



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

PPEM

Programa de Posgrado en
Especialidades Médicas

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**“PREVALENCIA DE SIBILANCIAS EN LACTANTES PREMATUROS CON FACTORES DE RIESGO QUE
RECIBIERON INMUNOPROFILAXIS CON PALIVIZUMAB EN EL HNN EN LOS AÑOS 2018 Y 2019”**

Trabajo final de investigación aplicada sometido a la consideración de la Comisión del Programa de
Estudios de Posgrado en Pediatría para optar al grado y título de Especialidad en Pediatría.

Dra. Daniela Sheffield Salazar

Tutor:

Dr. Arturo Solís Moya

Cuidad Universitaria Rodrigo Facio

2023


AGRADECIMIENTOS

A mis amigos y compañeros por estar presentes en todo momento.

DEDICATORIA

A mi familia y a Dios.

"Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en **Pediatría** de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado **Pediatría**"




Médico Especialista en Neumología Pediátrica, Doctor Arturo Solís Moya

Tutor



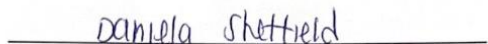
Médico Especialista en Endocrinología Pediátrica, Doctor Roberto José Bogarín Solano

Lector 1



Doctor Roberto José Bogarín Solano

Director Coordinador Programa de Posgrado en la Especialidad en Pediatría



Daniela Sheffield Salazar

Sustentante

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	II
DEDICATORIA.....	II
ÍNDICE.....	IV
RESUMEN.....	V
ÍNDICE DE TABLAS	VIII
LISTA DE ABREVIATURAS	IX
INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS	3
MÉTODOS	4
RESULTADOS.....	6
DISCUSIÓN	12
CONCLUSIONES	15
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16

RESUMEN

TÍTULO: "Prevalencia de sibilancias en lactantes prematuros con factores de riesgo que recibieron inmunoprofilaxis con palivizumab en el HNN en los años 2018 y 2019"

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El uso profiláctico del palivizumab tiene un impacto sobre el desarrollo ulterior de sibilancias en aquellos lactantes con factores de riesgo que recibieron el medicamento en sus primeros meses de vida, por lo que se realizó este estudio en el cual se pretende comparar la evolución clínica entre los pacientes que recibieron 3 dosis o menos, o 3 dosis o más de palivizumab; se cuantificó el número de cuadros respiratorios, el número de hospitalizaciones y de visitas al servicio de emergencias, así como determinar cuántos pacientes reciben actualmente tratamiento preventivo con corticoides inhalados.

MÉTODOS: Es un estudio retrospectivo observacional transversal, basándose en la revisión de expedientes, así como entrevistas de seguimiento, a niños que recibieron inmunoprofilaxis con palivizumab entre los años 2018 y 2019 en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

RESULTADOS: Se recolectó un total de 93 pacientes, de los cuales 50 (58.82%) consultaron alguna vez en la vida por síntomas respiratorios al servicio de emergencias en los primeros 3 años de vida con un promedio de 1.36 consultas por paciente, a los cuales se les documentó sibilancias a 21 (22.58%), tos a 38 (40.86%), dificultad respiratoria a 29 (31.18%), y 26 pacientes (27.96%) recibieron nebulizaciones en la visita al servicio de emergencias. Hubo un total de 28 pacientes (30.11%) que requirieron ser internados por causas respiratorias en los 3 primeros años de vida, con un promedio de días de internamiento 1.17 (SD 2.15). La mayoría de los pacientes que consultaron por cuadros respiratorios no ameritaron ningún tratamiento al egreso (65, 70%). A los que se le indicó tratamiento al egreso, la mayoría se les prescribió salbutamol 6 (6.45%), y únicamente 2 pacientes (2.15%) egresaron con tratamiento preventivo con esteroide inhalado. La mayoría de los niños (10, 25.64%) egresaron con diagnóstico de bronquiolitis. Con relación al seguimiento en los 3 años posteriores a la aplicación del palivizumab, se logró determinar que 27 (29.03%) de estos pacientes son asmáticos actualmente y 26 pacientes (27.95%) reciben tratamiento preventivo para el asma, con esteroide inhalado 11 (11.83%), esteroides inhalado más LABA 12 (12.90%) y Montelukast 8 (8.60%).

CONCLUSIONES: No hubo diferencia significativa en cuanto a la gravedad, el número de hospitalizaciones, el número de visitas al departamento de emergencias por síntomas respiratorios o el número de episodios de bronquiolitis en pacientes que recibieron tres o menos dosis de palivizumab en comparación con aquellos que recibieron más de tres dosis.

