallaron 3 casos (7.5%) en la cohorte inmunizada. Uno de los pacientes con displasia broncopulmonar fue inmunizado en los dos períodos (2007-2008)

No se hallaron registradas reacciones adversas ante la aplicación del palivizumab en las fuentes secundarias analizada en los pacientes con inmunización completa.

Dentro de los internados por Infecciones Respiratoria Aguda Baja en el grupo histórico, el 23,5% requirió terapia Intensiva, el resto de los pacientes se internaron en las salas de neonatología y/o pediatría según edad. Ninguno de los pacientes que requirieron reinternaciones por Infecciones Respiratoria Aguda Baja dentro del grupo inmunizado con palivizumab necesitó ser internado en terapia intensiva.

En esta población de neonatos prematuros, la tasa de hospitalización por Infecciones Respiratorias Agudas Bajas Virus Sincicial Respiratorio fue reducida significativamente ($P < 0.0223$) en las dos estaciones con profilaxis con palivizumab (2007-2008) cuando se compara con la temporada de Virus Sincicial Respiratorio sin profilaxis (2002). La Fracción prevenible porcentual (FP%) que se obtiene al comparar la incidencia de Internaciones por Infecciones Respiratorias Agudas globales entre los años 2002 (sin palivizumab) y el grupo 2007-2008 unificado (con palivizumab) es del 62,5% o sea que con la inmunización con palivizumab se previnieron el 62,5% de las internaciones

Con la finalidad de evaluar la factibilidad y la protección del programa frente a las infecciones respiratorias agudas por Virus Sincicial Respiratorio se desagregó el grupo de niños inmunizados en 2 grupos, 2007 y 2008, constituidos por 17 y 25 pacientes respectivamente.

En la cohorte del 2007 el espacio entre las dosis tuvo una media de 4.50 días (+/- 0.76) con una mediana de 4 semana (3-6), un total de ampollas por paciente de 3.12(+/-1.73) mediana 3 (1-6) ampollas, un número de dosis por paciente con una media de 3.23 dosis (+/- 1.48) una mediana de 4 dosis (1-5) Un 41% de los pacientes completaron su esquema de inmunización. En la cohorte del 2008 el espacio entre las dosis fue de 4 semanas según la media y la mediana, el número de ampollas por paciente tuvo una media de 2.48 ampollas (+/- 1.47) mediana de 2 ampollas (1-5). El número de dosis por paciente fue de 2.80 dosis (+/-1.6) mediana de 3 dosis (1-5). El 36 % de los pacientes completaron el esquema de vacunación. (Ver tabla y gráficos en Anexo III)

Se puede apreciar que no existen diferencias significativas en cuanto al intervalo entre las dosis y el número de dosis por paciente en los períodos 2007 y 2008. El número de dosis en ambos períodos es de 3 o mayor con lo que se logró una protección óptima según los trabajos revisados.⁵⁰

Con el objetivo de efectuar un seguimiento del Programa y evaluar la cobertura de la inmunización con Palivizumab, se decidió considerar las proporciones de niños cuyo esquema de vacunación había sido completado. Por tal motivo se consideró el período comprendido entre el año 2007 y el 2008, y durante el mismo se seleccionaron 2 muestras independientes y aleatorias provenientes de la población de interés, que luego fueron comparadas mediante el test correspondiente. Las hipótesis a probar fueron las siguientes:

$$H_0: p_1 = p_2 \quad \text{vs.} \quad H_1: p_1 \neq p_2$$

Donde p_1 corresponde a la proporción de niños con esquema de vacunación completo durante el 2007 y p_2 corresponde a la proporción de niños con esquema de vacunación completo durante el 2008; empleándose como estimadores los siguientes datos muestrales:

$$N_1: 17 \quad p_1: 0,41$$

$$N_2: 24 \quad p_2: 0,36$$

A partir de un p-valor de 0,3724 podemos concluir que no existen evidencias para afirmar que la proporción de niños con esquema de vacunación completo, haya sido significativamente diferente entre 2007 y 2008, por lo que la cobertura del Programa, según la información que aporta la muestra, se ha mantenido en valores similares de un período a otro.

CAPÍTULO 5

5.1 DISCUSIÓN

Los neonatos prematuros constituyen un grupo de niños con riesgos de morbi mortalidad elevada ante infecciones respiratorias agudas bajas, el cual se incrementa en forma inversamente proporcional al peso y edad gestacional al nacer.^{56,58} Esta situación crea la necesidad de llevar adelante programas de prevención con respecto a las infecciones respiratorias agudas prevalentes. Dentro de las patologías se encuentran las infecciones respiratorias agudas a VSR, siendo éstas el motivo más frecuente de reinternaciones en dicho grupo de niños.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 46,56}

Los resultados del presente trabajo muestran que las tasas de hospitalización por infecciones Respiratorias Agudas Bajas en prematuros con edad gestacional ≤ 32 semanas o peso \leq a 1500 gramos, con o sin displasia broncopulmonar, en las temporadas del VSR sin profilaxis con palivizumab, fueron más altas que las informadas en países desarrollados, 53% en el año 2002 frente a las informadas en trabajos realizados en países desarrollados como el IMPact Group⁴ (1998) con el 10,6% y IRIS de Carbonell y cols.(2002)^{5,6,7} que reportaron una tasa de hospitalización total de 13% en España. Si bien la tasa calculada en el presente trabajo es global y no por Virus Sincicial Respiratorio, por no disponer del test diagnóstico de Virus Sincicial Respiratorio en el período estudiado, se justifica la comparación, teniendo en cuenta que en el período de mayor prevalencia del Virus Sincicial Respiratorio (abril-setiembre) el 70% de las Infecciones Respiratorias Agudas en lactantes menores de 1 año, son por Virus Sincicial Respiratorio.^{19,20,21} Estas diferencias en tasas de internación por infecciones respiratorias agudas a Virus Sincicial Respiratorio, con los países industrializados se reiteran en otros trabajos de países latinoamericanos, por ejemplo: 25% en el Hospital Garrahan (1998-2002)⁸ 46,4% en Chile, Martínez J.L. (2002)⁴⁴, 26% en estudio multicéntrico de Argentina (2009)⁴⁶, 77,4% Hospital Lucio Molas de La Pampa (2007).⁴⁵

Bauer, G. y cols. (2005) Consideran que las tasas de internación por Infecciones Respiratorias Agudas más altas en los países sudesarrollados en relación a los desarrollados, se debe a la existencia en la población de factores de riesgo social (viviendas precarias, hacinamiento, madres con estudios primarios incompletos)

que incrementan la frecuencia de las formas graves de presentación de las infecciones respiratorias agudas y por ende de las tasas de internaciones en los lactantes. En dicho trabajo se encontró que la educación materna y el número de niños menores de 10 años convivientes, se asociaron con un riesgo aumentado de padecer infección grave por Virus Sincicial Respiratorio en los lactantes con requerimientos de internación. Los autores sugieren que las diferencias socioeconómicas repercuten directamente en la salud de la población modificando el impacto de la estrategia evaluada, lo que genera la necesidad de la implementación de estudios locales, para la toma de decisiones en la prevención de las Infecciones Respiratorias Agudas.⁸

Dentro de las medidas de prevención de las Infecciones Respiratorias Agudas, todos los consensos (Academia Americana de Pediatría, Sociedad Española de Neonatología, Sociedad Argentina de Pediatría)^{15, 16, 17, 18,19} recomiendan medidas generales como: la promoción de la lactancia materna, lavado de manos antes de atender a los lactantes, evitar la exposición de niños a personas con infecciones respiratorias agudas, aislamiento de los infectados. Estas medidas son implementadas, a través de programas de educación para la salud de los Ministerios de Salud Nacionales y Provinciales, desarrollados por equipos interdisciplinarios, dentro de los cuales, las enfermeras juegan un rol protagónico sobretodo en la educación y concientización de la población asistida, en cuanto a la importancia de seguir todas las recomendaciones. Está demostrado que estas estrategias tienen un alto impacto en clases sociales medias o altas, pero son poco efectivas en situaciones de pobreza y hacinamiento.⁸

Una de las medidas específicas de prevención de las infecciones por Virus Sincicial Respiratorio es la inmunización pasiva con palivizumab, la que es efectiva y segura para la reducción de las internaciones por Infecciones Respiratorias Agudas a Virus Sincicial Respiratorio, como ha sido demostrado en los diferentes trabajos citados, realizados en países desarrollados y subdesarrollados.^{4,5,20,33,34,38,39,40,41,42,43,44,45,46}

El palivizumab presenta la gran desventaja de su alto costo, lo que elevaría los gastos en salud si se aplicara masivamente, esto sumado a que se ha demostrado que no todos los lactantes presentan el mismo riesgo de desarrollar formas graves de Infecciones Respiratorias Agudas por Virus Sincicial Respiratorio,

ha llevado a que los estudios que evaluaron la costo efectividad de dicha práctica influyeran para acotar su indicación a la población de alto riesgo.^{29,30,31,32,33,34} Por lo tanto todos los trabajos clínicos^{4,6,20,42,44,45,46} realizados para evaluar esta estrategia de atención, se han hecho en base al uso restringido del palivizumab en los grupos de neonatos de riesgo (prematuros de muy bajo peso con o sin displasia broncopulmonar, cardiopatías congénitas con repercusiones hemodinámicas significativas) contribuyendo a confeccionar indicaciones precisas a través de los consensos efectuados.^{15,16,17,18} Sin embargo las diferencias en las necesidades de internaciones por Infecciones Respiratorias Agudas y en la constitución de los grupos vulnerables, ha llevado a que la mayoría de los estudios recomienden la realización de trabajos locales, que sirvan de punto de partida, para el diseño de políticas de profilaxis de Infecciones Respiratorias Agudas que incluyan la inmunización con palivizumab dentro de sus estrategias.^{8,10,46}

En este trabajo queda demostrado que la profilaxis con palivizumab en prematuros con edad gestacional ≤ 32 semanas con o sin Displasia Bronco Pulmonar o peso de nacimiento \leq a 1500 gramos, redujo significativamente las tasas de hospitalización por Infecciones Respiratorias Agudas Bajas, de 53% en la temporada 2002 sin profilaxis, a 18% en los períodos estacionales del Virus Sincicial Respiratorio 2007- 2008, en los que se efectuó la profilaxis con palivizumab. La Fracción Prevenible Porcentual (porcentaje de internaciones por Infección respiratoria aguda baja que se previene con la colocación del palivizumab en la población de riesgo seleccionada) fue del 62,5% teniendo en cuenta los datos de la inmunización 2007- 2008, cifras que coinciden con el trabajo realizado en la provincia de La Pampa, donde se comparó el período 2003 (sin palivizumab) con el período 2005 (con palivizumab) en el cual se disminuyeron las internaciones por Infecciones Respiratorias Agudas Bajas en un 75% es conveniente hacer la salvedad que en dicho trabajo no se habían excluido los pacientes con esquema incompleto.⁴⁵

Es de destacar que el programa de prevención de Infecciones respiratorias agudas bajas por Virus Sincicial Respiratorio, no sólo brindó la oportunidad de la colocación del palivizumab, sino también fue una instancia aprovechada para reforzar en las familias y pacientes, prácticas preventivas como la lactancia materna, lavado de manos y evitar contactos con infectados y por supuesto para revisar y completar el calendario oficial de vacunación, actividades en las cuales participó activamente el personal de enfermería.⁴⁵

Comparando los resultados de este trabajo con los de los dos trabajos más importantes de experiencia clínica con el palivizumab que son el IMPact y el IRIS, (multicéntricos, randomizados, doble ciego) que incluyeron a 1502 y 1048 prematuros respectivamente, la reducción de las tasas de internaciones por Infecciones Respiratorias Agudas Virus Sincicial Respiratorio en estos trabajos es inferior a la del presente estudio, en el IMPact⁴ la necesidad de internación se redujo en un 55%. En el estudio del grupo IRIS⁵ las tasas variaron del 13,45 al 3,5% con la inmunización.

