



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

---

---

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
DIRECCION DE FORMACION ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN

PEDIATRÍA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y RADIOLÓGICAS EN PACIENTES CON  
DISPLASIA BRONCOPULMONAR TRATADOS CON PALIVIZUMAB DURANTE LA  
TEMPORADA INVERNAL OCTUBRE 2021 - JUNIO 2022 EN EL HOSPITAL PEDIÁTRICO  
DE AZCAPOTZALCO.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

INVESTIGACIÓN BIBLIOGRAFICA

PRESENTADO POR

OMAR ARAGÓN LEYVA

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRÍA

DIRECTORES DE TESIS

DRA. CAROLINA MUÑOZ PEREA  
DR. JHONATAN MATA ARANDA  
2020-2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y RADIOLÓGICAS EN PACIENTES CON  
DISPLASIA BRONCOPULMONAR TRATADOS CON PALIVIZUMAB DURANTE LA  
TEMPORADA INVERNAL OCTUBRE 2021- JUNIO 2022 EN EL HOSPITAL PEDIÁTRICO  
DE AZCAPOTZALCO.

AUTOR: OMAR ARAGON LEYVA

Vo. Bo.

---

DR. LUIS RAMIRO GARCÍA LOPÉZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MÉDICA

Vo. Bo.

---

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



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



---

**DRA. CAROLINA MUÑOZ PEREA**  
MEDICO ADSCRITO EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA PEDIATRICA

---

**DR. JHONATAN MATA ARANDA**  
JEFE DEL SERVICIO DE NEUMOLOGIA PEDIATRICA

**HOSPITAL PEDIATRICO DE AZCAPOTZALCO**



**FORMATO DE REGISTRO DE PROTOCOLOS DE MÉDICOS RESIDENTES DE LA SECRETARÍA DE SALUD CON RIESGO MINIMO Y MENOR QUE EL MÍNIMO**

**Instructivo:**

Este formato se fundamenta en la normatividad vigente en materia de investigación para la salud. Para ingresar la información posicione el cursor en la celda o espacio inferior izquierdo década apartado, se solicita el mismo tipo de letra, con espaciado sencillo y usar mayúsculas y minúsculas.

I. Ficha de identificación																
Título del proyecto de investigación Características clínicas, bioquímicas y radiológicas en pacientes con displasia broncopulmonar tratados con palivizumab durante la temporada invernal Octubre 2021 - Febrero 2022 en el Hospital Pediátrico de Azcapotzalco																
INVESTIGADORES PARTICIPANTES				INSTITUCIÓN/ESPECIALIDAD				FIRMA								
Nombre del Investigador principal (médico residente) Omar Aragón Leyva				SSC Hospital Pediátrico Tacubaya / Pediatria												
Nombre del investigador asociado, en caso de existir Dra. Carolina Muñoz Perea Dr. Jhonatan Mata Aranda				SSC Hospital Pediátrico de Azcapotzalco/ Neumología Pediátrica SSC Hospital Pediátrico de Azcapotzalco/ Neumología Pediátrica												
Nombre del profesor titular de la Especialidad Dr. Luis Ramiro García López				SSC Hospital Pediátrico Tacubaya / Pediatria												
Domicilio y teléfono del investigador principal Avenida Azcapotzalco 731 Colonia Azcapotzalco Código postal 02000 Delegación Azcapotzalco Ciudad de México. Teléfono: 55 5561 0891																
Correo electrónico del investigador principal: omiaragon@gmail.com																
Unidad(es) operativa(s) dónde se realizará el estudio Hospital Pediátrico de Azcapotzalco																
II. Servicio dónde se realizará el estudio																
<input checked="" type="checkbox"/>	Medicina	<input type="checkbox"/>	Odontología	<input type="checkbox"/>	Nutrición	<input type="checkbox"/>	Administración									
<input type="checkbox"/>	Enfermería	<input type="checkbox"/>	Psicología	<input type="checkbox"/>	Trabajo Social	<input type="checkbox"/>	Otra(especifique)									
III. Área de especialidad donde se realizará el estudio																
<input type="checkbox"/>	Anestesiología	<input type="checkbox"/>	Medicina Interna	<input type="checkbox"/>	Medicina de Urgencias	<input type="checkbox"/>	Dermatopatología									
<input type="checkbox"/>	Cirugía General	<input type="checkbox"/>	Medicina Familiar	<input type="checkbox"/>	Cirugía Pediátrica	<input type="checkbox"/>	Medicina Crítica									
<input type="checkbox"/>	Ginecología y Obstetricia	<input type="checkbox"/>	Ortopedia	<input type="checkbox"/>	Cirugía Plástica y Reconstructiva	<input type="checkbox"/>	Medicina Legal									
<input type="checkbox"/>	Pediatria	<input type="checkbox"/>	Dermatología	<input checked="" type="checkbox"/>	Otra(especifique):	<input type="checkbox"/>	Neumología pediátrica									
IV. Periodo de estudio		0	1	0	7	2	2	AL	3	0	0	9	2	2		
DEL		Día		Mes		Año			Día		Mes		Año			
V. Datos de validación				Nombre				Firma								
Jefe de Enseñanza e Investigación				Dra. Elida Camacho Mejía												
Director de la Unidad Operativa				Dra. Miriam Trinidad Macías Heredia												
Director de Tesis				Dra. Carolina Muñoz Perea Dr. Jhonatan Mata Aranda												
ESPACIO PARA SER LLENADO POR EL PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ENSEÑANZA, CAPACITACIÓN, INVESTIGACIÓN Y ÉTICA																
Aprobación y registro		2	4	0	6	2	2				2	7	0	6	2	2
Fecha de recepción		Día		Mes		Año		Fecha de aprobación			Día		Mes		Año	
Presentes en sesión de trabajo, los miembros del Comité de Enseñanza, Capacitación, Investigación y Ética perteneciente al Hospital Pediatrico de Azcapotzalco de la Secretaría de Salud de la CDMX, aprueban por consenso la evaluación del protocolo que se indica.																
Nombre del presidente Dra. Miriam Trinidad Macías Heredia							Firma									
Comité de Enseñanza, Capacitación, Investigación y Ética del Hospital Pediátrico de Azcapotzalco																
Dictamen		Aprobado ( )														
		Condicionado (Hacer correcciones y volver a presentar) ( )														
		No aprobado ( )														
Fecha de registro		2	7	0	6	2	2	Código de registro								
DEL		Día		Mes		Año		Unidad		Clave		Número		Año		

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a DIOS, por permitirme llegar a donde estoy, terminar un escalón más de todo lo que involucra formarme como personal de la salud, entrego mi vida y los conocimientos que he aprendido a ti y a tú pueblo.

A mis padres,

Inés Leyva Ovelis y Raúl Aragón Figueroa

Por su infinito amor, su constante apoyo, por tener sus sueños e ilusiones en mí, porqué a pesar de la distancia siempre están aquí. Gracias por siempre confiar en su hijo, nunca me falten.

A mi pareja,

Miguel Ángel Domínguez Miranda

Por su infinito amor, paciencia y apoyo incondicional en cada meta que me propongo, gracias por sostener mi mano siempre.

A mi tutora de tesis,

Dra. Carolina Muñoz Perea

Por su infinito apoyo, paciente y confianza en la realización de este proyecto. Gracias por ser mi guía a través de este camino.

A mi tutor de tesis,

Dr. Jhonatan Mata Aranda

Por su apoyo en este trabajo, por los conocimientos y apoyo brindados para consolidar esta meta, gracias por todo.

A mis compañeros y amigos de generación

Gabriela, Ana Karen y Tania Berenice

Gracias por todo y más, su apoyo y amistad convirtió a este en un mejor camino, por las tardes-noches de guardia, pre y postguardia, por las risas y las adversidades, siempre estarán en mí. Siempre tendrán un amigo y un colaborador.

**Y finalmente infinitas gracias a todos mis pequeños pacientes, pero grandes maestros.**

*Lo que traté de hacer fue ser un buen médico. Las circunstancias me llevaron a la inmunología y a que me desarrollara dentro de ella.*

**Dr. Renato Daniel Berrón Perez (1934-2017)**

## INDICE

I.	Resumen.....	9
II.	Introducción.....	11
III.	Marco teorico y antecedentes.....	13
IV.	Planteamiento del problema.....	21
V.	Justificación.....	22
VI.	Pregunta de Investigación.....	23
VII.	Hipotesis.....	23
VIII.	Objetivo general.....	24
IX.	Objetivos especificos.....	24
X.	Metodología.....	25
	a. Tipo de estudio.....	25
	b. Población de estudio.....	25
	c. Tipo de muestra y estrategia de reclutamiento.....	25
	1. Criterios de inclusion.....	25
	2. Criterios de no inclusión.....	25
	3. Criterios de interrupción.....	25
	4. Criterios de eliminación.....	25
	d. Variables.....	26
	e. Descripción general del estudio.....	29
	f. Logistica del trabajo.....	30
	g. Mediciones e instrumento de medición.....	31
	h. Analisis estadistico de los datos.....	31
XI.	Aspectos éticos.....	31
XII.	Resultados.....	32
XIII.	Discusión.....	37
XIV.	Conclusiones.....	40
XV.	Limitaciones del estudio y sugerencias.....	41
XVI.	Bibliografía.....	42
XVII.	Cronograma.....	45

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Esquema de la estructura del VRS .....	14
<b>Figura 2.</b> Respuesta inmune a infección por VRS.....	16
<b>Figura 3.</b> Palivizumab es un anticuerpo monoclonal que se une a la proteína F.....	19
del VRS	
<b>Figura 4.</b> Reacciones adversas en ensayos clínicos* y .....	20
notificaciones post-comercialización en pacientes pediátricos.	

## **INDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Variables del estudio.....	26
Tabla 2. Características generales de la población.....	32
Tabla 3. Diagnosticos de la población.....	32
Tabla 4. Tratamiento respiratorio en la población.....	34
Tabla 5. Síntomas nasales en la población.....	34
Tabla 6. Síntomas obstructivos en la población.....	35
Tabla 7. Reflujo gastroesofagico y tratamiento en la población.....	35
Tabla 8. Biometria hemática.....	35
Tabla 9. Pruebas de función hepática.....	36
Tabla 10. Clasificación radiografica de la displasia pulmonar.....	36

## **INDICE DE GRAFICOS**

Grafico 1. Logistica del trabajo.....	30
Grafico 2. Clasificación de la displasia broncopulmonar.....	33
Grafico 3. Total de dosis de palivizumab.....	33

## **ANEXOS**

Anexo 1. Clasificación de displasia broncopulmonar.....	46
Anexo 2. Clasificación radiográfica de la displasia broncopulmonar.....	46

## I. RESUMEN

**Título:** Características clínicas, bioquímicas y radiológicas en pacientes con displasia broncopulmonar tratados con palivizumab durante la temporada invernal Octubre 2021 - Junio 2022 en el Hospital Pediátrico de Azcapotzalco.

**Antecedentes:** El virus sincicial respiratorio (VSR) es el agente etiológico más frecuente de infección respiratoria aguda baja (IRAB) en niños menores de 2 años de edad; su máxima incidencia es entre los 2 y los 6 meses.

Existen poblaciones con alto riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad por VSR: Niños con antecedente de prematurez, pacientes con enfermedad pulmonar crónica, pacientes con enfermedad cardíaca hemodinámicamente significativa, malformaciones de la vía aérea y portadores de enfermedades neuromusculares. Sin embargo, las tasas de hospitalización y de muerte por VSR son más altas en los recién nacidos pretérmino y en los niños con cardiopatía congénita o displasia broncopulmonar.

Palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la proteína de fusión del VSR, lo cual neutraliza e inhibe la replicación viral. La administración mensual de palivizumab 5 dosis, a población en riesgo: prematuros con diagnóstico de displasia broncopulmonar moderada a grave, pacientes con cardiopatía congénita hemodinámicamente inestable y enfermedad pulmonar crónica ha demostrado reduce la incidencia de hospitalizaciones por VSR.

**Objetivo:** Describir las características clínicas, bioquímicas y radiológicas de los pacientes que recibieron palivizumab en la consulta externa de neumología pediátrica de un hospital de segundo nivel durante la temporada invernal de octubre 2021 a junio 2022.

**Materiales y métodos:** Estudio de investigación bibliográfica analítico descriptivo transversal retrospectivo.

**Resultados:** Durante el periodo de investigación se revisaron un total de 49 expedientes de niños atendidos en la consulta externa de Neumología del Hospital Pediátrico de Azcapotzalco en el periodo comprendido Octubre del 2021 a Junio 2022, de los cuales 48 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, el único paciente excluido no contaba con expediente completo.

Las características generales de la población se resumen en la tabla 1 la edad promedio al inicio del tratamiento fue de 7 meses (DE 2.8-10.7), con predominio de sexo masculino en un 60.4%. Respecto al diagnóstico nutricional se encontró que la media fue de acuerdo a el Z-SCORE fue de -2.2 con desnutrición.

Durante la administración de palivizumab no se observó ningún efecto adverso en los pacientes del protocolo, administrando una dosis de 15 mg/kg/d.

