324.1

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA

"Evolución de los recién nacidos con aplicación de Palivizumab"

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE: ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGIA

Presenta:

Nombre: Yamil Dayri Garcia Fuentes

Residente Neonatología

Asesor de Tesis:

Dra. María Leonora Linares Jurado

Asesor Metodológico:

Dra. Lorena Padilla Martínez

Maestra en Ciencias Médicas e Investigación

Puebla Pue. Marzo 2024

Servicios de salud del estado de puebla

Hospital de la mujer puebla

Jefatura de enseñanza e investigación.

Este trabajo fue realizado en el Hospital de la Mujer Puebla, con el título “Evolución de los recién nacidos con aplicación de Palivizumab”, estudio descriptivo, observacional, prospectivo en el periodo comprendido de enero 2020 a mayo 2023, por el Dr. Yamil Dayri Garcia Fuentes, bajo la dirección de la Dra. María Leonora Linares Jurado y la maestra en ciencias Lorena Padilla Martínez. Se hace constar que el contenido científico y la estructura metodológica han sido revisados de acuerdo a los lineamientos establecidos que autoriza su impresión.

Dra. María Leonora Linares Jurado
Medico neonatólogo
Medico adscrito del servicio de neonatología
Asesor experto

Dra. Lorena Padilla Martínez
Maestra en ciencias médicas e investigación
Asesor metodológico

Dra. Alma Carolina Flores Hernández
Coordinadora de investigación
Hospital de la Mujer Puebla

Dr. Octavio Felipe Gamiño Márquez
Jefe de enseñanza e investigación
Hospital de la Mujer Puebla

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por el apoyo incondicional a pesar de todas las adversidades.

A mis asesores de tesis por sus conocimientos, paciencia y enseñanza, que fueron el pilar para poder realizar este proyecto.

A todos y cada uno de los médicos adscritos del servicio de neonatología, que todos en su momento me brindaron conocimientos, cariño y apoyo durante estos años de formación, gracias a ellos se que me forme como una mejor versión como profesional y persona.

A los pacientes que me permitieron mejorar los conocimientos y aptitudes para poder brindar una mejor atención para su bienestar.

Índice

RESUMEN 5
INTRODUCCIÓN 6
ANTECEDENTES GENERALES 7
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS 17
JUSTIFICACIÓN 27
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 28
OBJETIVOS 29
MATERIAL Y MÉTODOS 30
RESULTADOS 31
DISCUSIÓN 36
CONCLUSIÓN 39
BIBLIOGRAFÍA 40

“Evolución de los pacientes con aplicación de Palivizumab”

Hospital de la Mujer Puebla

Garcia-Fuentes Yamil D. yamil_dayri@hotmail.com, Linares-Jurado María L., Padilla-Martinez Lorena

RESUMEN

Introducción: El virus sincitial respiratorio infecta las vías y conductos respiratorios con una incidencia del 90% en pacientes menores de 24 meses, de los cuales 40% desarrollan cuadro de bronquiolitis. (20). Se estima que el 50% de los menores de 2 años ya tuvieron contacto con el virus sincitial respiratorio (15,22) es importante la aplicación de inmunoprofilaxis con palivizumab para reducir la morbimortalidad.

Objetivo: Describir la evolución de los neonatos con aplicación de Palivizumab en el Hospital de la Mujer de Puebla.

Materiales y métodos: Estudio Descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo y homodémico. Se realizó el seguimiento vía telefónica para investigar la evolución clínica al egreso hospitalario en pacientes a quienes se les administró palivizumab, se recabaron datos del expediente, dosis aplicadas, peso al nacer, edad gestacional de nacimiento.

Resultados: Ingresaron al estudio 106 pacientes, el 55.7% completó esquema de 5 dosis. Solo en 40.5% (43/106) de los recién nacidos se pudo saber la evolución posterior al egreso, de éstos en 88.3% (38/43) se reportó al menos 1 hospitalización por causa respiratoria durante en el primer año de vida, 2 pacientes fallecieron los cuales tenían un esquema incompleto de Palivizumab.

Conclusiones: El estudio presenta un gran sesgo por falta de información por parte de los tutores de los recién nacidos que ingresaron al programa de inmunoprofilaxis con Palivizumab, sin embargo, se observó una alta incidencia de hospitalizaciones por causa respiratoria en el primer año de vida en este grupo de pacientes.

Palabras clave: *Palivizumab, prematurez, displasia broncopulmonar, cardiopatía.*

INTRODUCCIÓN

Para entender la importancia que tiene la vacunación de palivizumab en población de riesgo, se debe poner en perspectiva, la morbimortalidad de las enfermedades respiratorias agudas, su principal etiología, la población con probabilidad de presentar la enfermedad para infecciones por el virus sincitial respiratorio, sus características y el impacto que tiene la vacunación sobre la población de riesgo.

La Organización Mundial de la Salud menciona que las infecciones respiratorias agudas son una importante causa de morbimortalidad en niños menores de 5 años, siendo la etiología viral más frecuentes el virus sincitial respiratorio. (20)

La Organización Mundial de la Salud estima que anualmente nacen cerca de 20 millones de neonatos con bajo peso al nacer y 90% de estos se presenta en países en vías de desarrollo. (11, 21)

Los recién nacidos pretérminos son población con cerca del 75% de la mortalidad neonatal y cerca del 50% de la morbilidad neurológica a largo plazo. (21) De los nacimientos pretérminos, alrededor de 1 millón, no logran sobrevivir y más de 4 millones de los bebés prematuros mueren antes de los 5 años de vida. (12)

El virus sincitial respiratorio tiene una distribución mundial y es causa de epidemias estacionales en invierno e inicio de primavera. (23,36).

En los individuos menores de 2 años hospitalizados por infecciones respiratorias agudas, el virus sincitial respiratorio es el patógeno con mayor frecuencia. (21).

El virus sincitial respiratorio infecta las vías y conductos respiratorios con una incidencia del 90% en pacientes menores de 24 meses, de los cuales 40% desarrollan cuadro de bronquiolitis. (20). Se estima que la mitad de los menores de 2 años ya tuvieron contacto con el virus sincitial respiratorio. (15,22, es importante la aplicación de inmunoprofilaxis con palivizumab para reducir la morbimortalidad en pacientes con probabilidad de presentar la enfermedad.

Por el momento la inmunoprofilaxis pasiva por medio de anticuerpos monoclonales (palivizumab) ha reportado un gran impacto benéfico en la población de riesgo. La aplicación Palivizumab reduce la necesidad de hospitalización en un 50%. (20)

El estudio IMpact en el cual se incluyeron 1502 recién nacidos pretérmino y se excluyeron los pacientes con cardiopatías congénitas hemodinámicamente

significativa, con un total de 5 dosis mensuales, de los cuales el 99% cumplió con el esquema, se demostró la reducción de hospitalización por virus sincitial respiratorio en un 55%. (16,22)

ANTECEDENTES GENERALES

Infección de vías aéreas

Las neumonías y bronquiolitis (infecciones respiratorias agudas (IRA), son un problema de salud con alto impacto, representando la principal causa de morbilidad y mortalidad infantil a nivel mundial, principalmente durante en el periodo de lactancia. Estas patologías son el principal motivo de consulta en los servicios de urgencias pediátricas, si bien un número importante de pacientes evolucionan sin complicaciones, existe una población que llega a desarrollar estados de salud graves que necesitan tratamiento en las unidades de cuidados intensivos. (30)