Trabajos similares al presente trabajo, con respecto a la metodología y realizados en contextos poblacionales similares arrojan resultados comparables. Por ejemplo el de Martínez, J, L ⁴⁴ en Chile que registró una tasa de internación por Infecciones Respiratorias Agudas Virus Sincicial Respiratorio del 46,4% previo al palivizumab, que se redujo a 0% luego de la inmunización. El trabajo de Aldao, J. en Uruguay, sobre 22 recién nacidos que recibieron profilaxis para virus respiratorio sincicial con palivizumab portadores de enfermedad pulmonar crónica, de los cuales 1 niño ingresó a terapia intensiva por neumonía grave sin aislamiento de germen.²⁰ Una comparación más objetiva se puede realizar con el trabajo realizado por Bauer, G. y cols. en Argentina, dado que mostró una reducción de las tasas de internación por Infecciones Respiratorias Agudas global y Virus Sincicial Respiratorio, del 42% y 26% respectivamente a 20 y 7 % luego de profilaxis específica.⁴⁶

Si se comparan las dos temporadas Virus Sincicial Respiratorio 2007 y 2008 se aprecia un incremento en el número de pacientes incluidos en el programa de 17 en el 2007 a 24 en el 2008, aunque no se incrementó el número de pacientes derivados del Hospital Gobernador Centeno de General Pico. No hubieron diferencias significativas, en número dosis de 3,23 (+/-1.48) versus 2.80 (+/-1.63) en las cohortes inmunizados en los años 2007 y 2008 respectivamente, este indicador se considera importante dado que según lo aportado por el trabajo realizado por Shou-Yien Wu.et al. (2004)⁵⁰ señalando que los bebés muy prematuros sólo son capaces de alcanzar concentraciones séricas mantenidas, con protección óptima, después de la segunda dosis de palivizumab, una sola dosis no llega a alcanzar concentraciones óptimas para prevenir la infección por Virus Sincicial Respiratorio, dado el incremento de peso de los niños prematuros en la etapa de crecimiento rápido.

Al evaluar el espacio entre las dosis, ambos períodos tienen una mediana de 4 semanas, lo que indica que los intervalos fueron óptimos en ambas campañas según la bibliografía consultada.²⁰

Al comparar las campañas de inmunización 2007 y 2008, mediante el test de diferencias de proporciones entre ambos períodos, no se encuentran evidencias para afirmar que la proporción de niños con esquemas de vacunación completo, haya sido significativamente diferente entre el 2007 y el 2008, por lo cual no se registró ningún avance en la cobertura y queda la duda sobre la cobertura del programa brindada a los prematuros egresados del

Servicio de Terapia Neonatal del Hospital Gobernador Centeno de General Pico, cuyo porcentaje se mantiene bajo en ambos períodos, la mayoría de los pacientes incluidos en el programa en los dos períodos, 88,2% en el 2007 y 86,9 % en el 2008 proceden del Servicio de terapia Intensiva Neonatal del Hospital Dr. Lucio Molas de Santa Rosa. Esto podría relacionarse con la procedencia del equipo coordinador del programa y su lugar de implementación.

Los pacientes con displasia broncopulmonar que ingresaron al programa fueron, 1(5,8%) paciente en el 2007 que recibió un segundo ciclo en el 2008 y 2 (8,9%) paciente en el 2008, esto podría ser un indicador de prácticas de asistencia respiratoria mecánica pulmonar protectora en las terapias de las que egresaron los pacientes.

5.2 CONCLUSIONES

Para una adecuada atención y seguimiento de los neonatos de alto riesgo, se implementan programas de prevención de las Infecciones Respiratorias Agudas Bajas en este grupo de niños, dado que constituyen su primera causa de reinternación.^{56,57} Estos programas deben ser desarrollados por equipos interdisciplinarios constituidos por médicos, enfermeras, kinesiólogos, asistentes sociales e incluso agentes sanitarios. Dentro de estos equipos, las enfermeras juegan un rol fundamental en la educación de las familias de los niños beneficiarios del programa, su contención, seguimiento y localización, dada la formación social, sensibilidad, comunicación y proximidad al paciente del personal de enfermería.

En los Servicios de Terapia Intensiva Neonatal públicos de La Pampa, egresan numerosos neonatos prematuros. El Servicio de Neonatología del Hospital Dr. Lucio Molas cuenta con un Consultorio de Seguimiento de Alto Riesgo hace 10 años, coordinador de un programa de Inmunización con palivizumab provincial desde el año 2005. El programa de Prevención de Infecciones respiratorias bajas por Virus Sincicial Respiratorio ha sido implementado desde el año 2005 y se ha mantenido sin solución de continuidad a través del tiempo, el cual ha permitido el acceso de los neonatos prematuros egresados de las dos terapias neonatales de la Subsecretaría de Salud de la provincia. Esto implica que todos los niños tengan la posibilidad de ser beneficiarios de una medida, cuya seguridad y efectividad para prevenir las internaciones por Infecciones Respiratorias Agudas Virus Sincicial Respiratorio, ha sido debidamente demostrada^{4,5} como lo es la aplicación de los anticuerpos monoclonales Virus Sincicial Respiratorio o palivizumab. Esta práctica es muy costosa, lo que lleva a que la mayoría de los niños que podrían beneficiarse con ella no puedan acceder a la misma, de allí la relevancia del programa.

Los autores señalan que, lo que puede ser una infección banal, en los niños de bajo riesgo, en los bebés del grupo de riesgo produce una afectación pulmonar más severa que puede conducir a una insuficiencia respiratoria que requiere la hospitalización^{2,4,5,7} y posteriormente dejar secuelas, como sibilancias recurrentes y asma, que constituye la principal causa de enfermedad pulmonar crónica en la infancia, originando un mayor número de ingresos hospitalarios y consultas a los servicios de urgencias.²³

Los resultados del tratamiento preventivo aportan importantes beneficios y el costo del palivizumab queda ampliamente compensado por la disminución de las reinternaciones de prematuros, con todo lo que representa a corto y mediano plazo la hospitalización de un niño afectado por el Virus Sincicial Respiratorio, los costos intagibles e indirectos que ello genera y por su puesto una nueva separación del niño de su hogar y la desarticulación familiar.^{30, 31, 32, 33,34}

El Programa para la Prevención de Infecciones Respiratorias Bajas por Virus Respiratorio Sincicial en prematuros en la Provincia de La Pampa, tiene como objetivo, entre otros, la aplicación de palivizumab intramuscular en una dosis por mes hasta completar el período estimado de exposición (01/04 al 30 /09).

El presente estudio incluyó a 2 grupos de niños prematuros egresados del Servicio de Neonatología del Hospital Dr. Lucio Molas y Gobernador Centeno de General Pico, que fueron incorporados al programa en los años 2007 y 2008. Dichos grupos fueron comparados a su vez con un grupo control histórico perteneciente al período 2002.

Del análisis descriptivo de las variables de interés, se deduce que tanto el peso (g) como la edad gestacional (semanas), en promedio, han sido menores hacia 2007 y 2008 (considerando estos años como una sola muestra) en comparación con el 2002. Por lo tanto el promedio del tiempo de internación en días, como cabe esperar, ha sido mayor para 2007 y 2008, como también la proporción de pacientes asistidos con respirador. Estas diferencias no se consideran que incidan en los resultados del trabajo, dado que las tasas de reinternaciones por infecciones respiratorias agudas bajas, son mayores a menor peso y edad gestacional. En el presente trabajo las medidas de distribución del peso al nacer fueron mayores en el grupo 2002, no inmunizado, en relación a las cohortes 2007-2008, inmunizadas.

A fin de evaluar los resultados de la inmunización con Palivizumab, se consideró la variable “casos que requirieron reinternación” y a partir de las proporciones de casos positivos en ambos períodos; se los comparó mediante un Test de Diferencias de Proporciones. Las diferencias encontradas entre la serie de datos 2002 con respecto a la serie 2007-2008 unificada, fueron altamente significativas, por lo que se estaría en condiciones de afirmar y asumir la eficacia del programa en cuestión.

Al calcular la Fracción Prevenible porcentual queda demostrado que la profilaxis con palivizumab es beneficiosa, dado que se ha logrado prevenir el 62,5% de las internaciones por Infecciones Respiratorias Agudas Bajas en los períodos 2007-2008 mediante la colocación de palivizumab a los pacientes de riesgo.

Por otro lado y continuando con la segunda parte de este estudio; fue necesario evaluar la factibilidad del Programa una vez implementado, por medio de la determinación de la cobertura, por lo que se trabajó en forma diferenciada, con los datos de la serie 2007 y 2008; a fin de establecer comparaciones útiles a los objetivos propuestos.

En esta etapa del trabajo se consideraron otras variables de interés tales como: cantidad de dosis por paciente, espacio entre dosis (semanas), cantidad de ampollas por paciente (supeditado el peso) y por último la condición de su esquema de vacunación (completo/incompleto). A partir de las variables mencionadas se realizó un análisis descriptivo con el que pudo apreciarse una leve disminución de los valores medios en todos los casos.

Considerando la proporción de niños con esquema de vacunación completo en el período 2007 y 2008, se efectuó una comparación a partir de un Test de Diferencias de Proporciones, a fin de evaluar la cobertura del programa. Con un p-valor de 0,3724 se puede afirmar que no existen diferencias significativas entre un período y otro, con lo que se estaría en condiciones de asegurar que la cobertura del Programa se ha mantenido en valores similares de un periodo a otro. Por lo tanto se puede afirmar que el programa de prevención de infecciones respiratorias agudas en la provincia de la Pampa es factible dado el mantenimiento de la cobertura en los dos períodos analizados y el logro de una protección óptima de los prematuros incluidos, como lo revelan, el número e intervalo entre las dosis alcanzado en ambos períodos.

Sin embargo la no variación de la cobertura entre ambos períodos indicaría la falta de avances en la misma y además queda pendiente la evaluación de la cobertura del programa en los prematuros egresados del Hospital Gobernador Centeno de General Pico, dado el escaso número de pacientes incluidos en los dos períodos.