Durante el seguimiento de los pacientes se pudo observar que 7 pacientes presentaron eventos de exacerbación de displasia broncopulmonar (14.5%) uno de ellos causado por infección por virus de SARS COV2 y el resto de ellos debido a infección de vías aéreas superiores sin aislamiento microbiológico.

En cuanto al tratamiento de la población incluida solo tres pacientes (6.2%) contaba con dependencia al oxígeno suplementario al final del esquema de tratamiento y el 87.5% de los pacientes contaban con tratamiento de dipropionato de fluticasona inhalada con la siguiente distribución: 36 pacientes con dosis baja de fluticasona (85.7%), 4 pacientes con dosis media (9.5%) 2 pacientes con dosis alta (4.7%) (Tabla 4).

Respecto a las características clínicas se clasificaron en sintomatología nasal, sintomatología obstructiva y sintomatología digestiva, evidenciando que las variables nasales previo al tratamiento (Tabla 5) se presentaron de la siguiente manera: un paciente presentaba estornudos en salva, 6 pacientes presentaron rinorrea y prurito nasal y 5 pacientes presentaron congestión nasal. Respecto a las variables obstructivas (Tabla 6) el síntoma más predominante fue la presencia de tos en 8 pacientes, seguida de ronquido 5 pacientes, 2 pacientes presentaban estridos y cianosis; 1 paciente sibilancias. Finalmente 8 pacientes presentaban datos de reflujo gastroesofágico y recibían tratamiento a dosis estándar (Tabla 7). Respecto a las variables al finalizar el tratamiento de palivizumab pudimos observar una disminución en la sintomatología nasal: rinorrea 5 pacientes, prurito nasal y congestión nasal 3 pacientes. Las variables respiratorias obstructivas también mostraron una disminución observando que el síntoma más predominante en este caso tos disminuyó a 5 pacientes y se observó que la sintomatología de sibilancia y cianosis desaparecieron en la población; además de que solamente 2 pacientes continuaron con ronquido al final del tratamiento. Finalmente también observamos una disminución en el número de pacientes con sintomatología digestiva disminuyendo a 5 pacientes, los cuales continuaron con el tratamiento del procinético, 2 de ellos disminuyeron el tratamiento procinético en un 50%.

### **Conclusiones:**

- 1) La displasia pulmonar es una enfermedad frecuente en la población pediátrica atendida en la consulta externa de neumología en el Hospital Pediátrico de Azcapotzalco
- 2) La displasia pulmonar moderada es la variante más frecuente de la enfermedad
- 3) Los factores de riesgo como el sexo masculino, el estado nutricional, frecuencia de exacerbaciones y dependencia de oxígeno representan un significado clínico alto en la mala evolución y requerimientos de altos niveles de esteroide inhalado
- 4) Palivizumab demostró disminuir las exacerbaciones por así como la necesidad de requerir atención hospitalaria y necesidad de cuidados intensivos que se puede impactar en el costo de hospitalización y atención médica continua.
- 5) Palivizumab demostró ser un medicamento seguro, durante el estudio no se tuvo reporte de ninguna reacción adversa, en el análisis de laboratorio se encontró un aumento en las transaminasas sin embargo no hubo una correlación clínica con daño hepático.
- 6) Se observó un aumento en el número porcentaje de eosinófilos que podría relacionarse con el riesgo de enfermedades de tipo alérgica en edades posteriores.

## II. INTRODUCCIÓN

Originalmente descrita por Northway en 1967, se definió a la DBP como la dependencia de oxígeno para tratar la hipoxemia y la presencia de anomalías radiográficas que permanecen después de los 28 días postnatales.

Radiográficamente Northway describió cuatro etapas de la DBP: I-síndrome de dificultad respiratoria (SDR), II- infiltrado difuso, III patrón intersticial, IV-atrapamiento de aire, hiperlucidez local alternada con opacidad difusa; estas etapas corresponden con la progresión natural desde el SDR hasta el patrón patológico con metaplasia, atelectasias e hipertrofia muscular peribronquial y perivascular. Más tarde Edwards y cols. elaboraron una clasificación para la severidad de la DBP con base en los hallazgos radiográficos que tiene una buena correlación a los 28 días postnatales con el puntaje clínico, la duración de ventilación mecánica y oxígeno.

En los primeros dos años de vida, se ha observado que hasta 50% los niños que fueron prematuros con DBP se hospitalizan por problemas respiratorios, comparado con 23% de los prematuros que no la tuvieron. Así, la DBP es el factor de riesgo más importante para rehospitalización y para mayor estancia hospitalaria en dicho periodo de vida. A urgencias ingresan por sibilancias, neumonías e infecciones por virus sincitial respiratorio (VSR) en el primer año el 65% y en el segundo año el 81%.

El riesgo de hospitalización por infección por VSR llega hasta el 13% en los menores de 32 SDG y tanto la incidencia como gravedad aumenta conforme sea menor la edad gestacional.

La aplicación de anticuerpos monoclonales contra el VSR (palivizumab) en el primer año de vida reduce significativamente el riesgo de hospitalización en los prematuros con DBP.

A partir del 2014 la American Academy of Pediatrics emitió las recomendaciones para la aplicación de palivizumab para el primer año de vida: en recién nacidos (RN)  $\leq 29$  semanas de gestación (SDG) y  $< 12$  meses y en RN pretérmino  $\leq 32$  SDG con displasia broncopulmonar o enfermedad crónica pulmonar. En cardiopatías hemodinámicamente significativas. Los niños que más se beneficiarían son aquellos con una cardiopatía acianógena y que requieren tratamiento para insuficiencia cardíaca congestiva y necesitarán cirugía cardíaca, y los niños con hipertensión pulmonar de moderada a grave; alteración neuromuscular o pulmonar que ocasiona problemas para el aclaramiento de secreciones. Aquellos con inmunocompromiso profundo en temporada de VSR. Niños con fibrosis quística con evidencia clínica de enfermedad crónica pulmonar y desnutrición. Y para el segundo año de vida, las recomendaciones fueron DBP que requiera tratamiento con oxígeno, diuréticos o corticosteroides, inmunocompromiso profundo en temporada de VSR y niños con fibrosis quística con manifestaciones pulmonares graves o con relación de peso para la talla  $< P10$ .

Las contraindicaciones más importantes es que exista hipersensibilidad al principio activo, o a otros anticuerpos monoclonales humanizados. Debe administrarse con precaución a pacientes con trombocitopenia o cualquier problema de coagulación.

Las reacciones adversas más graves que se dan con palivizumab son anafilaxis y otras reacciones agudas de hipersensibilidad. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurren con palivizumab son fiebre, erupción y reacciones en el lugar de la inyección. La información sobre alteraciones bioquímicas es escasa pero ha visto alteraciones a nivel de la coagulación en especial trombocitopenia.

### III. MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES

#### **Virus sincicial respiratorio**

El virus sincicial respiratorio (VSR) es el agente etiológico más frecuente de infección respiratoria aguda baja (IRAB) en niños menores de 2 años de edad; su máxima incidencia es entre los 2 y los 6 meses. Aproximadamente, 2/3 de los lactantes están infectados con VSR durante el primer año de vida <sup>(1)</sup>.

El VRS pertenece a la familia Paramyxoviridae, subfamilia Pneumovirinae, género Pneumovirus, teniendo como único hospedero al hombre<sup>2</sup>.

Es un virus de ~150 nm de diámetro, de simetría helicoidal constituido por genoma de una hebra de ARN de polaridad negativa, en cuyas ~15.000 bases contiene 10 genes que codifican 11 proteínas, 9 estructurales y 2 funcionales. La proteína N conforma la nucleocápsula que rodea al ARN, donde se adosan las proteínas L y P (polimerasa). En su envoltura o manto viral lipídico, no proteico, se insertan las glicoproteínas F, G y la proteína pequeña hidrofóbica o SH. La proteína M o de matriz se ubica en la cara interna del manto. Además, hay dos proteínas no estructurales (NS1 y NS2) que participan en la regulación de la replicación, especialmente a inicios tempranos de esta y con influencia en la respuesta inmune del huésped ya que NS2 puede inhibir la respuesta antiviral de Interferones tipo I.<sup>3</sup>

En base a la reactividad serológica se han determinado dos grupos denominados A y B, con reactividad cruzada parcial. Las glicoproteínas de superficie F y G tienen importancia en la inmunidad, siendo la F conservada y la G variable. El análisis genómico ha permitido clasificar los VRS en genotipos y fenotipos, que muestran la diversidad natural esperable en virus ARN; sin embargo, aún no se ha logrado relacionar alguna cepa con virulencia o mayor transmisibilidad que explique la amplia forma de presentación clínica y epidemiológica de la infección por VRS. Los análisis de epidemiología molecular o vigilancias se basan en la glicoproteína G (estudios de genotipos circulantes y sus variaciones en el tiempo), aunque actualmente también están utilizando la glicoproteína F. Los estudios sobre diversidad de patología (o patogenia), no sólo se basan en G, sino que están tomando importancia las proteínas NS, F y L, entre otras<sup>1</sup>.

La fuente de contagio en niños es habitualmente otro niño, el virus se adquiere en la vía aérea mediante contacto directo con secreciones respiratorias eliminadas en forma de aerosoles o depositadas en el ambiente, especialmente en manos y fomites. La puerta de entrada es el tracto respiratorio alto, donde el virus se adsorbe y multiplica en las células epiteliales y difunde por vecindad en el árbol respiratorio <sup>(4)</sup>. La proteína G posee un sitio CX3CL1 (fractalquina) en su estructura conservada. Fractalquina es un pequeño péptido con actividad quimiotáctica, por lo que se une a receptores del tipo CX3CR1, lo que puede facilitar la quimiotaxis con otras células que tengan a este receptor <sup>(6)</sup>. La proteína F se une a algunos receptores tipo toll (TLR4) estimulando su expresión en las células epiteliales respiratorias, los que también pueden activarse con diversas sustancias como lipopolisacáridos (LPS) y ácido lipoteicoico (LTA) contenidos en la pared bacteriana. <sup>(5)</sup>

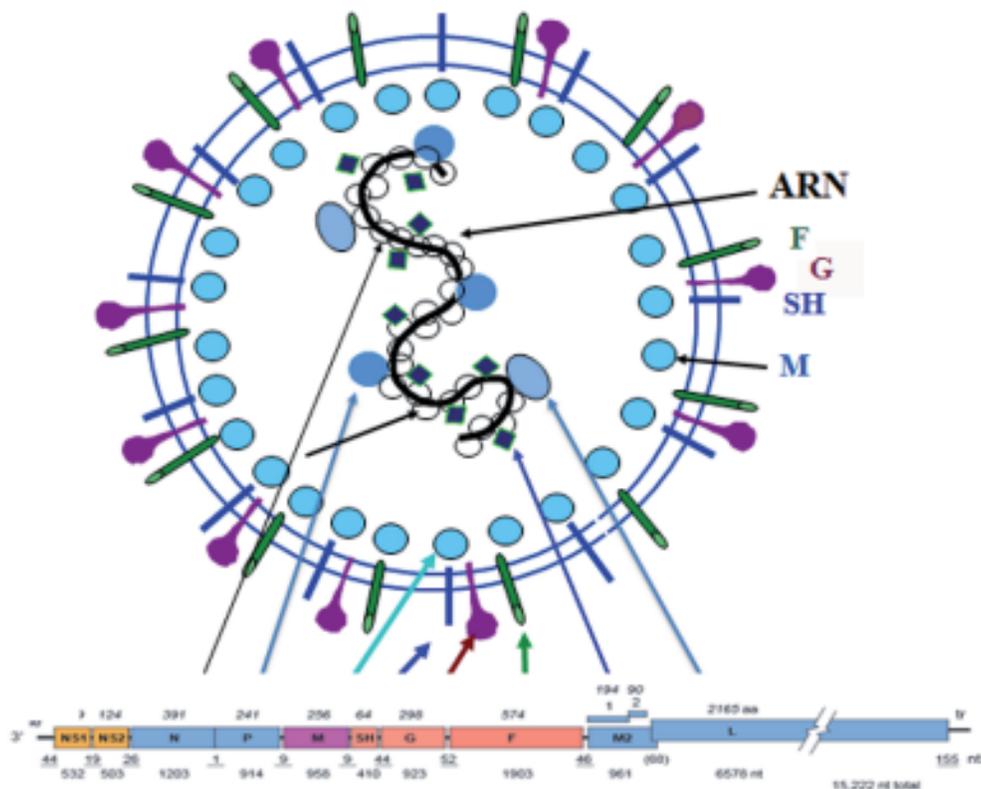


Figura 1. Esquema de la estructura del VRS, que muestra la disposición de sus componentes y su relación con los genes que los codifican. ARN: ácido Ribonucleico; F, G, M y SH: proteínas del virus. <sup>(5)</sup>

### Patogenia del VSR

Los procesos patogénicos de gravedad no están bien determinados. En cuanto a factores virales, se ha descrito la carga viral como importante en el desarrollo de enfermedad, sin embargo, los hallazgos continúan siendo controversiales<sup>(8)</sup>. Estudios recientes han detectado una replicación viral prolongada y rebote de la carga viral hasta el mes de infección, especialmente en menores de 70 días de vida<sup>(6)</sup>. En relación a la respuesta inmune, existen diversos estudios que la describen como un factor fundamental, con un aumento de citoquinas pro-inflamatorias y una disminución de la respuesta inmune innata celular<sup>(9)</sup>

