



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

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
ISMAEL COSIO VILLEGAS

TÍTULO:

**CARACTERÍSTICAS Y ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE NEUMONÍA RECURRENTE EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUBESPECIALIDAD DE

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. ESLÍ LANDEROS CHACÓN

TUTOR:

DRA. CAROLINA MUÑOZ PEREA

CO-TUTORES:

DRA. MARÍA DE LA LUZ HORTENSIA GARCÍA CRUZ

DRA. MARGARITA SALCEDO CHÁVEZ



CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DEL 2023.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA
TITULAR DE LA DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

DRA. MARIA DEL CARMEN CANO SALAS
TITULAR DE LA SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

DRA. DAYANNA LORELLY ALVAREZ MONTER
JEFA DE DEPARTAMENTO DE FORMACIÓN DE POSGRADO

DR. ALEJANDRO ALEJANDRE GARCÍA
TITULAR DEL CURSO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

DRA. CAROLINA MUÑOZ PEREA

MÉDICO ADSCRITO A SUBDIRECCIÓN MÉDICA DEL INER
RESPONSABLE DE LA INVESTIGACIÓN

DRA. MARÍA DE LA LUZ HORTENSIA GARCÍA CRUZ

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA. INMUNOLOGÍA Y ALERGOLOGÍA
ASESOR DE TESIS Y COTUTOR

DRA. MARGARITA SALCEDO CHÁVEZ

MÉDICO ADSCRITO A SUBDIRECCIÓN MÉDICA DEL INER
CO-TUTOR DE TESIS

DRA. ESLI LANDEROS CHACÓN

MÉDICO RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

AGRADECIMIENTOS

A Dios que después de un largo camino lleno de inseguridades y dudas me puso acertadamente en el camino de la neumología pediátrica.

A mi mamá que siempre me ha apoyado, exigido e impulsado desde el amor y quien ha criado excelentes hijos. A mi papá que siempre ha creído en mi y que trabajo arduamente para que siempre tuviera libros, batas y estudiara en la universidad que quisiera un ejemplo de cómo ser maestro. A mis hermanos para quienes en ocasiones no era sencillo entender mi vida laboral sin embargo siempre estuvieron dispuestos a escucharme y apoyarme en cada nueva meta. A mis sobrinos a quienes les debo la bendición de ser pediatra no existe mayor inspiración que sus risas y verlos grandes y sanos.

A mi esposo el amor de mi vida mi mejor amigo y eterno compañero de vida. Gracias por el apoyo incondicional en los mejores y peores momentos este año tus abrazos fueron mi refugio y tus consejos crudos y objetivos un mi motor para mi crecimiento personal. Gracias por velar por mi sueño y mi alimentación estos 2 años. Por ayudarme en mis gráficos y la interpretación de datos.

A los grandes maestros que conocí estos años a la Dra. Lechuga con sus artículos y revisiones diarias, Dra. Salcedo quien no solo me enseñó a ver radiografías y tomografías, sino que también me transmitió su amor a la neumología pediátrica y siempre me hizo sentir valorada con mi labor de residente. A la Dra. Carolina quien me adopto como asesora de tesis y que me ayudo a encontrarle el amor y motivación a este tema gracias Dra. Carito por ser compañera de carreras y de derrames complicados entre otras dificultades la admiro, aprecio y respeto. A la Dra. del Razo quien sin su trabajo en la consulta externa no existiría este trabajo, gracias por enseñarnos el diagnóstico sistematizado, su trabajo no solo alienta a sus pacientes sino también es inspirador para todos sus alumnos. Mis agradecimientos a la Dra. María de la Luz Cruz por recordarme mi gusto y amor por la inmunología pediátrica e invitarme a participar en su protocolo de investigación, así como ser parte de mis asesoras de tesis.

A mis compañeras de generación Hessi, Lau, Lili, Majo, Mely, Maricruz compañeras de desvelos, ayunos, trabajo, risas las quiero mucho y este año no hubiera sido lo mismo sin ustedes. A mis 2 grandes amigas Iatz y Pato en las que en el trabajo encontré el valor de la amistad la sinceridad y lealtad las quiero mucho y admiro a cada una de ustedes.

ÍNDICE

1. Marco teórico
 - 1.1 Definición
 - 1.2 Epidemiología
 - 1.3 Introducción
 - 1.4 Factores de riesgo
 - 1.5 Factores indicadores de patología
 - 1.6 Patologías de base que se deben sospechar en neumonía recurrente
 - 1.7 Abordaje de neumonía recurrente
 - 1.8 Cardiopatía asociada a neumonía recurrente
 - 1.9 Inmunodeficiencias asociadas a neumonía recurrente
 - 1.10 Reflujo gastroesofágico asociado a neumonía recurrente
 - 1.11 Discinesia ciliar primaria asociada a neumonía recurrente
 - 1.12 Fibrosis quística
 - 1.13 Broncoscopia en neumonía recurrente
2. Justificación
3. Planteamiento del problema
4. Preguntas e investigación
5. Hipótesis
6. Objetivos
 - 6.1 Objetivo principal
 - 6.2 Objetivos específicos
7. Material y métodos
 - 7.1 Diseño del estudio
8. Descripción general del estudio
9. Análisis estadístico
10. Recursos humanos
11. Definición operacional de las variables

12. Implicaciones éticas
13. Resultados
14. Discusión
15. Conclusiones
16. Diagrama de flujo propuesto
17. Bibliografía

RESUMEN

Título: Características y abordaje diagnóstico de neumonía recurrente en pacientes pediátricos en un hospital de tercer nivel.

Antecedentes: Se define como neumonía recurrente a 2 episodios de neumonía en un año o 3 episodios en toda la vida con aclaramiento de las densidades en las radiografías”. La neumonía recurrente puede resultar de varios desórdenes por lo que el estudio de los mismos compete al neumólogo pediatra. La incidencia es la Neumonía Recurrente es de entre 7.7-9% de los niños con neumonía adquirida en la comunidad. Owayed et al demostró que 8% de 2900 niños admitidos al hospital con neumonía ha tenido uno o más episodios. Aproximadamente 6% de los niños que presentan neumonía presentan neumonía dentro de los primeros 2 años de vida. La causas de neumonía recurrente son múltiples y el diagnóstico es de suma importancia.

Objetivo: Describir las principales características y el abordaje diagnóstico de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neumonía recurrente, en el servicio de neumología pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Materiales y métodos Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo. Se realizó en el servicio de Neumología Pediátrica. Se revisaron los ingresos hospitalarios durante los meses de noviembre del 2021 a marzo 2023 obteniendo un total de 523 de los cuales se seleccionaron 65 pacientes con diagnóstico de neumonía recurrente. Se realizó una base de datos extensa en la que se incluyeron las variables con respecto a la población, factores de riesgo de la población, estudios de laboratorio, imagen y broncoscopia. Por último se revisaron en el expediente la fecha de ingreso al servicio de neumología pediátrica y el tiempo que cursó cada paciente hasta llegar a broncoscopia posterior a la recolección de variables antes comentada se procedió a realizar el análisis estadístico y por último se utilizó la información recolectada y las conclusiones para realizar una propuesta de diagrama de abordaje el cual se espera que disminuya el tiempo diagnóstico de los pacientes para evitar complicaciones.

Resultados y conclusiones: Acerca de la población en estudio la edad más frecuente en neumonía recurrente fue la preescolar con predominio del sexo masculino. El principal factor de riesgo observado fue el tabaquismo pasivo. Las principales alteraciones observadas en estudios laboratoriales: Biometría hemática-linfopenia, perfil inmunológico-elevación IgE. Las enfermedades subyacentes más frecuentes fueron enfermedades respiratorias y alérgicas. La enfermedad subyacente gástrica fue la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Se realizó SEGID en poco más de la mitad de la población siendo positiva únicamente en el 8.1%, un 5% de la población recibió diagnóstico por gammagrama aumentando el porcentaje de ERGE a 13. El ecocardiograma se realizó en el 67%, los principales hallazgos fueron hipertensión pulmonar leve y la persistencia de conducto arterioso. La prevalencia de enfermedad neurológica subyacente fue mucho menor a otros estudios. La más observada fue el retraso global del desarrollo. La tomografía se realizó en poco más de la mitad de la población, los patrones tomográficos más frecuentes fueron el vidrio deslustrado y la consolidación, los principales segmentos afectados fueron S1 y S2 bilateral y el hallazgo más frecuente fue el engrosamiento peri bronquial y atelectasia. La broncoscopia se realizó únicamente en un tercio de la población los principales hallazgos fueron discinesia ciliar primaria seguido por malacias y cambios inflamatorios inespecíficos el tiempo de realización es extremadamente de alto con un promedio de casi dos años (22 meses). Los principales microorganismos aislados fueron Rhinovirus-Enterovirus, VSR y Metapneumovirus se observó que 24.7% ameritaron ventilación mecánica por algún evento de neumonía.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Definición

La Neumonía es una enfermedad aguda que está caracterizada por tos, fiebre, taquipnea y otras alteraciones en la respiración y hallazgos en la exploración física como crépitos u otros sonidos bronquiales. La incidencia de la neumonía es del 4% en niños menores de 2 años y del 2% en niños de 5 a 9 años y únicamente 1% en la edad adolescente. (1)

“Se define como neumonía recurrente a 2 episodios de neumonía en un año o 3 episodios en toda la vida con aclaramiento de las densidades en las radiografías”.(2) La neumonía recurrente puede resultar de varios desórdenes. El neumólogo pediatra debe investigar las causas subyacentes involucradas. En algunos estudios y modelos revisados se define a neumonía como tos, dificultad respiratoria, taquipnea, fiebre, así como consolidaciones lobares o bronconeumonías incluso algunos estudios de revisión descartaron pacientes que no existía neumonía evidenciada por radiografía para iniciar abordaje de neumonía recurrente. Algunos de los estudios que se utilizaron para estandarizar esta patología fueron electrolitos en sudor, pruebas de función pulmonar, reto con metacolina, tomografía de tórax, broncoscopia(aspiración, cuerpo extraño, malacias, hemorragia) niveles séricos de alfa 1 antitripsina, inmunoglobulinas séricas, subpoblaciones linfocitarias, complemento, pruebas cutáneas para tuberculina e incluso cándida, serie esofagogastroduodenal, phmetría y ecocardiograma para descartar cardiopatías congénitas.(3) El abordaje completo siempre será de gran apoyo ya que en la mayoría de estudios se ha observado una etiología subyacente hasta en el 99%(4) de las cuales las más comúnmente asociadas fueron las patologías cardiológicas e inmunológicas. (4) Otro determinante importante para seguir el estudio de una neumonía recurrente será la edad del paciente ya que en las edades tempranas menores de 5 años se observan mayor riesgo de presentar malformaciones y enfermedades por reflujo gastroesofágico; mientras que en mayores de 5 años se observa la presencia de bronquiectasias y enfermedades intersticiales.(5) Otra patología que inclusive en nuestro medio se observa frecuentemente es el asma misma que en ocasiones llega a confundirse como episodio de neumonía por lo que el diagnóstico diferencial con esta etiología deberá de pensarse en caso de presentar cuadros con sibilancias o contar con atopias.

1.2 Epidemiología

La incidencia de la Neumonía Recurrente es de entre 7.7-9% de los niños con neumonía adquirida en la comunidad. (2) Owayed et al demostró que 8% de 2900 niños admitidos al hospital con neumonía ha tenido uno o más episodios. Aproximadamente 6% de los niños que presentan neumonía presentan neumonía dentro de los primeros 2 años de vida. (2)

1.3 Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad es una causa mayor de morbilidad y mortalidad. Se conoce que aproximadamente 6% de los niños presentan por lo menos un episodio de neumonía dentro de los 2 primeros años de vida. Dado que como se mencionó previamente la neumonía recurrente suele presentarse en 7.7-9% de la población pediátrica dicha patología es de interés en nuestro centro de tercer nivel.

Una de las primeras preguntas acerca cuando realizamos el abordaje y seguimiento de neumonía recurrente es: ¿en qué pacientes existe una patología de base y está asociado a cuestión auto limitable o un problema menor. (2) Algunos de los criterios que nos orientaran a que no existe una alteración es que las infecciones se autolimitan, no están relacionados otros sistemas, existen periodos largos de mejoría clínica por lo menos durante el verano, el paciente presenta adecuada curva de crecimiento y adecuada ganancia ponderal, no existe historia familiar de infecciones pulmonares, existe respuesta al tratamiento y una completa recuperación posterior al tratamiento (2).

1.4 Factores de riesgo

A continuación, se definirán los factores de riesgo asociados a la presencia de neumonía recurrente:

- **Prematuridad y displasia broncopulmonar:** Se conoce que estos pacientes padecen de inmunidad inadecuada junto con niveles de anticuerpos maternos disminuidos. Respuesta innata alterada de los pulmonares ante la presencia de patógenos respiratorios secundarios a la hiperoxia neonatal.

- **Atopia:** Desarrollan una respuesta inmune innata defectuosa de las células epiteliales. El aumento de la interleucina 13 reduce el aclaramiento mucociliar.
- **Exposición al tabaco:** Se encuentra establecido que los niños con exposición a tabaco tienen un volumen pulmonar bajo neonatal y el daño mediado por TLR que suprime la actividad fagocítica de los neutrófilos y monocitos/macrófagos secundarios a la reducción de radicales de oxígeno. Otro mecanismo es que aumenta la adherencia bacteriana y por último produce daño de la función pulmonar.
- **Hacinamiento:** Aumenta la exposición a patógenos respiratorios.
- **Contaminación:** Favorece la inflamación bronquial y alveolar.

Cursar con factores de riesgo puede favorecer a tener mayor número de episodios o presentar otro cuadro más tempranamente. (2)

Tabla 1 .Factores de riesgo en niños con neumonía recurrente (2)

Condición	Mecanismo subyacente propuesto
<i>Prematurez/ Displasia broncopulmonar</i>	<p>Inmunidad inadecuada relacionada a niveles bajos de anticuerpos maternos.</p> <p>Función pulmonar alterada</p> <p>Respuesta pulmonar inmunoreguladora innata alterada a patógenos respiratorios secundario a la hiperoxia neonatal.</p>
<i>Atopia</i>	<p>Respuesta de celular innata de células epiteliales defectuosa</p> <p>Aclaramiento mucociliar reducido dependiente de interleucina 13</p>
<i>Exposición a humo de tabaco</i>	<p>Volumen pulmonar neonatal bajo relacionada a respuesta inmunidad mediada por receptores toll-like.</p> <p>Actividad fagocítica suprimida de neutrófilos, monocitos/macrófagos secundaria a la producción reducida de radicales de oxígeno.</p> <p>Adherencia bacteriana aumentada</p> <p>Función pulmonar dañada</p>
<i>Hacinamiento</i>	Aumenta la exposición a patógenos respiratorios
<i>Contaminación dentro y fuera del hogar</i>	Inflamación distal bronquial y alveolar

1.5 Factores indicadores de patología

Historia clínica: muerte inexplicable, infecciones severas o multisistémicas en la familia, microorganismos inusuales o inmunodeficiencia sistémica, infecciones pulmonares con enfermedades extrapulmonares u otras infecciones, rinosinusitis crónica u otitis media, manifestación de síntomas severos de manera muy aguda, tos crónica con producción de esputo, mayor cantidad de síntomas después de comer o en el decúbito supino, síntomas continuos que no remiten o que cada vez son peores.

Exploración física: Infecciones severas, infecciones recurrentes o que no recuperen del todo, hipocratismo digital, signos de pérdida de peso, falla en ganancia ponderal, deformidades en caja torácica, sibilancias monofónicas fijas, sibilancias asimétricas, datos de enfermedad cardiaca o sistémica, presencia de estertores crepitantes a la exploración física. (2)

Tabla 2. Indicadores que deberían orientar a realizar una investigación más extensa en niños con neumonía recurrente (2)

Indicadores en historia clínica	<ul style="list-style-type: none">○ Muerte inexplicable, infecciones severas o multisistémicas en la familia○ Agentes infecciosos inusuales o cualquier presentación de inmunodeficiencia sistémica○ Infecciones pulmonares con infecciones extrapulmonares u otras enfermedades○ Rinosinusitis crónica y/o otitis media desde los primeros meses de vida○ Inicio abrupto de síntomas○ Tos húmeda crónica /supurativa○ Mas síntomas de irritabilidad posterior a comer o al acostarse○ Continuos síntomas que no remiten y empeoran
--	--

Indicadores en el examen físico

- Infección severa
- Infección persistente y falla de recuperación
- Neumonía intersticial prolongada sin detectar causa infecciosa
- Hipocratismo digital, pérdida de peso
- Deformidades de tórax
- Sibilancias fijas o sibilancias asimétricas
- Signos de enfermedad cardiaca o sistémica
- Persistencia de estertores crepitantes por mas de 8 semanas.

1.6 Patologías de base que se deben de sospechar en neumonía recurrente

En uno de sus primeros estudios de etiología de neumonía recurrente Owayed et al. Descubrió que la mayoría de los niños hospitalizados durante el primer episodio de neumonía tenían alguna condición predisponente para neumonía recurrente en las cuales se incluía desórdenes neuromusculares con trastornos en deglución, reflujo gastroesofágico, enfermedades cardiacas congénitas, Otras condiciones como tales pulmonares como asma, malacia o malformaciones vasculares no se relacionan como tal con neumonía recurrente y pueden ser una asociación casual o coexistencia. (2)

De igual manera es importante identificar dentro del abordaje de neumonía recurrente si el área afectada por estudio de imagen (radiografía o tomografía) esta es en la misma área, diferente o afecta múltiples áreas del pulmón.