El estudio tiene limitaciones, como el tamaño de la muestra relativamente pequeña y la falta de un grupo de control. Se recomienda realizar más investigaciones para determinar la efectividad de la inmunopprofilaxis con palivizumab en la prevención de sibilancias en lactantes prematuros con factores de riesgo.

Todo esto demuestra la necesidad de realizar un estudio con estadísticas locales confiables con un grupo controlado, para determinar si en nuestro país, el uso de palivizumab pudiera afectar las tasas de hospitalización, la morbilidad hospitalaria y la prevalencia de sibilancias en los recién nacidos con factores de riesgo a los que se le aplican el anticuerpo monoclonal, lo cual hasta el momento no ha sido posible esclarecer, sin embargo, se considera que los resultados de este estudio son un aporte inicial importante para describir esta población pediátrica costarricense que recibe este medicamento.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The prophylactic use of palivizumab has an impact on the subsequent development of wheezing in those who received the drug in their first months of life, for which reason this study was carried out where, in addition to comparing the clinical evolution among those who received 3 doses or less or 3 or more doses, the number of respiratory symptoms, the number of hospitalizations and visits to the emergency service was quantified, as well as determining how many currently receive preventive treatment with inhaled corticosteroids.

METHODS: It is a retrospective, observational, cross-sectional study, based on file review, as well as follow-up interviews, of children who received immunoprophylaxis with palivizumab between 2018 and 2019 at the "Dr. Carlos Saenz Herrera.

RESULTS: A total of 93 patients were enrolled, where 50 (58.82%) consulted at some time in their life for respiratory symptoms at the emergency service in the first 3 years of life with an average of 1.36 consultations per patient, to which was documented in wheezing 21 (22.58%), cough in 38 (40.86%), respiratory distress in 29 (31.18%), and 26 patients (27.96%) received nebulizations during their visit to the emergency service. There was a total of 28 patients (30.11%) who required

hospitalization for respiratory causes in the first 3 years of life, with an average number of days of hospitalization 1.17 (SD 2.15). Most of the patients who consulted for respiratory symptoms did not require any treatment at discharge 65 (69.89%). For those who were prescribed treatment at discharge, the majority were prescribed salbutamol 6 (6.45%), and 2 (2.15%) were discharged with preventive treatment with inhaled steroids, where the majority 10 (25.64%) were given as discharge diagnosis BQL. Regarding the follow-up in the following 3 years of the application of palivizumab, it was possible to determine that 27 (29.03%) are currently asthmatic and 26 patients (27.95%) receive preventive treatment for asthma, with inhaled steroids, 11 (11.83%), steroids inhaled plus LABA 12 (12.90%) and Montelukast 8 (8.60%).

CONCLUSIONS: There were no significant differences in terms of severity, number of hospitalizations, number of emergency department visits for respiratory symptoms, or number of episodes of bronchiolitis in patients who received three or fewer doses of palivizumab compared with those who received more of three doses.

The study has limitations, such as the relatively small sample size and the lack of a control group. Further research is recommended to determine the effectiveness of palivizumab prophylaxis in preventing wheezing in preterm infants with risk factors.

All this demonstrates the need to carry out a study with reliable local statistics with a controlled group, to determine if in our country the use of palivizumab could affect hospitalization rates, hospital morbidity, and the prevalence of wheezing in newborns with risk factors to which the monoclonal antibody is applied, which until now has not been possible to clarify; however, it is considered that the results of this study are an important initial contribution to describe this Costa Rican pediatric population that receives this drug.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Dosis de palivizumab aplicadas.....	6
Tabla 2: Variables demográficas.....	6
Tabla 3. Presentación clínica al ingreso del servicio de emergencias.	8
Tabla 4: Morbilidad durante hospitalizaciones de los pacientes a los cuales se le aplicó Palivizumab 2018-2019 en el HNN.	8
Tabla 5: Comparación de la evolución clínica y morbilidad entre los pacientes que recibieron tres dosis o menos de palivizumab versus lo que recibieron más de 3 dosis. *test de Fisher.....	10
Tabla 6 6: Factores de riesgo para el desarrollo de sibilancias recurrentes	11

LISTA DE ABREVIATURAS

CAF: cánula de alto flujo.

CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social.

CPAP: presión positiva continua en la vía respiratoria.

EG: edad gestacional.

HNN: Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”.

NSC: nasocánula.

LABA: agonistas beta-2 adrenérgicos de acción prolongada.

PVZB: palivizumab.

SEM: servicio de Emergencias.

TET: tubo endotraqueal.

VMC: ventilación mecánica asistida.

VNI: ventilación no invasiva.

VRS: virus respiratorio sincicial.