La validez del presente trabajo queda avalada por autores que señalan que las indicaciones de restricción del palivizumab no han sido generalmente evaluadas por estudios basados en población que comparen las eras pre y post palivizumab.

La controversia en relación a palivizumab demuestra que la implementación de estudios independientes basados en población se torna necesaria ante el uso de un agente profiláctico como el palivizumab, dado su elevado costo, para favorecer prácticas de salud que sean equitativas.^{8, 10,46}

Según los resultados del presente trabajo que evalúa la estrategia de aplicación del palivizumab en los años 2007 y 2008, sumado al trabajo de Castro, M. y cols. que evalúa el año 2006, se puede afirmar:

- Que se puede llevar adelante un programa de prevención de Infecciones Respiratorias Agudas en pacientes de alto riesgo, mediante el compromiso y participación de todo el equipo de salud.
- Un impacto en la reducción de las internaciones por Infecciones Respiratorias Agudas en pacientes prematuros con edad gestacional al nacer igual o menor a 32 semanas o con peso de nacimiento \leq a 1500 gramos.
- El palivizumab es seguro, y tiene muy buena tolerancia (no se registraron reacciones adversas en los períodos analizados en los pacientes con inmunización completa)

Se debe enfatizar que la eficiencia del programa evaluado, teniendo en cuenta que incluye la utilización de un medicamento de alto costo, siempre está sustentada en un equipo interdisciplinario incorporado al sistema con mecanismos destinados a minimizar la deserción, en este aspecto ha sido muy importante la contribución del personal de enfermería de los servicios de Neonatología y Vacunación del Hospital Gobernador Centeno y Dr. Lucio Molas.

BIBLIOGRAFIA :

Aldao, J , Lattof, M, Hernández, C., Cuña, I (2005) Virus respiratorio sincitial en neonatología. Experiencia Clínica Arch Pediatr Urug; 76(3)

Bauer, G. Dussel, V. Fariña, D. Rodríguez, S. (2005) Infección por virus sincicial respiratorio en poblaciones vulnerables: riesgo biológico vs. Riesgo social. Arch. Arg. De pediatría. 103: 198-204

Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RJ, Broers CJ, van den Ende K, Kimpen JL, Strengers JL, Bont LJ. (2007) Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis--a prospective birth-cohort study. Pediatrics. 120(4):e1076-81. PMID: 17908728 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Bonillo Perales A, Díez-Delgado Rubio J, Ortega Montes A, Infante Márquez P, Jiménez Liria MR, Batllés Garrido J, et al. Antecedentes perinatales y hospitalización por bronquiolitis. Comparación con el Impact-RSV Study Group. An Esp Pediatr. 2000; 53: 527-32.

Bauer G, Bossi L, Santoalla M, Rodríguez S, Fariña D, Speranza AM. (2009) Impact of a respiratory disease prevention program in high-risk preterm infants: a prospective, multicentric study] Arch Argent Pediatr. Apr; 107(2):111-8. Buenos Aires.

Carbonell-Estrany X, Bont L, Doering G, Gouyon JB, Lanari M. (2008) Clinical relevance of prevention of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in preterm infants born between 33 and 35 weeks gestational age. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008 Oct; 27(10):891-9. Epub 2008 Jul 16. PMID: 18629558 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Coffman S.(2009) Late preterm infants and risk for RSV. MCN Am J Matern Child Nurs. Nov-Dec; 34(6):378-84; quiz 385-6. PMID: 19901700 [PubMed - in process] [PubMed - indexed for MEDLINE]

Clark SJ, Beresford MW, Subhedar NV, Shaw NJ. (2000) Respiratory syncytial virus infection in high risk infants and the potential impact of prophylaxis in a United Kingdom cohort. *Arch Dis Child*. 83: 313-6

Carbonell Estrany X, Quero Jiménez J y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Esp Pediatr*. 2002; 56: 334-6

Carbonell Estrany X, Quero Jiménez J y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología y Junta Directiva de la Sociedad Española de Neonatología. (2000) Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Esp Pediatr*. 52: 372-4.

Carbonell-Estrany X, Quero J, the Iris Study Group (2000). Rehospitalization because of respiratory syncytial virus infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation: A prospective study. *Pediatr Infect Dis J*, 19:592–597.

Dr. Pedro Barreda Tratado Pediatría J Meneguello. Edición y fotos Dr Pedro Barreda.

Eicherwald EC, Stark AR. (2008) Management and outcomes of very low birth weight. *N. England J. Med*. 358:1770-1711

Eisenberg J. (1989) Clinical Economics. A guide to economic analysis of clinical practices. *JAMA* 262: 2879-2886.

Figueras Aloy J, Quero J, Doménech E, Herrera MC López Herrera, I Izquierdo, et al. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 63: 357-62

Fitzgerald DA. (2009) Preventing RSV bronchiolitis in vulnerable infants: the role of palivizumab. *Paediatr Respir Rev*. 2009 Sep; 10(3):143-7. Epub. Jul 15. PMID: 19651385 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Fanos V, Scarcella A, Puddu M, Gallini F, Tuminelli F, Bragetti P, Gallina MR, Quartulli L, Benincori N, Citro G, Via LD, Barera G, DI Luzio Papparatti U, Merolla R, Romano GV, Guida G, Silvestri M, Rossi GA. (2009) Respiratory disorders and hospitalization rates during the second RSV season in preterm infants who received palivizumab prophylaxis during their first RSV season. *J Chemother.* Jun; 21(3):302-10. PMID: 19567351 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Grimaldi, M Gouyon, B. Sagot, P. Quantin, C. Huet, F. and Bernard Gouyon, J. (2007) Eficacia de Palivizumab en prematuros con edad gestacional ≤ 30 semanas sin displasia broncopulmonar. *Pediatric Pulmonology* 42:189–192

Goldsmid G. Cravedi, V. Musante, G. Fernández ,P. Gendra, M. Giudici, L. Bellani,P Balaniam, N. Urrutigoity, J. Renteria, F.. Bruno, M. Marcó, J, Vain, N. Fariña, D. Mariani G. Bauer, G.Comité de Estudios Fetoneonatales (CEFEN 2007) Actualización de las recomendaciones sobre el uso de palivizumab. *Arch. Argent. Pediatr.* v.105 (1): 67-70 Buenos Aires.

García-Guereta Silva L. Bronquiolitis en el lactante con cardiopatía congénita. *Epidemiología y prevención. Rev OFIL.* 2005; 15: 35-47.

González de Dios J, Ochoa Sangrador C, Balaguer Santamaría A. (2007) La profilaxis frente al virus respiratorio sincitial con anticuerpos monoclonales (palivizumab) en cardiopatías congénitas: revisión sistemática de la eficacia, efectividad, eficiencia y seguridad. *Evid Pediatr.* 3:23.

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica: Francesc Puigventós, Francisca Comas (S. de Farmacia) Miquel Fiol, Juan Carlos de Carlos (S. de Pediatría) Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca 12 de Septiembre del 2002

José Figueras-Aloy, MD, PhD,* Xavier Carbonell-Estrany, MD, PhD,* y José Quero, MD (2004) “Case-Control Study of the Risk Factors Linked to Respiratory Syncytial Virus Infection Requiring Hospitalization in Premature Infants Born at a Gestational Age of 33-35 Weeks in Spain.” “*The Pediatric Infectious Diseases Journal*, volumen 23, número 9, septiembre.

Kurz H, Herbich K, Janata O, Sterniste W, Bauer K. Experience with the use of palivizumab together with infection control measures to prevent respiratory syncytial virus outbreaks in neonatal intensive care units. *J Hosp Infect.* 2008 Nov; 70(3):246-PMID: 18799241 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Klimek M, Kwinta P, Kruczek P, Pietrzyk JJ. (2009) [Respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants--four seasons' experience] *Przegl Lek.* 2009;66(1-2):34-8. PMID: 19485253 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Khongphatthanayothin A, Wong PC, Samara Y, Newth CJL, Wells WJ, Starnes VA, et al. Impact of respiratory syncytial virus infection on surgery for congenital heart disease: postoperative course and outcome. *Crit Care Med.* 1999; 27: 1974-81

Laupacis A, Sackett D, Roberts AS. (1988) An Assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *NEJM.* 318: 1728-33

Lancôt KL, Masoud ST, Paes BA, Tarride JE, Chiu A, Hui C, Francis PL, Oh PI. (2008) the cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in premature infants with a gestational age of 32-35 weeks: a Canadian-based analysis. *Curr Med Res Opin.* Oct 16. [Epub ahead of print] PMID: 18928643 [PubMed - as supplied by publisher]

Lacaze-Masmonteil T, Truffert P, Piquier D, Daoud P, Goldfarb G, Vicaut E, et al. (2004) Lower respiratory tract illness and RSV prophylaxis in very premature infants. *Arch Dis Child.*, 89: 562-7

Lacaze-Masmonteil T, Roze JC, Fauroux B; French Pediatricians' Group of Synagis Patients' Name-Based Programs. (2002) Incidence of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in high-risk children: follow-up of a national cohort of infants treated with Palivizumab as RSV prophylaxis. *Pediatr Pulmonol.* 34:181-8

Martínez J.L. (2002) Palivizumab en la prevención de infección por virus respiratorio sincicial. Revista chilena de pediatría v.73 n.1 Santiago ene. 2002 ISSN 0370-4106 Moler FW, Khan AS, Meliones JN, Custer JR, Palmesano J, Shope TC. Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience. Crit Care Med. 1992; 20: 1406-13

Moler FW, Khan AS, Meliones JN, Custer JR, Palmesano J, Shope TC. Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience. Crit Care Med. 1992; 20: 1406-13

María Angélica Palomino, M.A. Prado, F. Salinas, P (2001) Programa de prevención con palivizumab en lactantes prematuros.

Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. (2009) Cost effectiveness of palivizumab for RSV prevention in high-risk children in the Netherlands. J Med Econ. 2009 Oct 8. [Epub ahead of print] Amsterdam. PMID: 19811111 [PubMed - as supplied by publisher]

Nachman SA, Navaie-Waliser M, Qureshi MZ. Rehospitalization with respiratory syncytial virus after neonatal intensive care unit discharge: A 3- year follow-up. Pediatrics 1997; 100(6): E8.

Oh PI, Lancijt KL, Yoon A, Lee DS, Paes BA, Simmons BS, Parison D, Manzi P; (2002) the Composs Investigators. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: utilization and outcomes. Pediatr Infect Dis J. 2002; 21:512-8.