Epidemiologia

Las infecciones respiratorias agudas son la principal causa de morbimortalidad infantil en países en vías de desarrollo. Con base en información proporcionada por la Organización Mundial de la Salud, se estima un porcentaje de defunciones en países en desarrollo del 15% y se calcula la defunción en 920,136 niños en el año 2015. (31)

La tasa de la neumonía varía conforme a los grupos de edad, existiendo diferente estadística entre países en vías de desarrollo y países desarrollados. (35). Existe un ciclo estacional, mayormente en invierno, con propagación a través de estornudos o tos, ya que los microorganismos viajan por pequeñas partículas en el aire, de igual forma hay un alto contagio por del contacto con superficies contaminadas. (37)

A nivel mundial, la ocurrencia anual de neumonía en niños de 5 años o menos es de aproximadamente de entre 150 y 156 millones, con un estimado de 2 millones de muertes al año, principalmente en países en desarrollo, de los cuales hasta un 40% de los casos requiere hospitalización. (35) . En el Continente Americano, las infecciones respiratorias agudas provocan entre 80% y 90% de las muertes por enfermedades transmisibles en este grupo de edad. (40)

En países desarrollados, la ocurrencia anual de neumonía se calcula en 33 casos por cada 10,000 en niños menores de 5 años y 14.5 por cada 10,000 en niños de 0 a 16 años. (35)

En América Latina y el Caribe, se refiere que las neumonías y las infecciones por influenza representan una mortalidad del 11,5 % en niños con edades de 0 a 4

años. Con una incidencia de 919 casos por cada 100 000 niños menores de 5 años, la cual es 10 veces mayor en los niños menores de 2 años. Aproximadamente el 25% de los pacientes con neumonía requirieron hospitalización con una duración media de la estancia de 11 días. (30, 39).

Factores de riesgo

La literatura internacional y las guías de práctica clínica nacionales, mencionan como principales elementos de riesgo: la desnutrición infantil, peso bajo al nacer, ausencia de lactancia materna exclusiva, espacios reducidos para número de integrantes de familia (hacinamiento), esquema de vacunación incompletos, exposición al humo generado por fumadores en casa, neumopatías, cardiopatías, inmunodeficiencias, anormalidades congénitas, eventos de broncoaspiración secundarias (enfermedad por reflujo gastroesofágico, estado neurológico afectado, malformación en el tracto digestivo, etc.), recursos socioeconómicos escasos, que dificultan su acceso a los servicios de salud y guarderías entre otros. (41,42,43)

Etiología

Los diagnósticos etiológicos en los procesos infecciones de vías aéreas son difíciles de realizar en la práctica clínica, es decir, existen deficiencias en el diseño, dirección, realización, vigilancia, revisión, registro, análisis y notificación de los ensayos clínicos, por lo que en el inicio del tratamiento se realiza en la mayoría de los casos empírico (44).

La incidencia de virus respiratorios como el sincitial respiratorio y rinovirus, solos o en coinfección con bacterias, son los más frecuentes en menores de 2 años, en donde la vacunación ha jugado un papel importante, y modificando la etiología. (42)

En México, entidades como Tlaxcala, Puebla e Hidalgo con los que tienen las tasas de mortalidad más altas, con alrededor de 200 por cada 100,000 habitantes. Aproximadamente, el 24.4% de menores de 5 años con infecciones respiratorias agudas se detecta etiología para virus; de los cuales, el 80.7% para sincitial, siendo el primer patógeno viral en las infecciones respiratorias agudas, en el resto de patógenos identificados se encuentran; el 9% para influenza; el 5.3% adenovirus y el 4.5% para influenza A y B. (45) (20)

Cuadro clínico

La fiebre es el principal dato clínico se encuentra en alrededor del 88.96% de los procesos neumónicos, sin embargo, se debe valorar otro proceso inflamatorio y se debe considerar una etiología bacteriana en los casos donde la fiebre es persistente y mayor a 38.5 grados, con aumento del trabajo y frecuencia. (42)

Se asocia comúnmente la fiebre y tos como datos altamente sugestivos de infecciones respiratorias agudas. (41,42)

La respiración acelerada (taquipnea) es el signo más sensible y especifico de la neumonía confirmada radiológicamente, el uso de músculos accesorios, retracción inter/subcostal y supraclaviculares, a la auscultación crepitantes o hipoventilación son datos de importancia en la clínica de la neumonía. (41,42)

Tratamiento

Determinar la etiología de las infecciones respiratorias agudas es difícil en la mayoría de los casos en la práctica clínica habitual, iniciando del tratamiento de manera empírica (46) y con base en los reportes epidemiológicos locales y nacionales. (47),

En menores de 2 años el agente etiológico más frecuenta es viral, por lo que con adecuado esquema de vacunación y sintomatología leve se recomienda únicamente tratamiento de soporte. (41,43)

El tratamiento de soporte es: manejo de la fiebre, evitar deshidratación, alertar a los familiares sobre los signos de alarma. (41,43)

Prevención

Las sugerencias de la Organización Mundial de la Salud y lineamientos nacionales consideran como medidas de prevención para reducir la morbimortalidad: La inmunización, un adecuado control nutricional, lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses, reducir la contaminación de aire al interior (exposición biomasa y humo de tabaco), adecuada limpieza en hogares con espacios reducidos para el número de habitantes en casa habitación y lavado de mano principalmente. (31,43)

Prematuridad y bajo peso al nacer

Dentro de los grupos de riesgo para la presencia de Virus Sincitial Respiratorio (VSR) están los recién nacidos tanto prematuros como aquellos que presentan cardiopatías. Definiendo la Organización Mundial de la Salud como recién nacido pre término a neonatos nacidos antes de las 37 semanas (259 días). (21)

De igual forma la Asociación Americana de Pediatría propuso catalogar en subgrupos a los prematuros, surgiendo los siguientes: a) recién nacido de muy bajo peso al nacer, que corresponden a los menores de 1500gr, b) recién nacidos de extremo bajo peso al nacer o prematuros extremos, refiriéndose a los menores de 1000gr o menores de 28 semanas de gestación y c) el recién nacido micronato o neonato fetal a aquellos con peso entre 500gr a 750 gr. (11, 21)

«Bajo peso al nacer» es definido por la OMS como un peso al nacer inferior a 2500 gr. (48)

Los pacientes con un peso inferior al 2500 gr. al nacer y prematuros tienen mayor riesgo de enfermedades infecciosas, por inmunocompromiso al no recibir inmunoglobulinas maternas al final de la gestación, agregado a esto inmadurez anatómica-funcional y de los mecanismos de defensa del aparato respiratorio y sistema inmunológico. (49,50)

En el estudio realizado por Carrasco Guzmán en Mayabeque, Cuba, 2015, se encontró como elementos que aumentan la probabilidad de neumonía, prematuridad en 7% de su población de estudio y bajo peso al nacer 8.1% (49)

La prematuridad es una de las principales causas de muerte y también de eventos adversos y patologías como respiratorias, neurológicas, cardiovasculares, gastrointestinales. (13)

Los pacientes prematuros al nacer son población de riesgo por inmadurez de las vías aéreas respiratorias y la ausencia o disminución de los anticuerpos maternos (15),

Epidemiologia

La Organización Mundial de la Salud menciona que anualmente nacen cerca de 20 millones de niños con bajo peso al nacer de los cuales el 90% se presenta en países en vías de desarrollo. (11, 21)