### Respuesta inmune ante el VSR

La respuesta inmune frente a una infección natural por VSR puede ser tanto de tipo humoral como celular. Sin embargo, dado que se genera una inmunidad humoral incompleta, ésta se ve reflejada por la presencia de infecciones recurrentes tanto en la infancia como en la vida adulta, en donde los adultos mayores presentan una forma severa de infección. el blanco primario del VSR son las células epiteliales, con lo que el virus gana su replicación. Son las proteínas G y F las que interactúan con diferentes receptores celulares, como glicosaminoglucanos, lectinas tipo C y los receptores inmunitarios CX3CR1 y TLR-4. Luego, una vez que las células han sido infectadas; el genoma viral interactúa con los TLR 2 y 6 y

ello hace que se active el factor nuclear kappa b (NF- $\kappa$ B) y se mueva al núcleo celular para que se activen los genes correspondientes y se secreten una amplia variedad de mediadores solubles proinflamatorios y/o quimioatrayentes como IL-1, IL-6, IL-11, CXCL10, CXCL8, CCL-5, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa), IFN-  $\alpha/\beta$  y el factor estimulador de colonias granulocitos-macrófagos (GM-CSF). Además se induce a la secreción de las proteínas del surfactante (SP-A) y colectina, que funcionan como opsoninas en la fase de respuesta inmune innata. Esta respuesta inicial promueve la migración de células inmunitarias como neutrófilos, macrófagos, células dendríticas vírgenes HLA-DR+ y células NK <sup>(10)</sup>. Esto origina una infiltración leucocitaria masiva dentro de los pulmones, hay liberación de elastasa y mieloperoxidasa (MPO) por parte de los neutrófilos, lo que condiciona la apoptosis de las células epiteliales y la liberación de detritus y moco dentro de la luz bronquiolar. Las células dendríticas y los macrófagos atraídos hacia el sitio de infección, fagocitan y procesan partículas virales, con la posterior secreción de CXCL8 y la atracción de neutrófilos adicionales. La migración de neutrófilos hacia el epitelio bronquiolar se asocia con signos y síntomas severos durante la bronquiolitis. Esto puede ser explicado por la apoptosis del epitelio condicionado por la liberación de MPO neutrofílico y, además, por la formación de redes extracelulares tipo NET (neutrophil extracellular traps), compuestas por hebras de DNA neutrofílico y enzimas, como MPO, elastasa y catepsina G, cuya principal función es atrapar partículas infecciosas y facilitar su fagocitosis <sup>(11)</sup>. Recientemente, se ha establecido que los neutrófilos son críticos para la activación de macrófagos alveolares durante la respuesta inmune a infecciones virales respiratorias como las producidas por influenza; esto se debe a que dentro de los macrófagos estimulados hay una activación del inflammasoma del tipo NLRP3, y que ello conlleva a una función proinflamatoria (con la liberación de IL1 $\beta$  principalmente) que puede promover más activación de los macrófagos y favorecer el desarrollo de asma <sup>(9)</sup>.

En el caso de las células dendríticas activadas o plasmocitoides (CDp) HLA-DR+, ellas migran cargando a los antígenos virales hacia los ganglios linfáticos y ahí proceden a la presentación de antígeno. Luego, como éstas células se activan, secretan IL-12, IL-18 e IFN $\gamma$  (así como sucede con los macrófagos) y ello favorece la activación y el reconocimiento de antígeno por parte de células CD8+ (también conocidas como células citotóxicas o CTL). Estas CTL se infiltran el epitelio bronquiolar y se encargan del aclaramiento viral, así como de la destrucción de células epiteliales infectadas por la secreción de granzima B. Sin embargo, se ha establecido que durante los estadios iniciales de la infección y en conjunto con la elevación de la carga de neutrófilos en el epitelio bronquiolar, existe una anergia linfocitaria pasajera mediada por el virus. Se ha establecido que una posible causa de ello es la activación de la proteína transmembranal CTLA-4 (antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico) con localización en los linfocitos T y que es reconocida por el complejo B7 expresado en las CDp. Esto condiciona que se presente una caída en el número de células Th reguladoras (ThReg), Th1 y Th foliculares (ThFol), lo cual se refleja en la calidad de la respuesta inmune. Aun cuando la respuesta inmunitaria contra VSRh induce a la activación de los linfocitos T CD8+ con la intención de favorecer la erradicación del virus, en las infecciones severas se genera una respuesta Th2 exacerbada, con lo que se retrasa la eliminación de los virus y se reduce la actividad de las CTL. Además, cuando se presentan

infecciones repetidas en la niñez, ello puede alterar la tolerancia transferida de la madre con lo que se promueve la respuesta Th2 contra alérgenos comunes y el posterior desarrollo de hipersensibilidad, hiperreactividad de la vía aérea, y en última instancia; el asma alérgica (10).

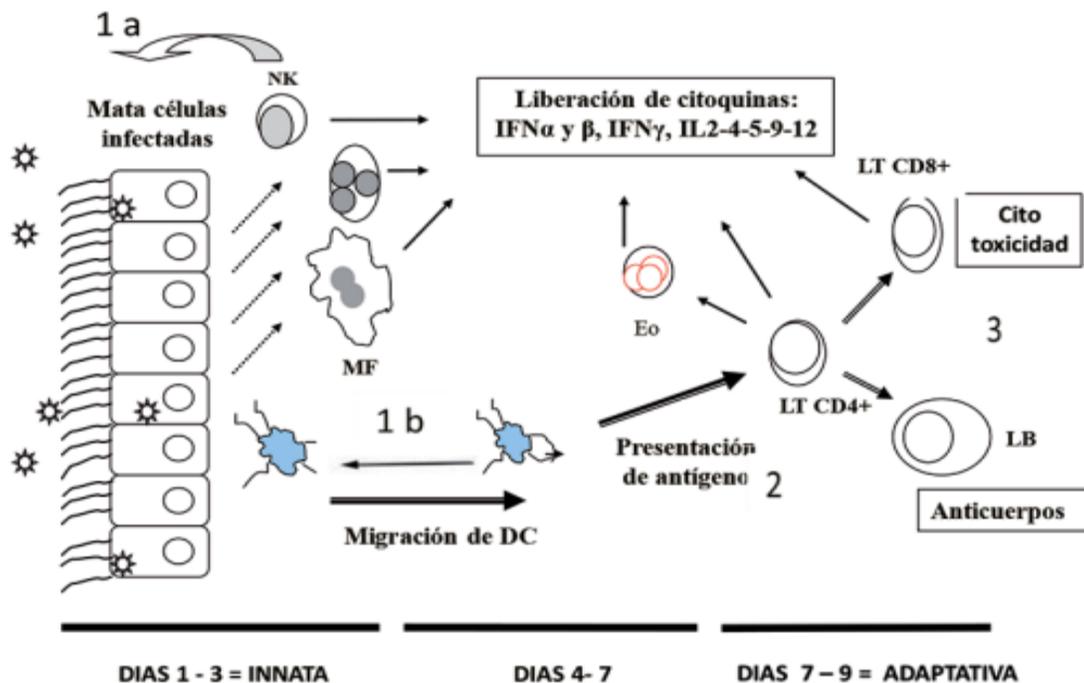


Figura 2. Respuesta inmune a infección por VRS. Las proteínas F y G del VRS interactúan con los receptores TLR-4 y CX3CR1 respectivamente, de las células de la mucosa epitelial. Esto desencadena (1a) la respuesta innata en las células ciliares, macrófagos y células dendríticas de la mucosa en los primeros de 3 días, a través de la producción de IFN tipo I  $\alpha/\beta$  y de la activación de factores que estimulan la producción de citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL1 $\beta$ ); y a su vez, (1b) las células dendríticas presentes en la vía aérea transportan diversos antígenos del VRS a sitios activos del sistema linfático asociado a mucosas (BALT) donde se refuerza la respuesta innata con más migraciones de células a la mucosa; (2) por este primer contacto del virus con el sistema inmune se orquesta la respuesta efectora adaptativa específica de LT CD4, LT CD8 y LB desde el día siete. Esta respuesta adquirida, contribuye a la eliminación de la infección, especialmente por acción de LT CD8 e IFN $\gamma$  dejando respuesta mediada por anticuerpos (3) y células T sensibilizadas que protegerán contra futuras reinfecciones (10).

### Cuadro clínico y factores de riesgo

El VRS infecta en los primeros años de vida desencadenando una respuesta inmune deficiente. Al no establecerse una memoria inmunológica adecuada, el virus es capaz de re-infectar durante la vida (1). La gravedad de la infección varía entre leves síntomas respiratorios altos a infección respiratoria aguda baja (IRAB) grave demostrada por una hipoxemia con saturación de oxígeno bajo 95%, obstrucción de la vía aérea, aumento de

producción de mucus y compromiso del parénquima pulmonar produciendo una bronquiolitis con o sin bronconeumonía. Se ha descrito factores de riesgo de gravedad como prematuridad, bajo peso de nacimiento, nivel socio-económico bajo, displasia broncopulmonar, cardiopatías congénitas con alteración hemodinámica, edad entre 6 y 12 semanas de vida, inmunodeficiencias por infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en pacientes trasplantados <sup>(2)</sup>. Hay factores maternos que han sido relacionados con el aumento de probabilidad de desarrollo de bronquiolitis por VRS, como tabaquismo pre y post natal y bajos niveles de anticuerpos específico <sup>(8)</sup>.

En lactantes sanos, la primo-infección por VRS es habitualmente leve a moderada. Sin embargo, un 2-3% de los lactantes presentan bronquiolitis grave que requiere hospitalización e incluso ingreso a unidades de cuidado intensivo. Dado que la mayoría de los casos graves no tienen los factores de riesgo descritos, es muy probable que participen otros factores aún no identificados <sup>(1)</sup>.

Existen poblaciones con alto riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad por VSR: Niños con antecedente de prematurez, pacientes con enfermedad pulmonar crónica, pacientes con enfermedad cardíaca hemodinámicamente significativa, malformaciones de la vía aérea y portadores de enfermedades neuromusculares. Sin embargo, las tasas de hospitalización y de muerte por VSR son más altas en los recién nacidos pretérmino y en los niños con cardiopatía congénita o displasia broncopulmonar (DBP) que son los que de acuerdo a estudios recientes quienes fueron hospitalizados por infección de VSR requiriendo manejo en cuidados intensivos 2.5% a 3.4% de muertes relacionadas a complicaciones por la infección <sup>(2)</sup>.

Se ha descrito un marcado ritmo estacional en temporada otoño-invierno. Este virus es responsable de epidemias de bronquiolitis y neumonías en individuos de cualquier edad. Se estima que el 50% de todas las neumonías y hasta el 90% de bronquiolitis en la infancia son causadas por VSR. Tan solo en Estados Unidos de los niños que se hospitalizan (aproximadamente 90.000 niños) 10% a 20% deben ingresar a unidad de cuidados intensivo con una mortalidad del 0.5% a 3%<sup>(22)</sup>. En México, la mortalidad anual por infecciones respiratorias bajas tan solo en el 2006 fue 7.2 por 100000 en niños de 1 a 4 años y 109 por 100000 en niños menores de 1 año. La incidencia anual de IRAB en 2006 fue 36627 por 100000 niños menores de 4 años. A pesar de la gran morbilidad por infecciones respiratorias reportada en México se conoce poco acerca de su etiología. Diversos artículos documentan que VSR fue el virus más frecuente asociado a neumonía y bronquiolitis en menores de 3 años de edad <sup>(1)</sup>.

### **Panorama nacional**

En México, la Red para el Estudio de Enfermedades Emergentes evaluó el riesgo de hospitalización por diferentes virus respiratorios de pacientes que se presentaban a consulta por una enfermedad similar a la influenza. El estudio se realizó de 2010 a 2014, y se incluyeron 1,486 niños menores de 5 años: 408 como pacientes ambulatorios y 1,078 como pacientes hospitalizados. Se calculó el riesgo de un ingreso hospitalario de acuerdo con el virus detectado. El VSR fue el patógeno que incrementó la probabilidad de

hospitalización cuando se comparó con otros virus; por ejemplo, en comparación con el virus influenza, la hospitalización por VSR fue cinco veces más frecuente <sup>(15)</sup>.

La incidencia del VSR fue de 4.6/100,000 niños/año, mientras que la de virus influenza fue de 1.1/100,000 niños/año. La incidencia de *Streptococcus pneumoniae*, que se considera la causa más frecuente de neumonía bacteriana, fue solo de 0.5/100,000 niños/año <sup>(3)</sup>.