Portillo CM, Cruz J. (2000) Implementación de un método rápido de diagnóstico de virus por inmunofluorescencia en niños hospitalizados por infecciones respiratorias agudas. Arch. Argent. Pediatr. 98(2):99-102

Pinquier D, Gouyon JB, Fauroux B, Mons F, Vicaut E, Bendjenana H, Rouffiac E, Marret S, Aujard Y.(2009) Palivizumab immunoprophylaxis: use in clinical practice, safety and beneficial effects in France. Arch Pediatr. 2009

Resch B, Gusenleitner W, Nuijten MJ, Lebmeier M, Wittenberg W.(2008) Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial viral infection in high-risk children in Austria. *Clin Ther.* 2008 Apr; 30(4):749-60. PMID: 18498923 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Shou-Yien Wu. MD, Joel Bonaparte, MD and Suma Pyati, MD. Division of Neonatology, Department of Pediatrics, John H. Stroger, Jr. Hospital of Cook County, Chicago, Illinois, and Rosalind Franklin. "Palivizumab Use in Very Premature Infants in the Neonatal Intensive Care Unit". *Pediatrics* Vol 114 N° 5 Noviembre 2004. 4120017

Sorrentino M, Powers T and the Palivizumab Outcomes Study Group. (2000) Effectiveness of palivizumab: evaluation of outcomes from the 1998 to 1999 respiratory syncytial virus season.

Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM. (2001) Respiratory syncytial, virus and premature infants born at 32 weeks gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* Feb. 155 (2): 199-200

Sigurs N. Epidemiologic and Clinical Evidence of a Respiratory Sincitial Virus-Reactive Airway Disease Link. *Respir Crit Care Med* 2001; 163(3): S2

Simoes EA, Rieger CH. (1999) RSV Infection in developed and developing countries. *Infect Med* 1999; (Suppl 16):(suppl G).

Simoes EA. (1999) Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999; 354:847-852.

Simoes, E. (2002). Immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus: global experience. *Respir Res* 3 (suppl 1): S26-S33 ·

Unidad Coordinadora Ejecutora de Programas Materno Infantiles y Nutricionales del Ministerio de Salud de la Nación. (2001) Guía para el seguimiento de Recién nacidos de Riesgo.

Wright JC, Weinstein M. (1998) Gains in life expentancy from medical interventions-standarized data on outcomes. *NEJM.* 339:380-6.

Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A.(2008) Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. Dec; 12(36): iii, ix-x, 1-86.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simoes EA, Rieger CH. (1999) RSV Infection in developed and developing countries. *Infect Med* 1999; (Suppl 16):(suppl G).
2. Simoes EA. (1999) Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999; 354:847-852.
3. Simoes, E. (2002). Immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus: global experience. *Respir Res* 3 (suppl 1): S26-S33 .
4. The Impact –RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102:531-7.Medline
5. Carbonell-Estrany X, Quero J, the Iris Study Group (2000). Rehospitalization because of respiratory syncytial virus infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation: A prospective study. *Pediatr Infect Dis J*, 19:592–597.
6. Carbonell Estrany X, Quero Jiménez J y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología y Junta Directiva de la Sociedad Española de Neonatología. (2000) Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Esp Pediatr*. 52: 372-4.
7. Oh PI, Lanctjt KL, Yoon A, Lee DS, Paes BA, Simmons BS, Parison D, Manzi P; (2002) The Composs Investigators. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: utilization and outcomes. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21:512-8.
8. Bauer, G. Dussel, V. Fariña, D. Rodriguez, S. (2005) Infección por virus sincicial respiratorio en poblaciones vulnerables: riesgo biológico vs. Riesgo social. *Arch. Arg. De pediatría*. 103: 198-204
9. Portillo CM, Cruz J. (2000) Implementación de un método rápido de diagnóstico de virus por inmunofluorescencia en niños hospitalizados por infecciones respiratorias agudas. *Arch. Argent. Pediatr*. 98(2):99-102

10. González de Dios J, Ochoa Sangrador C, Balaguer Santamaría A. (2007) La profilaxis frente al virus respiratorio sincitial con anticuerpos monoclonales (palivizumab) en cardiopatías congénitas: revisión sistemática de la eficacia, efectividad, eficiencia y seguridad. *Evid Pediatr.* 3:23.
11. García-Guereta Silva L. Bronquiolitis en el lactante con cardiopatía congénita. *Epidemiología y prevención. Rev OFIL.* 2005; 15: 35-47.
12. Moler FW, Khan AS, Meliones JN, Custer JR, Palmesano J, Shope TC. Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience. *Crit Care Med.* 1992; 20: 1406-13.
13. Khongphatthanayothin A, Wong PC, Samara Y, Newth CJL, Wells WJ, Starnes VA, et al. Impact of respiratory syncytial virus infection on surgery for congenital heart disease: postoperative course and outcome. *Crit Care Med.* 1999; 27: 1974-81.
14. Altman CA, Englund JA, Demmler G, Drescher KL, Alexander MA, Watrin C, et al. Respiratory syncytial virus in patients with congenital heart disease: a contemporary look at epidemiology and success of preoperative screening. *Pediatr Cardiol.* 2000; 21: 433-8.
15. American Academy of Pediatrics. (1998) Prevention of respiratory syncytial virus infections: Indications for the use of palivizumab and update on use of RSV-IGIV. *Pediatrics* 102:1211-1215.
16. Carbonell Estrany X, Quero Jiménez J y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Esp Pediatr.* 2002; 56: 334-6.
17. Figueras Aloy J, Quero J, Doménech E, Herrera MC López Herrera, I Izquierdo, et al. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr (Barc).* 2005; 63: 357-62.
18. Goldsmit G. Cravedi,V. Musante,G. Fernández ,P. Gendra, M. Giudici, L. Bellani,P Balaniam, N. Urrutigoity, J. Renteria, F.. Bruno, M. Marcó, J, Vain, N. Fariña, D. Mariani G. Bauer, G.Comité de Estudios Fetoneonatales (CEFEN 2007) Actualización de las recomendaciones sobre el uso de palivizumab. *Arch. Argent. Pediatr.* v.105(1): 67-70 BS AS.

19. María Angélica Palomino, M.A. Prado, F. Salinas, P (2001) Programa de prevención con palivizumab en lactantes prematuros.
20. Aldao, J, Lattof, M, Hernández, C., Cuña, I (2005) Virus respiratorio sincitial en neonatología. Experiencia Clínica Arch Pediatr Urug ; 76(3)
21. Dr. Pedro Barreda Tratado Pediatría J Meneguello. Edición y fotos Dr Pedro Barreda.
22. Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RJ, Broers CJ, van den Ende K, Kimpfen JL, Strengers JL, Bont LJ. (2007) Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis--a prospective birth-cohort study. Pediatrics. 120(4):e1076-81. PMID: 17908728 [PubMed - indexed for MEDLINE]
23. Sigurs N. Epidemiologic and Clinical Evidence of a Respiratory Sincitial Virus-Reactive Airway Disease Link. Respir Crit Care Med 2001; 163(3): S2
24. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM. (2001) Respiratory syncytial, virus and premature infants born at 32 weeks gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. Feb. 155 (2): 199-200
25. Insúa, J. Costos en Salud. Publicación del grupo MSD Argentina en Economía de la Salud y Medicina Basada en la Evidencia. Capítulo 1, pág. 11-14.
26. Eisenberg J. (1989) Clinical Economics. A guide to economic analysis of clinical practices. JAMA 262: 2879-2886.
27. Laupacis A, Sackett D, Roberts AS. (1988) An Assesment of clinically useful measures of the consequences of treatment. NEJM. 318: 1728-33
28. Wright JC, Weinstein M. (1998) Gains in life expentancy from medical interventions-standarized data on outcomes. NEJM. 339:380-6.
29. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica: Francesc Puigventós, Francisca Comas (S. de Farmacia) Miquel Fiol, Juan Carlos de Carlos (S. de Pediatría) Hospital Universitario Son Dureta . Palma de Mallorca 12 de Septiembre del 2002

31. Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. (2009) Cost effectiveness of palivizumab for RSV prevention in high-risk children in the Netherlands. *J Med Econ.* 2009 Oct 8. [Epub ahead of print] Amsterdam. PMID: 19811111 [PubMed - as supplied by publisher]
32. Chirico G, Ravasio R, Sbarigia U.(2009) Cost-utility analysis of palivizumab in Italy: results from a simulation model in the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection (RSV) among high-risk preterm infants. *Riv Ital Pediatr.* Feb 25;35(1):4. PMID: 19490659 [PubMed - in process]
33. Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A.(2008) Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* Dec;12(36):iii, ix-x, 1-86.
34. Lanctôt KL, Masoud ST, Paes BA, Tarride JE, Chiu A, Hui C, Francis PL, Oh PI. (2008) The cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in premature infants with a gestational age of 32-35 weeks: a Canadian-based analysis. *Curr Med Res Opin.* Oct 16. [Epub ahead of print] PMID: 18928643 [PubMed - as supplied by publisher]
35. Resch B, Gusenleitner W, Nuijten MJ, Lebmeier M, Wittenberg W.(2008) Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial viral infection in high-risk children in Austria. *Clin Ther.* 2008 Apr;30(4):749-60. PMID: 18498923 [PubMed - indexed for MEDLINE]
36. Lacaze-Masmonteil T, Truffert P, Pinquier D, Daoud P, Goldfarb G, Vicaut E, et al. (2004) Lower respiratory tract illness and RSV prophylaxis in very premature infants. *Arch Dis Child.*, 89: 562-7
37. Sorrentino M, Powers T and The Palivizumab Outcomes Study Group. (2000) Effectiveness of palivizumab: evaluation of outcomes from the 1998 to 1999 respiratory syncytial virus season.

38. Lacaze-Masmonteil T, Roze JC, Fauroux B; French Pediatricians' Group of Synagis Patients' Name-Based Programs. (2002) Incidence of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in high-risk children: follow-up of a national cohort of infants treated with Palivizumab as RSV prophylaxis. *Pediatr Pulmonol.* 34:181-8
39. Grimaldi, M Gouyon, B. Sagot, P. Quantin, C. Huet, F. and Bernard Gouyon, J. (2007) Eficacia de Palivizumab en prematuros con edad gestacional \leq 30 semanas sin displasia broncopulmonar . *Pediatric Pulmonology* 42:189–192
40. Pinquier D, Gouyon JB, Fauroux B, Mons F, Vicaut E, Bendjenana H, Rouffiac E, Marret S, Aujard Y.(2009) Palivizumab immunoprophylaxis: use in clinical practice, safety and beneficial effects in France.*Arch Pediatr.* 2009 Nov;16(11):1443-52. Sep 19. PMID: 19767182 [PubMed - in process]
41. Clark SJ, Beresford MW, Subhedar NV, Shaw NJ. (2000) Respiratory syncytial virus infection in high risk infants and the potential impact of prophylaxis in a United Kingdom cohort. *Arch Dis Child.* 83: 313-6.
42. Oh PI, Lanctjt KL, Yoon A, Lee DS, Paes BA, Simmons BS, Parison D, Manzi P; (2002) The Composs Investigators. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: utilization and outcomes. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21:512-8.
43. Bonillo Perales A, Díez-Delgado Rubio J, Ortega Montes A, Infante Márquez P, Jiménez Liria MR, Batllés Garrido J, et al. Antecedentes perinatales y hospitalización por bronquiolitis. Comparación con el Impact-RSV Study Group. *An Esp Pediatr.* 2000; 53: 527-32.
44. Henckel E, Luthander J, Berggren E, Kapadia H, Naver L, Norman M, et al.(2002-2004) Palivizumab prophylaxis and hospitalization for respiratory syncytial virus disease in the Stockolm infant population, 1999 through 2002. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23: 27-31.
45. Martínez J.L. (2002) Palivizumab en la prevención de infección por virus respiratorio sincicial. *Revista chilena de pediatría* v.73 n.1 Santiago ene. 2002 ISSN 0370-4106