Los recién nacidos pretérminos representan el 75% de la mortalidad neonatal y cerca del 50% de la morbilidad neurológica a largo plazo. (21) De los nacimientos pretérminos, alrededor de 1 millón no logran sobrevivir y más de 4 millones de los bebes prematuros mueren antes de los 5 años de vida. (12)

En Latinoamérica y el Caribe nacen cada año cerca de 12 millones de niños de los cuales 135 000 mueren por prematurez, de los prematuros menores de 32 semanas, una quinta parte no sobreviven al año de vida y hasta el 60% de los sobrevivientes continúan con secuelas y discapacidades neurológicas. (21)

En Europa la incidencia de partos pretérminos es de 5 a 7% de los nacidos vivo, (16,21) y en Estados Unidos la incidencia alcanza el 12%. (21)

Las tasas de mortalidad están muy relacionadas con una edad gestacional baja, en Bolivia reportan una tasa de mortalidad de 30 dé cada 1000 nacidos vivos, en Brasil y México de 10 de cada 1000 nacidos vivos, en Chile de 6 de cada 1000 nacidos vivos, Estados Unidos de 5 de cada 1000 nacidos vivos, Canadá de 4 de cada 1000 nacidos vivos y España de 3 de cada 1000 nacidos vivos. (11)

En México se estima que la cifra de prematurez varia de 2.8% en Sinaloa a 16.6% en Hidalgo.

El Instituto Nacional de Perinatología de México tiene una incidencia de del 19.7% en recién nacidos pretérmino contribuyendo así con 38.4% de muertes neonatales. Ubicándolo como la primera causa de mortalidad perinatal. (11) .

En el Hospital General de México registra incidencia de recién nacidos pretérminos del e 4.1% y un 2.8% de ingresos a la unidad de cuidados intensivos neonatales, registrado del 1995 al 2001. (11)

En el 2005 el Hospital Materno Infantil de León Guanajuato, reporto incidencia de 22.4% de ingresos de pacientes prematuros a la unidad de cuidados intensivos neonatales (11)

En el Hospital General de Irapuato, Guanajuato, México, se realizó un estudio donde se documentaron 10,532 nacimientos, de los cuales, 736 (6.9%) se reportaron como pretérminos, de estos 472 se ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales, de estos un 64% fueron recién nacidos pretérminos y al 4.4% del total de nacimientos (11)

Los prematuros constituyen el 40% al 60% de muertes secundarias a sepsis, malformaciones congénitas y complicaciones del manejo ventilatorio. (21)

De igual forma la prematurez se asocia con desnutrición y trastornos del desarrollo psicomotor. (21)

Características anatomo-clínicas

Clínicamente hay desarrollo intrauterino incompleto, piel fina, delicada, frágil, brillante y delgada con uñas friables. No hay actitud de flexión del recién nacido a término y presenta disminución del tejido subcutáneo y panículo adiposo. (21)

Existe poco desarrollo muscular, llanto y succión débil, dificultad respiratoria en grado variable. (21)

Al no contar con una caja torácica que haya calcificado completamente, presenta mayo excesivo que interfiere de forma contraproducente en la presión negativa. (21) El desarrollo hepático incompleto produce ictericia fisiológica intensa y prolongada por actividad retarda e insuficiencia de las gluconiltransferasas, de igual forma presenta hipoglucemias, hipoproteinemia e hipoprotrombinemia. (21)

Existe inmadurez inmunológica, siendo propensos a procesos infecciosos, la actividad bactericida y bacteriostática es menor, los leucocitos muestran menor actividad fagocitaria, hay menor cantidad de anticuerpos, en comparación con los nacidos a término. (21)

Hay mayor perdida corporal por irradiación, por una mayor superficie corporal en relación al peso, no tienen una capa aislante de tejido adiposo subcutáneo poco desarrollo de glándulas sudoríparas. (21)

La morbimortalidad asociada a pacientes prematuros reportadas principalmente son enfermedad de membrana hialina, neumonía, asfixia y sepsis. (11)

Displasia broncopulmonar

Definición

Es una patología que afecta principalmente a recién nacido pretérminos y/o con muy bajo peso al nacer, se describe por primera vez por Northway en 1967, inicialmente definido como la persistencia de sistemas respiratorios con necesidad de oxígeno suplementario y una radiografía anormal a la semana 36 post concepcional. (1,25)

Actualmente se define como la necesidad de una oxigenoterapia suplementaria por más de 28 días de vida para recién nacidos antes de las 32 semanas de gestación. (38)

Epidemiologia

A través de la historia la incidencia se ha modificado, ya que los avances tecnológicos y médicos han logrado que a menor edad gestacional haya una mayor sobrevida, con el incremento de las complicaciones propias de la prematurez como es la displasia broncopulmonar. (25)

Inicialmente se describía a recién nacidos de 34 semanas de gestación y/o peso de 2.200 gr. Quienes presentaban una mortalidad del 67%, siendo una de las principales causas de estancia prolongada con requerimientos de oxígeno en paciente. (1)

La incidencia de la displasia broncopulmonar en recién nacidos con peso menor a 1250gr es del 97%. (25). En pacientes con peso menora a 1500gr la incidencia es del 20% al 40% y en algunas publicaciones en menores de 1000g es del 40% al 60%. (1,26)

De los menores de 1500gr del 30% al 50% requiere oxígeno a los 28 días y a las 36 semanas postoncepcionales la dependencia baja del 4% al 30%. (26)

Clasificación

En el año 2000 se establecieron los grados de gravedad de la enfermedad pulmonar, estableciendo 3 formas: leve, moderada y grave, dependiendo de la necesidad de oxígeno y/o la asistencia respiratoria en el momento del diagnóstico. (1,3,4) Tabla 1

	Edad gestacional	
	< 32 semanas	≥ 32 semanas
Momento de la evaluación:	36 semanas PMA ó alta al domicilio	>28 d. pero < 56 días de edad postnatal ó alta al domicilio
Tratamiento con Oxígeno:	> 21% durante ≥ 28 días	> 21% durante ≥ 28 días
Displasia Broncopulmonar:		
- DBP Leve	Respira aire ambiente	Respira aire ambiente
- DBP Moderada	FiO2 < 0.30	FiO2 < 0.30
- DBP Severa	FiO2 ≥ 0.30 y/o CPAP ó VM	FiO2 ≥ 0.30 y/o CPAP ó VM

PMA: Edad postmenstrual; FiO2: Fracción de oxígeno inspirado; CPAP: Presión positiva continua de la vía aérea; VM: ventilación mecánica; DBP: displasia broncopulmonar.
Jobe AH, Bancalari E. AM J Respir Crit Care Med. 2001; 163:1723-9

Tabla 1 Clasificación de displasia broncopulmonar

Factores de riesgo

La prematurez es de los principales factores que incrementan la posibilidad para la presentación de broncodisplasia y como consecuencia para infecciones por virus sincitial respiratorio en el primer año de vida, hay un proceso inflamatorio crónico. (10)

Se cree que otros factores, como las infecciones por liberación de interleucinas y la persistencia del conducto arterioso, contribuyen a la presentación de la neumopatía crónica que se desarrolla en las primeras semanas de vida. (6)

Bhering y colaboradores encontraron en un estudio con 247 recién nacidos, los factores de riesgo más significativos, destacando la edad gestacional menor a 30 semanas, que aumenta hasta 4 veces el riesgo, el uso de ventilación mecánica por más de dos días, evitando esto se reduce hasta en un 95% el riesgo de displasia broncopulmonar, la presencia de persistencia de conducto arterioso aumenta 3.9 veces el riesgo de displasia broncopulmonar , pérdida de peso mayor del 15% a los 7 días de vida incrementa hasta 3 veces más el riesgo de presentar displasia broncopulmonar. (26)