### **VSR como factor de riesgo para desarrollo de asma.**

Hasta el momento no se cuenta con estudios clínicos en humanos que demuestren que la infección por VSR sea un factor de riesgo por el que se desarrolle el asma. Lo único que se ha conseguido es recopilar información de estudios observacionales en humanos, así como en modelos experimentales. Por consiguiente, aún no se ha podido definir si el asma es una consecuencia de la infección e inflamación secundaria inducida por VSR, o bien, si la infección acelera el proceso patológico de asma en personas genéticamente predispuestas. Las descripciones de lo que se ha observado desde diferentes puntos de vista de aspectos epidemiológicos, genéticos o inmunológicos podrían ser elementos que muestren que la patología producida por el VSR podría ser una condicionante para desarrollar asma en niños <sup>(4)</sup>. Desde el punto de vista epidemiológico, se tienen observaciones en las que niños menores a un año de vida ingresados al hospital con bronquiolitis por VSR tuvieron, luego de los 30 a los 42 meses de edad, un incremento en el riesgo de desarrollar sibilancias recurrentes, así como a los 69 a 81 meses postexposición, en comparación con niños pertenecientes al grupo control <sup>(2)</sup>. En este sentido, se ha postulado que existe riesgo de desarrollar asma si la primoinfección por VSR ocurre antes de los 4 meses de edad, lo que se ha asociado al hecho de que la IgG materna transferida al lactante carece de la vida media necesaria para mostrar un efecto protector ante la primoinfección y ello favorece que se presente una mayor respuesta neutrofílica que daña al epitelio bronquiolar y favorece el desarrollo de enfermedad severa <sup>(6)</sup>. Hay otras observaciones en las que niños afectados con bronquiolitis por VSR antes del año de vida, experimentaron sibilancias recurrentes durante los siguientes 4 años en comparación con otros niños que desarrollaron la infección a edades posteriores <sup>(17)</sup>.

### **Displasia broncopulmonar**

La DBP es una enfermedad pulmonar crónica que, como consecuencia de múltiples factores, añadidos a la inmadurez de la vía aérea, provoca una disminución del crecimiento pulmonar, no sólo de la vía aérea sino también de los vasos pulmonares, dando lugar a una limitación en la función respiratoria de grado variable. La característica fundamental es la interrupción del crecimiento pulmonar distal, generada por lesiones que ocurren principalmente en las fases canalicular y sacular del desarrollo pulmonar, con diversos grados de alteración en la arquitectura pulmonar debido a disrupción del desarrollo alveolar y vascular, generando un menor número de alvéolos, pero de mayor tamaño, crecimiento vascular anormal e inflamación, manifestándose como reducción en la superficie de intercambio gaseoso, limitación funcional al ejercicio, grados variables de obstrucción al flujo aéreo, hipertensión pulmonar y pobre tolerancia a las infecciones respiratorias. La DBP es una causa importante de disfunción pulmonar a largo plazo. De todas las enfermedades pulmonares obstructivas, la DBP tiene el inicio más temprano <sup>(12)</sup>. Se caracteriza por una

dependencia prolongada de oxígeno, junto con cambios clínicos (polipnea y aumento del trabajo respiratorio, gasométricos (hipercapnia y saturación de oxígeno baja) y radiológicos (edema pulmonar y en los casos graves zonas de hiperinsuflación y condensación alveolar) que reflejan una enfermedad pulmonar crónica <sup>(13)</sup>.

Dentro de la valoración por imagenología es característico encontrar áreas hiperlucetas multifocales, opacidades lineales y subpleurales, engrosamiento peribronquial, ampollas y enfisema, aunque ningún patrón radiológico puede utilizarse como factor pronóstico <sup>(17)</sup>.

Durante los primeros dos años de vida, el principal problema está representado por exacerbaciones respiratorias, causadas principalmente por infecciones virales. Durante esta etapa hasta 50% de los pacientes con DBP serán rehospitalizados por enfermedad respiratoria. Los pacientes con DBP que necesitan oxígeno suplementario domiciliario, tienen un curso particularmente grave, con hospitalizaciones más frecuentes <sup>(14)</sup>. Los lactantes con DBP e infección por VSR, pueden requerir nuevamente oxígeno domiciliario. Por lo que se recomienda la administración de palivizumab para todos los niños menores de un año con DBP Y para los menores de dos años con DBP que hayan requerido tratamiento (oxígeno suplementario, broncodilatadores, diuréticos, esteroide inhalado) en los seis meses anteriores al inicio de la estación de VSR (octubre - febrero). La dosis de palivizumab es 15 mg/kg de peso por vía intramuscular, mensual, por un máximo de cinco dosis <sup>(16)</sup>.

### Palivizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la proteína de fusión del VSR, lo cual neutraliza e inhibe la replicación viral <sup>(18)</sup>. La administración mensual de palivizumab a población en riesgo: prematuros con diagnóstico de displasia broncopulmonar moderada a grave, pacientes con cardiopatía congénita hemodinámicamente inestable y enfermedad pulmonar crónica ha demostrado reducir la incidencia de hospitalizaciones por VSR e infecciones del tracto respiratorio <sup>(20)</sup>. Desde 1998 el estudio multicéntrico Impact (triple terapia en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica) demostró que la administración intramuscular de palivizumab reduce en un 55% la hospitalización debido a infección respiratoria por VSR en lactantes prematuros menores de 35 semanas, fue una reducción del 39% en aquellos con displasia broncopulmonar moderada-grave menores de 2 años y con necesidad de tratamiento en los últimos 6 meses <sup>(24)</sup>.

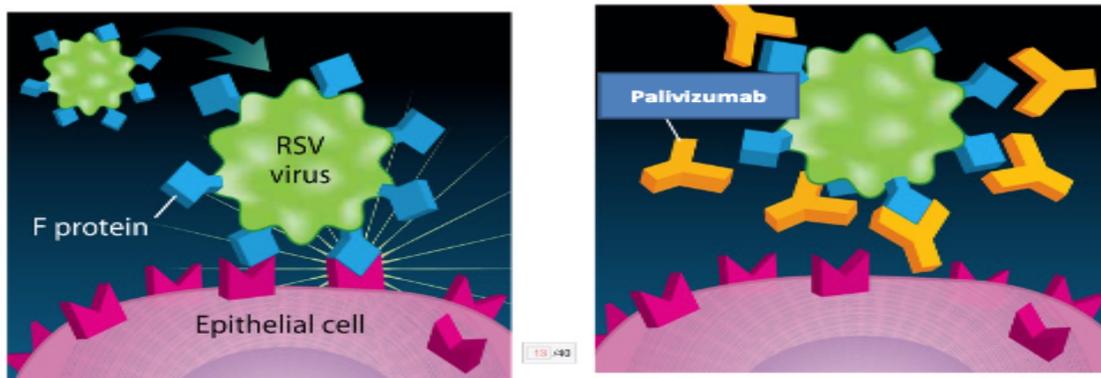


Figura 3. Palivizumab es un anticuerpo monoclonal que se une a la proteína F del VRS,

bloqueando su fusión con los receptores de las células. Es producido utilizando tecnología recombinante de ADN. No interfiere con administración de otras vacunas <sup>(26)</sup>.

#### Reacciones adversas

Las reacciones adversas más graves que se dan con palivizumab son anafilaxis y otras reacciones agudas de hipersensibilidad <sup>(21)</sup>. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurren con palivizumab son fiebre, erupción y reacciones en el lugar de la inyección. Tras la comercialización del medicamento se evaluaron las reacciones adversas graves registradas por notificación espontánea durante el tratamiento con palivizumab entre los años 1998 y 2002, cubriendo cuatro estaciones de VRS. Se recibieron un total de 1.291 notificaciones de reacciones adversas graves en pacientes a los que palivizumab se había administrado tal como está indicado y la duración del tratamiento se limitó a una estación. Sólo en 22 de estas notificaciones el inicio de la reacción adversa se produjo tras administrar la sexta dosis o posteriores (15 después de la sexta dosis, 6 después de la séptima y 1 después de la octava). Estas reacciones adversas son de naturaleza similar a las observadas después de las cinco dosis iniciales.

<b>Reacciones adversas en ensayos clínicos* y notificaciones post-comercialización en pacientes pediátricos.</b>		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>RAM</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Trombocitopenia <sup>#</sup>
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida	Anafilaxis, shock anafiláctico (en algunos casos se han notificado muertes.) <sup>#</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Convulsión. <sup>#</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Apnea <sup>#</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción
	Poco frecuentes	Urticaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fiebre
	Frecuentes	Reacción en el punto de inyección

Figura 4. Reacciones adversas en ensayos clínicos\* y notificaciones post-comercialización en pacientes pediátricos <sup>(25)</sup>.

La pauta de tratamiento con palivizumab y las reacciones adversas se monitorizaron en un grupo de casi 20.000 lactantes estudiados a través de un registro de cumplimiento entre 1998 y 2000. 1.250 lactantes de este grupo recibieron 6 inyecciones, 183 niños recibieron 7 inyecciones, y 27 lactantes recibieron 8 ó 9 inyecciones <sup>(19, 20)</sup>. Las reacciones adversas observadas en los pacientes después de la sexta dosis o posteriores fueron similares en naturaleza y frecuencia a los observados después de las 5 dosis iniciales <sup>(19)</sup>.

#### IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La displasia broncopulmonar (DBP) es la complicación más frecuente de los recién nacidos prematuros, con una incidencia aproximada de 20-40% en niños con un peso menor de 1500 gramos (INPER). La DBP tiene un origen multifactorial que reúne a los siguientes factores: Inmadurez pulmonar, barotrauma, volutrauma, hiperoxia, edema pulmonar y sepsis que generan un aumento de las citosinas proinflamatorias y disminución de las citosinas antiinflamatorias generando una lesión pulmonar que al ser reparada causa fibrosis pulmonar, vascularización y alveolización anormales. El diagnóstico de esta entidad es clínico. Los síntomas característicos son: sibilancias, estertores, taquipnea, hipoxemia e hipercapnia, que varían en intensidad de acuerdo al daño pulmonar. Por otra parte, el virus sincitial respiratorio es la causa principal de infecciones de las vías aéreas inferiores en niños menores de 2 años. La mortalidad de los niños hospitalizados por esta entidad es alta. La infección por virus sincitial respiratorio no genera una respuesta inmunitaria protectora para las subsiguientes infecciones, por lo que son frecuentes las reinfecciones, sin que haya un tratamiento eficaz. Aunque el virus sincitial respiratorio infecta a toda la población pediátrica, es en determinados grupos de población de riesgo donde provoca una infección respiratoria más grave, con una necesidad mayor de oxigenoterapia, un número mayor de ingresos en cuidados intensivos y una necesidad mayor de ventilación mecánica. Palivizumab es un anticuerpo inmunoglobulina (Ig) G monoclonal humanizado que inhibe específicamente el epítipo del sitio antigénico A de la glucoproteína F del VSR siendo útil en la prevención de infecciones respiratorias agudas por este virus en poblaciones pediátricas y en temporadas específicas. El objetivo del tratamiento es reducir los síntomas disminuyendo el daño en tres etapas: prevención, tratamiento de la displasia en evolución y de la displasia establecida. Pocos estudios han evaluado la respuesta, evolución y el riesgo de complicaciones como: atopia dermatitis, asma y rinoconjuntivitis alérgica después de la exposición a palivizumab en la primera infancia. Algunos autores especulan que palivizumab puede proteger contra el asma y/o sibilancias.

En vista de lo previo es importante conocer las características clínicas, patrones radiológicos y bioquímicos de los pacientes tratados con palivizumab en nuestra población.

## V. JUSTIFICACIÓN

En México se reporta que durante picos epidémicos de infecciones del tracto respiratorio inferior, hasta el 88% de los casos de bronquiolitis son ocasionados por VSR desde síntomas leves compatibles con el resfriado común, hasta cuadros graves de bronquiolitis y neumonía que requieren hospitalización.

Este virus es causa de infecciones respiratorias graves en prematuros, cardiopatas y pacientes con enfermedad pulmonar crónica, además se ha asociado a incremento del riesgo de sibilancias tempranas.

La información disponible de la literatura científica ha descrito y evidenciado los efectos benéficos de la aplicación de Palivizumab en las poblaciones de alto riesgo, por lo cual es importante contar e implementar estrategias individuales y colectivas para

1. Incrementar el conocimiento del uso de este medicamento entre el personal médico para población de riesgo.
2. Contar con la biodisponibilidad del medicamento en las unidades médicas hospitalarias,
3. Aumentar la adherencia de la terapia con Palivizumab
4. Ofrecer su uso a otras unidades de salud de nuestra red. Esto garantizará una mejor adherencia al tratamiento, así como un uso y aprovechamiento de los insumos médicos-farmacológicos que se ofrecen a nuestros pacientes, dando como resultado la mejoría del estado de salud, la disminución de complicaciones e incluso de la mortalidad de estos.

Pese a que las infecciones por virus sincitial respiratorio representan un problema epidemiológico en la infancia, hasta la fecha no se ha logrado desarrollar vacunas contra este virus. La principal limitante es que aun con la infección, la inmunidad generada por el huésped es parcial o incompleta. Parece justificado concluir que palivizumab al ser un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra VSR previene el desarrollo de complicaciones graves y hospitalizaciones que incrementan la mortalidad en grupos vulnerables como los pacientes con displasia broncopulmonar.