Ante la presencia de densidades que recurren en la misma área se debe sospechar obstrucción intraluminal, compresión focal extraluminal o anormalidades congénitas de la vía aérea. Otras de las causas son identificadas en neumonías del mismo lóbulo o segmento son: cuerpo extraño endobronquial, malacia, bronquiectasias, malformaciones congénitas , tumor carcinoide, tumor de la vía aérea intramural, pseudotumor secundario a previa intubación , anillo vascular o sling, Ganglios, cardiomiopatía, mediastinitis fibrosante, cáncer mediastinal , malformaciones congénitas del parénquima pulmonar, infección residual posterior a neumonía cavitada o tuberculosis, cáncer mediastinal.(2)

Mientras que las patologías que afectan múltiples segmentos o diferentes son: inmunodeficiencia primaria, inmunodeficiencia adquirida, fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, enfermedades neuromusculares, bronquiectasias postinfecciosas o idiopáticas, malformación en anillos de cartílago, broncomalacia generalizada, anillos vasculares, reflujo gastroesofágico severo, fístula tipo H, síndromes de dismotilidad esofágica, medicamentos oleosos o inhalación de gotas de nariz, hendidura laríngea, enfermedades autoinmunes, síndromes pulmonares hemorrágicos, aspergilosis broncopulmonar alérgica, enfermedad granulomatosa crónica, edema pulmonar recurrente, toxicidad por medicamentos. (2)

Tabla 3. Causas subyacentes de neumonía recurrente afectando diferentes o lóbulos múltiples (2)

Desordenes inmunológicos sistémicos Inmunodeficiencia primaria Inmunodeficiencia adquirida
Desórdenes inmunológicos locales (Anormalidades sutiles de la mucosa de defensa)
Enfermedades genéticas Fibrosis quística Discinesia ciliar primaria
Desordenes neuromusculares Enfermedad neurológica central Nervios periféricos o enfermedad muscular Condiciones que ocasionan debilidad de músculos espiratorios
Anormalidades de la vía aérea Bronquiectasias postinfecciosas o idiopáticas Anillos cartilagosos incompletos Broncomalacia generalizada
Obstrucción mayor de la vía aérea Compresión de la vía aérea por vasos Anillos vasculares ó slings
Aspiración recurrente
Enfermedades autoinmunes
Síndromes hemorrágicos pulmonares
Aspergilosis broncopulmonar alérgica
Enfermedades granulomatosas
Edema pulmonar recurrente
Toxicidad por fármacos

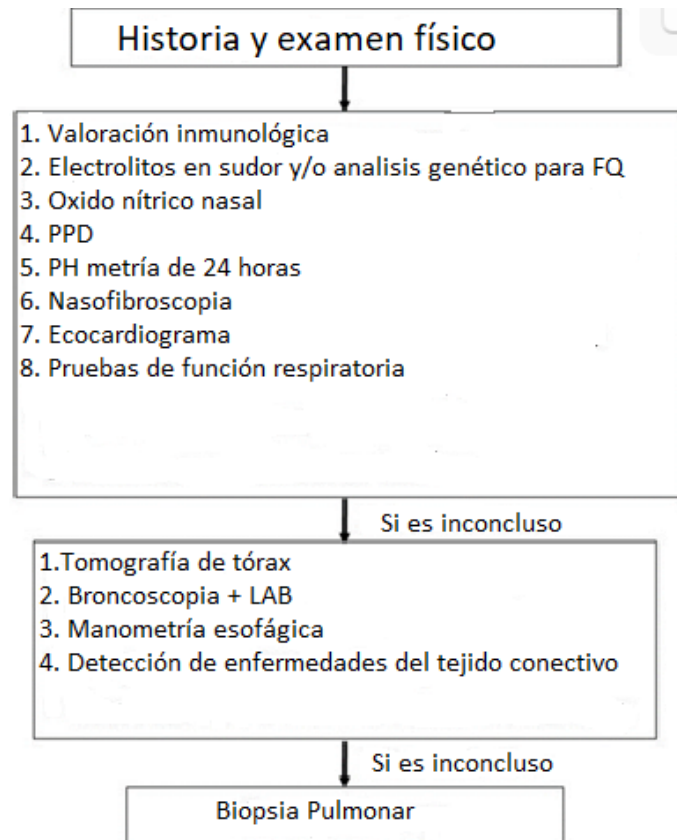
1.7 Abordaje de la neumonía recurrente

No existe evidencia que informe a los médicos del tiempo óptimo de investigación o la secuencia óptima para el diagnóstico de neumonía recurrente. Se deberá realizar una historia clínica y examen físico completo, broncoscopia con lavado bronquial, TAC simple y contrastada, PPD, Ecocardiograma, pruebas de función pulmonar. (2)

La broncoscopia suele tomar muestras de las vías aéreas proporcionándonos citológico y cultivo, búsqueda de lipófagos que nos habla de aspiración y ante la sospecha de hemorragia pulmonar se buscan macrófagos cargados de hemosiderina . La tomografía deberá realizarse cuando el niño no curse con infección activa para evitar problemas al interpretar la tomografía, de ser posible se deberá comparar con imágenes previas a pesar de que la anomalía sea nueva de preferencia siempre se deberá de solicitar con medio de contraste para tener una imagen más definida de la

anatomía vascular. En patologías en las que se observa tejidos blandos o alteraciones en mediastino la resonancia magnética será de gran utilidad. El PPD y la serología específica para coccidioomicosis, blastomicosis e histoplasmosis debería ser realizada si existen datos específicos en la exploración física o historia clínica. El ecocardiograma siempre será fundamental ya que una cavidad dilatada puede estar relacionada con compresión del bronquio y neumonía. Otros estudios que se deben incluir son niveles de inmunoglobulinas, subpoblaciones linfocitarias, biometrías hemática y complemento, electrolitos en sudor, óxido nítrico nasal, phmetría, manometría esofágica. La propuesta de algoritmo de flujo se ha propuesto en otros países como Italia.

Diagrama 1. Diagrama de flujo para abordaje de neumonía recurrente de Montelo



1.8 Cardiopatía asociada a neumonía recurrente

El corazón y el pulmón forman una unidad anatómico funcional interconectada por una red de vasos que conforman la circulación pulmonar. Las enfermedades de estos dos órganos están íntimamente relacionadas y se influyen mutuamente, fundamentalmente a través de alteraciones en la regulación de la circulación pulmonar. (6) El síndrome de hipertensión pulmonar supone el paradigma central de las interacciones patológicas entre las enfermedades respiratorias y el corazón. Las cardiopatías tanto mal formativas como funcionales condicionan alteraciones en la fisiología respiratoria que son de relevancia clínica (6). Existen diferentes grupos dentro de la fisiopatología que condicionan las cardiopatías ya que pueden producir edema pulmonar (con diferentes grados de sobrecarga e insuficiencia del sistema respiratorio) y otras que provocan malformación al puede condicionar obstrucción anatómica fija de la vía aérea (anillos vasculares o slings). La hipoxia juega un papel importante en el aumento de las resistencias pulmonares ya que es de los principales causantes de vasoconstricción pulmonar causando eventualmente hipertensión pulmonar.

Las infecciones respiratorias son la causa más frecuente de hospitalización en lactantes y niños pequeños en países desarrollados, existen picos estacionales en los meses de otoño e invierno en el hemisferio norte. En los grupos de riesgo como lo son los pacientes con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativas aumentan la morbilidad y mortalidad.(7) Se ha observado la relación existen con infecciones como VSR mismos pacientes que siempre debemos de considerar para aplicación de profilaxis pasiva. Se realizó en el estudio CIVIC para describir la epidemiología de las infecciones respiratorias en niños menores de 24 meses con cardiopatía congénita siendo como su principal objetivo es estudiar aquellas que producen hospitalización de los pacientes y como en objetivos secundarios describir los factores de riesgo asociados al ingreso tanto cardiacos como extra cardiacos En el estudio CIVIC (4) se encontró que los niños con cardiopatía y desnutrición tenían más predisposición de neumonía también cromosomopatías, prematurez y pacientes con hermanos menores de 11 años mientras que en el estudio no fue estadísticamente significativa la ausencia de lactancia materna, exposición a tabaco, historia familiar de asma y acudir a guardería.(7) Se reporta un aproximado de malformaciones cardiorácicas del 18.3%.

1.9 Inmunodeficiencias asociadas a neumonía recurrente

Las inmunodeficiencias primarias son defectos congénitos del sistema inmunológico innatos o adaptativos que conllevan al aumento de incidencia, frecuencia o severidad de infecciones o desregulación inmune. Se estima que ocurre en 1:1000 -2000 recién nacidos vivos y la asociación con morbilidad y mortalidad es alta. El diagnóstico temprano es importante ya que permite iniciar tratamiento y una intervención que reduce la mortalidad y morbilidad. Con los avances moleculares y la tecnología diagnóstica actual se han podido identificar hasta 344 genes han sido identificados los cuales se asocian a 354 diferentes enfermedades y este número ha ido aumentando. Como se mencionó previamente los defectos pueden ser inmunidad adaptativa como lo son la inmunodeficiencia combinada o los síndromes de deficiencia de anticuerpos o anormalidades en la inmunidad innata como lo son defectos en los fagocitos en alguna ruta del complemento o en receptores Toll-like. Las infecciones sinopulmonares de repetición por bacterias encapsuladas como lo son la *Haemophilus influenzae* tipo B o *Streptococcus pneumoniae* son características de síndrome de deficiencia de anticuerpos. Infecciones frecuentes de hongos , protozoos virus pueden ser sugestivas de Linfocitos Tipo T. Múltiples infecciones por *Staphylococcus* a infecciones fúngicas pueden reflejar disfunción de neutrófilos o disfunción de Hiper- IgE. La infección recurrente por *Neisseria* es una manifestación característica de componente del complemento. Las infecciones virales recurrentes e infecciones bacterianas piógenas que usualmente se presentan sin la presencia de respuesta inflamatoria sugieren una afección en la señalización de los receptores Toll-Like. Infecciones por *mycobacterium* son características en defectos de interleucina IL-12 interferón y la ruta de la misma. (8)En algunos estudios se ha observado 20.2% (4)de asociación con neumonía recurrente. La importancia de la toma de biometría hemática, inmunoglobulinas, complemento, subpoblaciones linfocitarias nos permitirá tener un acercamiento a los principales defectos antes comentados sin embargo se ha identificado ciertos polimorfismos que causan una alteración en la síntesis o regulación de ciertos interferones el STAT-1, STAT-2, IRF9, IRF7, IFNAR1, IFNAR2. El STAT2 es un factor de transcripción activado por interferón I y III al estar alterado esta se observan infecciones de repetición virales, reacciones adversas severas tras la aplicación de vacunas de virus vivos atenuados, presencias de infecciones virales severas principalmente por influenza, COVID-19, herpes simple. (14) Se ha observado que la alteración en el STAT2 tiene un alto impacto en la mortalidad ya que se observó que el 50% de los pacientes con deficiencia de STAT2 no sobrevive para la edad adolescente y adulta (14). La alteración inmunológica observada es la presencia de

hiperinflamación: Monocitos circulantes, neutrófilos y células TCD8 que favorecen un estado proinflamatorio. El Interferón 1 y 3 activan al STAT 1 Y STAT2 una vez activados se mezclan con el IFR9 (Factor 9 regulador) el cual forma el ISFGR3 (interferón stimulated gene factor 3). El ISFGR3 se transloca al núcleo en donde se une el ISRERS (IFN stimulated response elements). La señalización a través de estos receptores favorece la producción de homodímeros de STAT1. STAT2 es crucial para regular la respuesta del IFN 1 al reclutar USP18 (proteasa específica de ubiquitina) cuando se afecta esta ruta existirán alteraciones en IFN1 mismo que opera en células tipo 1 y 2 α/β , USP18: La deficiencia de ubiquitina- específica peptidasa 8 causará una mala regulación de la respuesta de IFN1 causando hiperinflamación; Hallazgos señalan que los niveles bajos de USP18 en respuesta de estimulación de IFN- α 2A puede contribuir al fenotipo inflamatorio en paciente con deficiencia de STAT2, STAT1 e IFR 9 (14). Si bien los defectos antes comentados no tienen una gran incidencia sin embargo la mortalidad es alta por lo que se deberán tener presentes en el estudio de neumonías recurrentes ante la presencia de infecciones por el mismo virus, infecciones graves que ameritan intubación, antecedentes de efectos adversos a la administración de vacunas de virus vivos atenuados o estados proinflamatorios graves durante una infección por ejemplo PIMS en SARS-COV 2. (9,14)

1.10 Reflujo gastroesofágico asociado a neumonía recurrente

El reflujo gastroesofágico se define como el paso del contenido gástrico al esófago. Puede tratarse de un proceso fisiológico o dar lugar a sintomatología clínica o complicaciones en este último caso se denomina enfermedad por RGE (ERGE) la prevalencia oscila entre el 1.8%-8.2% en pacientes asmáticos se ha estimado una prevalencia de entre 43-87%. El mecanismo predominante del ERGE es la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior EEI, principal causante de del ERGE en neonatos de predominio mayor en prematuros incluso menores 26 sdg esta puede producirse por distensión gástrica y aumento de la presión intraabdominal debida a tos, esfuerzos, aumento de trabajo respiratorios y posturas semisentadas postprandiales típicas de los lactantes. La presencia de reflujo gas, líquido o mixto ocasiona una acidificación y distensión esofágica la cual desencadenará los mecanismos de aclaramiento esofágico. Estos incluyen la peristalsis primaria y secundaria y los reflejos de esfínteres esofágico superior que tratan de prevenir la llegada del reflujo a la faringe y laringe. Toda la patogenicidad del reflujo viene determinada por sus constituyentes, principalmente ácido, pepsina y sales biliares la cual es la más nociva para la mucosa esofágica

En algunos estudios se ha observado hasta un 6.6% de asociación entre neumonía y reflujo(4). Se ha observado el paso de bacterias orofaríngeas a los pulmones, neumonitis causada por jugos gástricos. La manifestación más frecuente del RGE en recién nacidos y lactantes son los vómitos.

1.11 Discinesia ciliar primaria asociado a neumonía recurrente

Es una enfermedad multiorgánica rara causada por mutaciones genéticas resultando en defectos en la motilidad de cilios, al encargarse los cilios del aclaramiento de secreciones que se acumulan en vías respiratorias superiores e inferiores al encontrarse los mismos afectados la mala motilidad provoca infecciones recurrentes y enfermedades progresivas superiores e inferiores. La mayoría de los pacientes con discinesia ciliar primaria desarrollan bronquiectasias(10). Se estima que la prevalencia de la discinesia ciliar primaria 1:10 000 sin embargo es cierto que esta prevalencia se desconoce del todo. La principal manera de transmisión genética es autosómica recesiva se ha observado mayor incidencia en localidades con altos números de consanguinidad aunque se han identificado más de 50 genes que provocan enfermedad sin embargo se ha estimado que solo forman 70% de las enfermedades existentes. La heterogeneidad genética lleva a variabilidad de la alteración de morfología y función del cilio. Otras alteraciones que se han observado en este grupo de pacientes es la infertilidad masculina y femenina, anormalidades del situs (situs inversus), hidrocefalia, retinitis pigmentosa o enfermedad poliquística renal(10). El cuadro clínico variará de acuerdo a la edad del paciente siendo en la edad neonatal dificultad respiratoria tardía que se desarrolla días después del nacimiento y que frecuentemente amerita uso de oxígeno e ingreso a la salas de UCIN debido al poco conocimiento del DCP no se sospecha de la misma a menos de que se agregue síntomas como situs inversus (50% de los casos) síndromes heterotáxicos cerca del 5% de los pacientes con DCP nacen con enfermedad cardíaca congénita a medida que los pacientes crecen desarrollan tos productiva acompañada de afección respiratoria superior y oídos, muchos pacientes sufren de rinitis crónica y otitis media bilateral la cual puede ocasionar retrasos o afección en el desarrollo del lenguaje en caso de no identificarse (10). De lo que se ha observado es que los problemas en oídos mejoran con el paso de los años sin embargo las enfermedades de vía aérea inferior y superior empeora con la edad. Los adultos frecuentemente padecen de rinitis y desarrollan sinusitis crónica empeorando la calidad de vida de estos pacientes. Como se mencionó previamente el curso normal de la enfermedad pulmonar es el desarrollo bronquiectasias en algunos pacientes el daño crónico pulmonar puede ocasionar tal daño pulmonar que provoca dependencia de oxígeno o manejo quirúrgico (10).

Al ser los síntomas de discinesia ciliar primaria bastante inespecíficos los pacientes que no padecen de alteraciones en defectos de lateralidad se mantienen sin diagnóstico hasta la edad adulta en donde se refieren con múltiples alteraciones entre ellas las bronquiectasias. En una captura internacional de pacientes con DCP se diagnosticó que 34% de los pacientes habían visitado a un médico en más de 40 ocasiones por síntomas relacionados a DCP antes incluso de que la DCP fuera considerada un diagnóstico. El diagnóstico temprano y seguimiento adecuado podría evitar las complicaciones propias mismas que podrían reducirse al recibir tratamiento multidisciplinario desde edad temprana. Existe un rol importante en el óxido nítrico nasal en pacientes adultos en los que se desarrolla una maniobra adecuada ha demostrado tener sensibilidad 97.5% y especificidad de 96.4% en el que el corte propuesto es de mayor de 77 nL/min se ha demostrado recientemente la combinación de PICADAR mayor a 2 con óxido nasal como estrategia de screening es útil en adultos (10). Es importante recordar que existe un amplio grupo de pacientes con DCP con niveles normales de óxido nítrico y que se ha asociado a genes específicos RSPH1, DNAH9, FOXJ1 o variantes. Se ha observado que los pacientes con niveles normales de NO son más propensos a presentar síntomas atípicos y resultados erróneos o normales eso podría orientar a adultos con bronquiectasias en quienes no se completó el estudio de abordaje y se dejó por sentado un diagnóstico erróneo solo por óxido nítrico nasal erróneo. Por otro lado los niveles disminuidos de NO no siempre indican discinesia ciliar primaria y existen múltiples condiciones en las cuales puede estar disminuida como por ejemplo fumadores, infecciones virales recientes o poliposis nasal(10). La sociedad americana y europea de tórax recomienda que el diagnóstico de DCP debe ser confirmado por el reconocimiento de defectos identificados por microscopía electrónica resultados de biopsia de cilio obtenida por broncoscopia(10). Los principales genes involucrados son DNAH5, DNAL1, DNAL2, NME8, CCDC114, ARMC4, CCDC151, TTC25 dichos genes están involucrados en el 50% de las enfermedades por DCP. (10)

1.12 Fibrosis quística

La fibrosis quística fue descrita en 1938 como «fibrosis quística del páncreas» y posteriormente denominada «mucoviscidosis», es una de las enfermedades de herencia autosómica recesiva más frecuentes en la raza caucásica, con una incidencia estimada entre 1/2.000 y 1/6.000 nacidos vivos. La enfermedad se caracteriza por una acumulación excesiva de moco espeso y viscoso en el epitelio del sistema respiratorio y del tracto digestivo. Casi todos los pacientes desarrollan una enfermedad crónica y progresiva del aparato respiratorio, que es la causa más frecuente de la morbimortalidad.