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Daniela Sheffield Salazar, con cédula de identidad 402170152, en mi

condición de autor del TFG titulado
PREVALENCIA DE SIBILANCIAS EN LACTANTES PREMATUROS CON FACTORES DE RIESGO QUE RECIBIERON RECIBIERON

INMUNOPROFILAXIS CON PALIVIZUMAB EN EL HNN EN LOS AÑOS 2018 Y 2019.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kervá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

Daniela Sheffield
FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kervá.

INTRODUCCIÓN

El palivizumab (PVZB) es un anticuerpo monoclonal que actúa en contra de la glicoproteína F del Virus Respiratorio Sincicial (VRS); está patentado para el uso en la prevención de las infecciones graves causadas por el VRS en niños de alto riesgo.⁽¹⁾ Este anticuerpo monoclonal ha demostrado reducir en un 61% el número total de días de sibilancias en el primer año de vida. Estos hallazgos implican que la infección por VRS es un mecanismo sustancial de sibilancias recurrentes durante el primer año de vida en los niños prematuros.⁽²⁾

En 2005, se estimó que a nivel mundial, se produjeron alrededor de 33.8 millones de nuevos episodios asociados a infección del tracto respiratorio inferior a causa del VRS en niños menores de 5 años, donde 3.4 millones de estos episodios representan enfermedad severa que requirieron hospitalización⁽³⁾.

El VRS es el agente de infecciones respiratorias más importante durante la infancia temprana. Se conocen bien los efectos inmediatos de la enfermedad grave; también se sabe que la afectación del tracto respiratorio inferior en edades tempranas se asocia epidemiológicamente con sibilancias recurrentes y asma durante la niñez.⁽⁴⁾ En la mayoría de los países que llevan un registro detallado de los casos de infecciones respiratorias, el VRS muestra un patrón de incidencia estacional por lo que la aplicación del PVZB debe iniciarse unas 4 a 6 semanas previo al pico respiratorio, para completar un esquema de 5 dosis en total, durante el primer año de vida⁽⁵⁾. En la práctica clínica, la eficacia de la inmunoprofilaxis con PVZB se valora por la disminución de ingresos hospitalarios debidos a infección por VRS.⁽⁶⁾

Los niños con antecedente de prematuridad tienen una mayor incidencia de sibilancias en sus primeros años de vida por causas multifactoriales.⁽⁷⁾

La infección del tracto respiratorio inferior por el Virus Respiratorio Sincicial (VRS) es una causa primordial de sibilancias tanto en lactantes de término sanos como en aquellos con antecedentes de prematuridad y es, además, un factor de riesgo para el desarrollo de asma en la infancia.⁽⁸⁻⁹⁾

La inmunoprofilaxis con palivizumab (PVZB) está orientada a prevenir la infección del tracto respiratorio inferior por el VRS, en aquellos pacientes prematuros con factores de riesgo.^(10,12, 13)

En nuestro medio no existe un estudio que demuestre si los niños a los que se les aplicó PVZB tienen menos ingresos hospitalarios, menor morbilidad respiratoria o si se puede prevenir en ellos la incidencia de sibilancias en los primeros 3 años de vida. Además, se quiere comparar la evolución clínica entre aquellos niños que recibieron 3 y 5 dosis de PVZB.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

- Determinar si el uso de palivizumab en pacientes prematuros con factores de riesgo previene el desarrollo de sibilancias en sus primeros años de vida.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Determinar el número de cuadros respiratorios agudos en los primeros 3 años de vida de aquellos pacientes que recibieron inmunoprofilaxis con palivizumab.
- Comparar la evolución clínica entre los pacientes prematuros que recibieron 5 dosis de palivizumab y aquellos que recibieron 3 dosis o menos.
- Determinar el número de hospitalizaciones de los pacientes que recibieron inmunoprofilaxis con palivizumab.
- Cuantificar el número de visitas a los servicios de emergencias por infecciones respiratorias en este grupo de lactantes.
- Determinar cuántos de los pacientes que recibieron inmunoprofilaxis con Palivizumab en sus primeros meses de vida reciben actualmente tratamiento preventivo con corticoesteroides inhalados.

MÉTODOS

Es un estudio retrospectivo observacional transversal, basándose en la revisión de expedientes, así como realización de entrevistas de seguimiento a los padres previo a consentimiento informado, en aquellos niños que recibieron inmunoprofilaxis con PVZB entre los años 2018 y 2019 en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, cumpliendo con los requerimientos del Comité Ético Científico del HNN con número de aprobación CEC-HNN-014-2021.