Fisiopatología

Se incluyen múltiples factores como radicales libres, lesión pulmonar secundaria a ventilación mecánica, liberación de citoquinas y enzimas citotóxicas como elastasas y proteasas, provocando daño y detención del crecimiento alveolar y vascular. (25)

La presencia de barotrauma, biotrauma, volutrauma, hiperoxia, edema pulmonar y sepsis condiciona a la liberación de citosinas proinflamatorias,

lesionando el parénquima pulmonar, generando fibrosis y alveolización anormal. (26)

Hay una disminución de la compliance por una disminución de las vías aéreas pequeñas, fibrosis intersticial, edema y atelectasia. (25)

A los 28 días de vida hay una resistencia respiratoria total y espiratoria con limitación severa del flujo aéreo especialmente a volúmenes pulmonares muy bajos. Se ve alterado el crecimiento y la función de la circulación pulmonar por la lesión pulmonar, las células endoteliales presentan daños oxidativos secundario a la hipoxia e inflamación, (25) hay proliferación de las células musculares en la lámina media, hay incorporación de fibroblastos en la pared, existe angiogénesis disminuida que limita la superficie vascular y eleva la resistencia vascular pulmonar. En algunos casos puede existir hipertrofia ventricular derecha e izquierda, desarrollo de vasos colaterales lo que se asocia a una mortalidad importante en pacientes con displasia broncopulmonar severa e hipertensión pulmonar. (25)

Cuadro clínico

Los síntomas son pocos, pero pueden incluir: polipnea, tos sibilancias, retracción torácica, aleteo nasal (5, 26,38)

Debido a una alteración en el mecanismo de ventilación-perfusión y aumento del espacio muerto existe hipoxemia e hipercapnia. (26)

Por último, se encuentra una relación directa entre la broncodisplasia pulmonar y el crecimiento debido a la alta demanda energética de esta entidad, presentando una falla en el crecimiento al alta, en el 30% al 67% de los pacientes. (26)

Tratamiento

El manejo debe ser multidisciplinario, se recomienda el manejo por parte de neonatología, neumología, médico de atención primaria (pediatra), nutricionista, trabajo socia, equipo de enfermería (38). En su manejo se encuentran diversas terapias, como estrategias ventilatorias, uso de metilxantinas, vitamina A, esteroides, diuréticos, uso de beta-agonistas, anticolinérgicos, inmunizaciones y estrategias nutricionales integrales. (26)

Se puede dividir el manejo en 1er etapa, prevención de la displasia, 2da displasia en evolución y 3ra etapa displasia establecida. (26)

Se ha demostrado la disminución de riesgo de displasia broncopulmonar con manejo prudente de líquidos en los primeros 4 días, manteniendo PaO2 menores de 70 mmHg. y tratar persistencia del conducto arterioso en caso de presentarse. (26)

Dentro de las estrategias preventivas encontramos el uso de vitamina A, hipercapnia permisiva y el CPAP nasal asociado con el uso de cafeína administrada de forma temprana (dentro de la primera media hora de vida y hasta los 3 días de vida) con buenos resultados. (26)

En la etapa de manejo, se intenta limitar el daño y acumulación de líquido intersticial, mediante corticoesteroides inhalados, antiinflamatorios y diuréticos. (26)

Cuando nos encontramos con una displasia broncopulmonar ya establecida, se emplea estrategias ventilatorias, terapias antioxidantes, uso de corticoesteroides inhalados, agonista beta adrenérgicos, diuréticos y xantinas, una nutrición hipercalórica. (26)

En la ventilación mecánica se debe ser minucioso para no exceder volúmenes ventilatorios y mantener adecuada oxigenación para asi producir el menor daño posible. Se usará ventilación sincronizada con volumen garantizado, volumen tidal 4-6 cc/kg y bajas presiones pico. Se recomiendan parámetros ventilatorios como el Ti de 0.3–0.5 segundos con flujos de 5 a 10 L/min. Tiempos inspiratorios cortos y elevados flujos pueden empeorar la mala distribución del gas inspirado, mientras que tiempos inspiratorios muy largos pueden incrementar el riesgo daño alveolar y efectos negativos a nivel cardiovascular. (9)

La nutrición en la displasia broncopulmonar es muy importante, se ha demostrado que la mejoría se retrasa en los que no suben de peso, secundario a que toleran mal aporte de líquidos mayores de 130-150 ml/kg/día, estos niños presentan dificultades en la nutrición ya que necesitan para crecer de 120-150 kcal/kg/día (4)

En neonatos con displasia broncopulmonar moderada o grave se reporta retraso en el paso de la alimentación por sonda a la succión secundario a una falta de coordinación entre la respiración y la succión. (7)

Se sugiere el uso de aminoácidos endovenosos con concentraciones disminuidas de triptófano y su metabolito serotonina (trophamine) y grasas que contengan partes iguales de TCM y TCL (lipofundin), debido a que se reportan beneficios en neonatos con displásicos. (7)

No hay algún tratamiento específico para la displasia broncopulmonar, pero el objetivo del tratamiento en estos niños tiene como objeto mejorar la función respiratoria sin aumentar el daño pulmonar, prevenir el cor-pulmonar y favorecer el crecimiento y desarrollo del paciente (4)

Prevención

Las medidas preventivas abarcan desde el periodo obstétrico, uso de esteroides prenatales en caso de ser necesario, evitar ventilación exagerada durante la reanimación, evitar la lesión mecánica, uso oportuno de surfactante pulmonar. (25)

En los niños con peso menor a 1000gr usar volúmenes tidales mínimos, con adecuado PEEP, para mantener PaCO2 entre 45 a 55 mmHg y SpO2 entre 85 a 90%. (25)

Lo pacientes con bronca displasia son más susceptibles a cuadros de gravedad en enfermedades infectocontagiosas, por ellos las medidas preventivas son de gran importancia, dentro las que destacan, lavado de manos, evitar exposición con personas enfermas, tener esquema de vacunación completo, inmunización pasiva contra virus sincitial respiratorio, evitar la exposición a biomasa. (38)

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

El virus sincitial respiratorio fue descubierto en 1956, demostrando el gran impacto que tiene, siendo el principal agente causal de las infecciones respiratorias agudas. (20)

El virus sincitial respiratorio pertenece a la familia de *Pneumoviridae*, con genoma ARN en sentido negativo, este infecta a nivel pulmonar y vías respiratorias, y tiene una incidencia del 90% en pacientes menores a 24 meses de los cuales 40% desarrolla cuadros de bronquiolitis (14,20)

Es un virus tiene forma filamentosa, recubierto por una membrana idéntica a las células humanas, tiene 2 proteínas en la superficie, la proteína G y la glucoproteína F. (22). La glucoproteína F presenta poca variacion entre los dos serotipos y presenta un alto grado de reactividad cruzada. (15)

En la membrana contiene la proteína llamada SH, la cual es un pentámero el cual funge como canal de iones, retrasando así la muerte de las células infectadas (22)

Antigénicamente hay dos grupos virales, A y B con capacidad antigénica del 50% para el grupo A y variación de la secuencia de aminoácidos del 20% y con tasa de mutación del 0.25% anual para la proteína completa. (23)