En el 85% de los casos existe disfunción pancreática (exocrina o endocrina). Aunque también son frecuentes las alteraciones hepatobiliares y genitourinarias, con azoospermia obstructiva en los varones, la insuficiencia pancreática y la enfermedad pulmonar son las que determinan la gravedad del proceso, así como su pronóstico. La FQ es una enfermedad genética causada por defectos en el gen regulador de la conductividad transmembrana (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator ---CFTR---) ubicado en el brazo largo del cromosoma 7. El gen codifica una proteína transmembrana de 1.480 aminoácidos que es un canal de iones cloruro (Cl⁻) y que, además, actúa como regulador de diversos canales iónicos. (11)

1.13 Broncoscopia en neumonía recurrente

La broncoscopia llevó a un diagnóstico específico en el 33% de los casos. Las patologías más comunes diagnosticadas por broncoscopia fueron malacia (32.7%), cuerpo extraño (30.7%), tuberculosis endobronquial (20.5%) anomalías congénitas de la vía aérea (14.3%) tapones de moco (14.3%) hemorragia pulmonar (12.3%) síndrome de lóbulo medio (11.3%), durante la broncoscopia únicamente 6% de los pacientes tuvieron complicaciones menores como hipoxia transitoria, estridor y taquicardia.

En este estudio se busca comentar la experiencia en un solo centro en el que se han observado múltiples casos de neumonía recurrente. Dichos resultados en un futuro podrían permitir la creación de un algoritmo de seguimiento.

2. JUSTIFICACIÓN

La neumonía recurrente es una patología de frecuente ingreso y referencia a nuestra institución. La incidencia de neumonía recurrente es muy escasa, un estudio retrospectivo en Canadá muestra una incidencia en dicha unidad de 8% del total de neumonías recurrentes en 10 años. La neumonía recurrente es una patología de ingreso frecuente a nuestra institución de noviembre 2021 a Marzo del 2023 representó el 11.6% de los ingresos totales. En México no existen estudios especializados de neumonía recurrente en pediatría. Observar las características de dicha patología en nuestra población nos permitirá identificar los principales factores de riesgo como: edad, sexo, número de neumonías etc. así como comorbilidades asociadas. Tener identificadas las principales causas de esta etiología y sus incidencias nos permitirá proponer un diagrama de flujo para desarrollar un abordaje más organizado y multidisciplinario que nos permita estudiar a los pacientes de manera más efectiva economizando recursos y disminuyendo complicaciones relacionadas con el diagnóstico tardío de la enfermedad.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neumonía recurrente se define como la presencia de 2 o más episodios en un año o bien 3 o más en cualquier periodo de tiempo. La neumonía recurrente es una entidad diferente a la que se presenta como un evento infeccioso, esta entidad puede estar encubriendo enfermedades respiratorias más graves como: fibrosis quística, tuberculosis, micosis pulmonares, enfermedad aspirativa por reflujo gastroesofágico, etc. por lo que su estudio de manera organizada y escalonada nos permitirá identificar tempranamente la causa principal y las comorbilidades asociadas. Esta patología representa una importante causa de ingresos hospitalarios y consultas ambulatorias en el servicio de neumología pediátrica de nuestro instituto por lo que conocer su etiología y comorbilidades asociadas tempranamente nos permitirán evitar nuevas infecciones, así como evitar complicaciones tardías de la misma.

4. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las causas más frecuentes y el abordaje que se realiza en los pacientes pediátricos con neumonía recurrente en el servicio de neumología pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas?

¿Es frecuente la coexistencia de varias etiologías causantes de neumonías recurrentes que eviten el control del paciente neumópata?

¿Conocer esta información nos podrá orientar a la formación de un abordaje de flujo organizado que nos acerque a la mayoría de los diagnósticos y nos permita economizar recursos y evitar complicaciones de un diagnóstico tardío?

5. HIPÓTESIS

Por tratarse de un protocolo observacional no requiere hipótesis

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo principal

Describir las principales características y el abordaje diagnóstico de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neumonía recurrente en el servicio de neumología pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

6.2 Objetivos específicos

Describir las características sociodemográficas de la población de pacientes con neumonía recurrente en el servicio de neumología pediátrica.

Identificar las principales etiologías de neumonía recurrente en los pacientes pediátricos en el servicio de neumología pediátrica.

Describir los hallazgos en laboratorios clínicos biometría hemática, complemento, inmunoglobulinas y subpoblaciones linfocitarias de los pacientes con neumonía recurrente de pacientes pediátricos.

Describir los hallazgos en estudios de imagen tanto ecocardiograma, serie esofagogastroduodenal y tomografía simple y contrastada de tórax en el servicio de neumología pediátrica.

Describir los hallazgos en broncoscopia en el servicio de neumología pediátrica.

Describir los principales agentes infecciosos relacionados con la neumonía recurrente en el servicio de neumología pediátrica.

Describir el apoyo ventilatorio que utilizaron los pacientes ingresados con neumonía recurrente en el servicio de neumología pediátrica.

Identificar pacientes con datos sugerentes de gravedad que pueden sugerir desregulación en inmunidad ligados a mecanismos de interferón.

Sugerir un diagrama de flujo operativo para el abordaje de neumonía recurrente basado en nuestros resultados.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Diseño del estudio

Descriptivo, Observacional, Retrospectivo.

8. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

A. Sitio de realización del estudio:

El presente estudio se realizó en el servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

B. Universo de estudio:

Pacientes de 1 mes a 14 años 11 meses de edad con diagnóstico de neumonía recurrente que ingresaron al servicio de hospitalización de neumología pediátrica de Noviembre del 2021 a Marzo del 2023.

C. Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- **Edad:** Pacientes de 1 mes a 14 años de edad
- **Diagnóstico y temporalidad:** Pacientes que ingresaron en los meses de Noviembre del 2021 a Marzo del 2023 con el diagnóstico de neumonía recurrente
- **Lugar:** Pacientes con expediente y atención en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratoria Cosio Villegas.

Criterios de exclusión:

- Ser menor de 1 mes de edad o mayor de 14 años 11 meses de edad
- No contar con diagnóstico de neumonía recurrente o contar con el mismo, pero no haber sido ingresado con dicha patología dentro del intervalo de noviembre del 2021 a marzo del 2023
- Pacientes atendidos con neumonía recurrente fuera del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosio Villegas.

∞ **Tamaño de la muestra:**

A conveniencia de acuerdo al número de ingresos en el periodo de tiempo descrito.

⦿ Descripción general del estudio:

El presente estudio se llevó a cabo en el servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER). Se revisaron los ingresos hospitalarios durante los meses de noviembre del 2021 a marzo 2023 obteniendo un total de 523 de los cuales se seleccionaron aquellos pacientes con diagnóstico de neumonía recurrente (65 pacientes) y se realizó una revisión exhaustiva del seguimiento y abordaje de cada uno de los pacientes.

Se realizó una base de datos extensa en la que se incluyeron las variables con respecto a la población (sexo, edad y número de neumonías que han presentado), factores de riesgo de la población (prematurez, displasia broncopulmonar, tabaquismo). El segundo grupo de variables incluidas fueron aquellas relacionadas con el abordaje diagnóstico en las que se buscó de manera intencionada los estudios de imagen y laboratoriales realizados en su abordaje dentro del instituto. Dentro de los laboratorios se incluyeron biometría hemática, inmunoglobulinas, complemento, subpoblaciones linfocitarias, inmunoglobulinas, ELISA para VIH y electrolitos en sudor, para esto se revisaron los programas de *Labsis*®, *labcore*® y la plataforma de *CIENI*® para obtener los resultados. Todos los resultados fueron percentilados para la edad con la que cursaba el paciente cuando se realizó la toma de muestra y de acuerdo a gráficas de Harriet Lane. Para el tercer grupo de variables de estudios de imagen, la interpretación de imágenes de tomografía fue revisados por la Dra. Margarita Salcedo Chávez médica neumóloga pediatra con alta especialidad en imagen de tórax utilizando las siguientes variables: principales hallazgos imagenológicos, patrón característico de la tomografía y principal segmento involucrado. El reporte de electrocardiograma fue revisado del expediente electrónico y el diagnóstico plasmado de acuerdo al ecocardiograma transtorácico realizado por un médico cardiólogo pediatra con alta especialidad en ecocardiografía y se reportaron los hallazgos como alteraciones estructurales y valor de Presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP). La serie esofagogastroduodenal fue revisada en expediente físico del reporte oficial dado por medio imagenologo, los hallazgos fueron presencia de reflujo y alteraciones en mecanismo de deglución. También se valoró la presencia o ausencia de enfermedades o comorbilidades más frecuentes en esta población (patologías pulmonares, cardiológicas, genéticas entre otras) obtenidas del expediente electrónico. Para los resultados de las broncoscopias se revisó el reporte del expediente electrónico y se clasificaron en hallazgos observados y en procedimientos realizados (lavado bronquial, bronquialveolar, biopsia endobronquial o transbronquial). Los agentes etiológicos infecciosos aislados se recabaron de acuerdo al resultado reportado en el sistema

Labcore® de cada paciente para identificar el panel viral de sus hospitalizaciones y así conocer el principal agente etiológico causante de neumonías recurrentes.

Por último se revisaron en el expediente la fecha de ingreso al servicio de neumología pediátrica y el tiempo que cursó cada paciente hasta llegar a broncoscopia (considerando la broncoscopia como el estudio final del abordaje) posterior a la recolección de variables antes comentada se procedió a realizar el análisis estadístico y por último se utilizó la información recolectada y las conclusiones para realizar una propuesta de diagrama de abordaje el cual se espera que disminuya el tiempo diagnóstico de los pacientes para evitar complicaciones.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todas las variables se expresarán de acuerdo a su tipo y distribución y se utilizará estadística descriptiva.

10. RECURSOS HUMANOS

- ω Tutor de tesis: **Dra. Carolina Muñoz Perea.** Médico adscrito a la Subdirección médica, INER. Diseño del protocolo, apoyo en discusión y conclusiones.
- ω Co-tutor de tesis: **Dra. María de la Luz Hortensia García Cruz.** Médico adscrito a otorrinolaringología. Inmunología y Alergología clínica. Apoyo y observación en resultados de biometría hemática, complemento y subpoblaciones linfocitarias.
- ω Co-tutor de tesis: **Dra. Margarita Salcedo Chavez.** Médico adscrito de neumología pediátrica, INER. Diseño del protocolo, apoyo en observación e interpretación de tomografía.
- ω Tesista: **Dra. Esli Landeros Chacón.** Médico residente de segundo año de Neumología Pediátrica, INER. Elaboración del protocolo, análisis de resultados, discusión y conclusiones.

11. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Tabla 4. Definición operacional de las variables				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina de los animales o plantas	Femenino, masculino	Cualitativa Dicotómica	Femenino, masculino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales	Edad en años	Cuantitativa Continua	Edad en años.
Número de neumonías	Episodios de tos, fiebre, y taquipnea con otras alteraciones en la respiración como lo son crépitos u otros sonidos bronquiales en la auscultación del tórax.	Número	Cuantitativa Continua	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10, 11...
Prematurez	Nacimiento igual o menor a 37 semanas de gestación	Número de semanas al momento del nacimiento	Cualitativa Dicotómica	prematureo, no prematureo
Displasia broncopulmonar	<p>Leve:RNPT < 32sdg necesidad de oxígeno > 28 días pero en aire ambiente a las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta , lo que ocurra antes.> 32SDG necesidad de O2 suplementario a los 56 días de edad postnatal o al alta lo que ocurra antes</p> <p>Moderada:RNPT < 32sdg necesidad de oxígeno > 28 días FIO2 <0.3 a las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta , lo que ocurra antes.> 32SDG necesidad de O2 FIO2 <0.3 suplementario a los 56 días de edad postnatal o al alta lo que ocurra antes</p> <p>Grave:RNPT < 32sdg necesidad de oxígeno > 28 días FIO2 >0.3 y/o CPAP nasal o ventilación mecánica a las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta , lo que ocurra antes.> 32SDG necesidad de O2 FIO2 >0.3 suplementario a los 56 días de edad postnatal o al alta lo que ocurra antes</p>	Semanas al nacimiento	Cualitativa dicotómica	Displasia broncopulmonar, no displasia broncopulmonar
Tabaquismo pasivo	Persona que en un ambiente cerrado inhala humo de tabaco procedente de otros fumadores.	exposición no exposición	Cualitativa dicotómica	tabaquismo pasivo, no tabaquismo pasivo
Biometría hemática	Estudio de laboratorio útil en la valoración de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas en la sangre.	elevación o disminución de las diferentes líneas celulares	Cualitativa politómica	Leucopenia, leucocitosis, normal. Linfopenia, linfocitosis, normal. Neutropenia, Neutrofilia, normal.

Inmunoglobulinas	Proteínas presentes en el suero sanguíneo y otras secreciones con capacidad para combinarse específicamente con el antígeno que se encuentra en el origen de su producción.	Elevación y disminución de IGA, IGE, IGM E IGG	Cualitativa politómica	IGA elevada, disminuida y normal IGG elevada, disminuida y normal IGM elevada, disminuida y normal IGE elevada, disminuida y normal.
Complemento	Sistema funcional compuesto por veinte proteínas, sus respectivos receptores y otras moléculas reguladoras, que constituye un componente importante del sistema inmunitario natural.	Elevación y disminución de C3 Y C4	Cualitativa politómica	C3 Elevado, bajo y normal. C4 Elevado, bajo y normal.
Subpoblaciones linfocitarias	El estudio de subpoblaciones linfocitarias por Citometría de Flujo mediante los marcadores CD3, CD19, CD56, CD16, CD4 y CD8 puede utilizarse para la monitorización del estado inmunológico	C45, C4, C8, CD3, CD4/CD8	Cualitativa politómica	C45 elevado, bajo y normal C4 elevado, bajo y normal C8 elevado, bajo y normal CD3 elevado, bajo y normal CD4/CD8 elevado, bajo y normal
Elisa VIH	Examen de laboratorio comúnmente usado para detectar anticuerpos contra VIH en la sangre	Elisa positivo y negativo	Cualitativa dicotómica	Positivo , negativo
Electrolitos en sudor	Prueba que mide el nivel de cloruro en el sudor. Aún es el estándar de oro de diagnóstico de fibrosis quística.	Realizados, no realizados, positivo y normal	Cualitativa Politómica	Solicitados, no solicitados, Positivo, normal.
Tomografía	Estudio de imagen serie en el cual se toman diferentes radiografías desde diferentes ángulos alrededor del cuerpo y utiliza el procesamiento informático para crear imágenes. Proporciona información más detallada que las de las radiografías convencionales.	Tomografía realizada, Tomografía no realizada	Cualitativa Dicotómica	No realizada Realizada
Tipo de tomografía	TACAR: Tomografía de cortes de 0.5-1.5mm lo cual favorece mayor definición. TOMOGRFÍA DE ALTA RESOLUCIÓN: La tomografía contrastada es un examen de alta tecnología para detectar enfermedades de la región u órgano en estudio. Consiste en aplicar un medio de contraste por vía venosa para observar e identificar las lesiones internas.	TACAR, Tomografía de alta resolución.	Cualitativa Dicotómica	TACAR Tomografía de alta resolución

Otros hallazgos Tomográficos	Información encontrada secundaria a la realización de revisión sistematizada de tomografías la cual no corresponde a sitio de localización de la lesión o tipo de patrón	Entre los encontrados por valoración por imagenología en tomografía son: Atelectasia, engrosamiento peribronquial, adenopatías, bronquiectasias, consolidación, malformación anatómica, derrame pleural y necrosis de parénquima	Cualitativa politómica	Atelectasia Engrosamiento peribronquial Adenopatías Bronquiectasias Consolidación Malformación anatómica Derrame pleural Necrosis
Segmento pulmonar afectado	Sitio anatómico pulmonar que con más frecuencia se observa alterado	Posterior a una valoración imagenológica de cada tomografía se identificaron los principales sitios de afección pulmonar	Cualitativa politómica	S1 Y S2 bilateral S1 Y S2 derecho S1 y S2 izquierdo S9 y S10 bilateral S9 y S10 derecho S9 y S10 Izquierdo S3 derecho S5 derecho S4 izquierdo Hemitórax derecho no especificado S4 derecho S7 derecho S8 derecho S6 derecho Lóbulo inferior izquierdo
Principal patrón tomográfico	Patrón tomográfico más encontrado en la revisión de los estudios de tomografía	Reticular, vidrio deslustrado, mosaico, crazy paving, panal de abeja, consolidación, nodular, micronodular etc.	Cualitativa Politómica	Vidrio deslustrado Alveolar Mosaico Hiperinsuflación Hipoflujo pulmonar
Ecocardiograma	Prueba diagnóstica que, a través de ondas sonoras de alta frecuencia (ultrasonidos), aporta información acerca de la forma, el tamaño y la fuerza del corazón, el movimiento y grosor de sus paredes y el funcionamiento de sus válvulas		Cualitativa dicotómica	No realizado, Realizado
Hallazgos ecocardiográficos	Información encontrada posterior a la realización de un ecocardiograma	Hipertensión pulmonar: HAP Leve: 35-40 mmhg HAP moderada: 40-60 mmhg HAP grave: mayor a 60 mmhg Alteraciones estructurales: PCA (persistencia de conducto arterioso) CIV (comunicación interventricular) Estenosis aórtica	Cualitativa politómica	No solicitado, Normal, HAP leve, HAP moderada, HAP grave, PCA, CIA, Hipertrofia ventricular derecha, Estenosis aórtica, Foramen oval.