La displasia broncopulmonar (DBP) es la secuela más prevalente del recién nacido pretérmino, y sigue suponiendo un motivo frecuente de consulta en las unidades de Neumología Pediátrica. Conocer y describir las características clínicas, patrones radiológicos y bioquímicos de la población de pacientes que reciben tratamiento con palivizumab permitirá generar conocimiento científico que reafirme su uso dentro de nuestro sistema de salud lo que disminuirá la morbilidad y mortalidad en esta población.

## **VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿La profilaxias con palivizumab disminuye el uso de oxígeno suplementario, exacerbaciones por infecciones respiratorias bajas y días de estancia intrahospitalaria por virus sincitial respiratorio, modifica los parámetros hepáticos bioquímicos y cambia la estructura anatómica pulmonar valorada por radiografía simple de tórax?

## **VII. HIPOTESIS**

Al ser un estudio descriptivo no requiere hipótesis.

## **VIII. OBJETIVO GENERAL**

- Describir las características clínicas, bioquímicas y radiológicas de los pacientes que recibieron palivizumab en la consulta externa de neumología pediátrica de un hospital de segundo nivel durante la temporada invernal de octubre 2021 a junio del 2022.

## **IX. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes con displasia broncopulmonar atendidos en la consulta externa de neumología pediátrica de un hospital de segundo nivel.
- Describir las características clínicas de los pacientes con displasia broncopulmonar.
- Identificar la presencia de exacerbaciones de displasia broncopulmonar durante el periodo de aplicación de palivizumab.
- Evaluar y describir el patrón radiológico de los pacientes con displasia broncopulmonar al término del tratamiento con palivizumab.
- Evaluar las pruebas bioquímicas realizadas en los pacientes con displasia pulmonar al término del tratamiento con palivizumab.
- Describir la presencia o ausencia de efectos adversos al uso de palivizumab.

## **X. METODOLOGIA**

### **Xa. TIPO DE ESTUDIO**

Estudio de investigación bibliográfica analítico descriptivo transversal retrospectivo.

### **Xb. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Al ser un estudio exploratorio no se requirió el cálculo de tamaño de muestra y se consideraron la totalidad de registros de pacientes con displasia broncopulmonar evaluados en la consulta externa de neumología pediátrica entre periodo de octubre del 2021 a junio del 2022.

### **Xc. TIPO DE MUESTREO Y ESTRATEGIA DE RECLUTAMIENTO**

#### **Xc.1 Criterios de Inclusión:**

- Pacientes pediátricos lactantes de 1 mes y 2 años de edad de sexo indistinto
- Diagnóstico de displasia broncopulmonar
- Ser atendido en la consulta externa de neumología pediátrica del hospital Pediátrico de Azcapotzalco entre octubre del 2021 y junio del 2022
- Pacientes que completaron tratamiento con palivizumab (5 dosis mensuales)

#### **X.c.2 Criterios de no inclusión:**

- Pacientes mayores de 2 años
- Niños hospitalizados en unidad de terapia intensiva, unidad neonatal u hospitalización pediátrica
- Lactante que no reciba tratamiento continuo de palivizumab

#### **X.c.3. Criterios de interrupción:**

No aplica

#### **X.c.4. Criterios de eliminación:**

- Pacientes que no cuenten con expediente completo

## Xd. VARIABLES

**TABLA 1 VARIABLES DEL ESTUDIO**

VARIABLE / CATEGORÍA	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
<b>Edad</b>	Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido a partir del Nacimiento de un individuo hasta el momento del diagnóstico	Continua	28 días – 2 años
<b>Edad al diagnóstico de displasia broncopulmonar moderada-grave</b>	Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de displasia broncopulmonar moderada-grave al momento de la aplicación de palivizumab	Continua	28 días - 2 años
<b>Sexo</b>	Cualitativa dicotómica	Condición biológica del paciente que distingue a hombres y mujeres	Nominal	1. Hombre 2. Mujer
<b>Exacerbación</b>	Cualitativa dicotómica	Requerimientos nuevamente de oxígeno suplementario así como manifestaciones clínicas de bronquiolitis o neumonía grave que amerite estancia intrahospitalaria	Dicotómica	1. Sí 2. No
<b>Dependencia de oxígeno suplementario</b>	Cualitativa Dicotómica	Necesidad de administración de oxígeno suplementaria a concentraciones mayores a las encontradas al aire ambiente con dispositivos conocidos: Puntas nasales, mascarilla o cánula traqueal para el manejo de la hipoxia	Dicotómica	1. Sí 2. No
<b>Patrón radiográfico</b>	Cualitativa Politómica	Patrones radiológicos específicos de acuerdo a las características observadas en la radiografía de tórax	Politómica	1. Grado 1 2. Grado 2 3. Grado 3 4. Grado 4 5. Grado 5 6. Grado 6
<b>Estornudos en salva</b>	Cualitativa politómica	Es un mecanismo de defensa del aparato respiratorio que consiste en la expulsión de aire desde los pulmones a través de la nariz y boca.	Politómica	0 – 7/7 días
<b>Rinorrea</b>	Cualitativa politómica	Descarga de una secreción mucosa, serosa o purulenta por las narinas (rinorrea anterior) o por las coanas (rinorrea posterior).	Politómica	0 – 7/7 días
<b>Prurito nasal</b>	Cualitativa politómica	Sensación de picor cutáneo que provoca la necesidad de rascar en el área de la nariz	Politómica	0 – 7/7 días
<b>Epistaxis</b>	Cualitativa politómica	Sangrado nasal, que con frecuencia se asocia a una erosión de la parte anterior de la mucosa de la fosa nasal (zona de Kiesselbach).	Politómica	0 – 7/7 días
<b>Tos</b>	Cualitativa politómica	Acto reflejo o voluntario mediante el que se origina una veloz corriente de aire en las vías respiratorias, que expulsa al exterior su contenido	Politómica	0 – 7/7 días
<b>Sibilancias</b>	Cualitativa politómica	Sonidos de tono relativamente alto y de carácter sibilante producidos por el movimiento del paso del aire a través de las vías aéreas de pequeño calibre estrechadas o comprimidas. Son un síntoma, así como un hallazgo físico.	Politómica	0 – 30/30 días
<b>Estridor</b>	Cualitativa politómica	Ruido agudo que se produce al respirar, siempre que hay un estrechamiento de la laringe	Politómica	0 – 30/30 días

<b>Cianosis</b>	Cualitativa politomica	Coloración azulada de la piel y las mucosas, debida a una mayor proporción de sangre reducida. Las causas más frecuentes son las respiratorias y las circulatorias, que ocasionan una oxigenación insuficiente de la sangre a nivel alveolar.	Politomica	0 – 30/30 días
<b>Ronquido</b>	Cualitativa politomica	Producir ruido por la vibración inspiratoria de las paredes de la faringe. Se asocia a una alteración en el funcionamiento del velo del paladar, de la base de la lengua y de la pared lateral de la faringe.	Politomica	0 – 30/30 días
<b>Reflujo gastroesofagico</b>	Cualitativa Dicotomica	Paso de contenido gástrico (ácido o biliar) en sentido opuesto al peristaltismo hacia el esófago, con una frecuencia y duración superior al reflujo que se considera fisiológico.	Dicotomica	1. Sí 2. No
<b>Gravedad de displasia broncopulmonar</b>	Cualitativa Ordinal Politomica	Grado de severidad según la fraccion de oxigeno inspiorado y la edas posnatal > 56 dias o al alta del paciente (lo qu ocurra primero)	Politomica	1. Leve 2. Moderada 3. Grave
<b>AST</b>	Numérica Continua	Término que define enzima de origen hepatico, para evaluar estado de enfermedad del higado de tipo inflamatorio	UI/L	0-2 años (9-150)
<b>ALT</b>	Numérica continua	Término que define enzima de origen hepatico, para evaluar estado de enfermedad del higado	UI/L	0-2 años (5-50)
<b>GGT</b>	Numérica continua	Término que define enzima de origen hepatico, para evaluar estado de enfermedad del higado tipo obstructivo ,	UI/L	0-2 años (9-150)
<b>Bilirrubina total</b>	Numérica continua	Pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos reciclados	mg/dl	0.2 – 1.0
<b>Bilirrubina indirecta</b>	Numérica continua	Bilirrubina no conjugada o libre, es decir, aquella que se produce en la sangre a partir de la degradacion de los eritrocitos, siendo transportada hacia el higado por la albumina.	mg/dl	0 - 0.2
<b>Bilirrubina directa</b>	Numérica continua	Bilirrubina conjugada por el hígado, principalmente con el ácido glucurónico y en pequeños porcentajes con glucosa, xilosa, proteínas y sulfatos obteniendo así solubilidad en agua.	mg/dl	0.2 – 0.8
<b>Fosfatasa alcalina</b>	Numérica continua	Es una enzima que cataliza la hidrolisis del enlace éster fosfórico entre un grupo orgánico y un grupo fosforilo a pH alcalino, liberando fosfato al medio. Abarcan el hígado, las vías biliares y los huesos	UI/L	0-2 años (150-420)
<b>Albumina</b>	Numérica continua	Proteína soluble en agua, característica de la clara de huevo y presente en la mayoría de los organismos.	g/dl	15 días – 1 año (2.2-4.8) 1 – 2 años (3.6 – 5.2)
<b>Hemoglobina</b>	Numérica continua	Proteína de los glóbulos rojos que transporta oxígeno desde los pulmones a los tejidos y órganos del cuerpo, además transporta dióxido de carbono de vuelta a los pulmones	g/dl	2 meses (11.2 - 9.4) 6 meses – 2 años (12 – 10.5)

<b>Plaquetas</b>	Numérica continua	Las plaquetas (en ocasiones denominadas trombocitos) son fragmentos de células que circulan en el torrente sanguíneo y ayudan a la coagulación de la sangre	10 <sup>3</sup> /ml	1 mes (180- 252) 6 meses – 2 año (150-350)
<b>Leucocito</b>	Numérica continua	Glóbulo blanco. La categoría incluye linfocitos, granulocitos, plaquetas, monocitos y macrófagos.	10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	1 mes (5.0-19.5) 6 meses – 1 año (6.0-17.5) 2 años (6.0-17.0)
<b>Neutrofilo</b>	Numérica continua	Granulocito fagocítico circulante que participa en la reacción inflamatoria temprana. Expresa receptores Fc y puede participar en la citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos. Los neutrófilos son los leucocitos más numerosos en la circulación	10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	1 mes (1.0-8.5) 6 meses – 1 año (1.5-8.5) 2 años (1.5-8.5)
<b>Linfocito</b>	Numérica continua	Leucocito mononuclear que media la inmunidad humoral o celular. Véase también célula B y célula T	10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	1 mes (2.5-16.5) 6 meses (4.0-13.5) 1 año (4.0-10.5) 2 años (3.0-9.5)
<b>Monocito</b>	Numérica continua	Leucocito fagocítico mononuclear que circula poco tiempo en la corriente sanguínea antes de migrar a los tejidos donde se convierte en macrófago.	10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	2 semanas (5.0-21.0) 6 meses (6.0-17.5) 1 año (6.0-17.5) 1 – 4 años (5.5-15.5)
<b>Eosinofilo</b>	Numérica continua	Granulocito móvil con cierta función fagocítica que puede migrar de la sangre a los espacios tisulares. Tiene grandes cantidades de receptores para IgE y muchos gránulos. Se cree que participa en la defensa contra parásitos como los nematodos.	10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	2 semanas (5.0-21.0) 6 meses (6.0-17.5) 1 año (6.0-17.5) 1 – 4 años (5.5-15.5)
<b>Basofilo</b>	Numérica continua	Granulocito no fagocítico que expresa receptores Fc para IgE. El enlace cruzado de la IgE unida mediado por el antígeno induce desgranulación de los basófilos	10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	2 semanas (5.0-21.0) 6 meses (6.0-17.5) 1 año (6.0-17.5) 1 – 4 años (5.5-15.5)
<b>Eutrofico</b>	Cualitativa Dicotomica	Cuando peso/talla y talla/edad se encuentran dentro de parámetros de normalidad.	Dicotomica	1. Si 2. No
<b>Desnutrición</b>	Cualitativa Dicotomica	Cuando el peso se encuentra con un Z-Score =>2.0	Dicotomica	1. Si 2. No

## **Xe. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO**

El presente estudio se llevó a cabo en el Hospital Pediátrico de Azcapotzalco. El Hospital Pediátrico de Azcapotzalco es un hospital de segundo nivel de atención de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México por lo que su población comprende enfermos sin acceso a sistema de seguridad social, referidos por médicos generales, especialistas y subespecialistas de diferentes unidades médicas de nuestra red que acuden de manera referida a la consulta externa de neumología pediátrica. Estos pacientes provienen de la Ciudad de México y zona conurbada, sin embargo solo fueron tomados en cuenta los pacientes de la Ciudad de México que cuenten con folio de gratuidad activo al momento del ingreso.