46. Castro, M, Roquer P, Diaz I, Jerez M, Fernandez S. (2007) Prevención de las Infecciones Respiratorias Bajas por Virus Respiratorio Sincicial en Prematuros, Provincia de La Pampa. Jornadas de Investigación del Equipo de salud. LI Jornadas de Extensión Universitarias.
47. Bauer G, Bossi L, Santoalla M, Rodríguez S, Fariña D, Speranza AM. (2009) Impact of a respiratory disease prevention program in high-risk preterm infants: a prospective, multicentric study] Arch Argent Pediatr. Apr;107(2):111-8. Buenos Aires.
48. Fitzgerald DA. (2009) Preventing RSV bronchiolitis in vulnerable infants: the role of palivizumab. Paediatr Respir Rev. 2009 Sep;10(3):143-7. Epub. Jul 15. PMID: 19651385 [PubMed - indexed for MEDLINE]
49. Klimek M, Kwinta P, Kruczek P, Pietrzyk JJ. (2009) [Respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants--four seasons' experience] Przegl Lek. 2009;66(1-2):34-8. PMID: 19485253 [PubMed - indexed for MEDLINE]
50. Fanos V, Scarcella A, Puddu M, Gallini F, Tuminelli F, Bragetti P, Gallina MR, Quartulli L, Benincori N, Citro G, Via LD, Barera G, DI Luzio Paparatti U, Merolla R, Romano GV, Guida G, Silvestri M, Rossi GA. (2009) Respiratory disorders and hospitalization rates during the second RSV season in preterm infants who received palivizumab prophylaxis during their first RSV season. J Chemother. Jun;21(3):302-10. PMID: 19567351 [PubMed - indexed for MEDLINE]
51. Shou-Yien Wu. MD, Joel Bonaparte, MD and Suma Pyati, MD. Division of Neonatology, Department of Pediatrics, John H. Stroger, Jr. Hospital of Cook County, Chicago, Illinois, and Rosalind Franklin. "Palivizumab Use in Very Premature Infants in the Neonatal Intensive Care Unit". Pediatrics Vol 114 N° 5 Noviembre 2004. 4120017

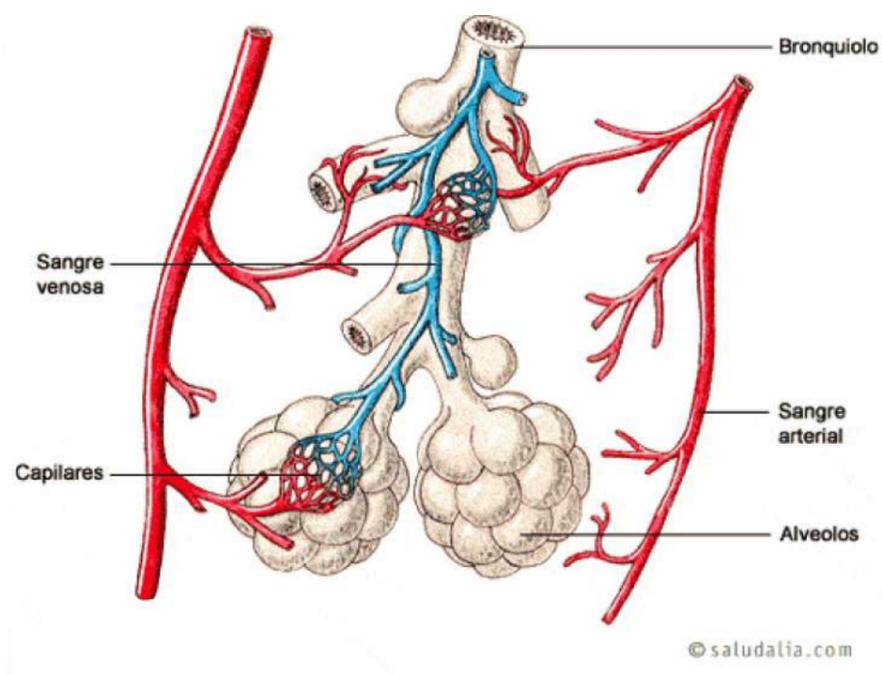
52. José Figueras-Aloy, MD, PhD,* Xavier Carbonell-Estrany, MD, PhD,* y José Quero, MD (2004) "Case-Control Study of the Risk Factors Linked to Respiratory Syncytial Virus Infection Requiring Hospitalization in Premature Infants Born at a Gestational Age of 33-35 Weeks in Spain." "The Pediatric Infectious Diseases Journal, volumen 23, número 9, septiembre.
53. Coffman S.(2009) Late preterm infants and risk for RSV. *MCN Am J Matern Child Nurs.* Nov-Dec;34(6):378-84; quiz 385-6. PMID: 19901700 [PubMed - in process] [PubMed - indexed for MEDLINE]
54. Carbonell-Estrany X, Bont L, Doering G, Gouyon JB, Lanari M. (2008) Clinical relevance of prevention of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in preterm infants born between 33 and 35 weeks gestational age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008 Oct;27(10):891-9. Epub 2008 Jul 16. PMID: 18629558 [PubMed - indexed for MEDLINE]
55. Kurz H, Herbich K, Janata O, Sterniste W, Bauer K. Experience with the use of palivizumab together with infection control measures to prevent respiratory syncytial virus outbreaks in neonatal intensive care units. *J Hosp Infect.* 2008 Nov;70(3):246-PMID: 18799241 [PubMed - indexed for MEDLINE]
56. Eicherwald EC, Stark AR. (2008) Management and outcomes of very low birth weight. *N. England J. Med.* 358:1770-1711
57. Unidad Coordinadora Ejecutora de Programas Materno Infantiles y Nutricionales del Ministerio de Salud de la Nación. (2001) Guía para el seguimiento de Recién nacidos de Riesgo.
58. Nachman SA, Navaie-Waliser M, Qureshi MZ. Rehospitalization with respiratory syneytial virus after neonatal intensive care unit discharge: A 3- year follow-up. *Pediatrics* 1997; 100(6): E8.
59. Chirico G, Ravasio R, Sbarigia U.(2009) Cost-utility analysis of palivizumab in Italy: results from a simulation model in the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection (RSV) among high-risk preterm infants. *Riv Ital Pediatr.* Feb 25;35(1):4. PMID: 19490659 [PubMed - in process]

ANEXOS. I. IMAGENES



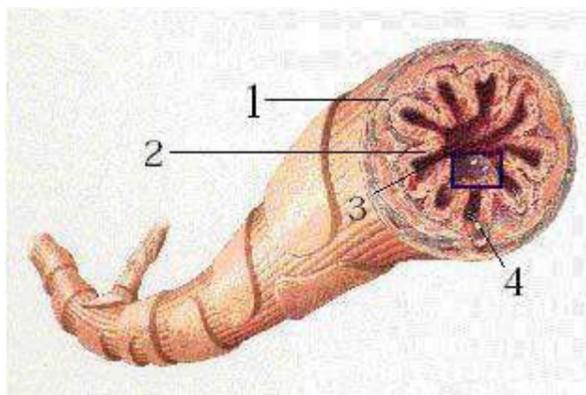
Fotografía 1

La infección respiratoria baja es causa frecuente de internación en lactantes menores de 3 meses.



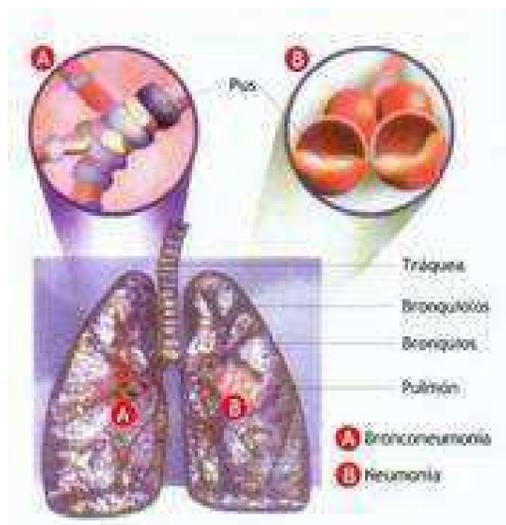
Fotografía N° 2:

El virus sincicial respiratorio es causa frecuente de infección de las vías respiratorias bajas en lactantes, con obstrucción bronquial y neumonitis.



Fotografía N° 3

Imagen de pequeña vía aérea, afectada en la bronquiolitis por virus sincicial respiratorio.



Fotografía N° 4

Imágen de Bronconeumonía y neumonía como forma de presentación de infección respiratoria baja por virus sincicial respiratorio.



Fotografía N° 5 Imágen del Virus sincicial respiratorio.

ANEXO.II.Tabla N° 1: Recomendaciones Comité estándares de la SEN (Sociedad Española de Neonatología). Marzo 2000, confirmadas abril 2002 (Carbonell-Estrany 2002)

Muy recomendable

-niños prematuros de ≤ 28 semanas de gestación, sin enfermedad pulmonar crónica, que tengan ≤ 12 de edad al inicio de la estación del VRS.

-niños menores de 2 años afectos de Enfermedad Pulmonar Crónica (necesidad de oxigenoterapia a las 36 semanas de edad postmenstrual) que han requerido tratamiento en los 6 meses anteriores al inicio de la estación del VRS

Recomendable-

-niños prematuros nacidos entre las 29 y 32 semanas de gestación, sin enfermedad pulmonar crónica, que tengan 6 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS.

Valorable individualmente según los factores de riesgo en los prematuros nacidos entre 32 y 35 semanas de gestación y que tengan 6 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS. A pesar de la evidencia de su efectividad en este grupo de prematuros, el gran tamaño de esta población y el coste del fármaco justifican que de momento no se considere su recomendación rutinaria. La decisión sobre el uso de Palivizumab en estos niños será individualizada, teniendo en cuenta los factores de riesgo adicionales: hermanos pequeños en edad escolar, ventilación asistida en el periodo neonatal, antecedentes importantes de alergia familiar y tabaquismo pasivo intenso.

ANEXO .II.Tabla N°2: Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría a través del Comité de Estudios Fetoneonatales¹⁸

Prematuros extremos (peso al nacer menor a 1.000 g y EG menor o igual a 28 semanas) con o sin D.B.P., durante su primera estación invernal en el hogar.

Pacientes con D.B.P. de 2 años de edad o menores al comienzo de la estación de V.S.R. si han requerido oxígeno u otro tratamiento médico para control de su enfermedad dentro de los 6 meses previos.

Prematuros de muy bajo peso al nacer (menor de 1.500 g) y EG menor de 32 semanas que hayan padecido patología neonatal grave, especialmente respiratoria, en quienes pueda presumirse una evolución tórpida, considerando cada caso en particular.