		hipertrofia ventricular derecha		
Serie esofagogastroduodenal	Estudio de fluoroscopia que consiste en valorar la anatomía de esófago, el estómago y el intestino delgado	Se realizó SEG si se realizó SEG D	Cualitativa dicotómica	No solicitado, Normal, HAP leve, HAP moderada, HAP grave, PCA, CIA, Hipertrofia ventricular derecha, Estenosis aórtica, Foramen oval.
Hallazgos de serie esofagogastroduodenal	Información encontrada secundaria a la realización de una serie esofagogastroduodenal	Presencia de reflujo gastroesofágico o alteraciones en deglución o ambas	Cualitativa Politómica	Reflujo gastroesofágicos, alteración en mecanismos de deglución, ambas
Broncoscopia	La broncoscopia es una prueba diagnóstica que permite visualizar la vía respiratoria (laringe, tráquea y bronquios de mayor tamaño) y recoger muestras de secreciones respiratorias, tejido bronquial o pulmonar o ganglios del mediastino	Pacientes que fueron sometidos a broncoscopia diagnóstica y pacientes que no fueron sometidos.	Cualitativa Dicotómica	No realizada, realizada
Hallazgos broncoscopicos	Información encontrada secundaria a la realización de broncoscopia	Diferentes hallazgos encontrados en reporte de broncoscopia	Cualitativa politomática	0: No realizada, 1: normal, 2: discinesia ciliar primaria, 3: Síndrome aspirativo, 4: Malacias, 5: Cultivo LB positivo, 6: colapso dinámico, 7: Fístula traqueoesofágica, 8: Bronquio traqueal, Otros cambios anatómicos, Cambios inflamatorios, Hemosiderófagos, estenosis
Agentes etiológicos	Organismo biológico (virus, bacteria, hongo o parásito) capaz de producir enfermedad ya sea en forma directa o a través de sus toxinas	Agentes etiológicos encontrados en panel viral (PCR)	Cualitativa Politomática	1: Rhinovirus/Enterovirus, 2: Parainfluenza, 3: Virus sincitial respiratorio, 4: influenza, 5: metapneumovirus, 6: Adenovirus, 7: SARS-COV 2, 8: Bacterianas, 9:

				otros coronavirus.
Dispositivos de oxígeno utilizados	administrar, regular y suplementar el oxígeno con el objetivo de incrementar la oxigenación arterial del paciente. El dispositivo mezcla el oxígeno y el aire manteniendo una concentración fija de oxígeno para su aporte al paciente.	Diferentes tipos de entrega de oxígeno utilizados en el instituto.	Cualitativa Politomática	1:Puntas convencionales, 2: Nebulizador tibio continuo, 3: puntas de alto flujo, 4: ventilación mecánica no invasiva, 5: ventilación mecánica.
Comorbilidades	Término utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona	Ninguna otra patología agregada, presencia de patología englobada en diferentes grupos etiológicos especificadas en la escala de medición	Cualitativa politomática	0:Ninguna otra patología,1: Enfermedades digestivas, 2: Enfermedades cardiológicas, 3: Enfermedades neurológicas, 4: Enfermedades genéticas 5: Otras enfermedades respiratorias,6: Enfermedades alérgicas, 7: desnutrición crónica, 8: Estados proinflamatorios, 9: Endocrinopatías, 10: enfermedades dermatológicas,11: inmunodeficiencias, 12: osteomusculares
Severidad	Considerado de acuerdo a la lectura de artículos (8,9): corresponde a severidad paciente con enfermedad por influenza ó SARS-COV 2 en mas de 2 ocasiones, intubación en más de 2 veces, enfermedad proinflamatoria presente.	cumple criterios de severidad, no severidad	Cualitativa dicotómica	0: No corresponde 1: Corresponde

12. IMPLICACIONES ÉTICAS

De acuerdo con las normas éticas, el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la declaración de Helsinki 1975, revisada en 1996 en Sudáfrica la presente investigación es considerada **una investigación sin riesgo**.

13. RESULTADOS

Durante el periodo de investigación se obtuvieron un total de 65 pacientes que ingresaron a hospitalización con el diagnóstico de neumonía recurrente, sin embargo, al revisar los expediente tres pacientes no cumplían con la definición de neumonía recurrente antes comentada y un paciente estaba fuera del rango de edad por lo que se excluyeron de la muestra, incluyéndose un total de 61 pacientes al estudio.

Tabla 5. Características generales de la población

Variable n=61	Mediana (p25-75)
Edad (años)	5 (3 – 7)
Hombres n,(%)	32 (52%)
Distribución por edad	n (%)
Lactantes	12 (19.6%)
Preescolares	31 (51%)
Escolares	12 (19.6%)
Adolescentes	6 (9.8%)

Las características generales de la población se resumen en la tabla 1 la mediana de edad fue de 5 años (3-7), con predominio de sexo masculino de 52 % (Gráfico 1). La distribución de acuerdo a grupos de edad mostró que la población etaria más afectada fue la de los preescolares en donde se vio que se encuentran afectados 31 pacientes (51%), en segundo lugar se encontraron los lactantes y los escolares con 12 pacientes (19.6%) y la población menos afectada fueron los adolescentes con 6 pacientes (9.8%) de la población general.

Con respecto a factores de riesgo asociados a las características poblacionales de los 61 pacientes estudiados 22 pacientes fueron prematuros esto corresponde al 36 % de la población total de estudio (Gráfico 2).

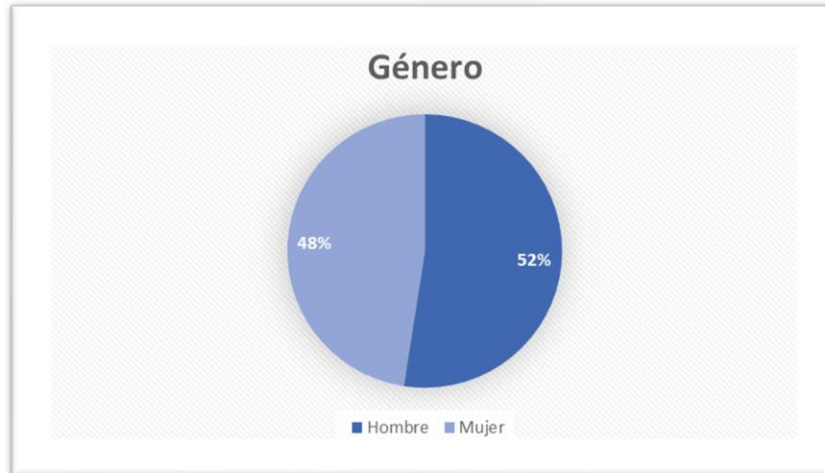


Gráfico 1. Distribución del género en la población con neumonía recurrente

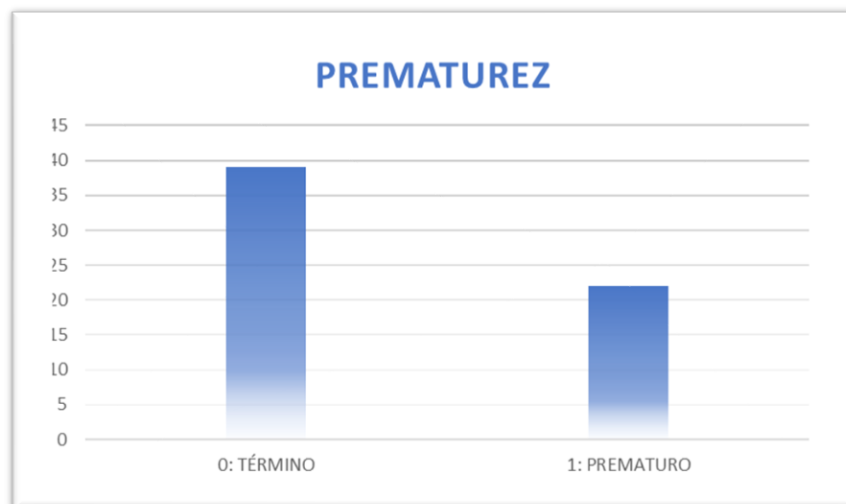


Gráfico 2. Número de pacientes a término y pacientes prematuros

A pesar de ser centro de referencia de patologías neumológicas se observó una pequeña población de pacientes con antecedente de displasia broncopulmonar en la población de pacientes con neumonia recurrente. De acuerdo a la base de datos se observaron 7 pacientes con displasia broncopulmonar lo cual representa el 11% de la población total (Gráfico 3).

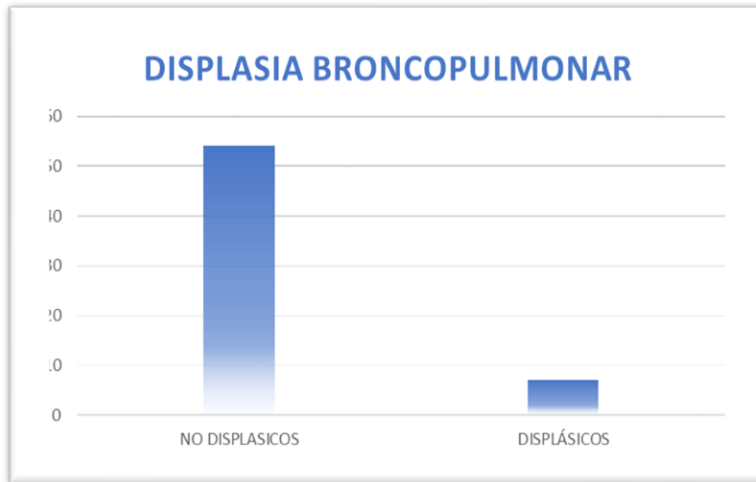


Gráfico 3. Número de pacientes con displasia broncopulmonar y sin displasia broncopulmonar

Respecto a otros antecedentes de importancia, se ha descrito en algunos artículos (2) la relación existente entre el tabaquismo pasivo y el riesgo de presentar neumonías recurrentes. En nuestra población se observó que 54% de los pacientes (n=34) presentaba tabaquismo pasivo. Lo más común fue encontrar tabaquismo paterno en 25 pacientes (39% pob. total), seguido de tabaquismo materno en 9 pacientes (13% pob. total) y por último se reportó un paciente en el cual ambos padres fumaban representando un porcentaje del 2% (Gráfico 4).

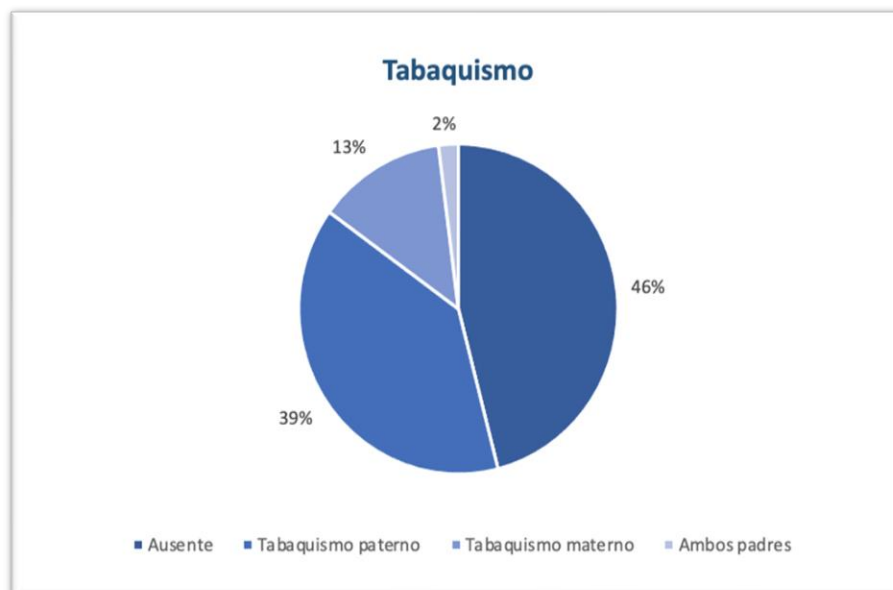


Gráfico 4. Tabaquismo pasivo en neumonía recurrente

Con respecto al número de neumonías que presentaron los pacientes se observó lo siguiente: el número de neumonías más frecuente fueron 3 eventos que se reportaron en 18 pacientes (30%) de la población, posteriormente 2 eventos de neumonías en 15 pacientes (24.5%), en tercer lugar, se observaron 4 neumonías en 11 pacientes (18%). El número de neumonías recurrentes menos frecuentes fueron 6, 10 y 12 neumonías con una incidencia de 1.6% para cada una de ellas (Gráfico 5).

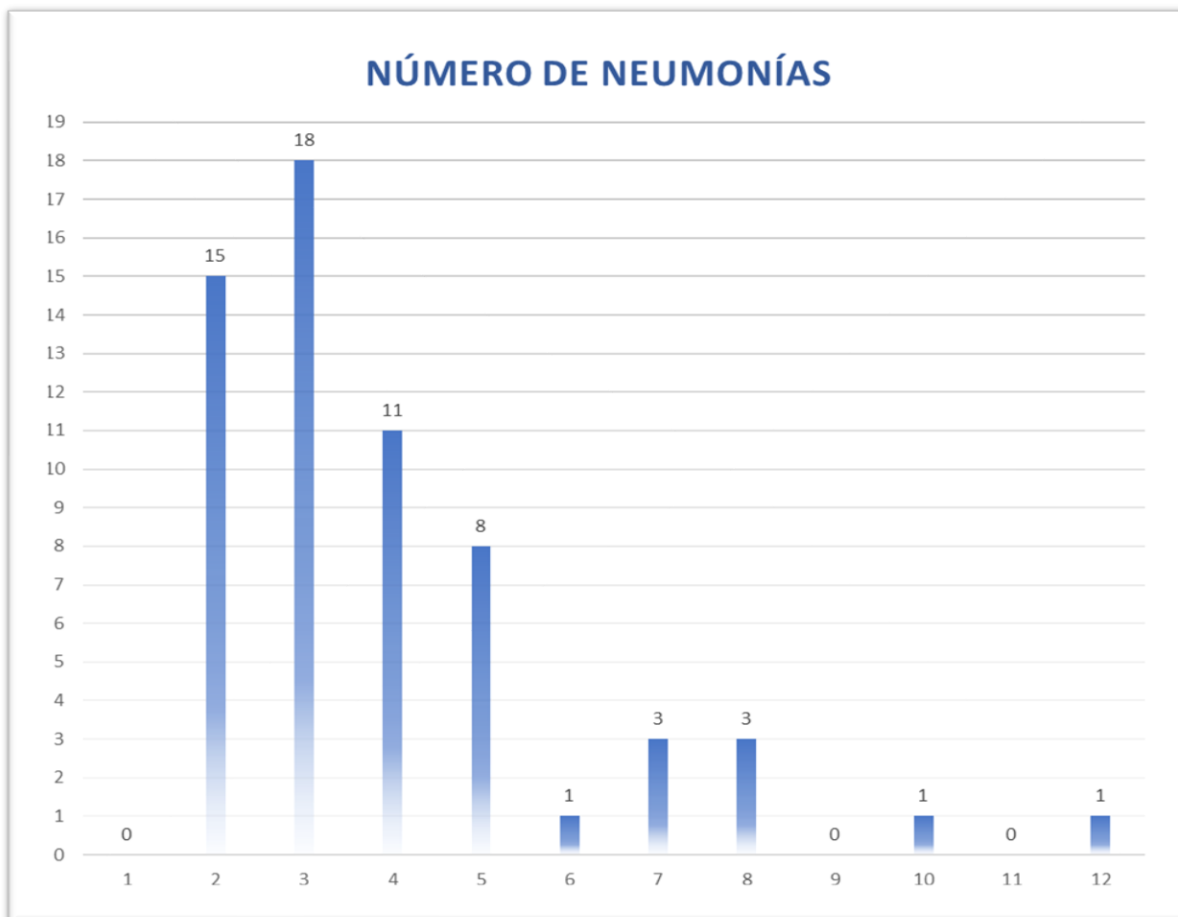


Gráfico 5. Número de neumonías en pacientes con diagnóstico de neumonía recurrente

En cuanto a las variables de resultados de laboratorio, la primera variable valorada fue la biometría hemática, este estudio fue realizado al total de los pacientes en estudio. La biometría hemática que se consideró para la revisión fue la última con la que contaban en el expediente clínico que en la mayoría de los casos fue sin estar hospitalizado o sin proceso infeccioso, dicha biometría hemática fue percentilada según la edad del paciente a la toma de la misma. Únicamente se valoraron

leucocitos totales, linfocitos y neutrófilos con el fin de valorar el estado inmunológico del paciente como variable. Se observó que de la población de 61 pacientes 36 pacientes (60%) contaba con biometría hemática normal. De los pacientes con alteración en biometría hemática (40%) se registró que 11 pacientes presentaron más de 1 alteración en una misma línea celular siendo la combinación más frecuente la leucopenia y linfopenia, mismas que estuvieron presentes en 5 pacientes (8% de la población general). En segundo lugar encontramos la linfopenia que estuvo presente en 13 pacientes 21% de la población, en tercer lugar se encontró la neutrofilia con 9 pacientes en total 14% de la población, en cuarto lugar la leucopenia que se encontró en 7 pacientes o el 11% de la población, en quinto lugar se encontró leucocitosis en 3 pacientes o el 5% de la población, los hallazgos menos frecuentes fueron la linfocitosis y neutropenia con 2 y 1 paciente respectivamente (Gráfico 6).