En cuanto a lo inmunológico se sabe que no hay protección por anticuerpos maternos y que padecer la enfermedad da una protección incompleta. (23)

En 1960 se realizó una vacunación con virus sincitial respiratorio inactivado con demostración de la producción de anticuerpos, en los cuales se desarrolló la enfermedad de igual manera y no se demostró formas menos graves. (23)

Epidemiologia

La distribución es mundial y es causa de epidemias en estacionales en invierno e inicio de primavera. (23,36)

En los niños menores de 2 años hospitalizados por infecciones respiratorias agudas, el virus sincitial respiratorio es el agente más frecuente. (21)

El virus sincitial respiratorio infecta las vías respiratorias y conductos respiratorios con una incidencia del 90% en pacientes menores de 24 meses, de los cuales 40% desarrollan cuadro de bronquiolitis. (20). Se estima que la mitad de los niños menores de 2 años ya tuvieron contacto con el virus sincitial respiratorio. (15,22)

La Asociación Española de Pediatría reporta que el virus sincitial respiratorio infecta aproximadamente al 75%, durante el primer año de vida y al 100% al final del 2do año de vida, siendo uno de los principales factores de riesgo para hospitalización y reportando una mortalidad del 1%. (15)

Las infecciones respiratorias agudas por virus sincitial respiratorias son responsables cada año de 90 000 hospitalizaciones pediátrica y de 4500 muertes, en Estados Unidos de América. (21,23) En España el virus sincitial respiratorio es motivo de 15000 a 20000 consultas de urgencias y de 7000 a 14 00 hospitalizaciones al año, con un total de muertes entre 70 a 250 por año. (21,23)

Shi et al estimo a nivel mundial la tasa de hospitalización y mortalidad por virus sincitial respiratorio, incluyendo a 250 artículos publicados y 76 estudios no publicar, de estos solo 90 contenían datos de incidencia, 103 reportaban tasa de mortalidad y 218 reportaban la relación de infección secundaria a virus sincitial respiratorio en los hospitalizados por infección de vías aéreas vas y agudas, encontrando que para 2015 hubo 33.1 millones de casos de infecciones respiratorias bajas agudas por virus sincitial respiratorio, 3.2 millones de hospitalizaciones y 59,600 muertes en menores de 5 años, en menores.(22) En menores de 6 meses se estimó 1.4 millones de hospitalizados y 27300 muertes en el hospital. (22)

En Memphis, Tennessee, Estados Unidos de América, evaluó los ingresos de hospitalización por neumonía en 3 hospitales, encontrando al virus sincitial respiratorio como el patógeno más frecuente, la incidencia del virus sincitial respiratorio fue de 4.6/100 000niños/año, en comparación con el virus de influenza que fue de 1.1/100 000 niños/año. (22)

En México *Manjarez et al*, realizo un estudio control con pacientes sin síntomas respiratorios por cada caso de sintomáticos respiratorios con un total de 179 niños por cada grupo, para detectar el virus sincitial respiratorio, se realizaron cultivo, encontrando el virus sincitial respiratorio en el 18.3% el virus en pacientes con síntomas respiratorios y el 5% de los individuos asintomáticos. (18,22)

Un estudio en México realizado por la Red para el Estudio de Enfermedades Emergentes, se realizó entre 2010 a 2014 incluyendo un total de 1486 niños menores de 5 años, de los cuales 408 fueron pacientes ambulatorios y 1078 pacientes hospitalizados, se realizó un cálculo de riesgo de hospitalización con base en el virus detectado, encontrando que el virus sincitial respiratorio fue el agente con mayor probabilidad de hospitalización en comparación con otros virus. Wong, et al realizo un estudio multicéntrico en México, para evaluar la frecuencia de virus respiratorios en pacientes con neumonía menores de 5 años, se incluyeron 11 hospitales, con un total de 1404 niños, se hizo detección por medio de PCR en el

81% de las muestras, encontrado al virus sincitial respiratorio como el más frecuente con un 23.7% del total de pacientes. (22)

Es más frecuentes en varones y en ausencia de alimentación con seno materno, por la falta de ingesta de anticuerpos de la misma, como lactoferrina. (20)

Fisiopatología

El inicio de la unión de las células del epitelio respiratorio inicia con la adherencia de la proteína G a receptores que contienen glucosaminoglicanos y regiones con heparán sulfato; la proteína F interactúa con dichos receptores celulares, generando modificaciones tridimensionales, convirtiéndose en una molécula de 3 dominios. (22) Esto provoca que se fusione a la membrana viral y celular, iniciando el ciclo del virus, generando el daño celular, la formación de sincicios y el fenómeno inflamatorio que general las manifestaciones clínicas. (22)

Si se evita la fusión de la célula con el virus se evitará la forma grave de la enfermedad. (22)

La eliminación del virus sincitial respiratorio dura entre 3 a 8 días, en lactante puede durar de 3 a 4 semanas y un periodo de incubación de 4 a 6 días. (23,36)

Los anticuerpos se dirigen hacia la glucoproteína de tipo F y a unirse así a una de los 3 epítopos, A, B y C, de los cuales, el A y C se conservan mejor en todas las cepas de virus sincitial respiratorio. (15)

Durante la infección por virus sincitial respiratorio hay menor expresión de interferón en sangre y mucosas, se asocia a estancia prolongada y una mayor duración de requerimientos del oxígeno suplementario. Sin embargo, los prematuros pueden generar potentes anticuerpos específicos del sitio III con poca o ninguna hipermutación somática (20,21,22).

Factores de riesgo

La población de riesgo son los menores de 35 semanas de gestación, infantes con cardiopatías congénitas, pacientes inmunocomprometidos, entre otros. (14,20)

Diversos estudios mencionan como factores de riesgo para posibilidad e ingreso hospitalario, necesidad de ventilación mecánica con ingreso a terapia intensiva neonatal. Dentro de estos grupos destacan, Recién nacidos pretérminos, infantes con cardiopatía congénita, lactantes con displasia broncopulmonar, pacientes con síndrome de Down, niños con enfermedades neuromusculares o respiratorias diferentes a displasia broncopulmonar y pacientes con fibrosis quística, entre otros. (21, 22,24)

Otros factores de riesgo sin bajo peso al nacer, nivel socioeconómico bajo, displasia broncopulmonar, cardiopatías congénitas con alteración hemodinámica y edad entre 6 y 12 semanas de vida. (20)

Cuadro clínico

El cuadro clínico de la infección varia desde formas leves, como síntomas respiratorios altos, a formas graves caracterizados de hipoxemia, obstrucción de la vía aérea, aumento en la producción de abundantes secreciones y compromiso del parénquima, evolucionando a cuadros de bronquiolitis (20). En menores de 1 año, la presentación más frecuente es la bronquiolitis, en segundo lugar, infecciones respiratorias altas y tercer lugar otitis media aguda. (18,22)

En las formas severas pueden requerir hospitalizaciones, ventilación mecánica e ingresos a una unidad de cuidados intensivos, principalmente en población de riesgo. (22)

El virus sincitial respiratorio es el causante de un 60% a 90% de las bronquiolitis, en la cual existe una obstrucción del bronquiolo, con presencia de atelectasias alternando con atrapamiento aéreo. (15)

La bronquiolitis en lactantes presenta sibilancias, tos, fiebre, taquipnea, dificultad respiratoria, reflejando así el tropismo viral, sobre el epitelio ciliado, la hipoxemia es común durante la infección debido a la propia inflamación de los alveolos y la vía aérea respiratoria: lo cual condiciona obstrucción secundaria al desprendimiento del epitelio, resto de células inflamatorias, fibrina y mucosidad. (19,20)

Diagnostico

Actualmente las técnicas directas de inmunofluorescencia o enzimo-inmunoensayo han desplazado al cultivo como método diagnóstico de los procesos infecciones secundarios al virus sincitial respiratorio. (15)

Tratamiento

No existe tratamiento etiológico efectivo para las infecciones pro virus sincitial respiratorio, siendo cuestionado el uso de ribavirina (15)

El manejo de esta entidad está enfocado al manejo de la sintomatología. (15)

Prevención

Se sugiere los tratamientos inhalados con broncodilatadores o corticoides u otros medicamentos, cuando existen síntomas. (6)

La transmisión es exclusivamente humana, a través de gotas de secreción por contacto directo o cercano a fómites. (23) por lo que es importante el lavado de manos como principal medida de prevención.