No se recomienda el uso en caso de infección por V.S.R. establecida ni en la prevención de diseminación en las unidades de cuidados intensivos neonatales. En estos casos deben priorizarse las medidas generales de control de infecciones respiratorias.

ANEXOS.III. GRAFICOS.

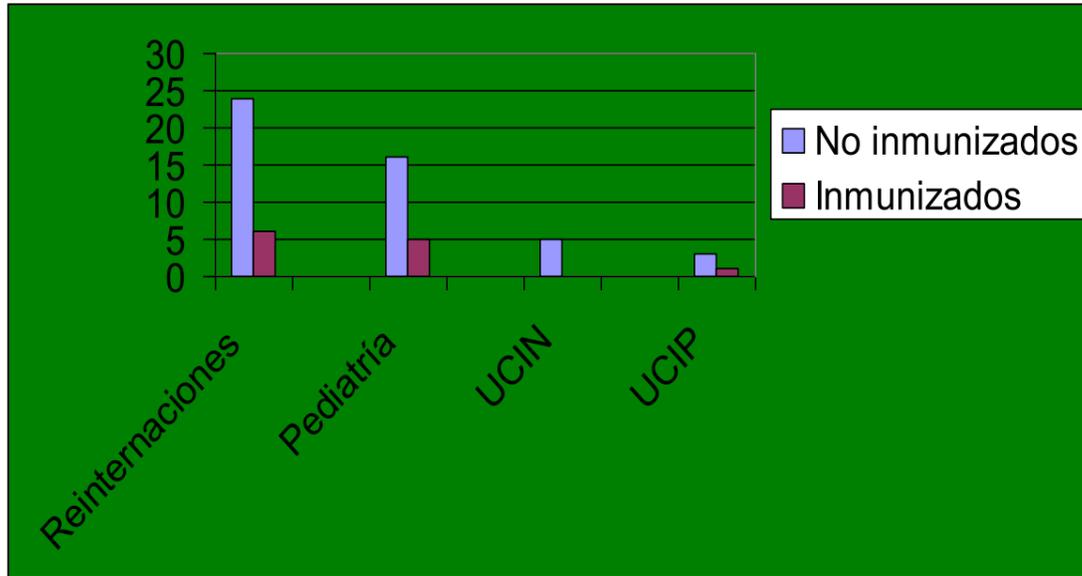


Gráfico N° 1 Comparación de niños no inmunizados (año 2003) con niños inmunizados (año 2005)

ANEXO.III

Tabla y Gráfico N° 2: Distribución del Peso en prematuros egresados de terapia neonatal HLM, año 2002 (N=17)

N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvío
17	1614,70	1800,00	850,00	2000,0	375,68

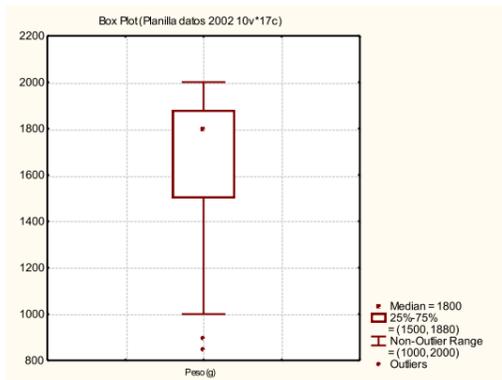


Tabla y Gráfico N° 3: Distribución de Edad gestacional en semanas, en prematuros egresados de terapia neonatal HLM, año 2002 (N=17)

N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvío.
17	30,76	31,00	27,000	32,00	1,60

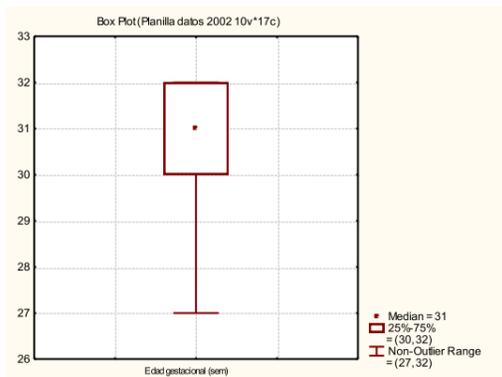
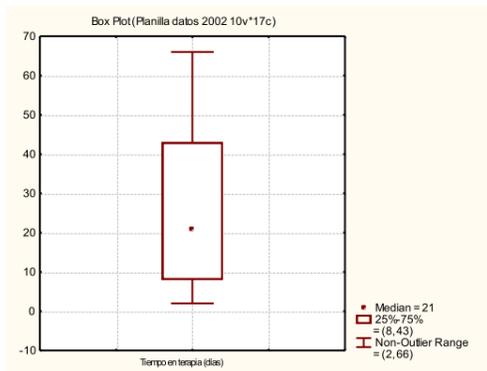
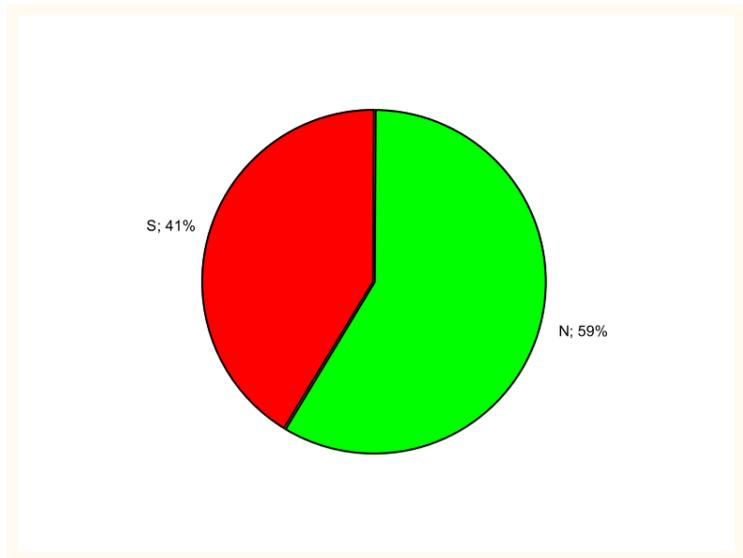


Tabla y Gráfico N° 4: Distribución de tiempo de internación en días, en prematuros egresados de terapia neonatal HLM, año 2002 (N=17)

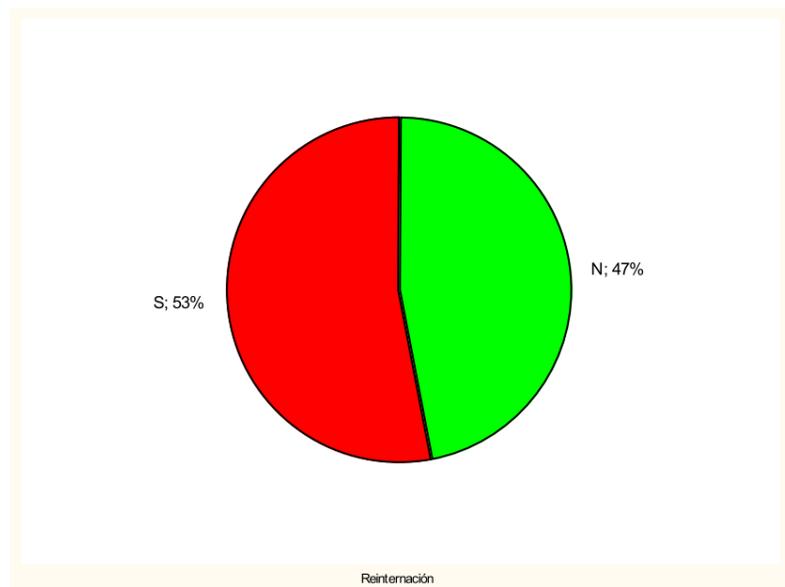
N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvío
17	28,35	21,00	2,00	66,00	21,15



ANEXO.III.Gráfico N° 5: proporción de pacientes con ventilación asistida 0,41 (N=17)



ANEXO.III.5Gráfico N°6: Proporción de Reinternaciones por bronquiolitis en prematuros egresados de la terapia neonatal del Hospital Dr. Lucio Molas año 2002: 0,53 (N=17



ANEXOIII

Tabla y Gráfico N° 7 : Distribución de Peso de Nacimiento de neonatos prematuros egresados de terapia neonatal Hospital Gob. Centeno y Lucio Molas, año 2007-2008. (N=41)

N	Media	Mediana	Mín.	Máx.	Desvío Estándar
41	1517,14	1490,0	880,0	3180,0	394,45

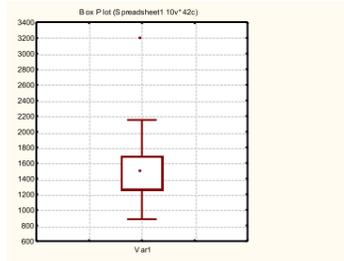


Gráfico N° 8: Distribución de Edad Gestacional al nacer en semanas, en neonatos prematuros egresados de terapia neonatal Hospital Gob. Centeno y Lucio Molas, año 2007-2008. (N=41)

N	Media	Mediana	Mín.	Máx.	Desvío Estándar.
41	30,59	31,0	25,0	35,0	2,096

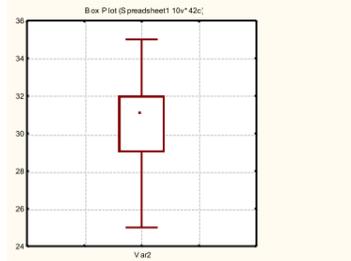
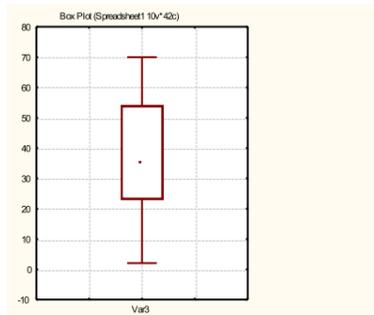
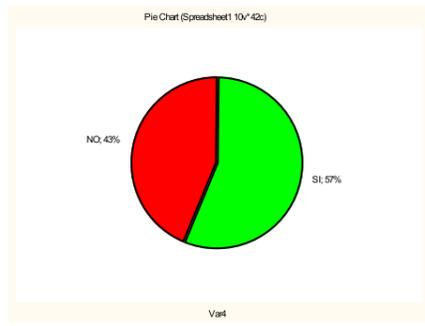


Gráfico N° 9: Distribución de Tiempo de internación en días, de neonatos prematuros egresados de terapia neonatal Hospital Gob. Centeno y Lucio Molas, año 2007-2008. (N=37)

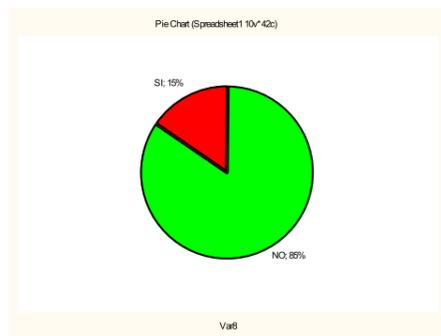
N	Media	Mediana	Mín.	Máx.	Desvío Estándar
37	37,38	35,0	2,0	70,0	18,55