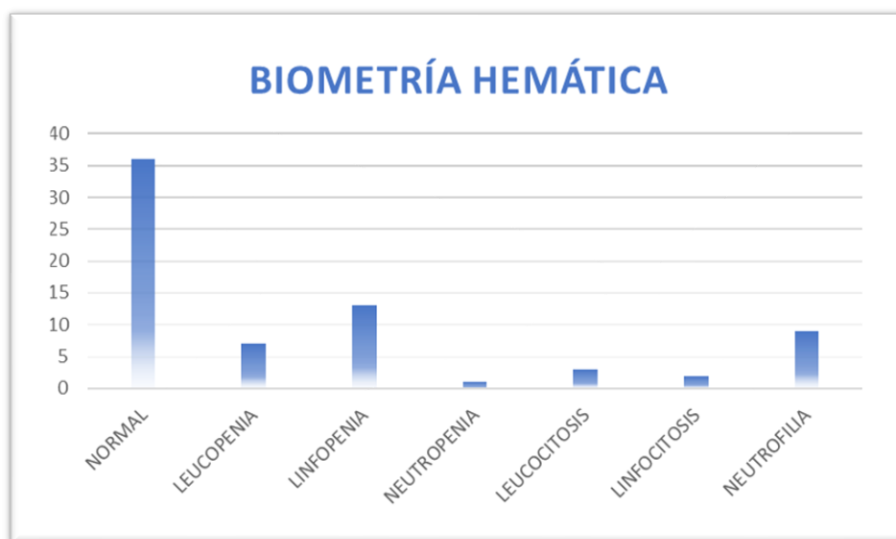


Gráfico 6. Hallazgos de biometría hemática en pacientes con neumonía recurrente

La segunda variable de laboratorio estudiada fueron los valores séricos de inmunoglobulinas. Este estudio fue realizado a 48 pacientes (80%). De los anteriores el hallazgo más frecuentemente encontrado fue la Inmunoglobulina E elevada la cual se encontró en 27 pacientes, 44% de la población. En segundo lugar, observamos que 17 pacientes tenían niveles normales de inmunoglobulinas (27.8%). En tercer lugar, se encontró la presencia de Inmunoglobulina A elevada lo cual correspondió a 5 pacientes de la población (8%) y además se observó elevación de

Inmunoglobulina G en 3 pacientes (4.9%) y por último la disminución de Inmunoglobulina G en un paciente (1.6%) de la población (Gráfico 7).

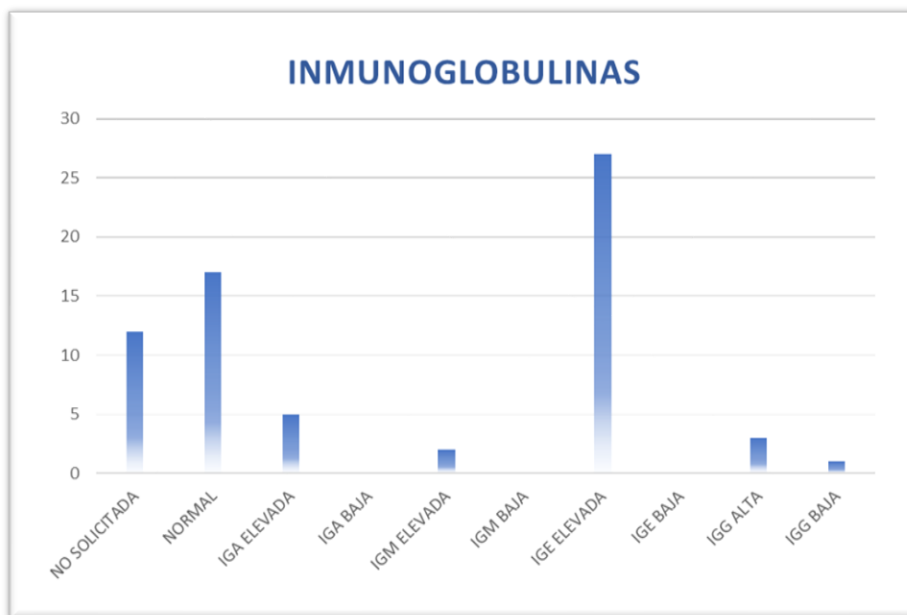


Gráfico 7. Porcentaje de Inmunoglobulinas realizadas y hallazgos

La tercera variable que se evaluó fue el nivel sérico de complemento. Sobre el complemento se encontró que se realizó a 44 pacientes (72%) de la población total. El principal hallazgo encontrado fue niveles normales de complemento en 37 pacientes (60%). Respecto a las alteraciones se observó que el nivel sérico de C4 elevado se presentó en 5 pacientes (8%), 2 pacientes presentaron nivel de C4 bajo (3%), un paciente reportó niveles de C3 bajo y uno más con niveles de C3 alto de acuerdo a su percentil (Gráfico 8).

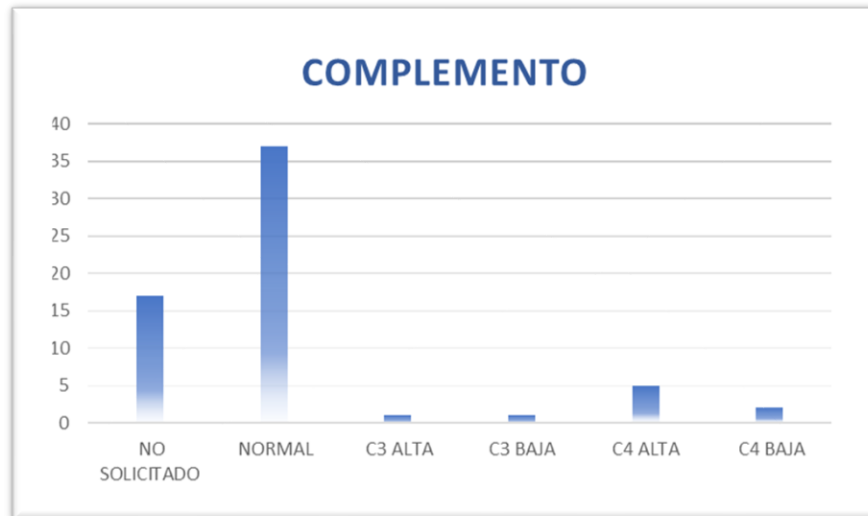


Gráfico 8. Porcentaje de complemento realizado y hallazgos

Respecto a los resultados séricos de la subpoblación linfocitaria en la población estudiada esta fue realizada en 40 pacientes (65.5%) observándose los siguientes hallazgos: los dos hallazgos más frecuentes son niveles séricos CD45 elevado y niveles de CD3, CD4 Y CD8 bajo reportados en el 5% de la población por cada uno de los rubros. Otros hallazgos fueron los niveles de CD3 y CD4 bajos, CD3 bajo aislado y CD8 bajo aislado y todas las subpoblaciones linfocitarias elevadas se encontraron en 3.2% de la población para cada uno de los rubros. Por último, los hallazgos menos frecuentes fueron CD3, CD8 elevados y CD4 bajo en los que se encontró un paciente (1.6%) por rubro, siendo estos resultados no estadísticamente significativos (Gráfico 9).



Gráfico 9. Porcentaje de subpoblaciones linfocitarias realizadas

Otro de los estudios de laboratorio que deben realizarse de acuerdo a la literatura en el abordaje de la neumonía recurrente es una prueba de detección de VIH que permita descartar una inmunodeficiencia secundaria a esta causa. En nuestra población se observó que únicamente a 7 pacientes (11.5%) se le realizó prueba ELISA para VIH, siendo negativos todos los resultados (Gráfico 10).

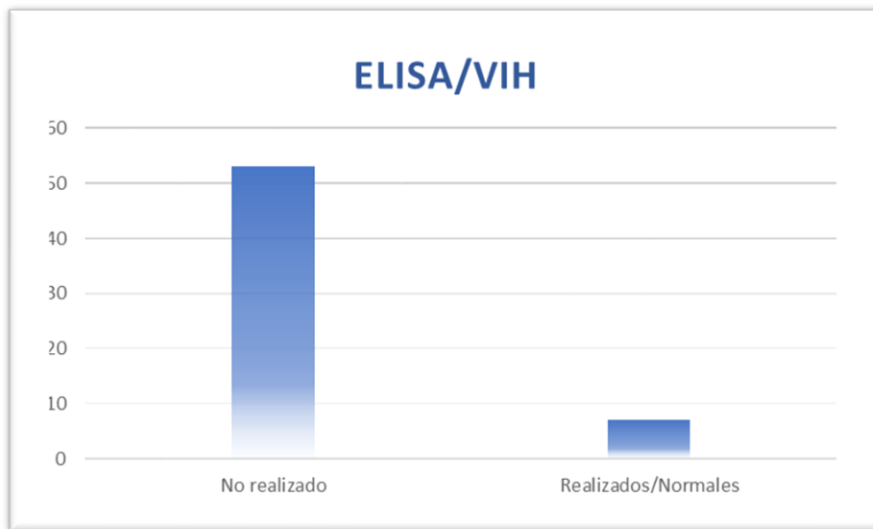


Gráfico 10. Pacientes de la población estudiada en los que se realizó ELISA para VIH

En cuanto a las variables de estudios de imagen estudiadas en la población la primera variable valorada fue la realización de ecocardiograma transtorácico, esta fue realizada únicamente a 41 pacientes (67%). De los pacientes a los que se realizó ecocardiograma los resultados mostraron que 21 pacientes (51.2%) tuvieron un ecocardiograma normal. El hallazgo más frecuente es la hipertensión pulmonar leve encontrándose en 6 pacientes (14.6%), la segunda patología cardíaca más encontrada fue la persistencia de conducto arterioso en 3 pacientes (7.3%). La comunicación interventricular, estenosis aórtica y el foramen oval se encontraron cada una de ellas en 2 pacientes (4.8%). Por último, las menos frecuentes son la HAP moderada y grave con un paciente encontrado en cada uno de ellos 2.4% de la población (Gráfico 11 y 12).

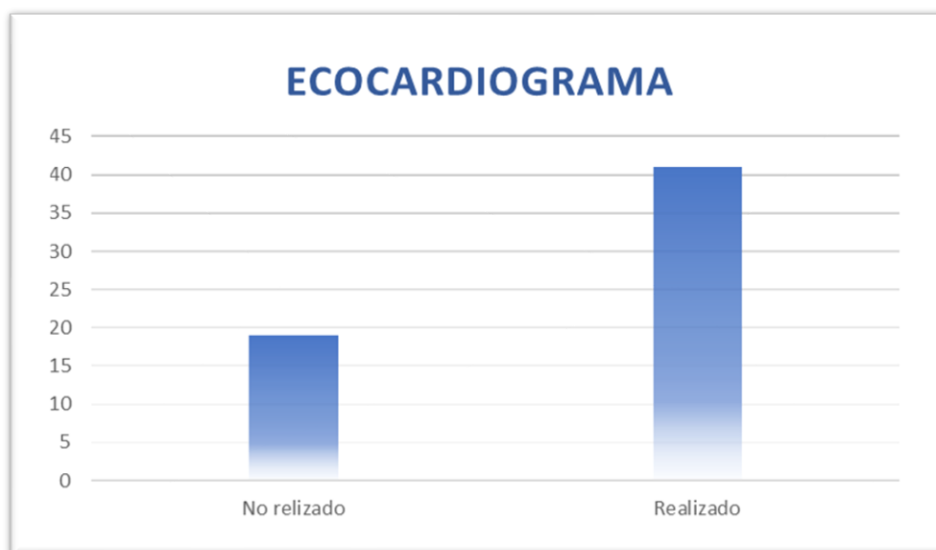


Gráfico 11. Porcentaje de Ecocardiograma realizado

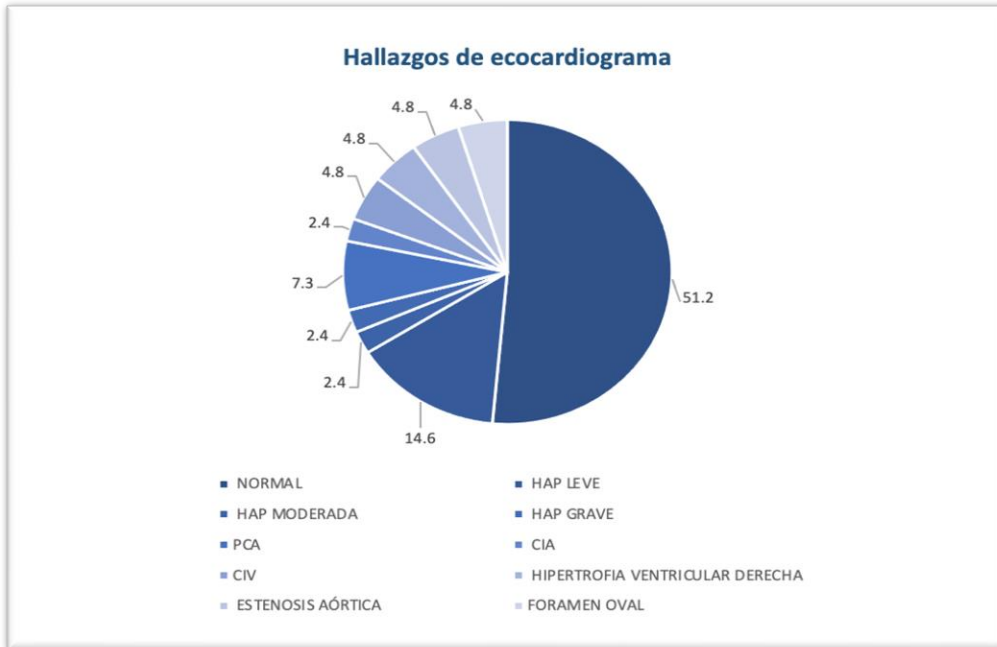


Gráfico 12. Hallazgos de ecocardiograma

Respecto a la segunda variable de imagenología que fue la serie esofagogastroduodenal esta fue realizada a 39 pacientes (64%) de la población. De los 39 pacientes que se realizó la serie esofagogastroduodenal 52% de los estudios realizados se encontraron sin alteraciones en la mecánica de la deglución ni reflujo gastroesofágico. El hallazgo más frecuente fue el reflujo gastroesofágico que se encontró en 5 pacientes (12.8%), y 5.2% de los estudios mostró alteraciones de la mecánica de deglución (Gráfico 13 y 14).

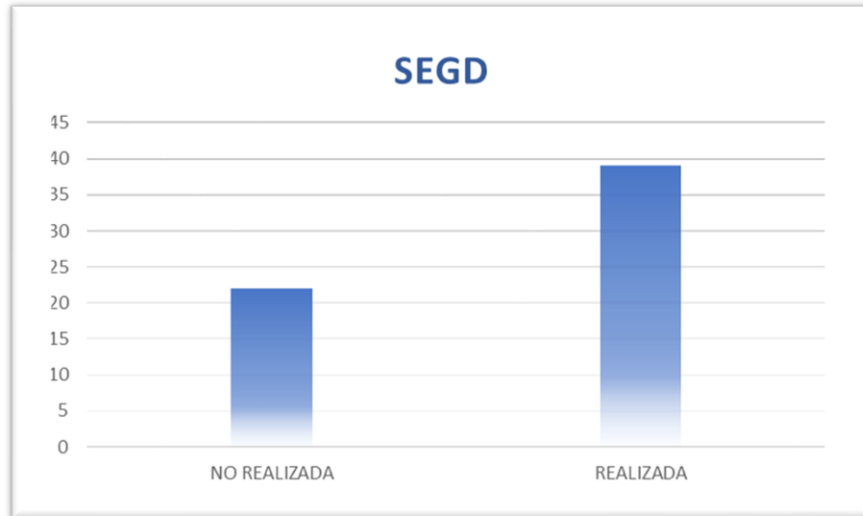


Gráfico 13. Series esofagogastrroduodenal realizadas en pacientes de neumonía recurrente.

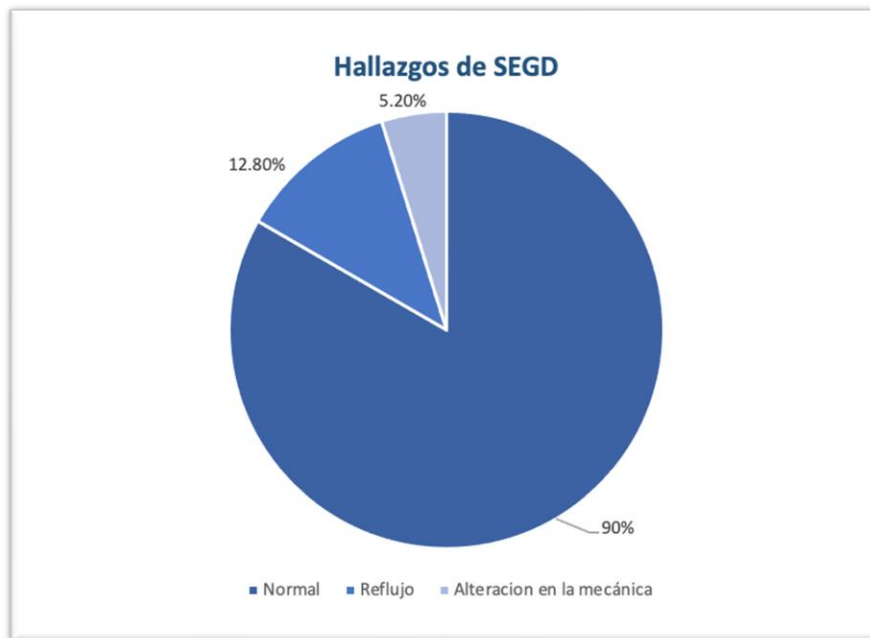


Gráfico 14. Hallazgos de serie esofagogastrroduodenal de pacientes con neumonía recurrente

Respecto a las tomografías estas fueron realizadas en 34 pacientes (55%), las técnicas utilizadas fueron tomografía simple en 2 pacientes representando el 5.8%, tomografía simple y contrastada 22 pacientes representando el 64.7%, tomografía de alta resolución 6 pacientes que representan el 17.6%. (Gráfico 15).