Se disponía de un marco muestral total de 153 pacientes, sin embargo, el número total de pacientes enrolados fue de 93. Los criterios de inclusión para la aplicación del PVZB ya han sido establecidos desde el año 2016 por el Comité Central de Farmacoterapia de la CCSS para los niños con factores de riesgo tales como: tener hermano en edad escolar, nacimiento múltiple, exposición al fumado, hacinamiento y bajo nivel educativo de los padres, aunado a la presencia de alguna de las siguientes condiciones: ⁽¹¹⁾

EG <26 semanas, con displasia broncopulmonar y 1 factor de riesgo.
EG <28 semanas, con displasia broncopulmonar y otros dos factores de riesgo.
EG <32 semanas, con displasia broncopulmonar y sin otros factores de riesgo
EG <34 semanas, con displasia broncopulmonar y sin otros factores de riesgo,
Cardiopatía congénita acianógena con EG <30 semanas y al menos 4 factores de riesgo.

Fueron excluidos todos aquellos niños cuyos padres no estuvieron de acuerdo con el consentimiento informado, o quienes no se lograron contactar para la aprobación de este, así como aquellos casos con información incompleta en el expediente electrónico.

Todos los datos fueron incluidos en una base de datos utilizando el software EpiData. La misma incluyó datos demográficos como edad en meses, sexo, peso, edad gestacional, factores de riesgo para asma, días de evolución clínica, tipo y días de soporte ventilatorio, tratamiento

medicamentoso, complicaciones hospitalarias, número de dosis de palivizumab. Los datos se analizaron usando el programa STATA versión 14. Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana y frecuencias), así como medidas de dispersión de datos (desviación estándar rangos y cuartiles). A su vez, se obtuvieron pruebas de significancia estadística para diferencia entre medias utilizando la prueba de t-student para variables continuas con un nivel de significancia de <0.05 , y su respectivo intervalo de confianza de 95%. Además, la prueba de chi-cuadrado y el test exacto de Fisher se usó para la comparación de proporciones.

RESULTADOS

Se recolectó información de un total de 93 pacientes, de los cuales 58 (62.37%) fueron hombres y 35 (37.63%) mujeres, con una edad gestacional de 28.7 (25-34 semanas, SD 2.45). La mayoría de los pacientes provenían de la provincia de San José (40.86%).

La edad promedio de aplicación del PVZB fue de 3.1 meses (0-15 meses, SD 2.17). El peso promedio registrado al nacer fue de 1.255g (625g- 3700g, SD 450.64). El diagnóstico de displasia broncopulmonar se identificó en un total de 89 niños (95.70%); cardiopatía congénita 10 (10.75%), hacinamiento 24 (25.81%), madre fumadora durante el embarazo 8 (8.60%), 7 (7.53%) requirió internamiento al nacer, infección al momento del nacimiento 1 (1.08%). El promedio de dosis aplicada de palivizumab fue de 3.6 dosis (SD de 1,41). Se determinó que 48 (51.61%) recibió más de 3 dosis de palivizumab, con respecto al resto de dosis administradas se describen en la siguiente tabla. (Tabla 1).

Se logró documentar que, de los 93 pacientes estudiados, 50 (58.82%) consultaron alguna vez en la vida por síntomas respiratorios al servicio de emergencias en los primeros 3 años, con un promedio de 1.36 consultas por paciente.

Tabla 1: Dosis de palivizumab aplicadas

No. De DOSIS DE PALIVIZUMAB	N (%)
1	8 (8.60)
2	16 (17.20)
3	21 (22.58)
4	7 (7.53)
5	41 (44.09)

Tabla 2: Variables demográficas.

N (%)

Sexo femenino	35 (37.63)
Sexo masculino	58 (62.37)
Edad en meses, media (rango)	3.12 (1–15)
Peso al nacer en gramos, media (rango)	1255.95 (625–3700)
Edad Gestacional en semanas, media (rango)	28.72 (21–34)
Edad de aplicación del Palivizumab (meses)	3.05 (1– 9)
Procedencia	
San José	38 (41.30)
Cartago	21 (22.83)
Alajuela	19 (20.65)
Guanacaste	5 (5.43)
Heredia	3 (3.26)
Limón	3 (3.26)
Puntarenas	3 (3.26)
Educación Padres	
Primaria Completa	3 (3.23)
Primaria Incompleta	7 (7.53)
Secundaria Completa	65 (69.89)
Secundaria Incompleta	18 (19.35)
Sitio Referencia	
Consulta Externa	1 (1.08)
HNN	16 (17.20)

Maternidad	76 (81.72)
------------	------------

Tabla 3. Presentación clínica al ingreso del servicio de emergencias.