Las medidas profilácticas se basan en: medidas de precaución universal, lavado de manos estricto, uso de guantes, respeto a área individual, medidas basadas en la transmisión, aislamiento del paciente, uso de cubrebocas, ventilación a presión negativa. (23,36)

Se recomienda la inmunoprofilaxis como medida preventiva.

La inmunoprofilaxis activa no ha funcionado, la necesidad de vacunar en el periodo neonatal con un sistema inmunológico inmaduro, aunado a la existencia de anticuerpos maternos, la variabilidad de serotipos y que la inmunidad natural no es permanente dificultan la inmunoprofilaxis activa. (15)

La inmunoprofilaxis pasiva se debe utilizar con anticuerpos séricos es necesario lograr niveles entre 1:200 y 1:400 para ser efectivos, la administración de gammaglobulina estándar no alcanza titulaciones mayores a 1:90, por lo que no es útil. (15)

Dentro las opciones de profilaxis pasiva esta la gammaglobulina hiperinmune policlonal, la cual es efectiva, pero presenta efectos secundarios que pueden tener la administración de hemoderivados y no se encuentra disponible en todos los países. (15)

Otra opción son los anticuerpos monoclonales, los cuales se realizaron por medio de ingeniería genética contra el epítopo A de la glucoproteína F del virus sincitial respiratoria. (15)

La inmunoprofilaxis se realiza con un anticuerpo monoclonal humanizado de inmunoglobulina IgG1 (palivizumab) el cual se une a la glucoproteína F del virus sincitial respiratorio. (23)

Con la administración de palivizumab Feltes observo una disminución del 45% en la tasa de hospitalizaciones por virus sincitial respiratorio. (20)

Asociación con prematuridad

El estudio CASTOR realizo una comparación de la incidencia de hospitalización y de ingresos a unidad de cuidados intensivos por virus sincitial respiratorio en recién nacidos pretérmino menores de 33 semanas de gestación sin displasia broncopulmonar y en recién nacidos a término entre 39 y 41 semanas de gestación, en niños menores de 6 meses o previo a temporada de virus sincitial respiratorio, con un grupo control relación 1 a 1, un total de 498, 249 por grupo, registrando 35 hospitalizaciones por bronquiolitis en menores de 33 semanas de gestación en contraste con 5 pacientes a término. (22). Se realizo prueba para virus sincitial respiratorio al 80.5% de los pacientes pretérmino y al 77% de los pacientes

a término, con una tasa de hospitalización por virus sincitial respiratorio de 6.4% en pretérminos y del 1.6% en a término. (22)

Hall et al, evaluaron la tasa de hospitalizaciones por virus sincitial respiratorio en menores de 2 años, divididos de acuerdo a edad gestacional, se incluyeron 132 085 niños, encontrando en los recién nacidos menores de 29 semanas de gestación una mayor tasa de incidencia 19.3/100 000niños, recién nacidos a término una tasa de hospitalización de 18.7/100 000 niños. (22)

Asociación con displasia broncopulmonar

En estados Unidos Medicaid reporto las tasas de infección por virus sincitial respiratorio incluyendo 80,037 niños por años de seguimiento, se observó que la displasia broncopulmonar fue el factor de riesgo que más incremento la posibilidad de hospitalización, por arriba de la prematuridad y los niños con cardiopatía congénita, encontrado una incidencia por 100 000 niños en menores de 6 meses de 1125, de 6 a 12 meses de 428.6 y de 12 a 24 meses de 146.8. (22)

Asociación con cardiopatías congénitas

Las cardiopatías congénitas son un grupo vulnerable ante las infecciones respiratorias, sin embargo Medrano López en Madrid, España 2007, no encontró relación directa entre las cardiopatías como factor de riesgo en neumonías, no obstante si hay una asociación en la malnutrición y pacientes con cardiopatías, con las repercusiones inherentes que esta genera en pacientes con neumonía, de igual forma encontró cromosomopatías en las que destacan la deleción del 22q11 o trisomía 21 como factores de riesgo, ya que existe inmunosupresión (trastornos inmunológicos) hiperrespuesta bronquial, discinesia ciliar, trastornos en la deglución como reflujo gastroesofágico con posibles micro aspiraciones en la vía aérea. (51,52)

Las infecciones por virus sincitial respiratorio en cardiopatías hemodinámicamente significativas ha sido estudiada, en 200 los estudios realizados reportan una mortalidad de 2.5 a 3.4%, el 30 a 63% amerito ingreso a unidad de cuidados intensivos y el 19 a 24% necesitaron apoyo de ventilación mecánica. (22)

Con base en el estudio por Medicaid la incidencia por cada 100 000 niños, de pacientes hospitalizados por virus sincitial respiratoria en cardiopatías hemo dinámicamente significativa fue, menores de 6 meses 24.5, de 6 a 12 meses 126.9 y de 12 a 24 meses 36.5 meses. (22)

Palivizumab

Características generales

En 1998 la Academia Americana de Pediatría publico la primera recomendación para el uso de palivizumab, que determinaba como cobertura a

prematuros con o sin displasia broncopulmonar, recién nacidos entre 33 a 35 semanas de gestación con factores de riesgo. (14,20)

Para el 2003 la profilaxis se amplió a niños menores de 2 años con cardiopatías congénitas hemo dinámicamente significativas (20)

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado dirigido a una epítope en el sitio antigénico A de la proteína de Fusión del virus sincitial respiratorio, es muy estable en todos los serotipos del virus sincitial respiratorio, compuesto por secuencia de aminoácidos humanos en un 95% y murinos en un 5%. (17,24,34)

Los anticuerpos monoclonales sin más potentes que las inmunoglobulinas, tienen igual efectividad antiviral en menor volumen. (34)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado utilizado para la prevención de infecciones por virus sincitial respiratorio. (20)

La aplicación palivizumab redúcela necesidad de hospitalización en un 50%. (20)

El estudio IMpact en el cual se incluyeron 1502 recién nacidos pretérmino y se excluyeron los pacientes con cardiopatías congénitas hemo dinámicamente significativa, con un total de 5 dosis mensuales, de los cuales el 99% cumplió con el esquema, se demostró la reducción de hospitalización por virus sincitial respiratorio en un 55%. (16,22)

En Uruguay Aldao et al realizo un estudio con 22 niños con aplicación de palivizumab de los cuales 14 presentaros infecciones respiratorias agudas, sin requerir hospitalización, 1 ingreso a unidad de cuidados intensivos sin germen aislado, 1 defunción y 6 fueron asintomáticos, reportando una baja morbimortalidad en su estudio. (36)