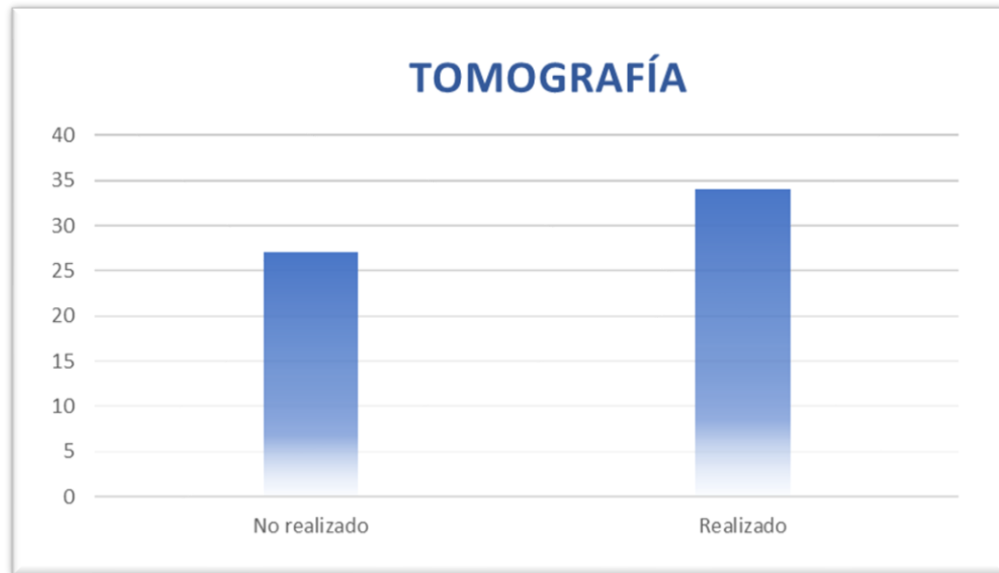


Gráfico 15. Número de tomografías realizadas en los pacientes estudiados

Los principales hallazgos observados en las tomografías fueron: Segmentos principalmente afectados fueron S1 y S2 bilateral con 9 pacientes (26.4%) de la población; afectación de S1 y S2 derecho, así como S9 y S10 bilateral que se encontró en 8 pacientes representando el 23.5% de la población. En tercer lugar, se observaron lesiones a nivel de S9 y S10 derecho, S3 derecho y S5 derecho en 7 pacientes cada uno (20.5%). En cuarto lugar, se observa con 3 pacientes alteraciones en S9 y S10 izquierdo, S7 y S8 derecho representando cada uno el 8.8% de la población. En quinto lugar, se observaron 2 pacientes en cada alteración escrita con lesión en S4 izquierdo, S8 derecho que representa 5.8% de la población. Por último, los segmentos menos involucrados fueron S1 Y S2 izquierdo y s4 derecho con un paciente cada uno que representa únicamente el 3% de la población (Gráfico 16).

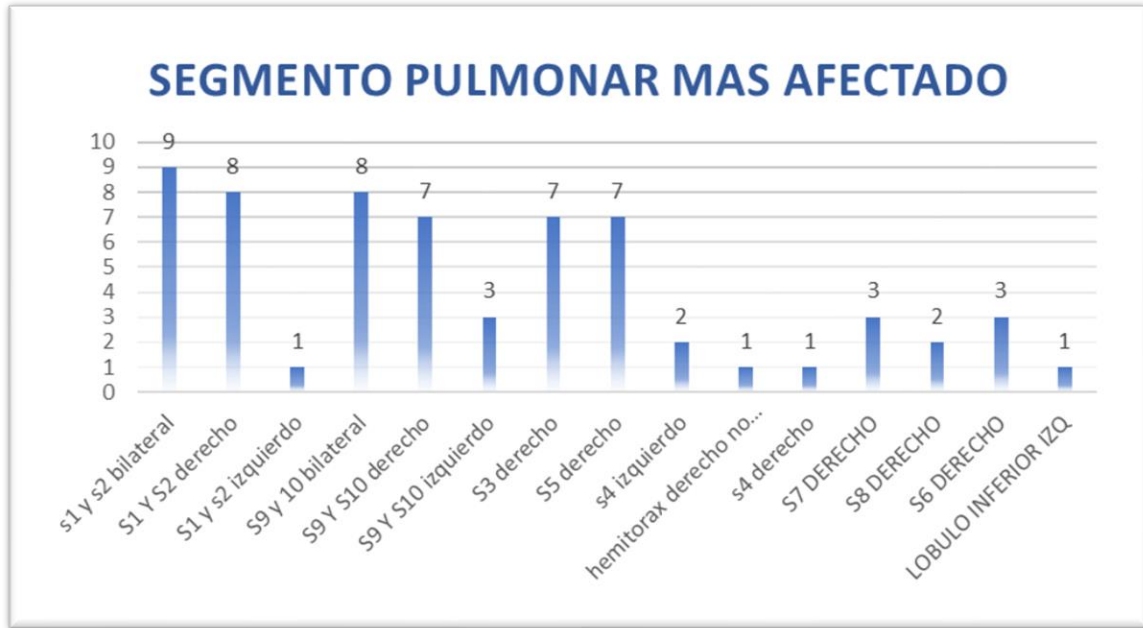


Gráfico 16. Segmento pulmonar más afectado por tomografía

El patrón radiológico de predominio fue el patrón alveolar y vidrio deslustrado que se encontró en 7 pacientes, seguido de hiperinsuflación pulmonar que se observó en 2 pacientes y los patrones menos frecuentes fueron el hipoflujo pulmonar y mosaico que se observaron en solo un paciente cada uno (Gráfico 17).

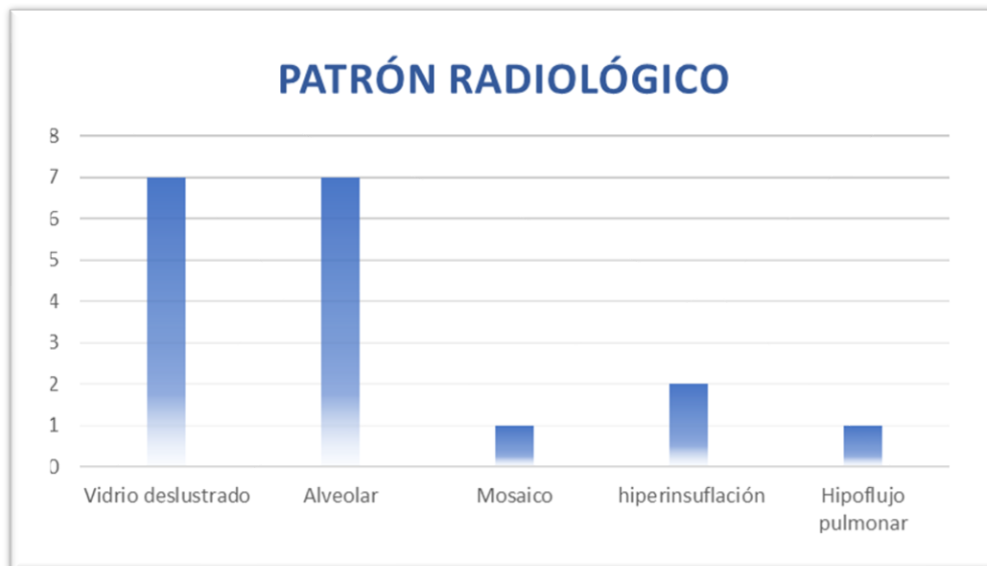


Gráfico 17. Patrón pulmonar más afectado por tomografía

Respecto a otros hallazgos tomográficos el más frecuente encontrado fue el engrosamiento peri bronquial mismo que se observó en 17 pacientes. El segundo hallazgo más observado fue la presencia de atelectasia en 12 pacientes. El tercer hallazgo fueron las adenopatías en 6 pacientes. El cuarto hallazgo encontrado fueron las bronquiectasias se encontraron en 4 pacientes, seguido de la malformación anatómica vascular en 3 pacientes. Finalmente, los hallazgos menos frecuentes fueron el derrame pleural y la necrosis que se observaron en un paciente cada uno (Gráfico 18).

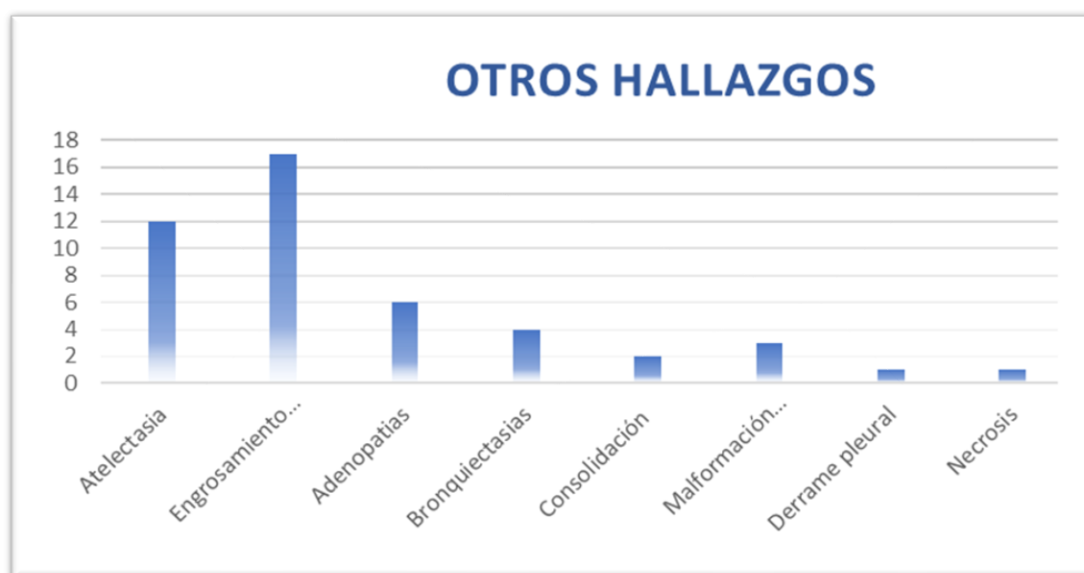


Gráfico 18. Hallazgos en tomografía

En cuanto a la realización de la broncoscopia es importante mencionar que el promedio del tiempo transcurrido entre la primera consulta a la realización de broncoscopia fue de 22 meses. La distribución de tiempo en la realización de broncoscopia por paciente puede verse en el gráfico 19.

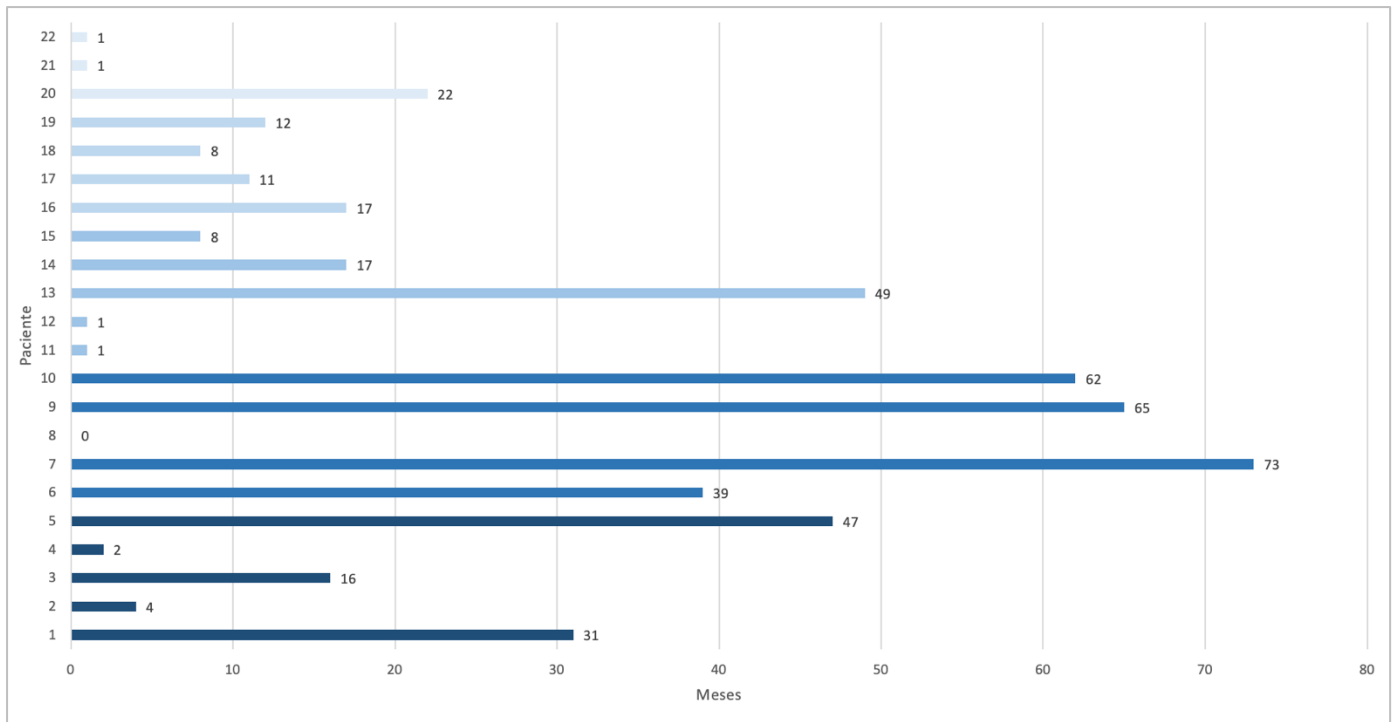


Gráfico 19. Tiempo transcurrido entre primera consulta y realización de broncoscopia en meses por paciente

De la población estudiada que son 61 pacientes se realizaron 23 broncoscopias que corresponde al 38%. De los 23 pacientes a los que se les realizó broncoscopia los hallazgos fueron: 8 pacientes (30.7%) obtuvieron diagnóstico de discinesia ciliar primaria por biopsia endobronquial; el segundo hallazgo más frecuente fueron los cambios inflamatorios y las malacias con una incidencia de 3 pacientes (11.5%) para cada hallazgo. En tercer lugar los hallazgos más frecuentes fueron en dos pacientes síndrome aspirativo (presencia de lipófagos) y otros cambios anatómicos en los que se encuentra por ejemplo bronquio traqueal y las broncoscopias que fueron normales sin ningún hallazgo. Por último, los hallazgos menos frecuentes con un paciente cada uno fueron colapso dinámico de la vía aérea, fístula traqueoesofágica, hemosiderosis pulmonar y la estenosis de la vía aérea (Gráficos 20, 21)

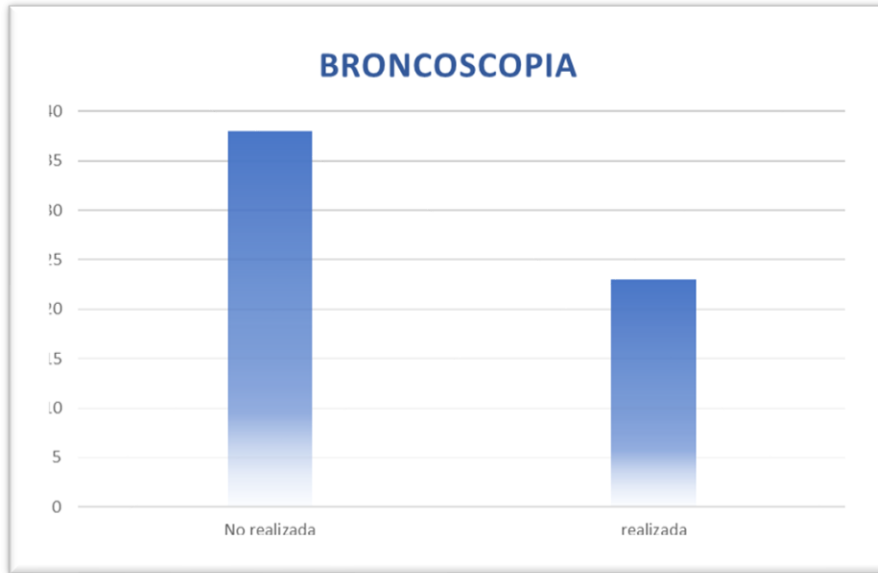


Gráfico 20. Número de Bronoscopias realizadas en la población estudiada

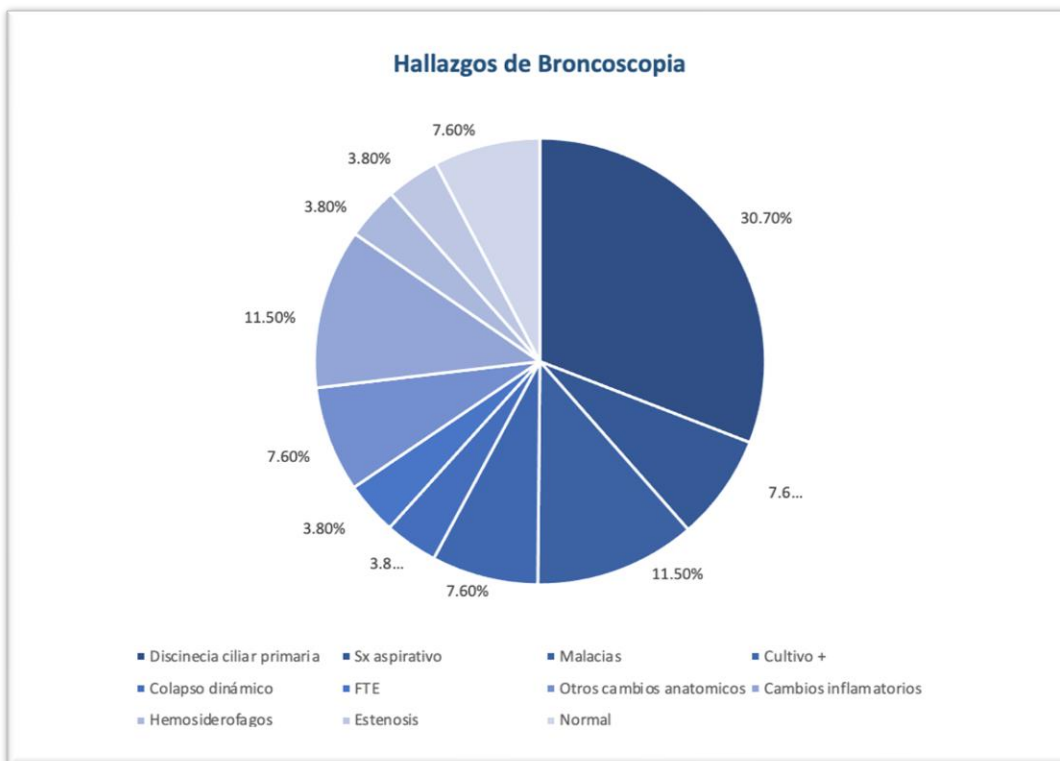


Gráfico 21. Hallazgos reportados por broncoscopia en población con diagnóstico de neumonía recurrente

Respecto al aislamiento en panel viral en la hospitalización el agente etiológico que se observó con más frecuencia fue el Rinovirus/Enterovirus que se observó en 34 pacientes (55.7%) de los pacientes. El segundo virus en frecuencia fue el sincitial respiratorio con 19 pacientes (31%) de los pacientes. El tercer virus que se observó fue el Metapneumovirus con 16 pacientes (26%). En cuarto lugar, se observó el virus parainfluenza que se reportó en 8 pacientes (13%). Los virus de influenza, adenovirus, SARS-COV 2 y neumonías bacterianas se observan en 7 pacientes según cada etiología correspondiendo al 11.5% de porcentaje de cada virus. Por último, el virus menos observado fueron otros coronavirus como por ejemplo el OC43 que se observó únicamente en 3 pacientes (Gráfico 22).