	N (%)
Sibilancias	21 (22.58%)
Tos	38 (40.86%)
Dificultad respiratoria	29 (31.18%)
Nebulizaciones con SBT en el SEM	26 (27.96%)

Hubo un total de 28 pacientes (30.11%) que requirieron ser internados por causas respiratorias en los 3 primeros años de vida, con un promedio de días de internamiento 1.17 (SD 2.15). El diagnóstico de egreso reportado en la mayoría de los casos fue bronquiolitis 10 (25.6%). De estos episodios sólo se logró documentar el germen aislado en 13 pacientes (14%), los cuales el VRS estuvo presente en 5 pacientes (25%). En la siguiente tabla (Tabla 4.) se describen las características de morbilidad durante la hospitalización.

Tabla 4: Morbilidad durante hospitalizaciones de los pacientes a los cuales se le aplicó Palivizumab 2018-2019 en el HNN.

	N (%)
Internamiento UCI	39 (45.88)
Oxígeno suplementario	42 (49.41)
VMA	35 (41.18)
NSC	35 (41.18)
CAF	34 (40.00)
CPAP	21 (24.71)
VNI	18 (21.18)
TET	23 (27.06)
Estancia Hospitalaria (días)	28.28 (0 – 183)

Estancia UCI (días)	18.54 (0 – 90)
----------------------------	----------------

La mayoría de los pacientes que consultaron por cuadros respiratorios no ameritaron ningún tratamiento al egreso 65 (70%) sin embargo, a los que se les indicó tratamiento al egreso se observó que a la mayoría se les prescribió salbutamol 6 (6.45%), y se egresaron con tratamiento preventivo con esteroide inhalado 2 (2.15%)

Con relación al control médico brindado en los siguientes 3 años a la aplicación del PVZB, se determinó que 27 pacientes (29%) son asmáticos actualmente y 26 pacientes (28%) reciben tratamiento preventivo para el asma, ya sea con un esteroide inhalado 11 (11.8%), con esteroide inhalado más LABA 12 (13%) y Montelukast 8 (8.6%).

Tabla 5. Comparación de la evolución clínica y morbilidad entre los pacientes que recibieron tres dosis o menos de palivizumab versus lo que recibieron más de 3 dosis.

Variable	Tres dosis o menos de palivizumab N (%)	Más de tres dosis de palivizumab N (%)	Valor p del X²
Sibilancias en SEM	8 (17.02)	13 (27.66)	0.181
Internamiento por cuadros respiratorios	14 (28.00)	14 (28.00)	0.749
Número de internamientos por cuadros respiratorios	-	-	0.253*
Número de internamientos en últimos 12 meses	-	-	0.063*
Número de episodios de BQL	-	-	0.301*
Número de episodios de BQL en 12 meses	-	-	0.560*
Nebulización en SEM	9 (10.59)	17 (20.00)	0.127

Días de estancia hospitalaria	-	-	00.379*
UCI	19 (22.35)	20 (23.53)	0.778
Oxígeno Hospital	20 (23.53)	22 (25.88)	0.919
CAF	17 (20.00)	17 (20.00)	0.657
NSC	17 (20.00)	18 (21.18)	0.815
CPAP	11 (12.94)	10 (11.76)	0.573
VNI	5 (5.88)	13 (15.29)	0.065
TET	15 (17.65)	8 (9.41)	0.041
Broncoespasmo	16 (17.20)	17 (18.28)	0.989
Número de sibilancias	-	-	0.199*
Sibilancias recurrentes	3 (3.23)	8 (8.60)	0.136
Gravedad	23 (24.73)	24 (25.81)	0.915

Tabla 5: Comparación de la evolución clínica y morbilidad entre los pacientes que recibieron tres dosis o menos de palivizumab versus lo que recibieron más de 3 dosis. *test de Fisher.

Variable	Tres dosis o menos de palivizumab N (%)	Más de tres dosis de palivizumab N (%)	Valor p del X ²
Sibilancias en SEM	8 (17.02)	13 (27.66)	0.181
Internamiento por cuadros respiratorios	14 (28.00)	14 (28.00)	0.749
Número de internamientos por cuadros respiratorios	-	-	0.253*
Número de internamientos en últimos 12 meses	-	-	0.063*
Número de episodios de BQL	-	-	0.301*

Número de episodios de BQL en 12 meses	-	-	0.560*
Nebulización en SEM	9 (10.59)	17 (20.00)	0.127
Días de estancia hospitalaria	-	-	00.379*
UCI	19 (22.35)	20 (23.53)	0.778
Oxígeno Hospital	20 (23.53)	22 (25.88)	0.919
CAF	17 (20.00)	17 (20.00)	0.657
NSC	17 (20.00)	18 (21.18)	0.815
CPAP	11 (12.94)	10 (11.76)	0.573
VNI	5 (5.88)	13 (15.29)	0.065
TET	15 (17.65)	8 (9.41)	0.041
Broncoespasmo	16 (17.20)	17 (18.28)	0.989
Número de sibilancias	-	-	0.199*
Sibilancias recurrentes	3 (3.23)	8 (8.60)	0.136
Gravedad	23 (24.73)	24 (25.81)	0.915

*test de Fisher.