Se identificaron aquellos pacientes pediátricos atendidos en la consulta externa de Neumología Pediátrica con el diagnóstico principal de displasia broncopulmonar, en el periodo comprendido de octubre del 2021 a junio del 2022, posteriormente se realizó una revisión de los expedientes clínicos, para ser incluidos en el estudio todos los pacientes contaron con una revisión mensual por el servicio de neumología pediátrica, aplicación de 5 dosis del anticuerpo monoclonal palivizumab el cual fue calculado a una dosis establecida de acuerdo a la bibliografía de 15 mg/kg contando con dos presentaciones 100mg/1ml y 50mg/1ml, durante el estudio y a la par de la consulta mensual se evaluó las manifestaciones clínicas de acuerdo a una exploración neumológica dirigida en este caso clasificamos las manifestaciones clínicas de acuerdo a síntomas nasales de los cuales se expresó en eventos por semana (7 días) estornudos en salva, rinorrea, prurito nasal, epistaxis y congestión nasal. Síntomas obstructivos de la vía respiratoria los cuales se expresó en eventos por semana la tos y en eventos por un mes (30 días) sibilancias, estridor, cianosis y ronquido. Así mismo se evaluó si estos mismos pacientes presentaban sintomatología digestiva asociada a reflujo gastroesofágico y si estos contaban con tratamiento.

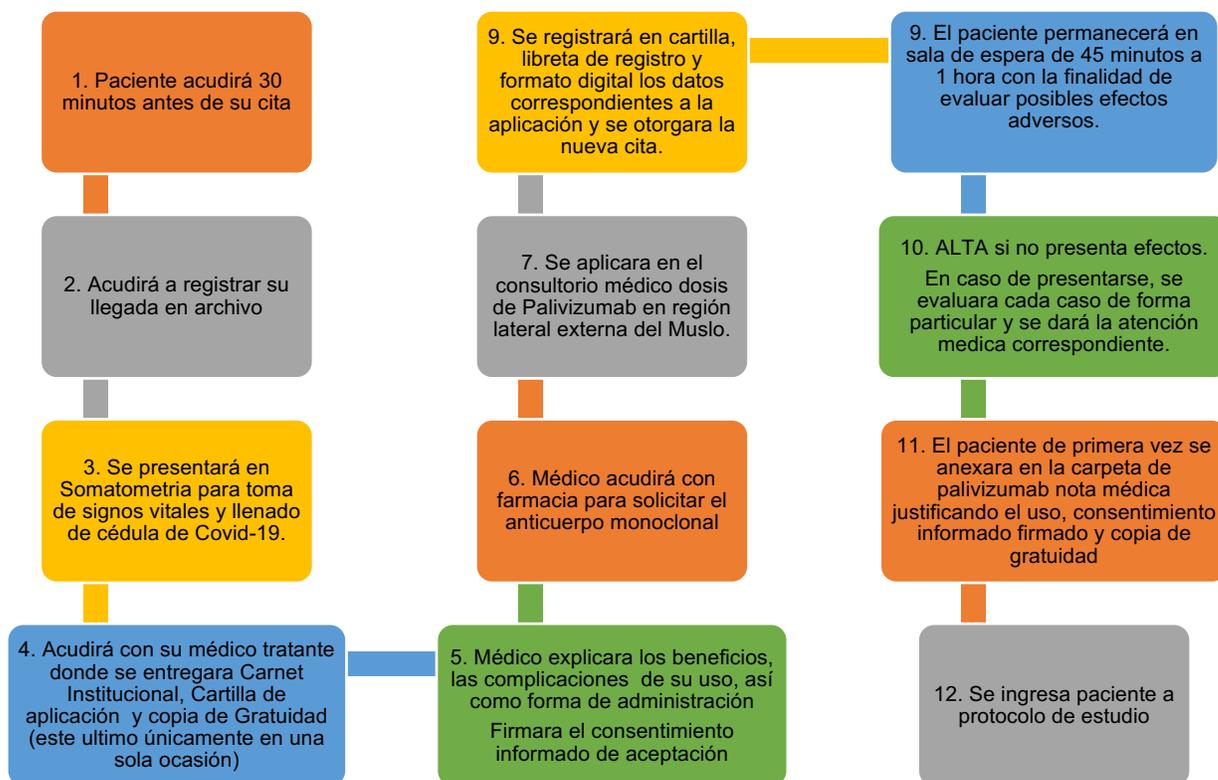
Así mismo como parte del tratamiento de displasia broncopulmonar cada paciente fue manejado de manera individualizada de acuerdo a las guías de tratamiento de la displasia pulmonar con esteroide inhalado a dosis baja (100-200 mcg/día), media (200-400 mcg/día) y alta (>500 mcg/día) dependiendo de la evolución clínica, se evaluó el tratamiento iniciado previo al protocolo de palivizumab y el tratamiento inhalado actual con el que cuentan.

Se incluyeron en este estudio laboratorios de control al finalizar el protocolo, evaluamos en biometría hemática con especial atención en la hemoglobina, hematocrito y plaquetas, pruebas de función hepática con especial atención en bilirrubinas, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, gamma glutamil transferasa, fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica, dichos valores se compararon con sus valores de normalidad de acuerdo a la edad de cada paciente.

Al final el estudio se solicitó control radiográfico con placa simple de tórax postero-anterior con equipo provisto por nuestra unidad, se analizaron por un solo observador el cual cuenta con cédula profesional en neumología pediátrica, clasificando el grado de daño secundaria a la neumopatía crónica.

## Xf. LOGISTICA DE TRABAJO

GRAFICO 1. LOGISTICA DE TRABAJO



## Xg. MEDICIONES E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

El presente estudio se llevó a cabo por un médico residente de tercer año de pediatría, se identificaron aquellos pacientes que cumplen con los criterios de inclusión, de los cuales se registraron los datos demográficos y estadísticos de las variables antes señaladas en una base de datos de Excel.

Se describieron las características generales de todos los pacientes con displasia broncopulmonar, posteriormente se subdividieron en grupos de acuerdo a la severidad de la enfermedad pulmonar crónica. Los datos cuantitativos se presentan en medias y desviaciones estándar cuando el conjunto de datos presente una distribución normal, y en medianas y rangos intercuantiles cuando la distribución no sea normal. Las variables nominales cualitativas serán descritas en porcentajes. La diferencia entre grupos se estableció en las variables cuantitativas por medio de la T de Student para muestras independientes cuando la distribución es normal o paramétrica, y mediante U de Mann Mann-Whitney cuando la distribución es paramétrica. El valor de significancia está establecido por un valor de  $p < 0.05$ . Para la creación de la base de datos se utilizó el software Microsoft Excel® 2016 y para el análisis estadístico el software SPSS 26 IBM®.

## **Xh. ANALISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS**

Las variables continuas independientes se compararon con prueba T de student o U de Mann Withney. Las variables continuas relacionadas se compararon con T pareada o rangos señalados de Wilcoxon según sea necesario.

## **XI. ASPECTOS ÉTICOS**

Los datos obtenidos se manejaron de manera anónima y confidencial de acuerdo a los tratados de Helsinki modificados en Tokio y de acuerdo a las normas y reglamentos de la Secretaria de Salud de la Ciudad de México y al Hospital Pediatrico de Azcapotzalco.

Al tratarse de una revisión de expedientes ésta es una investigación sin riesgo.

Se solicitó dispensa al Comité de Ética en Investigación del Hospital Pediatrico de Azcapotzalco para no solicitar consentimiento informado.

## XII. RESULTADOS

Durante el periodo de investigación se revisaron un total de 49 expedientes de niños atendidos en la consulta externa de Neumología del Hospital Pediátrico de Azcapotzalco en el periodo comprendido Octubre del 2021 a Junio 2022, de los cuales 48 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, el único paciente excluido no contaba con expediente completo.

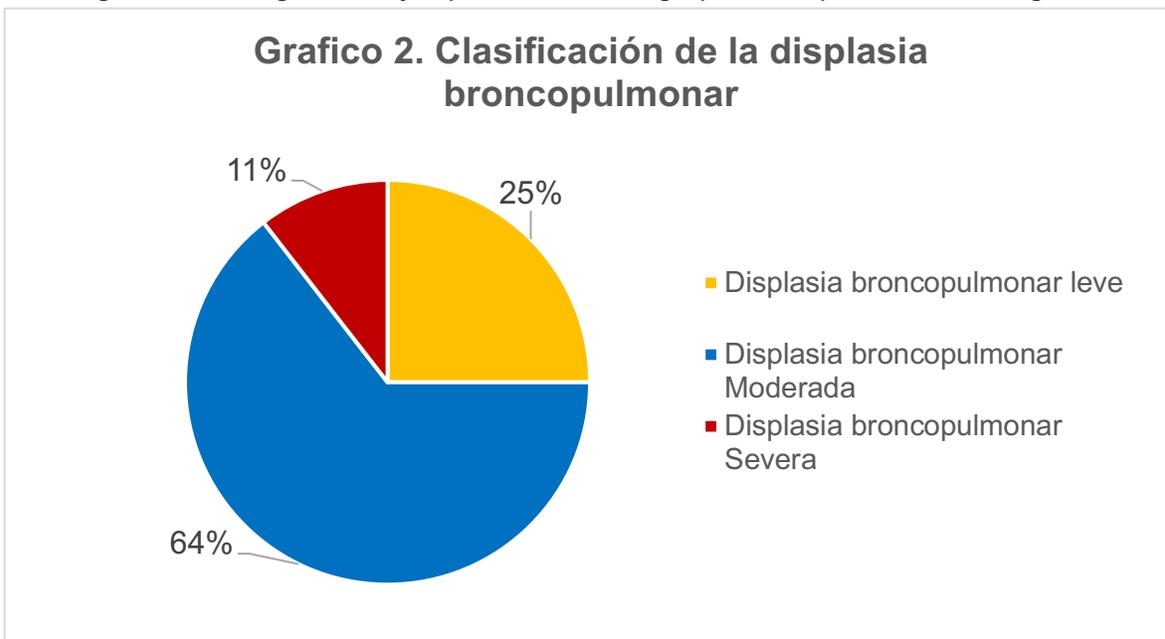
Las características generales de la población se resumen en la tabla 2 la edad promedio al inicio del tratamiento fue de 7 meses (DE 2.8-10.7), con predominio de sexo masculino en un 60.4%. Respecto al diagnóstico nutricional se encontró que la media fue de acuerdo a el Z-SCORE fue de -2.2 con desnutrición.

<b>Tabla 2. Características generales de la población</b>	
EDAD	7 MESES (2.8-10.7)
SEXO Masculino	29 (60.4%)
PESO (Kg)	6.6 (2.2-10.7)
ZSCORE (Peso)	-2.2
DESNUTRICIÓN	23 (48%)
EUTRÓFICO	25 (52%)

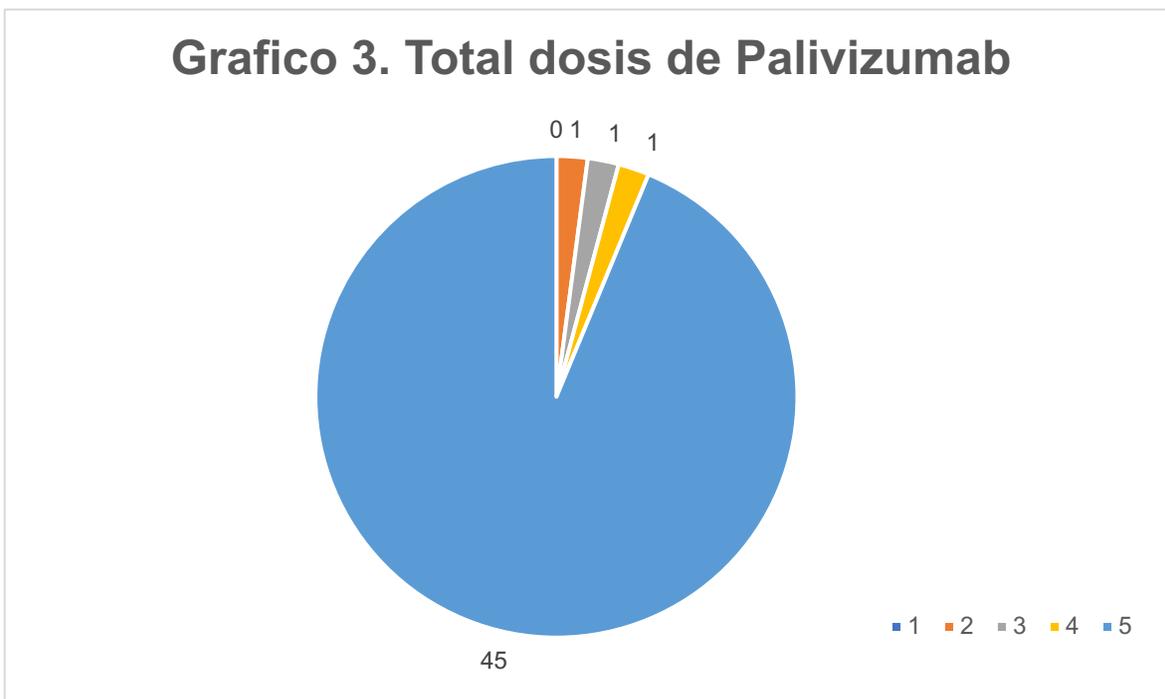
En la tabla 3 se resume la distribución de la gravedad de la displasia que comprende el 11% de la población con diagnóstico de displasia leve, 25% de la población displasia moderada y el 64% de la población displasia grave.