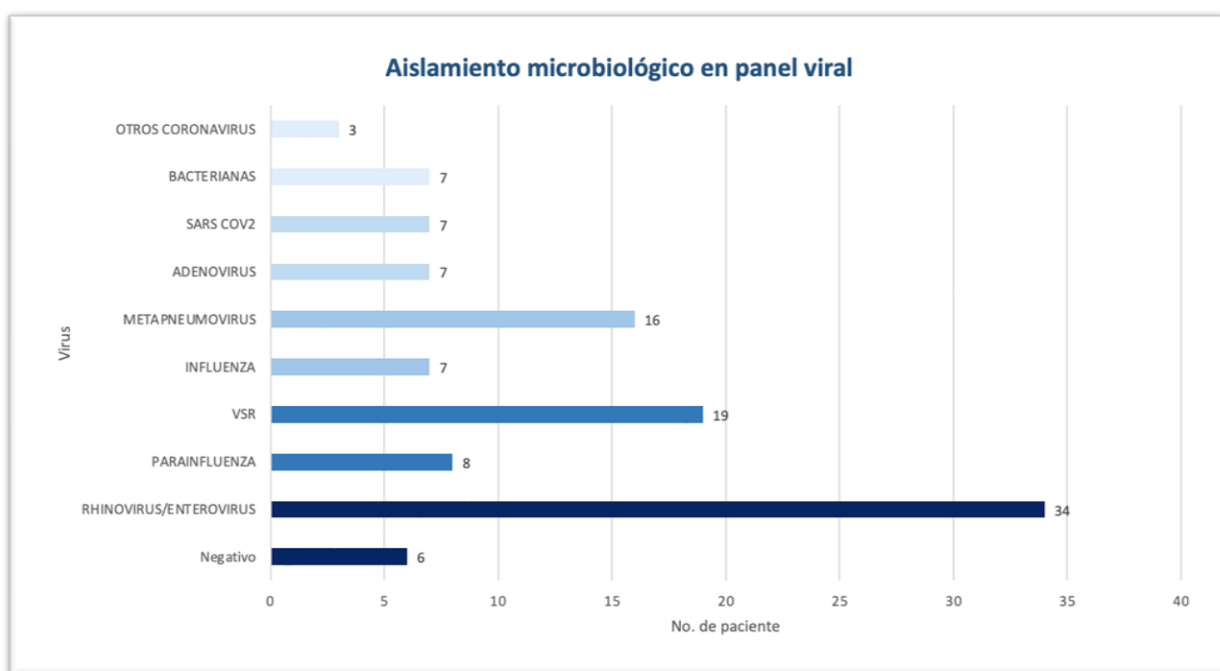


Gráfico 22. Agentes etiológicos más observados en neumonías recurrentes

Respecto al uso de los dispositivos de oxígeno en las hospitalizaciones se observó que las puntas nasales convencionales fueron los dispositivos más utilizados en 46 pacientes, seguido de ventilación mecánica invasiva que utilizo en 15 diferentes pacientes, posteriormente el nebulizador tibio continuó se usó en 12 pacientes y en último lugar utilizaron ventilación mecánica no invasiva 5 pacientes (Gráfico 23).

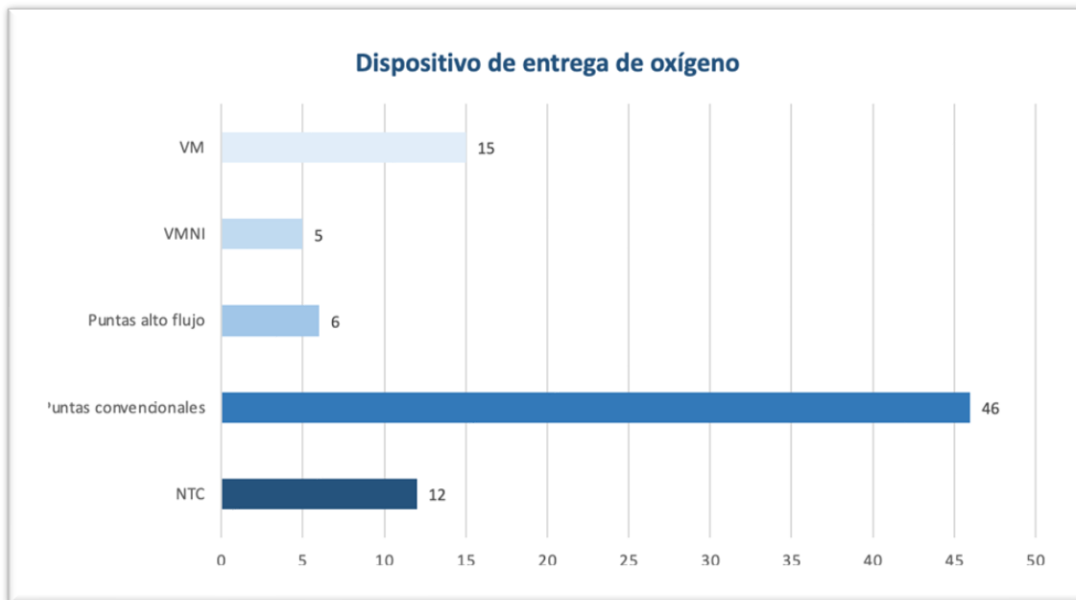


Gráfico 23. Dispositivos de entrega de oxígeno utilizados en población de neumonía recurrente

En pacientes con neumonía recurrente se observó que 32 pacientes (52%) no tenían comorbilidades asociadas; 29 pacientes (47%) presentaron comorbilidades de las cuales la más asociada fue de tipo alérgico y otras patologías neumológicas. Se observaron 20 pacientes con patología neumológica siendo las tres principales asma (12 pacientes), SAHOS (10 pacientes), atelectasias migratorias (2 pacientes) aspiración de meconio (3 pacientes).

Las comorbilidades asociadas son alteraciones alérgicas fueron rinitis alérgica (16 pacientes), conjuntivitis alérgica (1 paciente), alergias alimentarias (6 pacientes), dermatitis atópica (5 pacientes).

En orden de frecuencia las siguientes comorbilidades gástricas fueron las patologías más observadas: atresia esofágica (1 paciente), ERGE (7 pacientes, 3 diagnosticados con gamagrama), enfermedad celíaca (1 paciente).

Respecto a las enfermedades cardiológicas se encontró hipertensión arterial pulmonar (8 pacientes), persistencia de conducto arterioso (2 pacientes), comunicación Interventricular (1 paciente) y estenosis aórtica (1 paciente).

En cuarto lugar, se observaron las patologías neurológicas en cinco pacientes siendo esta insuficiencia motora de origen central (1 paciente), síndrome hipotónico (1 paciente), retraso global del desarrollo (2 pacientes), síndrome de Morsier (1 paciente) y epilepsia (1 paciente).

En quinto lugar, se observaron cuatro pacientes con patología genética con síndrome de Goldenhar (1 paciente), Prader Willi (1 paciente), Síndrome de Gilbert (1 paciente) y Síndrome de Down (1 paciente). En sexto lugar se observó la desnutrición crónica y estados proinflamatorios como PIMS. En séptimo lugar en 2 niños se observaron las siguientes enfermedades inmunológicas como neutropenia cíclica (1 paciente) e hipoglobulinemia transitoria (1 paciente). Las patologías menos frecuentes osteomuscular con un paciente fue (pectus excavatum) y endocrinopatías Hipotiroidismo (1 paciente) (Gráfico 24).

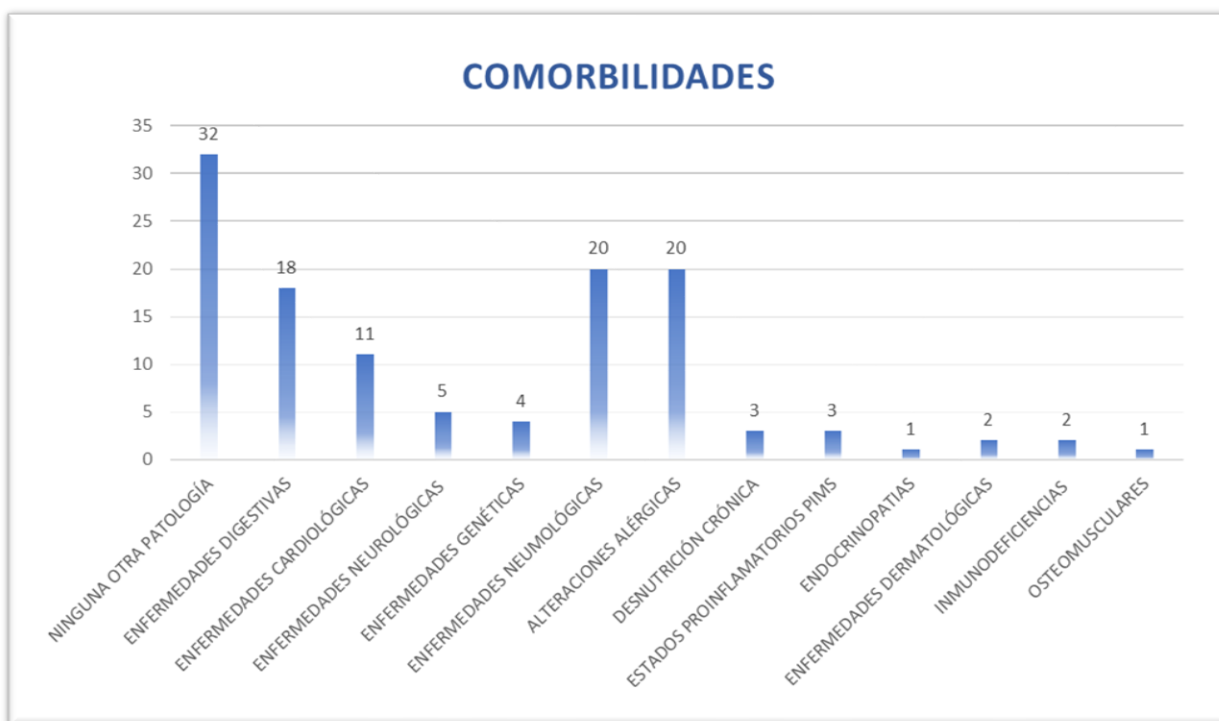


Gráfico 24. Comorbilidades asociadas a población de neumonía recurrente

De los 61 pacientes de la población estudiada se observaron 49 pacientes (80%) que no cumplen criterios de severidad por lo que no amerita realizarse estudio genético de STAT1, STAT2, IRF7, IRF9 o autoanticuerpos. Mientras que se encontró que 12 pacientes 19.6% de la población estudiada cuenta con datos de severidad (múltiples ocasiones intubados, 2 o más neumonías por SARS-COV2 o influenza o que han cursado con episodio proinflamatorio (púrpura de Henoch Schonlein o PIMS) (Gráfico 25).

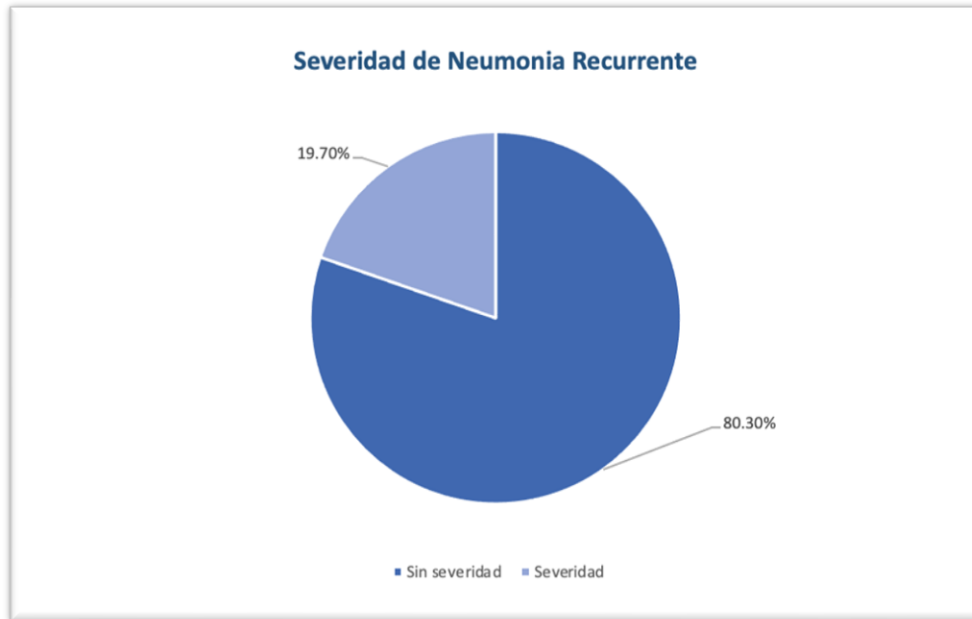


Gráfico 25. Población de pacientes con criterios de severidad

14. Discusión

Los pacientes estudiados en el periodo de estudio tuvieron una media de edad de 5 años lo cual se puede explicar debido a que en nuestra unidad la principal población de afluencia es la población preescolar y escolar, los pacientes adolescentes representaron el 9.8% de la población pueden deberse a que fueron referidos de manera externa o estaban siendo atendidos en otra institución. Existió un ligero predominio del sexo masculino de 52% mismo que asemeja al estudio realizado por el Dr. Chen y colaboradores en donde predominó en 56% el sexo masculino.

Con respecto a los factores de riesgo asociados a neumonía recurrente encontramos que 36% de los pacientes tenía antecedente de prematuridad de los cuales únicamente el 11% presentaron displasia broncopulmonar no representando un factor de riesgo significativo. El tabaquismo fue el factor de riesgo más importante presentándose en 54% de los pacientes (n=34). Lo más común fue encontrar tabaquismo paterno en el 39% de la población total encontrándose un número mayor a estudios revisados como Montella (2) en el que se reporta que en un 25% presentaba tabaquismo por lo que el fortalecimiento de campañas en contra del tabaquismo dentro de nuestra unidad podría ser de ayuda para evitar recidivas de neumonía recurrente. El número de neumonías recurrentes más frecuente fueron 3 eventos identificando en el 30% de la población mismo número con él que se considera diagnóstico de neumonía recurrente (3 en la vida), el siguiente número de neumonías fueron 2 que representan el 24.5% de la población (2 neumonías en el último año) con esto podemos concluir que si se realiza adecuadamente el diagnóstico de la patología dentro de nuestra unidad.

Respecto a las enfermedades subyacentes del grupo pudimos observar que las enfermedades respiratorias y alérgicas son las más frecuentes en un 47%, esto supera los estudios realizados Chen y colaboradores y Boccelli y colaboradores donde reportan al asma como la principal comorbilidad con un 30.8% y 31.4% respectivamente. En nuestro estudio las tres principales causas fueron Asma, SAHOS y atelectasias migratorias al relacionarlo con nuestra población consideramos que es importante realizar un abordaje de estas enfermedades debido a que la población pediátrica mexicana tiene alta prevalencia de obesidad infantil promoviendo un estado proinflamatorio y las alteraciones mecánicas que se encuentran dentro de la fisiopatología del SAHOS, por lo que consideramos durante la valoración en consulta debe realizarse valoración del estado nutricional del paciente y cuestionarios de sueño (Epworth modificado para pediatría, OSA 18, PSQ).

Respecto a las alergias es importante mencionar que la principal comorbilidad alérgica fue la rinitis alérgica y las alergias alimentarias, el Dr. Craven menciona que las principales comorbilidades alérgicas/atópicas pueden predecir la persistencia o recurrencia de la neumonía en pacientes pediátricos.

Respecto a las comorbilidades gástricas la enfermedad por reflujo gastroesofágico fue el hallazgo más frecuentemente encontrado en 11.4% de la población; se observaron 5 diagnósticos por SEG D de los cuales 2 tuvieron alteraciones en la mecánica de deglución y 3 fueron diagnosticados con gammagrama mismo que se realizó en una unidad fuera del Instituto ya que no contamos con el recurso, esto concuerda con el estudio de Chen en el que se observa que el reflujo gastroesofágico tuvo prevalencia de 8.9%. Consideramos que es necesario fortalecer los lazos interinstitucionales para lograr obtener vinculos en la realización de estudios específicos para diagnóstico de ERGE y/o alteración de la mecánica de la deglución.

En cuanto a las enfermedades cardiológicas se observa una prevalencia total de 19.6% dicha prevalencia es menos a la reportada en la literatura esto podría ser relacionado a que los ecocardiogramas no se realizaron en 100% de la población, por lo que sugerimos que este estudio se realice dentro del abordaje a la totalidad de los pacientes.

Con relación a las enfermedades neurológicas su incidencia en nuestra población es menor a la reportada en la literatura por Chen (8.1% vs 38.5%) esto se puede explicar a que estos pacientes requieren de abordaje multidisciplinario por hospitales pediátrico de tercer nivel por lo que son captados por otras unidades en la ciudad.

En el caso de las enfermedades inmunológicas en nuestra unidad se realiza abordaje en primer lugar con biometría hemática en la que se registró que 11 pacientes presentaron más de 1 alteración en una misma línea celular siendo la combinación más frecuente la leucopenia y linfopenia en el 8% de la población y la linfopenia que estuvo presente en el 21%, si bien no tenemos información específica en cuanto a las alteraciones puntuales en las líneas celulares en ninguno de los artículos revisados, consideramos que debe de ser parte el seguimiento ya que en caso de persistir puede asociarse a alteraciones de la inmunidad. El resto del abordaje para inmunidad correspondió a la realización de panel de inmunoglobulinas, citometría de flujo y complemento, dichos estudios sólo fueron realizados en el 80%, 65.5% y 72% de la población respectivamente; es un porcentaje nada despreciable sin embargo considerando que debemos considerar a la inmunodeficiencia como una de las principales etiologías, estos estudios debería de ser realizados en la totalidad de los pacientes

abordados por neumonía recurrente dentro del estudio de Chen la prevalencia de inmunodeficiencias asciende 13.4%. No se encontraron estudios que reporten las características de estas pero en nuestra población pudimos observar que la principal alteración de las inmunoglobulinas es la elevación IgE lo cual puede estar relacionado a la asociación con enfermedades de tipo alérgico, existencia o coexistencias de micosis pulmonares y síndrome hiperIge, al ser México un país endémico de histoplasmosis, coccidioidomicosis y al tener alta prevalencia de asma en población pediátrica deber descartada la Aspergillosis en la población estudiada. Respecto al hallazgo de la IgA elevada en el 8% de la población puede ser secundaria a una respuesta protectora a infecciones, por lo que consideramos debe de abordarse o preguntarse dentro de la historia clínica la alimentación con seno materno.