Tabla 6 6: Factores de riesgo para el desarrollo de sibilancias recurrentes

	N (%)
Fumado	9 (9.68)
Quemas	17 (18.28)
Plaguicidas	2 (2.15)
Humos automóviles	15 (16.13)
Polvo	23 (24.73)
Ceniza	2 (2.15)
Mascotas	26 (27.96)
Sibilancias recurrentes	11 (11.83)

El control médico a nivel ambulatorio fue proporcionado principalmente en medicina general (43, 46.2%), pediatría general (30, 32.26%), y neumología pediátrica (6, 6.5%).

DISCUSIÓN

En nuestro país no existe ningún estudio que describa la evolución clínica respiratoria de los niños que recibieron PVZB según el esquema establecido en el año 2016 por el Comité Central de Farmacoterapia de la CCSS para los recién nacidos con factores de riesgo, por lo que este análisis representa el primer estudio a nivel costarricense que logra describir a esta la población.

Logramos determinar que el 50% de los pacientes que recibieron PVZB desarrollaron cuadros respiratorios agudos en los primeros 3 años de vida posteriores a la aplicación del anticuerpo, de los cuales el 30% ameritó internamiento, lo cual nos traduce tal y como se describe en la literatura que los niños con antecedente de prematuridad y otros factores de riesgo tienen más probabilidad de presentar cuadros respiratorios que requieren hospitalización. Dentro de la gravedad definida como: oxigenoterapia por más de 3 días o necesidad de algún dispositivo como CPAP, VNI, TET, identificamos que el 50% clasificaron dentro de esta categoría, como lo reportan los estudios de niños ingresados por cuadros respiratorios agudos con factores de riesgo que ameritan unidad de cuidados intensivos. ⁽¹⁴⁾

En cuanto a la prematuridad, es un reto poder discriminar qué tuvo más impacto sobre el desarrollo ulterior de sibilancias, ya que se estipula que un factor de riesgo de alto peso para el desarrollo de las mismas es la edad gestacional y en nuestro análisis el 100% tenía una edad gestacional por debajo de las 34 semanas. Se logró determinar que hubo 33 (35.48%) niños que presentaron sibilancias en algún momento durante el desarrollo del estudio; sin embargo, todos los niños recibieron el anticuerpo monoclonal por lo que no podemos diferir si hubo un impacto directo sobre el desarrollo de las mismas.

Con respecto a las sibilancias recurrentes, definidas como 3 o más episodios de sibilancias, se determinó que 11 niños (12%) las presentaron, sin embargo, cabe destacar que la población estudiada tiene alta prevalencia de factores de riesgo “no atópicos” para el desarrollo de sibilancias como son la exposición a contaminación y el fumado pasivo.

Con respecto al número de hospitalizaciones, hubo un promedio de 1.8 con una estancia hospitalaria promedio de 28 días. La literatura estipula que una estancia prolongada en UCI es un predictor de aumento de comorbilidades asociadas. Se estima que los recién nacidos con estancia prolongada tienen mayor prevalencia de enfermedades crónicas, función cognitiva deteriorada, alteraciones en el neurodesarrollo y alta mortalidad. Actualmente, no existe un consenso universal

de la definición de estancia prolongada, sin embargo, la literatura internacional determina como estancias prolongadas entre 3 y más de 30 días. ⁽¹⁵⁾

Cuando comparamos los niños que recibieron 3 dosis de PVZB o menos, versus los que recibieron más de 3 dosis no hubo ninguna diferencia significativa en el número de dosis administradas con respecto a la gravedad. Tampoco se observó un cambio relevante en el número de internamientos, estancia hospitalaria, el número de consultas al servicio de emergencias por cuadros respiratorios, ni en la cantidad de episodios de bronquiolitis en la vida, sin embargo, este resultado va en contra de lo mencionado en la literatura. Según estudios reportados se predice que la mayoría de los niños en riesgo de enfermedad grave de las vías respiratorias bajas causadas por VRS que reciben 3 dosis mensuales de palivizumab tendrían concentraciones más bajas del anticuerpo en los meses 4 y 5 en comparación con los niños que recibieron 5 dosis mensuales y tener más de 5 dosis se asocia a la reducción del 55 % en las hospitalizaciones causadas por VRS en poblaciones de alto riesgo. ⁽¹⁶⁾

Se estudió la relación entre la cantidad de dosis administradas y se logró determinar que sí hubo un impacto significativo en el uso de TET en los pacientes a los cuales se les administraron menos de 3 dosis de PVZB.