<b>Tabla 3. Diagnósticos de la población</b>	
<b>Diagnóstico de la población</b>	<b>% (n=48)</b>
Displasia broncopulmonar leve	25% (12)
Displasia broncopulmonar Moderada	64.5% (31)
Displasia broncopulmonar Severa	10.5% (5)

Los diagnosticos desglosados y representados en grupos se representan en el grafico 2.



Respecto al esquema de administración de palivizumab pudimos observar que 45 pacientes (94%) completaron el esquema de 5 dosis, un paciente recibo dos aplicaciones de palivizumab, un paciente tres aplicaciones y un paciente cuatro aplicaciones debido a falta de continuidad a la consulta de neumología por lo que desconocemos la causa real la falta de finalización del tratamiento (Grafico 3).



Durante la administración de palivizumab no se observó ningún efecto adverso en los pacientes del protocolo, administrando una dosis de 15 mg/kg/día.

Durante el seguimiento de los pacientes se pudo observar que 7 pacientes presentaron eventos de exacerbación de displasia broncopulmonar (14.5%) uno de ellos causado por infección por virus de SARS COV2 y el resto de ellos debido a infección de vías aéreas superiores sin aislamiento microbiológico.

En cuanto al tratamiento de la población incluida solo tres pacientes (6.2%) contaban con dependencia al oxígeno suplementario al final del esquema de tratamiento y el 87.5% de los pacientes contaban con tratamiento de dipropionato de fluticasona inhalada con la siguiente distribución: 36 pacientes con dosis baja de fluticasona (85.7%), 4 pacientes con dosis media (9.5%) 2 pacientes con dosis alta (4.7%) (Tabla 4).

<b>Tabla 4. Tratamiento respiratorio en la población</b>	
<b>Fluticasona dosis mcg/día</b>	<b>% (n)</b>
Baja (100-200)	85.7% (36)
Media (200-400)	9.5% (4)
Alta (>500)	4.7% (2)
Sin tratamiento	12.5% (6)

Respecto a las características clínicas se clasificaron en sintomatología nasal, sintomatología obstructiva y sintomatología digestiva, evidenciando que las variables nasales previo al tratamiento (Tabla 5) se presentaron de la siguiente manera: un paciente presentaba estornudos en salva, 6 pacientes presentaron rinorrea y prurito nasal y 5 pacientes presentaron congestión nasal. Respecto a las variables obstructivas (Tabla 6) el síntoma más predominante fue la presencia de tos en 8 pacientes, seguida de ronquido 5 pacientes, 2 pacientes presentaban estridos y cianosis; 1 paciente sibilancias. Finalmente 8 pacientes presentaban datos de reflujo gastroesofágico y recibían tratamiento a dosis estándar (Tabla 7). Respecto a las variables al finalizar el tratamiento de palivizumab pudimos observar una disminución en la sintomatología nasal: rinorrea 5 pacientes, prurito nasal y congestión nasal 3 pacientes. Las variables respiratorias obstructivas también mostraron una disminución observando que el síntoma más predominante en este caso tos disminuyó a 5 pacientes y se observó que la sintomatología de sibilancia y cianosis desaparecieron en la población; además de que solamente 2 pacientes continuaron con ronquido al final del tratamiento. Finalmente también observamos una disminución en el número de pacientes con sintomatología digestiva disminuyendo a 5 pacientes, los cuales continuaron con el tratamiento del procinético, 2 de ellos disminuyeron el tratamiento procinético en un 50%.

<b>Tabla 5. Síntomas nasales en la población</b>		
<b>Síntoma</b>	<b>PRE % (n)</b>	<b>POST % (n)</b>
Estornudos en salva	2% (1)	2% (1)
Rinorrea	12.5% (6)	10.4% (5)
Prurito nasal	12.5% (6)	6.25% (3)
Congestión nasal	10.4% (5)	6.25% (3)
Epistaxis	0% (0)	0 (0)

<b>Tabla 6. Síntomas obstructivos en la población</b>		
<b>Síntoma</b>	<b>PRE %(n)</b>	<b>POST % (n)</b>
Tos	16.6% (8)	10.4% (5)
Sibilancias	2% (1)	0% (0)
Estridor	4.1% (2)	4.1% (2)
Cianosis	4.1% (2)	0% (0)
Ronquido	10.4%(5)	4.1 (2)

<b>Tabla 7. Reflujo gastroesofagico y tratamiento en la población</b>		
<b>Síntoma</b>	<b>PRE %(n)</b>	<b>POST % (n)</b>
ERGE	16.6% (8)	10.4% (5)
Inhibidor de bomba de protones	0% (0)	0% (0)
Procinetico	100% (8)	100% (5)

El promedio del índice de saturación de oxígeno total de la población al final del tratamiento fue de 94% (DE  $\pm 0.02$ ), observándose que solamente 7 pacientes mostraron saturación limitrofe de 90% al aire ambiente; 2 de los pacientes aun requerian oxígeno suplementario durante el sueño y la alimentación con un requerimiento de 0.5 lt/min (FiO<sub>2</sub> 24%).

Respecto a los estudios de laboratorio se puede observar que en la serie roja la media de hemoglobina fue de 16.2 g/dl, la media del porcentaje del hematocrito fue de 45.2%, el número total de conteo plaquetario 459 000mil. En la serie blanca los leucocitos mostraron una media de 7652 /mm<sup>3</sup> divididas en una media de porcentaje de Neutrofilos en 38.0%, Linfocitos 45.4%, Monocitos 9.50%, Eosinofilos 6.20% y Basofilos en un 0.20%. Como se muestra en la Tabla 8.

<b>Tabla 8. Biometria hematica</b>		
<b>Componente</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación Estandar</b>
Hemoglobina	16.2	$\pm 0.996$
Hematocrito	45.2%	$\pm 0.027$
Plaquetas	459000	$\pm 113223.52$
Leucocitos	7652	$\pm 2692.61$
Neutrofilos	38.0%	$\pm 0.091$
Linfocitos	45.40%	$\pm 0.113$
Monocitos	9.50%	$\pm 0.023$
Eosinofilos	6.20%	$\pm 0.0139$
Basofilos	0.20%	$\pm 0.001$

En cuanto a los estudios de laboratorio las pruebas de función hepática las enzimas que reflejan el daño hepatico mostraron un aumento respecto a los niveles normales para la edad con una media de la alanino aminotrasferasa de 34.3 UI/L, la aspartato aminotrasferasa 59 UI/L, gammaglutamiltransferasa 19 UI/L, las enzimas que reflejan el

patron colestasico también tuvieron un aumento respectoa a niveles normales con una media en la Fosfatasa alcalina de 256.6 UI/L, la Deshidrogenasa lactica 316 UI/L las bilirrubinas totales se encontro una media 0.3 UI/L, bilirrubina directa con una media en 0.1 UI/L e indirecta con una media 0.2 UI/L y por ultimo con respecto en la pruebas funcionales de sintesis hepática se encontro en la albumina una media de 4.2

Tabla 9. Pruebas de función hepática		
Componente	Media	Desviación Estandar
Alanino aminotransferasa	34.30	±20.57
Aspartato aminotransferasa	59	±18.93
Gammaglutamiltransferasa	19	±2.92
Fosfatasa alcalina	256.6	±86.50
Deshidrogenasa lactica	316	±126.54
Bilirrubina total	0.3	±0.162
Bilirrubina directa	0.1	±0.149
Bilirrubina indirecta	0.2	±0.105
Albumina	4.2	±0.235

En cuanto al analisis de radiografias solicitadas al termino del estudio, fueron evaluadas por un solo observador quien además cuenta con la subespecialidad en neumologia pediatrica para su clasificacion se uso la descrita por Duck Hernandez 2012 como Clasificación Radiografica de la displasia broncopulmonar encontrando que el 40% de la poblacion evaluada contaba con un patrón grado 2 definido como opacidades definidas, reticulolineales y localizadas centralmente, 42% con opacidades tenues no bien definidas que dan el pulmon apariencia de bruma (grado 1) 12% con opacidades extensas reticulolineales, extendidas hacia la periferia del pulmón con tendencia a coalescer en el centro (grado 3), 4% con cambios quisticos definidos pero muy pequeños (grado 4) y solo 1 paciente (2%) con áreas opacas, quisticas de igual volumen y quistes mayores. (grado 5) se muestra la distribución en la tabla 10.

Tabla 10. Clasificacion radiografia de la displasia broncopulmonar						
Grado	1	2	3	4	5	6
Pacientes	21	19	5	2	1	0
Porcentaje	42%	40%	12%	4%	2%	0%

### XIII. DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados anteriores observamos que la prevalencia de displasia broncopulmonar en la mayoría fue moderada (64%) lo que significa que durante la valoración en la consulta de neumología los pacientes eran menores de 32 semanas con una necesidad de oxígeno < 30% o bien tenían 36 semanas de edad corregida y en los mayores de 32 semanas tenían una necesidad de oxígeno < 30% a los 56 días de vida o alta. *Benner et al en 2017* describió en un estudio que incluyó 245 pacientes la DBP moderada/grave se asoció significativamente a presentar menor edad gestacional, menor peso al nacer y al sexo masculino. En nuestra población se encontró que 29 pacientes eran del sexo masculino (64.4%) el valor nutricional la media de peso fue de 6.6 kg con un valor Z-SCORE de -2.2 con un total de 23 niños con desnutrición (48%) encontrando una alta prevalencia en desnutrición a pesar de el manejo conjunto con otras especialidades médicas como es gastroenterología, recordando que los bebés con DBP tienen un gasto energético aumentado hasta en un 25% por encima del valor calórico total y que las necesidades de energía para un lactante con DBP se han estimado entre 140 a 150 kcal/kg/día, por lo que es indispensable contar con un servicio de gastroenterología y nutrición para llegar a un estado nutricional más adecuado. Así mismo, es conocido que el sexo masculino se asocia a mayor morbimortalidad en neonatología.

Por otra parte, en nuestro estudio observamos que todos nuestros pacientes tenían tratamiento con corticoesteroide inhalado, en varios estudios previos, el uso de corticoides ha disminuido significativamente la morbimortalidad neonatal, pero no ha disminuido la enfermedad pulmonar crónica. (*Greenough 2013*).

El progresivo aumento en la supervivencia de neonatos de muy bajo peso ha dado lugar a un aumento en el número de niños con riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar.

Cabe mencionar que desde hace tiempo se conoce el hecho de que la incidencia puede variar de manera significativa entre diferentes UCIN y esta discrepancia obedece a las diferencias en las prácticas instituidas en el cuidado neonatal tales como el inicio y aplicación de la ventilación mecánica (VM), las pautas seguidas en el manejo de la alimentación y cuidado de la nutrición de los recién nacidos, el aporte de líquidos y las medidas que influyen en el riesgo de infecciones nosocomiales. Todas estas decisiones modifican la incidencia de la DBP (*Gasque 2010*).

Respecto al esquema de administración de palivizumab pudimos observar un adecuado apego a la normativa de 5 dosis (94%).

Durante el seguimiento de los pacientes se pudo observar que 7 pacientes presentaron eventos de exacerbación de displasia broncopulmonar (14.5%) uno de ellos causado por infección por virus de SARS COV2 y el resto de ellos debido a infección de vías aéreas superiores sin aislamiento microbiológico. *Carraro S 2013* determinó en su estudio que durante los primeros dos años de vida, el principal problema está representado por exacerbaciones respiratorias, causadas principalmente por infecciones virales, por lo que es importante determinar el agente causal de dichas exacerbaciones. Por otra parte se conoce que durante esta etapa hasta 50% de los pacientes con DBP serán rehospitalizados por enfermedad respiratoria. En nuestra población solo se conoció un ingreso hospitalario (2%), el resto de la población no requirió manejo intrahospitalario por exacerbaciones lo

que puede demostrar la mejoría de la situación clínica de los pacientes con el uso profiláctico de palivizumab, que podría corroborarse en estudios comparativos posteriores. Otro estudio observacional prospectivo es el realizado en 12 hospitales andaluces, donde se estudian 283 recién nacidos y lactantes que recibieron palivizumab en la campaña 2000-2001, el 38,4% con enfermedad pulmonar crónica, observando que los ingresos globales causados por VRS fueron del 4,2% y solo un niño con infección por VRS ingresó en la unidad de cuidados intensivos, similar a nuestra población. Los recién nacidos de menos de 31 semanas de edad gestacional ingresaron 5% versus 1,6% de ingresos en los de edad gestacional de 31-32 semanas. (Grupo Hospitales Benazuza 2002).

*Schrand LM 2001* revisó que los pacientes que recibieron palivizumab tuvieron una tasa de hospitalización del 1,6 % en comparación con el 25 % del grupo que no recibió fármacos profilácticos. Los costos promedio para el grupo de profilaxis del RSV fueron menores por paciente: \$3733 en comparación con \$4258 en el grupo que no recibió profilaxis. El beneficio por paciente fue un ahorro promedio de 23.4% del riesgo del costo de hospitalización (\$17 031), o \$3985. La razón beneficio/costo fue 1.15 a 1 (\$3985 a \$3451). Por lo tanto, los beneficios excedieron los costos asociados al programa de profilaxis, esta evolución es similar a nuestra población estudiada.