El estudio del complemento reportó que la mayoría de la población presento niveles normales, sin embargo 8% de la población reporto niveles altos de CD4. Con respecto a subpoblaciones linfocitarias CD3, CD4 Y CD8, observamos que 5% de nuestra población presento niveles bajos en las tres líneas, lo que nuevamente se relaciona con inmunodeficiencia adquirida, por lo que se debe reforzar la búsqueda de VIH. Reconocemos que dichos estudios requieren de autorización y sensibilización al familiar por lo que consideramos que el acompañamiento por trabajo social y psicología es esencial en abordaje ya que en el estudio Lodha (13) se observa una incidencia de VIH como causa de neumonía recurrente del 12.8%.

En cuanto a los estudios que deben realizarse se ha comentado mucho acerca de la realización de tomografía, recomendamos que la técnica la de elección debe ser simple y contrastada, lo que permite evaluar malformaciones de mediastino, adenopatias y alteraciones anatómicas de la vascularidad; además la edad etaria encontrada con predominio en la edad preescolar en cual deberíamos descartar alteraciones anatómicas y nos permite abordar adenopatías orientativas a fibrosis quística, tuberculosis pulmonar y micosis pulmonares. Observamos en nuestro estudio que se le realizó tomografía al 55% de la población total (las variedades y porcentajes son mencionadas previamente) lo que consideramos es una baja prevalencia ya que los hallazgos y tiempo de evolución justifican un estudio de imagen especializado. Ante lo observado se vio que la alteración segmentaria más afectada fue S1 y S2 bilateral que fue del 26.4% de la población lo que refuerza el estudio de reflujo gastroesofágico en nuestra población ya que muy probablemente estemos infra diagnosticando esta patología esto en relación al estudio realizado por el Dr. Ciftci donde se reporta hasta un 15% por lo que los estudios de gold standar como la phmetría deberían ser considerados

ante la fuerte sospecha esta de la patología. El principal patrón observado fue el patrón de vidrio deslustrado y el llenado alveolar o consolidación representando el 41.1% entre ambas alteraciones, en realización a esto se ha propuesto en otros artículos de revisión Montella(2) el abordaje de la neumonía recurrente desde la presencia de una misma zona afectada vs diferentes zonas afectadas.

Dentro de las patologías que se observan con diferentes zonas afectadas dentro del artículo antes mencionado se propone sospechas en: discinesia ciliar primaria, dismotilidad esofágica, síndrome de hemorragia pulmonar, enfermedades autoinmunes, anillos vasculares y casusa idiopática. Mientras que la patología que afectan una sola aérea son síndrome de lóbulo medio, malacia localizada, malformación pulmonar congénita y tuberculosis. Podría ser de utilidad en el futuro replicar este estudio en nuestra población y así colaborar de acuerdo a esto el abordaje de flujo propuesto.

Los principales hallazgos encontrados en la tomografía fueron el engrosamiento peri bronquial mismo que se observó en el 50% de los pacientes, el conocer que dicho engrosamiento puede evolucionar a daño irreversible nos hace reflexionar la importancia de realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno para evitar la formación de bronquiectasia secundarias. El segundo hallazgo más observado fue la presencia de atelectasia en el 35% de los pacientes estos 2 hallazgos tomográficos y su prevalencia nos orientan a que los pacientes con neumonía recurrente deben acudir a rehabilitación pulmonar como parte de su seguimiento.

Sobre la broncoscopia y su papel en las neumonías recurrentes Gokdemir y colaboradores mencionan que la broncoscopia permite llegar a diagnósticos específicos en un 33% en la población estudiada se observó que únicamente se ha realizado broncoscopia al 37% de nuestra población probablemente relacionado a que no se realiza el abordaje completo de los pacientes o nunca se completa ya que este servicio únicamente realiza dicho estudio al contar con el abordaje completo por lo que es probable que tengamos fallas en el abordaje de dicha patología. Del 37% de la población que se realizó broncoscopia se observó que 78% de los pacientes presentaron alteración siendo más del doble de lo publicado por Godkemir. Los hallazgos más frecuentes fueron el diagnóstico de discinesia ciliar primaria (30.5%) y en segundo lugar las malacias y cambios inflamatorios difusos (11.5%). Teniendo una discrepancia en lo antes estudiado por Godkemir en donde se observaba como principal hallazgo la malacia en un 30%. Esto nos podría orientar a que la población con discinesia ciliar primaria observada en nuestra institución no es nada despreciable

por lo que el estudio de la misma a través de screening por óxido nítrico nasal deberá ser considerado desde las primeras fases de estudio de neumonía recurrente sin olvidar que un óxido nítrico nasal no excluye la patología por lo que siempre se deberá llegar a broncoscopia considerando dicho estudio el final de nuestro algoritmo diagnóstico y de abordaje.

En cuanto a los agentes etiológicos principalmente identificados sigue siendo de alta prevalencia en primer lugar el Rhinovirus/Enterovirus en el 55.7% de los pacientes, en segundo lugar VSR que se observó en el 31% de la población. Aunque no se encontró en la literatura ningún estudio sobre agentes infecciosos y neumonía recurrente podemos llegar a la conclusión que falta por nuestra parte la educación preventiva en nuestro medio a través de campañas de lavado de manos, uso de cubrebocas, evitar hacinamiento, ventilación de lugares cerrados pero sobre todo la vacunación misma que fue olvidada en los tiempos vividos de pandemia al contar con 31% de pacientes displásicos afectados por VSR 11% en nuestra población total y 19.6% pacientes con cardiopatía asociada por lo que la práctica de aplicación de palivizumab en esta población está totalmente justificada.

Los dispositivos de entrega de oxígeno más utilizados fueron las puntas de oxígeno convencionales en 46 pacientes durante sus diferentes hospitalizaciones, seguido de la ventilación mecánica en 15 pacientes (en sus diferentes hospitalizaciones) esto nos habla de la severidad con la que se presentan los nuevos eventos de neumonía los cuales podrían traducirse con mayores complicaciones en cada evento esta severidad nos orienta a estudiar otras alteraciones de la inmunidad no propiamente relacionada con los mecanismos antes mencionados.

Recientemente el estudio genético de STAT1, STAT2, IRF7, IRF9 y autoanticuerpos entre otros se ha observado presenta desregulaciones a nivel de diferentes interferones provocando alteraciones de la inmunidad. La selección cuidadosa de pacientes de acuerdo a datos de severidad (múltiples ocasiones intubados, 2 o más neumonías por SARS-COV2 o influenza o que han cursado con episodio proinflamatorio (púrpura de Henoch Schonlein o PIMS) nos dará pie a realizar un nuevo estudio en segunda fase para detección de lo antes mencionado siendo de importancia y relevancia para neumología pediátrica e inmunología ya que tal vez conocemos menos de la inmunidad de lo que creemos.

No se menciona la realización de electrolitos en sudor y óxido nítrico no porque no se realicen en nuestra Institución sino que la toma de los mismos son variables debido a las vías por las que se

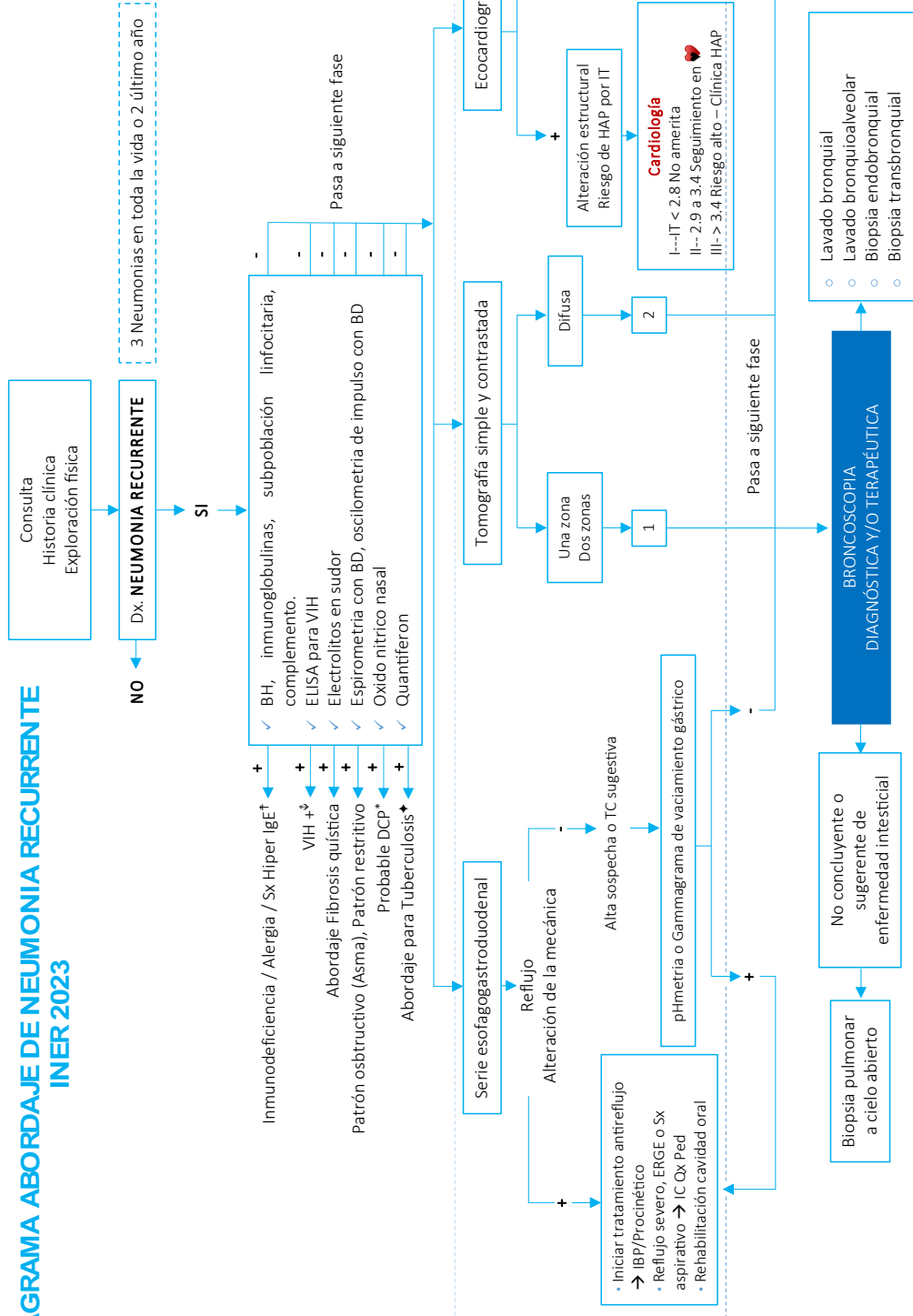
obtienen y a que no siempre se cuenta con el suministro en nuestra institución sin embargo debido a que en estudios (Dr. Ciftci y publicaciones de casos 4 y 3 pacientes respectivamente) se observa una alta prevalencia de la enfermedad como etiología de neumonia recurrente consideramos debe realizarse en pacientes con síntomas sugestivos o alta sospecha de fibrosis quística. Por otra parte otras causas infecciosas como el estudio de las micosis pulmonares deberían ser incluidas como parte del abordaje de neumonía recurrente sobre todo al encontrar hallazgos sugerentes por tomografía o contar con antecedentes epidemiológicos sin embargo no lo buscamos intencionadamente por lo que podría ser una ventana de oportunidad futura.

Finalmente y derivado de este estudio proponemos el siguiente diagrama (anexo 1) para abordaje de neumonia recurrente en nuestra institución, dicho diagrama deriva de esta investigación y del trabajo realizado por los médicos de base y residentes de neumología pediátrica, pero principalmente del trabajo del servicio de broncoscopia pediátrica y su titular la Dra. Rosangela del Razo Rodríguez.

15. Conclusiones

- » El grupo de edad más frecuente en neumonía recurrente fue la preescolar, con un discreto predominio del sexo masculino.
- » Los tres principales factores de riesgo observados fueron el tabaquismo pasivo, prematuridad y displasia pulmonar.
- » Las enfermedades subyacentes más frecuentes fueron enfermedades respiratorias y alérgicas, siendo las principales causas respiratorias asma, SAHOS y atelectasias migratorias y las enfermedades alérgicas rinitis alérgica y alergias alimentarias.
- » La principal enfermedad subyacente gástrica fue la enfermedad por reflujo gastroesofágico.
- » La hipertensión pulmonar leve y la persistencia de conducto arterioso son las enfermedades cardiológicas más frecuentes.
- » La prevalencia de enfermedad neurológica subyacente fue mucho menor a otros estudios. La más observada fue el retraso global del desarrollo.
- » Las principales alteraciones observadas en estudios laboratoriales: Biometría hemática-linfopenia, perfil inmunológico-elevación IgE.
- » Se realizó tomografía en poco más de la mitad de la población, los patrones tomográficos más frecuentes fueron el vidrio deslustrado y la consolidación, los principales segmentos afectados fueron S1 y S2 bilateral y el hallazgo más frecuente fue el engrosamiento peribronquial y atelectasia.
- » Se realizó SEGD en poco más de la mitad de la población siendo positiva únicamente en el 8.1%, un 5% de la población recibió diagnóstico por gammagrama aumentando el porcentaje de ERGE a 13%.
- » El ecocardiograma se realizó en el 67% de los pacientes los principales hallazgos fueron los antes comentados hipertensión pulmonar leve y PCA.
- » El gold estándar para el diagnóstico, la broncoscopia se realizó únicamente a un tercio de la población en estudio teniendo como principal hallazgo la discinesia ciliar primaria seguido por malacias y cambios inflamatorios inespecíficos, el tiempo de realización es extremadamente de alto con un promedio de casi dos años (22 meses).
- » Existió un adecuado aislamiento microbiológico de los aislamientos donde los tres microorganismos más frecuentes fueron el Rhinovirus-Enterovirus, VSR y Metapneumovirus, así mismo se observó que 24.7% ameritaron ventilación mecánica por algún evento de neumonía.
- » A continuación se presenta el diagrama derivado de nuestra investigación:

DIAGRAMA ABORDAJE DE NEUMONIA RECURRENTE INER 2023



Anotaciones especiales

- ↓ Referencia a Infectología.
- ↑ Referencia a Inmunología y/o alergia.
- * Pasa a broncoscopia directo.
- † Ingreso a hospitalizaciones, baciloscopia, cultivo y genexpert en jugo gástrico.

Imagen 1

- Cuerpo extraño
- Malacia
- Malformación congénita
- Tuberculosis
- Sx. Lóbulo medio
- Fistula traqueoesofágica

Imagen 2

- DCP
- FQ
- ERGE
- Hemorragia pulmonar
- Micosis pulmonar
- Otras inmunodeficiencias
- Enf. autoinmunes
- Enf. vasculares

* El contar con un diagnóstico no excluye continuar el abordaje si persisten los síntomas o no se explica completamente el diagnóstico de neumonía recurrente.

F a s e 1 **F a s e 2** **F a s e 3**

16. BIBLIOGRAFÍA

1. Hoving MFP, Brand PLP. Causes of recurrent pneumonia in children in a general hospital. *J Paediatr Child Health*. 2013 Mar;49(3).
2. Montella S, Corcione A, Santamaria F. Recurrent pneumonia in children: A reasoned diagnostic approach and a single centre experience. *Int J Mol Sci*. 2017 Feb 1;18(2).
3. Ciftci Ergin GMYK. Underlying causes of recurrent pneumonia in turkish children in a university hospital. *J Trop Pediatr* [Internet]. 2003;49(4):212–5. Available from: <http://tropej.oxfordjournals.org/>
4. Nandan D, Mittal H, Sharma A, Srivastava K. Thinking beyond infections in children with recurrent/persistent pneumonia. *Trop Doct*. 2021 Jul 1;51(3):356–61.
5. Lee AS, Ryu JH. Aspiration Pneumonia and Related Syndromes. Vol. 93, *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2018. p. 752–62.
6. Oulego Erroz I, Naranjo Vivas D. Corazón y pulmón: buenos amigos, peores enemigos (I). *Etiología y fisiopatología de las interacciones cardiopulmonares*. 2011.
7. Medrano López C, García-Guereta Silva L. Infecciones respiratorias y cardiopatías congénitas: dos estaciones del estudio CIVIC. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2007 Oct;67(4):329–36.
8. Devonshire AL, Makhija M. Approach to primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Proc*. 2019 Nov 1;40(6):465–9.
9. Bucciol G, Moens L, Ogishi M, Rinchai D, Matuozzo D, Momenilandi M, et al. Human inherited complete STAT2 deficiency underlies inflammatory viral diseases. *Journal of Clinical Investigation*. 2023 Jun 15;133(12).
10. Goutaki M, Shoemark A. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. Vol. 43, *Clinics in Chest Medicine*. W.B. Saunders; 2022. p. 127–40.
11. Barreiro Martínez T, Marín Soria JL. Fibrosis quística: Detección bioquímica y diagnóstico molecular. Vol. 8, *Revista del Laboratorio Clínico*. Ediciones Doyma, S.L.; 2015. p. 82–91.
12. Gokdemir Y, Cakir E, Kut A, Erdem E, Karadag B, Ersu R, et al. Bronchoscopic evaluation of unexplained recurrent and persistent pneumonia in children. *J Paediatr Child Health*. 2013 Mar;49(3).
13. Lodha R, M Puranik et al. Recurrent Pneumonia in children: clinical profile and underlying causes. *Acta Paediatr*. 2002. 91:1170-1173

14. Zhang Q, Pizzorno A. Autoantibodies against type I IFNs in patients with critical influenza pneumonia. *Journal experimental medicine*. 2022. Vol 219 No 11. 1-18