ANEXO.III.Gráfico N° 10: Proporción de Neonatos egresados de la terapia Neonatal del hospital Gobernador centeno y Lucio Molas que requirieron ventilación asistida, 0,57N=24



ANEXO.III. Gráfico N° 11: Proporción de pacientes egresados de terapia neonatal del Hospital Dr. Lucio molas y Gobernador Centeno que tuvieron reinternaciones por infección respiratoria aguda baja,0,18N=16



ANEXOIII

Tabla y Gráfico N° 12: Espacio entre dosis de palivizumab de pacientes prematuros inmunizados en año 2007. (N=17)

N	Media	Mediana	Mín.	Máx.	Desvío Estándar
17	4,50	4,50	3,0	6,0	0,76

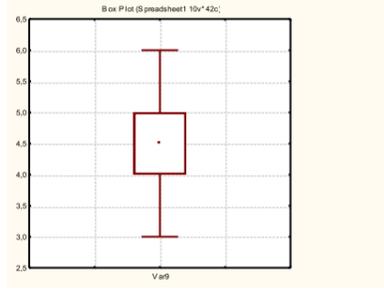


Tabla y Gráfico N° 13: Total de ampollas de palivizumab por paciente en prematuros inmunizados en año 2007. (N=17)

N	Media	Mediana	Mín.	Máx.	Desvío Estándar
17	3,12	3,0	1,0	6,0	1,73

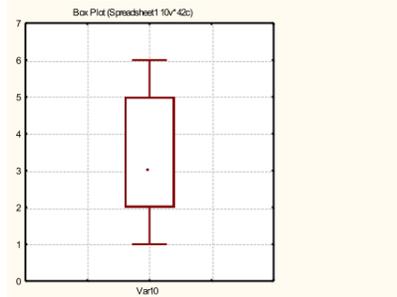
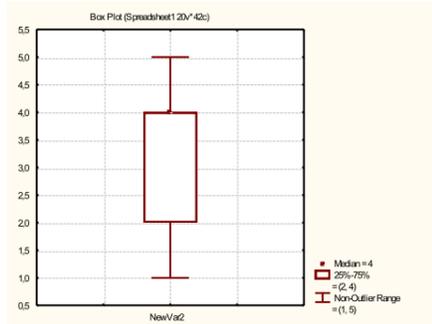


Tabla y Gráfico N°14: Número de dosis por paciente en prematuros inmunizados en año 2007 (N=17)

N	Media	Mediana	Mín.	Máx.	Desvío Estándar
17	3,23	4,0	1,0	5,0	1,48



ANEXOIII

GRAFICO N° 15:

Proporcion de pacientes que han completado su esquema de vacunacion durante el periodo que comprende desde abril a septiembre del año 2007: (N 17) 0,41

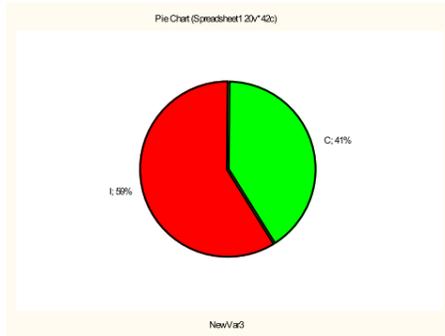


Tabla N° 16 : Espacio entre las dosis de palivizumab en pacientes prematuros inmunizados en año 2008. (N=24)

Todos los casos registrados, mantuvieron una regularidad en el espacio entre dosis igual a **4 semanas**

Tabla N° 17: Total de ampollas por pacientes en pacientes prematuros inmunizados en año 2008. (N=24)

N	Media	Mediana	Mín.	Máx.	Desvío Estándar
24	2,48	2,0	1,0	5,0	1,47

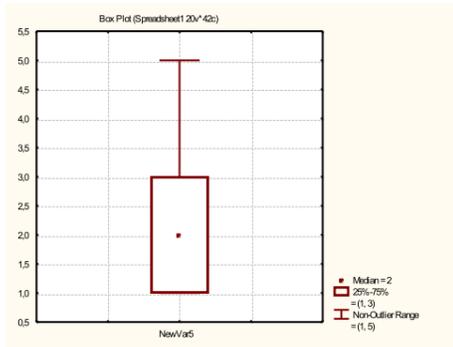
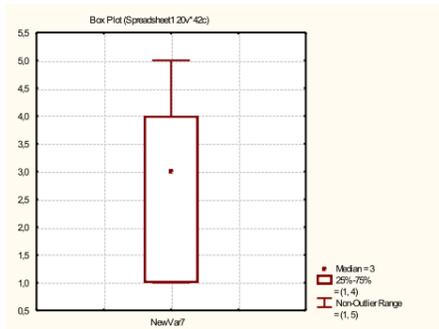


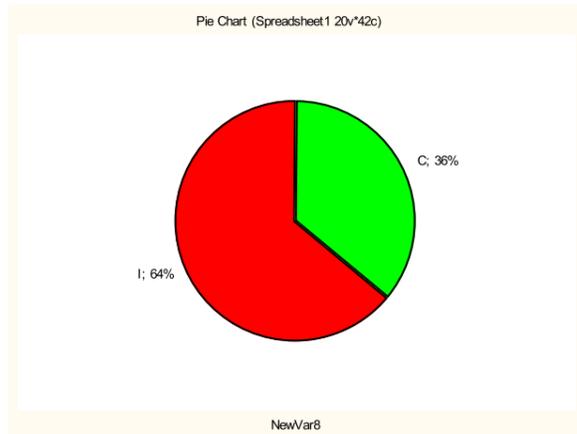
Tabla y gráfico N° 18: Número de dosis de palivizumab por pacientes en prematuros inmunizados en año 2008. (N=24)

N	Media	Mediana	Mín.	Máx.	Desvío Estándar
24	2,80	3,0	1,0	5,0	1,63



ANEXO.III.GRAFICO N° 19: esquema completo/incompleto en pacientes prematuros inmunizados en el año 2008 .n: 24

Proporción de pacientes que han completado el esquema de vacunación durante el periodo que comprende desde abril hasta septiembre: 0,36



ANEXO IV: Datos de paciente del año 2002 sin profilaxis con palivizumab

H/C	F DE NAC	A.R.M	I EN UCIN	PESO/Kg.	EDAD GEST	SEXO	REINT -02		REINT-03	REINT-
217511	25/05/2002	NO	30	1850	31	M				NO
217860	03/06/2002	NO	5	1800	32	F	19/07/2002	N BRONQ	17/05/2003	PED.BRONQ SI
218079	09/06/2002	SI	43	1340	29	F	18/08/2002 21/09/2002	N.BRONQ. P.BRONQ.	06/06/2003	PED.BRONQ SI
218342	18/06/2002	NO	20	1600	30	M				NO
219723	19/07/2002	SI	60	850	28	M	25/09/2002	UCIN BRONQ	29/06/2003	PED.BRONQ SI
220006	25/07/2002	NO	8	1900	32	M				NO
222018	14/09/2002	SI	62	900	29	F			14/03/2003	PED .NEU SI
222344	23/09/2002	NO	2	1800	32	M			26/05/2003	PED. NEUM
225975	23/12/2002	NO	5	2000	32					NO
215078	31/03/2002	NO	21	1900	32	M	24/06/2002 10/08/2002	PED,BRONQ PED,BRONQ		NO
214243	12/03/2002	NO	6	1700	31	F				NO
215615	13/04/2002	SI	45	1500	32	F	18/06/2002 03/07/2002	UCIP.NEU PED.NEU		SI
216039	28/02/2002	SI	66	1000	27	F	21/05/2002 14/06/2002 01/08/2002 23/08/2009	N.BRONQ. N.BRONQ. UCIP.NEU PED.BRONQ		SI
221115	28/08/2002	SI	40	1800	31	M	19/09/2002	UCIP.BRONQ 24-03-03	15/05/2003	PED NEU SI PED. NEUM
210892	19/12/2002	NO	19	1630	31	M				NO
210976	21/12/2002	SI	30	1880	32	M	02/04/2002 30/05/2002	PED BRONQ PED BRONQ		SI
211770	10/01/2002	NO	20	2000	32	M				NO

ANEXO IV Planilla 2 con datos de paciente del año 2007 con profilaxis con palivizumab

HISTORIA /C	FECHA /NAC	PROCEDENCIA	SEXO	EG/SEM	PESO/K G	ARM	D//UC IN	REINT	NAC/ MULT
271421	17-07-06	VICTORICA	F	29/S	1.300	SI	49	SI(paladar h)	
278825	25-02-07	STA/ROSA	F	27/S	1.300	SI	64	SI(2/7/07y6/11/08 (neu)ped	P
274924	31-10-06	STA/ROSA	M	32/S	1.450	SI	60	SI ped	
281360	08-03-07	GRAL/PICO	F	29/S	1.300	SI	60	No	
276880	28-12-06	STA/SABEL	F	32/S	1.550	NO	41	No	
275005	01-11-06	STA/ROSA	F	31/S	1.650	SI	27	NO	SI
276035	03-12-06	PUELCHES	M	32/S	1.600	SI	21	NO	
275004	01-11-06	STA/ROSA	M	31/S	1.690	SI	30	NO	SI
275312	12-11-06	STA/ROSA	F	25/S	880	SI	70	SI PED NEU	
278404	11-02-07	STA/ROSA	M	29/S	1.300	SI	38	NO	
280124	02-04-07	GRAL/ACHA	F	31/S	2.000	NO	17	NO	
279002	01-03-07	GRAL/ACHA	F	31/S	1.900	NO	23	SI ABD AGU	SI
279003	01-03-07	GRAL/ACHA	F	31/S	2.150	NO	23	NO	SI
270938	03-07-06	LIMAY/MAH	F	29/S	1.600	NO	32	NO	
283188	29-06-07	STA/ROSA	F	27/S	1.130	SI	68	NO	
281360	08-03-07	GRAL/PICO	F	29/S	1.300	SI	60	NO	
285186	25-08-07	GRAL/ACHA	M	30/S	1.600	NO	30	NO	

ANEXO IV: pacientes del año 2007 con vacunación completa e/incompleta con palivizumab

HISTORIA /C	Reacciones Adversas	Nº DE DOSIS P/PCTES	ESPACIO DE DOSIS EN SEM	TOTAL AMP POR PCTES	VACUNACION COMPLETA E INCOMPLETA
271421	No	5.(IV 11/5)	4	6	C
278825	No	4.(IV 11/5)	5	2	I
274924 DBP	No	5.(IV 11/5)	4	5	C
281360	no	1.(IV 11/5)		1	I
276880	no	1.(IV 11/5)		1	I
275005	No	5.(IV 11/5)	4	5	C
276035	No	4.(IV 11/5)	4	5	I
275004	No	5.(IV 21/5)	2 Y 4	5	C
275312	No	2.(IV 8/6)	5	2	I
278404	No	3.(IV 8/6)	6	3	I
280124	No	2.(IV 8/6)	5	2	I
279002	No	4.(IV 8/6)	5	4	C
279003	No	4.(IV 8/6)	5	4	C
270938	No	3.(IV 15/6)	4	4	I
283168	No	4.(IV 26/7)	4	2	C
281360	No	2.(IV 11/5)	5	1	I
285186	no	1.(IV 14/9)		1	I

ANEXO IV: Datos de pacientes del año 2007 con profilaxis con palivizumab detalle de cantidad de dosis ,MG/KG..