El 70% de los pacientes recibieron 3 o más de dosis del medicamento y que solo 41 (44.09%) tenía un esquema completo de 5 dosis de PVZB. ⁽¹⁷⁾ Lo que traduce que en ese momento no se logró la cobertura total para la mayoría de los niños con factores de riesgo, sin embargo, falta información y datos que nos revelen el por qué de esta faltante de dosis, ya que podría ser debido a factores como la estacionalidad, inicio de la primera dosis o internamiento durante el esquema.

Dentro de los factores de riesgo para bronquiolitis, más de la mitad de los pacientes tenían antecedentes heredofamiliares de asma, lo cual es esperable debido a la alta incidencia que tiene esta patología en Costa Rica en comparación con otros países de la región y similar a lo que ha sido descrito en estudios anteriormente. ⁽¹⁸⁾ De todos los niños que recibieron PVZB, 27 (29.03%) fueron declarados asmáticos y de estos están en tratamiento preventivo 26 (27.95%), como se ha descrito en estudios costarricenses previos de la epidemiología del asma en Costa Rica. ⁽¹⁹⁾

La ausencia de un consenso universal de recomendaciones, es motivo de preocupación ya que las secuelas del VRS no se detienen una vez que resuelvan los síntomas iniciales. Hay estudios que sugieren que las sibilancias recurrentes podrían estar asociadas con la infección por RSV, mientras que el asma atópica no lo está.

No se logró evidenciar la presencia del VRS en toda la población estudiada, inclusive en algunos de los sujetos estudiados no se les documentó germen, siendo esto otro inconveniente para predecir el riesgo de sibilancias debido al VRS u otros gérmenes.

Cabe resaltar que una de las limitantes de nuestro estudio es la pequeña muestra de participantes, lo cual nos indica que no debe ser tomado como una recomendación, sin embargo; en el contexto de pacientes que por disponibilidad, tiempo o estacionalidad solo reciben 3 dosis, no parece haber alguna diferencia en cuanto a gravedad, número de hospitalizaciones y consultas al SEM.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio se incluye que fue un estudio unicéntrico, con una muestra poblacional reducida, además de la naturaleza retrospectiva y observacional sin casos ni controles.

Todo esto demuestra la necesidad de realizar un estudio con estadísticas locales confiables con un grupo controlado, para determinar si en nuestro país, el uso de PVZB pudiera afectar las tasas de hospitalización, la morbilidad hospitalaria y la prevalencia de sibilancias en los recién nacidos con factores de riesgo a los que se le aplican el anticuerpo monoclonal, lo cual hasta el momento no ha sido posible esclarecer, sin embargo, se considera que los resultados de este estudio son un aporte inicial importante para describir esta población pediátrica costarricense que recibe este medicamento.

Otra limitante importante a considerar durante la revisión de este estudio, es que el seguimiento de los pacientes, a 3 años después de la aplicación, se desarrolló en medio de la pandemia por Covid-19, cuando la incidencia de infecciones por VRS prácticamente en todo el mundo, cayó dramáticamente. Lo que nos genera un sesgo en la recolección de datos, ya que esta población no estuvo en contacto con el virus que es una de las principales determinantes de sibilancias

CONCLUSIONES

Este es el primer estudio a nivel costarricense que describe la población que recibe el palivizumab.

Se tiene bien establecido que cuando se administra antes de la estacionalidad del VRS a lactantes de alto riesgo, palivizumab reduce la tasa y la gravedad de las infecciones por VRS, además de la incidencia de bronquiolitis por este germen y sibilancias recurrentes.

Si se tiene en cuenta la eficacia y costo del producto de la profilaxis con palivizumab, cabe resaltar que nuestro medio se ajusta a las pautas establecidas a nivel mundial con los criterios de inclusión para la aplicación del mismo. A pesar de que no se logró estimar en este estudio si se previenen las sibilancias con el uso del palivizumab en los niños costarricenses con factores de riesgo debido a la falta de un grupo control, queda claro que la evidencia establece que sí se previenen las sibilancias al hacer uso del mismo. Se estimó que hubo alta prevalencia de sibilancias en todos los vacunados a pesar de la baja exposición en los años posteriores a la aplicación del mismo por la pandemia del COVID19.