En estudio multicéntrico publicado por Feltes que evaluó la administración de palivizumab, observo una disminución del 45% de hospitalizaciones por Virus Sincitial Respiratorio, también reduce en un 50% la necesidad de hospitalización. (14)

Farmacodinamia

Hay inmunidad pasiva por bloqueo de fusión de membrana, impidiendo el proceso de fusión de membrana, que impide la fusión de las células infectadas por el virus sincitial respiratorio. (20)

El palivizumab posee una biodisponibilidad del 70%, un aclaramiento corporal total de 11ml/día y una vida media de eliminación de 20 a 24.5 días (17,20)

Con relación a los niveles de inmunoglobulina posterior a la administración de Palivizumab se registro que los niveles de IgG no presentan diferencia importante entre pacientes con esquema completo contra esquemas incompletos. Los valores de IgM en pacientes que recibieron dosis completas registraron un promedio más alto en comparación con aquellos que recibieron dosis incompletas. (24)

Criterios de aplicación

Recomendaciones de la AAP 2014	
Menores de 1 año	**Niños de 1 a 2 años**
– RN ≤ 29 SDG y < 12 meses – No se recomienda a RN ≥ 29 SDG – RN pretérmino ≤ 32 SDG con DBP o enfermedad crónica pulmonar – Cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas – Alteración neuromuscular o pulmonar que ocasiona problemas para el aclaramiento de secreciones – Inmunocompromiso profundo en temporada de VSR – Considerar a niños con fibrosis quística con evidencia clínica de enfermedad crónica pulmonar y desnutrición	– DBP y que requiera de tratamiento con oxígeno, diuréticos o corticoesteroides – Inmunocompromiso profundo en temporada de VSR – Puede considerarse a niños con fibrosis quística con manifestaciones pulmonares graves[a] o con una relación peso para talla < P10
Consenso europeo	
– RN ≤ 29 SDG y < 9 meses al inicio de la temporada de VSR – Prematuros de 29-31 SDG y < 6 meses de edad para el inicio de la temporada de VSR – Se considera a los prematuros de 32-36 SDG 6 días con un puntaje de riesgo elevado (50-56 puntos)[15] – DBP o enfermedad pulmonar crónica – Cardiopatías hemodinámicamente significativas cianóticas o acianóticas – Síndrome de Down sin otra comorbilidad – Fibrosis quística sin otra comorbilidad – Alteraciones anatómicas pulmonares o alteraciones neuromusculares[b] – Inmunocompromiso[c]	– DBP y que requiera tratamiento con oxígeno, diuréticos o corticoesteroides – Cardiopatías que continúen hemodinámicamente inestables, cianóticas o acianóticas – Síndrome de Down sin otra comorbilidad – Fibrosis quística con manifestaciones pulmonares graves o peso < P10 – Alteraciones anatómicas pulmonares o alteraciones neuromusculares[b] – Inmunocompromiso[c]

[a]Hospitalización previa por exacerbación pulmonar o alteraciones en la radiografía-tomografía cuando permanece estable.
[b]Hipotonía, parálisis cerebral, enfermedad pulmonar crónica intersticial, malformaciones pulmonares o de la vía aérea, traqueostomía.
[c]Síndromes de inmunodeficiencia primaria, supresión inmunitaria posterior a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, trasplante de órgano sólido o quimioterapia citotóxica.
AAP: *American Academy of Pediatrics*; DBP: displasia broncopulmonar; RN: recién nacidos; SDG: semanas de gestación; VSR: virus sincicial respiratorio.

Tabla 2 Criterios de aplicaciones de palivizumab

En el Hospital General de Toluca del ISSSTE, el palivizumab es aplicado durante todo el año a todos los prematuros nacidos en el hospital. (20)

Contraindicaciones

Las principales contraindicaciones para la aplicación de palivizumab son, hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a otros anticuerpos monoclonales humanizados. (14)

Efectos adversos

Efectos frecuentes (>1/100 a <1/10): Eritema en el sitio de inyección, fiebre, irritabilidad. (17,24)

Los efectos adversos poco frecuentes (> 1000 a <100) son: Respiratorios, rinitis, infección de vías áreas superiores, tos, sibilancias1, piel y partes blandas, exantema inespecífico, dolor en el sitio de inyección, gastrointestinales, diarrea, vomito, constipación, otros como astenia, somnolencia hiperquinesia, leucopenia, erupción, en algunos casos se han reportado casos con trombocitopenia, convulsiones y urticaria. (17,24)

En casos aislados se reportan eventos de anafilaxia, tras la reexposición a Synagis®, y casos raros de reacciones de hipersensibilidad aguda grave tras la exposición inicial o reexposición al palivizumab. (24)

Aplicación en prematuridad

En el estudio IMpact, cuando se evaluaron los recién nacidos pretérminos sin displasia broncopulmonar, la reducción de hospitalización por virus sincitial respiratorio fue del 78%. (20)

El metaanálisis de Checcehia et al, donde se incluyeron 10 estudios, reporto una mayor eficacia en los pacientes con aplicación de palivizumab, siendo para pacientes pretérminos sin displasia broncopulmonar del 84% (22)

El sistema inmunitario de los prematuros menores o iguales a 28 semanas de gestación no producen IgA protectoras, hasta unos meses debida, por lo cual se aconseja la inmunoprofilaxis con palivizumab hasta los 12 meses de vida (34)

La información disponible para los recién nacidos mayores de 29 semanas no reportaron beneficio de la profilaxis, los menores de 29 semanas de gestación son candidatos para recibir la profilaxis, principalmente sin cuentan con cardiopatía congénita, enfermedad pulmonar crónica u otra comorbilidad. (24)

Las recomendaciones de aplicación en prematuros menores de 29 semanas es entre los 6 a 12 meses de edad al inicio de la estación y en prematuros de 32 a 35 semanas con factores de riesgo. (24)

Aplicación en displasia broncopulmonar

En el estudio IMpact, cuando se evaluaron los recién nacidos con displasia broncopulmonar, la reducción de hospitalización por virus sincitial respiratorio fue del 39%. (20)

Se realizo un registro de resultados del uso de palivizumab, el cual incluía 2116 lactantes, de los cuales 46% eran recién nacidos menores de 32 semanas de gestación y el 46% recién nacidos de 32 a 35 semanas de gestación, encontrando una tasa de hospitalización en pacientes pretérminos con displasia broncopulmonar del 5.8% y pacientes pretérminos sin displasia broncopulmonar del 2.1%. (22)

La profilaxis se considere en pacientes con enfermedad pulmonar crónica, con edad gestacional menor a 32 semanas de gestación y necesidad de oxígeno mayor al 21%, durante los primeros 28 días, en el 2do años solos se recomienda para pacientes que continúan con apoyo medico con corticoterapia crónica, diuréticos o uso de oxígeno suplementario. (24)

Aplicación en Cardiopatías congénitas

Un estudio doble ciego y aleatorizado en pacientes con cardiopatías hemo dinámicamente significativa, con un total de 1287 pacientes, observo una reducción de hospitalizaciones por virus sincitial respiratorio en 45% en pacientes con aplicación de palivizumab. (22)

Del 2000 al 2004 se realizó un registro de aplicación de anticuerpos monoclonales contra el virus en pacientes con cardiopatías hemodinámicamente significativas y cardiopatías congénitas, incluyendo 1500 niños de los cuales 47% son mayores de 35 semanas de gestación, la tasa de hospitalización fue de 1.9% en contraste de los niños que no recibieron inmunización siendo esta de 9.7%. (22)

El metaanálisis de Checcehia et al, donde se incluyeron 10 estudios, reporto una mayor eficacia en los pacientes con aplicación de palivizumab, siendo para pacientes con cardiopatía congénita hemo dinámicamente significativa, una eficacia del 48%. (22)

Los niños con cardiopatía congénita sin afectación hemodinámica con menos de 12 meses no se ven beneficiados de profilaxis con palivizumab, en contraste de las cardiopatías hemodinámicamente significativa quienes se pueden ver beneficiados. (24)

JUSTIFICACIÓN

Las infecciones respiratorias agudas son la principal causa de morbimortalidad, teniendo en los menores de 1 año como principal causa las infecciones por virus sincitial respiratorio.