HISTORIA /C	FECHA VAC. MG/KG.(1 DOSIS)	FECHA VAC. MG/KG (2 DOSIS)	FECHA VAC. MG/KG. (3 DOSIS)	FECHA VAC. MG/KG. (4 DOSIS)	FECHA VAC. MG/KG. (5 DOSIS)
271421	11-05. (0,90 / 7)	15-06. (1 / 7,250)	13-07. (1,13 / 7,600)	10-08. (1,20 / 8,500)	07-09. (1,30 / 8,900)
278825	11-05. (0,30 / 2,130)	20-07. (0,40 / 2,700)	10-08. (0,60 / 4)	21-09. (0,83 / 5,700)	-----
274924 DBP	11-05. (0,90 / 6)	15-06. (0,98 / 6,400)	13-07. (1 / 6,880)	10-08. (1,05 / 7,000)	14-09. (1,10 / 7,150)
281360	11-05. (0,30 / 2)	-----	-----	-----	9
276880	11-05. (0,75 / 5)	-----	-----	-----	-----
275005	11-05. (0,86 / 5,900)	08-06. (0,98 / 6,450)	13-07. (1,00 / 6,750)	10-08. (1,10 / 7,650)	07-09. (1,20 / 8)
276035	11-05 (0,94 / 6,270)	08-06 (0,98 / 6,550)	13-07 (1,09 / 7,350)	10-08 (1,15 / 8)	-----
275004	21-05 (1 / 6,900)	08-06 (1,13 / 7,750)	13-07 (1,16 / 7,790)	10-08 (1,28 / 8,550)	07-09 (1,30 / 8,750)
275312	08-06 (0,86 / 5,600)	13-07 (0,90 / 6,400)	-----	-----	-----
278404	08-06 (0,75 / 5)	20-07 (0,82 / 5,500)	14-09 (1 / 6,800)	-----	-----
280124	08-06 (0,53 / 3,600)	13-07 (0,64 / 4,220)	-----	-----	-----
279002	08-06 (0,68 / 4,700)	13-07 (0,85 / 5,880)	15-08 (0,98 / 6,550)	14-09 (1,05 / 7)	-----
279003	08-06 (0,75 / 5)	15-07 (0,85 / 5,760)	15-08 (0,98 / 6,550)	14-09 (1,09 / 7,200)	-----
270938	15-06 (1,05 / 7)	13-07 (1,31 / 8,750)	14-09 (1,39 / 9,250)	-----	-----
283168	26-07 (0,20 / 1,350)	15-08 (0,26 / 1,750)	14-09 (0,38 / 2,520)	-----	-----
281360	11-05 (0,34 / 2,060)	15-08 (0,56 / 3,700)	-----	-----	-----
285186	14-09 (0,25 / 1,700)	Continua su vac. 2008 abril	-----	-----	-----

ANEXO IV :Datos de los pacientes del año 2008 con profilaxis con palivizumab.

Historia/ C	FECHA/ NAC	PROCEDENCIA	SEXO	EG/S EM	PESO/KG	ARM	D/I/ UCIN	REIN TER	NAC /MULT
293573	08-12-07	GRAL PICO	F	32	1.040	SI	60	NO	
287424	12-11-07	VICTORICA	M	32	1.320	NO	12	NO	
281224	07-05-07	MACACHIN	F	34	1.530	NO	28	NO	
289956GEM	13-01-08	GRAL ACHA	F	31	1.600	SI	23	NO	SI
289957GEM	13-01-08	GRAL ACHA	F	31	1.650	SI	23	NO	SI
291463	25-02-08	URIBURU	F	30	1.170	SI	53	NO	
292926GEM	08-04-08	S MARTIN	F	31	1.700	SI	02	NO	SI
292925GEM	08-04-08	S MARTIN	F	31	1.800			NO	SI
274924DBP	31-10-06	STA ROSA	M	32	1.450	SI	61	SI	
293556	26-12-07	25 MAYO	M	30	1.250	SI	40	NO	
288675	04-12-07	STA ROSA	F	31	1.400	NO	41	NO	
290984	10-02-08	CHACHARRAM	M	34	1.800	NO	16	SI	
293211	25-02-08	25 MAYO	F	28	1.250	SI	14	NO	
292623	29-03-08	STA ROSA	M	31	1.550	NO			
292802	05-04-08	STA ROSA	F	32	1.400	SI	35	NO	
293577	20-01-08	GRAL PICO	F	29	1.100	SI	60	NO	
283168	29-06-07	STA ROSA	F	27	1.130	SI	54	NO	
287191	23-10-07	TOAY	M	34	1.240	NO	27	NO	
285186	25-08-07	GRAL ACHA	M	30	1.600	NO	32	NO	
290284	04-01-08	STA ROSA	M	32	1.990	NO	07	NO	
293941	08-04-08	25 MAYO	M	30	1.220	SI	37	NO	
294193	17-05-08	LA ADELA	M	33	1.900	NO	NO	NO	
292766DBP	02-04-08	STA ROSA	F	28	1.000	SI	NO	NO	
295401CAR	09-12-07	CALEFU	F	35	3.180	NO		NO	
297174	19-07-08	VICTORICA	M	32	1.750	SI	45	Si vir-	

ANEXO IV : Datos de pacientes del año 2008 con vacunación completa e/incompleta con palivizumab.

HISTORIA CLINICA	RECCIONES ADVERSAS	Nº DE DOSIS	ESPACIO DE DOSIS/SEM.	TOTAL /AMPOLLAS POR PCTES.	VACU compl. E incompl
293573	NO	5. (1 V 29.4)	4	5	C
287424	NO	4. (1 V 29.4)	4	4	I
281224	NO	1. (1 V 29.4)		1	I
289956	NO	1. (1 V 29.4)		1	I
289957	NO	1. (1 V 29.4)		1	I
291463	NO	5. (1 V 29.4)	4	3	C
292926	NO	4. (1 V 30.4)	4	3	I
292925	NO	3. (1 V 27.5)	4	2	I
274924 DBP	NO	2. (1 V 29.4)	4	3	C
293556	NO	1. (1 V 29.4)		1	I
288675	NO	1. (1 V 29.4)		1	I
290984	NO	5. (1 V 29.4)	4	5	C
293211	NO	1. (1 V 29.4)		1	I
292623	NO	1. (1 V 30.4)		1	I
292802	NO	3. (1 V 30.4)	4	2	I
293577	NO	5. (1 V 29.4)	4	4	C
283168	NO	1. (1 V 29.4)		1	I
287591	NO	5. (1 V 29.4)	4	5	C
285186	NO	5. (1 V 29.4)	4	5	C
290284	NO	2. (1 V 27.5)	4	2	I
293941	NO	4. (1 V 27.5)	4	3	C
294193	NO	3. (1 V 28.5)	4	2	I
292766 DBP	NO	3. (1 V 28.5)	4	2	I
295401 CARD	NO	3. (1 V 24.6)	4	3	I
297174	NO	1. (1 V 29.9)		1	C

ANEXO IV: Datos de pacientes del año 2008 con profilaxis con palivizumab detalle de cantidad de dosis, MG/KG.

HISTORIA CLINICA	FECHA VAC. 15MG/KG (1 DOSIS)	FECHA VAC. 15MG/KG (2 DOSIS)	FECHA VAC. 15MG/KG (3 DOSIS)	FECHA VAC. 15MG/KG (4 DOSIS)	FECHA VAC. 15MG/KG (5 DOSIS)
293573	29-04 (0.71 / 5)	27-05 (0.79 / 5.250)	24-06 (0.90 / 6.100)	29-07 (1.13 / 7.600)	26-08 (1.20 / 8.100)
287424	29-04 (0.94 / 6.300)	27-05 (1 / 7)	24-06 (1.17 / 100)	29-07 (1.13 / 7.600)	26-08 (1.05 / 7.450)
281224	29-04 (1.24 / 8.100)				
289956	29-04 (0.66 / 4.400)	GEMELAR	GEMELAR	GEMELAR	GEMELAR
288957	29-04 (0.60 / 4)	GEMELAR	GEMELAR	GEMELAR	GEMELAR
291463	29-04 (0.30 / 2)	27-05 (0.38 / 2.610)	24-06 (0.56 / 3.700)	29-07 (0.64 / 4.400)	02-09 (0.83 / 5.500)
292926	30-04 (0.26 / 1.900)	27-05 (0.38 / 2.580)	24-06 (0.60 / 4.080)	29-07 (0.70 / 4.800)	GEMELAR
292925	27-05 (0.38 / 2.560)	24-06 (0.69 / 4.100)	29-07 (0.70 / 4.720)	GEMELAR	GEMELAR
274924 DBP	29-04 (1.31 / 8.900)	27-05 (1.38 / 9.100)			
293556	29-04 (0.71 / 4.750)				
288675	29-04 (0.86 / 5.600)				
290984	29-04 (0.60 / 4)	27-05 (0.75 / 5)	24-06 (0.90 / 6)	06-08 (1 / 7.800)	26-08 (1.08 / 8.600)
293211	29-04 (0.30 / 2)	27-05 (0.41 / 2.820)	24-06 (0.52 / 3.400)		
292623	30-04 (0.26 / 1.650)				
292802	30-04 (0.26 / 1.700)	27-05 (0.30 / 2)	24-06 (0.45 / 3.150)		
293577	29-04 (0.45 / 3.100)	27-05 (0.56 / 3.750)	24-06 (0.70 / 4.550)	29-07 (0.83 / 5.600)	02-09 (1 / 6.450)
283168	29-04 (1.20 / 8.100)				
287591	29-04 (0.90 / 6)	27-05 (1 / 6.700)	24-06 (1 / 7.250)	29-07 (1 / 7.200)	02-09 (1.20 / 7.900)
285186	29-04 (0.94 / 6.300)	27-05 (0.98 / 6.530)	24-06 (1 / 6.700)	29-07 (1 / 6.800)	02-09 (1 / 6.800)
290284	27-05 (1 / 7)	24-06 (1.09 / 7.250)			
293941	27-05 (0.38 / 2.480)	24-06 (0.60 / 3.850)	29-07 (0.75 / 7.200)	26-08 (0.90 / 6.200)	
294193	28-05 (0.30 / 2)	24-06 (0.38 / 2.400)	02-09 (0.90 / 6.050)		
292766 DBP	28-05 (0.30 / 2)	24-06 (0.40 / 2.600)	29-07 (0.60 / 4.200)		
295401	24-06 (1 / 6.800)	29-07 (1.05 / 7.100)	26-08 (1.10 / 7.300)		
CARD					
297174	02-09 (0.50 / 3.600)				