Con respecto a la cantidad de dosis administradas, sólo se demostró que hubo un impacto con respecto al uso de TET y no hubo diferencias significativas con respecto al resto de la evolución clínica.

Aún queda pendiente ampliar los estudios con un grupo control para poder esclarecer el impacto del palivizumab a nivel costarricense.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hasegawa K, Mansbach J, Piedra P, Dunn M, Clark S, Sullivan A, *et al.* Eligibility for palivizumab prophylaxis in a cohort of children with severe bronchiolitis. *Pediatrics International*. 2015;57(5):1031-1034. DOI: 10.1111/ped.12760

2. Blanken M, Rovers M, Molenaar J, Winkler-Seinstra P, Meijer A, Kimpen J, *et al.* Respiratory Syncytial Virus and Recurrent Wheeze in Healthy Preterm Infants. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(19):1791-1799. DOI: 10.1056/NEJMoa1211917
3. Nair H, Nokes D, Gessner B, Dherani M, Madhi S, Singleton R, *et al.* Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2010;375(9725):1545-1555. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60206-1
4. Simoes E, Groothuis J, Carbonell-Estrany X, Rieger C, Mitchell I, Fredrick L, *et al.* Palivizumab Prophylaxis, Respiratory Syncytial Virus, and Subsequent Recurrent Wheezing. *The Journal of Pediatrics*. 2007;151(1):34-42.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.02.032
5. Fitzgerald D. Preventing RSV bronchiolitis in vulnerable infants: The role of palivizumab. *PaediatricRespiratoryReviews*. 2009;10(3):143-147. DOI: 10.1016/j.prrv.2009.06.002
6. Hoch H, Collaco J. Recurrent Wheezing in Childhood and Palivizumab. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;196(1):1-2. DOI: 10.1164/rccm.201701-0256ED
7. Simoes E, Carbonell-Estrany X, Rieger C, Mitchell I, Fredrick L, Groothuis J. The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126(2):256-262. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.05.026
8. Lemanske R. The Childhood Origins of Asthma (COAST) study. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2002;13:38-43. DOI: 10.1034/j.1399-3038.13.s.15.8.x
9. Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, Okada K, Nishima S, Simões E. Effect of Palivizumab Prophylaxis on Subsequent Recurrent Wheezing in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2013;132(5):811-818. DOI: 10.1542/peds.2013-0982
10. Brady M, Byington C, Dele H, Edwards K, Jackson M, Maldonado Y, *et al.* Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*. 2014;134(2):415-420. DOI:10.1542/peds.2014-1665
11. Caja Costarricense del Seguro Social. Criterios de Inclusión para la aplicación de palivizumab. Comité Central de Farmacoterapia de la CCSS; 2016.
12. Figueras A, Carbonell E. Actualización de las recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología para la utilización del palivizumab como profilaxis de las infecciones graves

- por el virus respiratorio sincitial. *Anales de Pediatría*. 2015;82(3):199.e1-199.e2. DOI: 10.1016/j.anpedi.2014.10.004
13. Garegnani L, Styrnisdóttir L, Roson P, Escobar CM, Esteban I, Franco JVA. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021. 2021;11(11):CD013757. DOI: 10.1002/14651858.CD013757.pub2
 14. Flores J, Castilla C, Mayordomo J, Quesada S, Delgado M, Miras A, *et al.* For the Bronchiolitis en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (BRUCIP) Work Group. Association of Fluid Overload With Clinical Outcomes in Critically Ill Children With Bronchiolitis: Bronchiolitis en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (BRUCIP) Study*. *Pediatrics Critical Care Medicine*. 2019;20(3):e130-e136. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001841
 15. Carter JD, Mulder RT, Bartram AF, Darlow BA. Infants in a neonatal intensive care unit: parental response. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(2):F109-13. DOI: 10.1136/adc.2003.031641
 16. La Via W, Notario G, Yu X, Sharma S, Noertersheuser P, Robbie G. Three monthly doses of palivizumab are not adequate for 5-month protection: A population pharmacokinetic analysis, *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;26(6):666-71. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2013.03.007>.
 17. recomendaciones de pali, de la academia falta meter la referencia.
 18. Ortiz M. Factores asociados al uso de antibioticoterapia en los niños sanos menores de 2 años internados con diagnóstico de bronquiolitis del 01 de enero al 31 de diciembre del año 2018 en el hospital nacional de niños, San José, Costa Rica. (Tesis). Universidad de Costa Rica. 2020.
 19. Soto Manuel, Soto Manuel. Epidemiología del asma en Costa Rica. *Revista Médica del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera*. 2023;39(1), 42-53. http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S101785462004000100005&lng=en&tlng=es.