En cuanto a datos de seguridad, los eventos adversos más frecuentes registrados en el estudio "The IMPact RSV Study" fueron fiebre, nerviosismo, reacciones en el sitio de administración, diarrea, rash y alteración de la función hepática, entre otros. La elevación de enzimas hepáticas fue más frecuente en el brazo de palivizumab en comparación con placebo (aspartato aminotransferasa: 3,6% vs. 1,6%; alanina aminotransferasa: 2,3% vs. 2,0%) (IMPact-RSV Study Group 1998). En nuestra unidad no se reportaron reacciones adversas, con respecto a las pruebas de función hepática las enzimas que reflejan el daño hepático mostraron un aumento respecto a los niveles normales para la edad con una media de la alanina aminotransferasa de 34.3 UI/L, la aspartato aminotransferasa 59 UI/L, sin embargo no existieron datos clínicos de afectación hepática. En el estudio de Feltes et al., los eventos adversos con incidencia  $\geq 1\%$  superior en el grupo de palivizumab en comparación con placebo fueron: fiebre (27,1% vs. 23,9%), infecciones (5,6% vs. 2,9%), reacciones en el sitio de administración (3,4% vs. 2,2%), alteraciones del tracto respiratorio superior (47,4% vs. 46,15), conjuntivitis (11,3% vs. 9,35), arritmia (3,1% vs. 1,7%) y cianosis (9,1% vs. 6,9%).

En cuanto a las manifestaciones clínicas previas al uso de palivizumab pudimos observar que se presentaron síntomas nasales con rinitis y congestión nasal, la tos fue el síntoma obstructivo más predominante y al final del estudio se observó una disminución en todos los grupos de síntomas y existió una disminución de reflujo gastroesofágico presentándose en 16.6% de los pacientes de nuestro estudio.

El tratamiento con fármacos biológicos es asociado con un mayor riesgo de enfermedades inmunomediadas. Pocos estudios han evaluado el riesgo de atopía dermatitis, asma y rinoconjuntivitis alérgica después de la exposición a palivizumab en la primera infancia. Algunos autores especulan que palivizumab puede proteger contra el asma y/o sibilancias.

La exposición a palivizumab tampoco aumentó el riesgo de enfermedad atópica ni protegió contra el asma. En nuestra población se puede observar un incremento significativo de los eosinófilos totales, que podría relacionarse con el riesgo de enfermedades de tipo alérgica como lo es rinitis alérgica y asma, sin embargo, se necesitaría continuar con la vigilancia de esta población para corroborar y descartar dicha hipótesis.

Varios autores han destacado la necesidad de estudios para evaluar la asociación de la infección por VSR y la prevención con palivizumab y el consiguiente riesgo de sibilancias recurrentes y/o asma, sin embargo no se ha demostrado por no existir un estudio de seguimiento en población con administración de palivizumab en la primera infancia en población mexicana.

#### **XIV. CONCLUSIONES**

1. La displasia pulmonar es una enfermedad frecuente en la población pediátrica atendida en la consulta externa de neumología en el Hospital Pediátrico de Azcapotzalco
2. La displasia pulmonar moderada es la variante más frecuente de la enfermedad
3. Los factores de riesgo como el sexo masculino, el estado nutricional, frecuencia de exacerbaciones y dependencia de oxígeno representan un significado clínico alto en la mala evolución y requerimientos de altos niveles de esteroide inhalado
4. Palivizumab demostró disminuir las exacerbaciones por así como la necesidad de requerir atención hospitalaria y necesidad de cuidados intensivos que se puede impactar en el costo de hospitalización y atención médica continua.
5. Palivizumab demostró ser un medicamento seguro, durante el estudio no se tuvo reporte de ninguna reacción adversa, en el análisis de laboratorio se encontró un aumento en las transaminasas sin embargo no hubo una correlación clínica con daño hepático.
6. Se observó un aumento en el número porcentaje de eosinófilos que podría relacionarse con el riesgo de enfermedades de tipo alérgica en edades posteriores.

## **XV. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y SUGERENCIAS:**

1. La reflexión que nos hacemos, al igual que otros autores, es que las autoridades sanitarias y reguladoras deberían pronunciarse en el momento de la autorización de un fármaco de estas características. Teniendo en cuenta que los recursos que tenemos a nuestra disposición son limitados, se deberían emplear de la forma más eficiente posible y ser destinados a las intervenciones más coste efectivas
2. Este estudio promueve solamente la visualización de los pacientes durante la aplicación de palivizumab por lo que se sugiere debe continuarse la vigilancia del estado clínico, bioquímico y radiológico de estos pacientes en etapas posteriores que permitan verificar la disminución de exacerbaciones y el riesgo de enfermedad alérgica.
3. Además el presente estudio no cuenta con estudios previos a la administración de palivizumab por lo que sería conveniente de ampliar el estudio, solicitar laboratorios previos a la administración
4. La población estudiada es de número reducido por lo que se sugiere ampliar el estudio e incluso volverlo multicéntrico
5. También se sugiere realizar un estudio de casos y controles de tipo prospectivo

## XVI. BIBLIOGRAFIA

1. Hernández D, Zárate K, Tirado R, et al. (2016) Estudio piloto de infecciones respiratorias agudas en coinfecciones virales (VSRh, MPVh) y su impacto en las manifestaciones clínicas, diagnósticas y epidemiológicas. *Contacto Químico*. 16(14):7-13.
2. Antonio Salcedo Posadas, Raquel Herráiz, Esther González, Juan Luis Rodríguez Cimadevilla. (2014). Normas para control y seguimiento de niños con displasia broncopulmonar (enfermedad pulmonar crónica de la infancia). *Salud y ciencia* (20) 730-737
3. Mylene Corzo López, Odalys Valdés Ramírez. (2013) El virus sincicial respiratorio humano: una panorámica. *CENIC Ciencias Biológicas*, Vol. 44, No. 2, mayo-agosto
4. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. (2010) Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* May 1;375(9725):1545-55.
5. 2. Eiland LS. (2009) Respiratory syncytial virus: diagnosis, treatment and prevention. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics: JPPT: the official journal of PPAG* Apr;14(2):75-85.
6. 3. Collins PL, Melero JA. (2011) Progress in understanding and controlling respiratory syncytial virus: still crazy after all these years. *Virus Research* Dec;162(1-2):80-99.
7. 4. Lee N, Lui GC, Wong KT, Li TC, Tse EC, Chan JY, et al. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013 Oct;57(8):1069-77.
8. 5. Fleming DM, Taylor RJ, Lustig RL, Schuck-Paim C, et al. (2015) Modelling estimates of the burden of Respiratory Syncytial virus infection in adults and the elderly in the United Kingdom. *BMC infectious diseases*; 15:443.
9. Lotz MT, Peebles RS, Jr. (2012) Mechanisms of respiratory syncytial virus modulation of airway immune responses. *Current allergy and asthma reports*;12(5):380-7.
10. Farrag M, Almajhdi F. (2015) Human respiratory sincicial virus: role of innate immunity in clearance and disease progression. *Viral Immunol*; 29:11-26.

11. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. (2004) Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*; 303:1532-5.
12. M. Sánchez Luna, J. Moreno Hernandoa, F. Botet Mussonsa,d, J.R. Fernández Lorenzoa, G. Herranz Carrilloa, S. Rite Gracia. Et al. (2013) Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *Asociación española de pediatría*,205-2745.
13. M. Ester Pizarro, M. Angélica Oyarzun. Actualización en displasia broncopulmonar. *Neumol Pediatr* 2016; 11 (2): 76 -806.
14. Antonio Salcedo Posadas, Raquel Herráiz, Esther González, Juan Luis Rodríguez Cimadevilla. Normas para control y seguimiento de niños con displasia broncopulmonar (enfermedad pulmonar crónica de la infancia). *Salud (i) ciencia* 20 (2014) 730-737
15. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Displasia Broncopulmonar en niñas/niños menores de 2 años en el segundo y tercer nivel de atención. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; pag 8.
16. Isabel Izquierdo Macián, Juan Alonso López Andreu, Francisco Morcillo Sopena. (2015) Displasia broncopulmonar y prematuridad. Evolución respiratoria a corto y a largo plazo. *Asociación española de pediatría*, 316-3349.
17. Bravata-Alcántara JC, Cortés-Ortiz IA, Méndez-Velázquez JJ, Jiménez-Barba BE, Chávez-Ocaña S, Sierra-Martínez M. (2016) Prevalencia de agentes virales en pacientes asociados a infecciones respiratorias en vías bajas *Rev.Hosp Jua Mex*; 83 (1-2)
18. Silvia Fernández Jonusas, Delcys Albas Maubett, Daniela Satragno, Adriana Cattaino, Margarita Martin Alonso, Cecilia Rubio, et al (2015). Recomendaciones sobre el uso de palivizumab; *Arch Argent Pediatr*; 114(1):84-8814.
19. Josep Figueras, Aloe Carbonell, Xavier Carbonell. Utilidad del palivizumab en el recién nacido pretérmino. *An Pediatr Contin*. 2008;6(5):288-9115.
20. CastilloLM,BugarinG,AriasJC,RangelJI,SerraME,VainN.One year observational study of palivizumab prophylaxis on infants at risk for respiratory syncytial virusinfection in Latin America.*JPediatr(RioJ)*.2017;93:467-7416.
21. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group.*Pediatrics*. 1998 Sep; 102(3 Pt 1):531-7.17.

22. Lázaro de Mercado, J. Figueras Aloy. (2006) La eficiencia (coste efectividad) de palivizumab como profilaxis para la infección por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32-35 semanas en España. *An Pediatr*; 65(4):316-2418.
23. Salinas Escudero Guillermo, Silvia Martínez. (2012) Cost-effectiveness analysis of the use of palivizumab in the prophylaxis of preterm patients in México. *Salud pública Méx* vol.54 no.1
24. The IMPact-RSV Study Group. (1998) Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants, *Pediatrics*; 102,3: 531-7.
25. Ficha técnica del producto Synagis 1999. Abbott Laboratories, S.A. Spain.
26. Figueras J, Pedraz C. Iris 2001 study: Hospitalization for respiratory syncytial virus (RSV) in premature children: effectiveness of prophylaxis with palivizumab. Comunicación al Symposium: Latest developments in RSV. 5 Congress of Perinatal Medicine. Barcelona.

## XVII. CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE
Recoleccion de bibliografia medica					
Recoleccion de datos					
Analisis de datos					
Discusion de resultados					
Conclusiones					
Integración del documento final					
Preparación e integración de publicación					

## I. ANEXOS

### ANEXO1. CLASIFICACIÓN DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR

<b>Edad gestacional</b>	<b>&lt; 32 semanas</b>	<b>≥ 32 semanas</b>
Edad al diagnóstico	36 semanas edad corregida o alta domiciliaria, lo que se cumpla primero	> 28 días, pero < 56 días de vida o alta domiciliaria, lo que se cumpla primero
<b>Tratamiento con O<sub>2</sub> &gt; 21% por más de 28 días</b>		
<b>DBP leve</b>	Respirando aire ambiental a las 36 semanas edad corregida o al alta, lo que se cumpla primero	Respirando aire ambiental a los 56 días de vida o al alta, lo que se cumpla primero
<b>DBP moderada</b>	Necesidad de oxígeno < 30% a las 36 semanas de edad corregida o al alta, lo que se cumpla primero	Necesidad de oxígeno < 30% a los 56 días de vida o al alta, lo que se cumpla primero
<b>DBP severa</b>	Necesidad de oxígeno ≥ 30% y/o presión positiva (CPAP o VM) a las 36 semanas edad corregida o al alta, lo que se cumpla primero	Necesidad de oxígeno ≥ 30% y/o presión positiva (CPAP o VM) a los 56 días de vida o al alta, lo que se cumpla primero

Elías Duck Hernández, Pedro Juan Cullen Benítez, Eugenio Salgado Ruiz, Beatriz Guzmán Cisneros. Displasia broncopulmonar en el recién nacido pretérmino. Revisión bibliográfica An Med (Mex) 2012; 57 (3): 223-231

### ANEXO 2. CLASIFICACION RADIOGRAFICA DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR

<b>Grado</b>	<b>Descripción</b>
1	Opacidades tenues no bien definidas que dan al pulmón apariencia de bruma
2	Opacidades definidas, reticulolineales y localizadas centralmente
3	Extensas opacidades reticulolineales, extendidas hacia la periferia del pulmón con tendencia a coalescer en el centro
4	Cambios quísticos definidos pero muy pequeños, además de los cambios del grado 3
5	Áreas opacas, quísticas de igual volumen y quistes mayores que en el grado 4
6	Mayor presencia de áreas quísticas que de áreas opacas. Pulmón con apariencia de bulla

Elías Duck Hernández, Pedro Juan Cullen Benítez, Eugenio Salgado Ruiz, Beatriz Guzmán Cisneros. Displasia broncopulmonar en el recién nacido pretérmino. Revisión bibliográfica An Med (Mex) 2012; 57 (3): 223-231