En nuestra unidad se encuentra con población de alto riesgo para presentar enfermedades graves por virus sincitial respiratorio, como lo son pacientes con broncodisplasia, prematuros y cardiópatas, encontrando en la literatura nacional e internacional estos grupos como de alto riesgo, por lo que se les aplica la vacuna de palivizumab para disminuir el impacto que este patógeno pueda tener en nuestra población.

Se ha demostrado que la aplicación oportuna de Palivizumab reduce en gran medida el impacto en la salud dentro de la población de riesgo, disminuyendo los ingresos hospitalarios por el principal agente viral causante de infecciones respiratorias agudas y con ello los costos en servicios de salud durante los primeros años de vida.

Por lo que es importante analizar el seguimiento de nuestra población que recibió la inmunoprofilaxis, para censar la evolución y con esto poder establecer protocolos de aplicación, seguimiento y prevención en los pacientes con factores de riesgo para infecciones por virus sincitial respiratorio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Hospital de la Mujer de Puebla hay una alta incidencia de nacimientos pretérminos con hospitalización prolongada, lo cual representa un gran número de pacientes con displasia broncopulmonar y cardiopatías, a quienes se administra inmunoprofilaxis a base de Palivizumab, con la finalidad de disminuir el impacto de la morbimortalidad del virus sincitial respiratoria en la población de riesgo, sin embargo, no se conoce hasta ahora la evolución de estos bebes al egreso, por tal motivo este trabajo se da a la tarea de describir la evolución de los recién nacidos que han recibido esquema de Palivizumab, por lo tanto surge la siguiente pregunta:

¿Cuál ha sido la evolución de los recién nacidos con aplicación de Palivizumab?

OBJETIVOS

Objetivos Generales

Describir la evolución de los recién nacidos con aplicación de Palivizumab que fueron atendidos en el Hospital de la Mujer de Puebla

Objetivos Específicos

1) Describir principales variables demográficas de los recién nacidos que ingresaron al estudio como: edad gestacional, sexo, peso al nacer.
2) Investigar la patología por la cual se inició esquema con Palivizumab, así como numero de dosis.
3) Reportar el número de hospitalizaciones por causa respiratoria en el primer año de vida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio por su característica se considera descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo y homodémico. Se llevó a cabo en el Hospital para la Mujer Puebla, describiendo la evolución de la población con aplicación de Palivizumab de enero del 2022 a mayo del 2023.

Ingresaron al estudio recién nacidos que ameritaron aplicación de inmunoprofilaxis con Palivizumab de enero del 2022 a mayo del 2023, se excluyeron a aquellos recién nacidos con aplicación de Palivizumab posterior al mes de mayo del 2023

Se realizó el seguimiento vía telefónica para determinar cómo fue la evolución clínica al egreso hospitalario durante el primer año de vida de esos bebes, el número telefónico fue recabado al momento del ingreso del recién nacido al programa de profilaxis con Palivizumab, los cuales fueron anotados en una bitácora, con otros datos como apellidos del paciente, semanas de gestación, edad gestacional, procedencia, nombre y número telefónico de la madre, así como fecha de ingreso al programa y demás fechas en las que acudió a la inmunización, en caso de no haber recabado el número de teléfono se recurrió a la base de datos del servicio de trabajo social del Hospital. Se realizó llamada desde celular del investigador de dicho trabajo, intentando hasta en 3 ocasiones por paciente. en caso de no contestar se agregó a la base de datos como “No contestaron”.

Los datos fueron capturados, usando el expediente clínico, bitácora de aplicación de Palivizumab. Los cuales se pasaron a hoja de Excel y analizados en programa SPSS versión 25, se realizó estadística descriptiva, para variables numéricas se reportaron valores mínimos, máximos, promedios y desviación estándar, así como Chi cuadrada para para variables nominales, una *p* igual o menor a 0.05 se consideró como estadísticamente significativa. Los resultados se presentaron en cuadros y gráficas.

Este estudio de investigación se basó en los lineamientos éticos establecidos por lo principios básicos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, informe Belmont, Ley General de salud en materia de investigación para la salud y el Reglamento para la investigación en seres humanos capítulo VI (artículo 59 y 60) , tal estudio se considera sin riesgo, más que el riesgo adquirido por la inmunización el cual acepta el tutor del menor antes de la aplicación de Palivizumab y previo informe del médico a cerca de los beneficios vs riesgos de la inmunización.

RESULTADOS

El 62.3% (66/106) de los recién nacidos inmunizados fueron masculinos y un 1.9% fue de sexo indeterminado. En cuanto a la edad gestacional hubo predominio de RNP de 28 a menores de 32 semanas en 58.5% y solo un 2.8% fueron de termino. El promedio de edad gestacional fue de 31.1 semanas, con una mínima de 27 semanas y máxima de 42, peso promedio de los recién nacidos inmunizados de 1429 gr y una desviación estándar de 435.5 grs.

Características demográficas	**n =106**	**%**
Sexo		
Masculino	**66**	**62.3**
Femenino	38	35.8
Indeterminado	2	1.9
Edad Gestacional *semanas*	mínima máxima RIQ (50)	27 42 31.1
< 28	1	0.9
28 a 31.6	**62**	**58.5**
32 a 33.6	31	29.2
34 a 36.6	9	8.5
37 y más	3	2.8
Peso (gramos)		
mínimo		850
máximo		3100
Promedio (DE)		1429.9 (435.5)

Dentro de las patologías de los recién nacidos a quienes se aplicó Palivizumab, se encuentra en primer lugar los recién nacidos con displasia broncopulmonar en un **89.3%,** cardiopatías 4.7% y ambas comorbilidades en un 5.7%.

Patología	n	%
Displasia Broncopulmonar	95	89.3
Cardiopatía	5	4.7
Ambas	6	5.7

Solo un 55.7% de los que iniciaron esquema completaron las 5 dosis, un 8.5% lo terminó con atrasos o contratiempos, en 18.9% solo se le administro de 1 a 2 dosis, el 16% se le administraron 4 dosis.

Esquema De Vacunación	**n =106**	**%**
1 a 2 dosis	20	18.9
3 dosis	10	9.4
4 dosis	17	16
5 dosis a tiempo	50	47.2
5 dosis con Interrupciones	9	8.5

EVOLUCION DE RECIEN NACIDOS CON APLICACIÓN DE PALIVIZUMAB

En 59.4% de los recién nacidos que fueron inmunizados con Palivizumab no se pudo saber cómo evolucionaron ya que sus cuidadores no respondieron la llamada (63/106), en 35.8% (38/106) se comenta que hubo 1 hospitalización por motivos respiratorios en el primer año de vida y en 1.9% (2/106) se reportaron 2 o más hospitalizaciones en este mismo periodo, se registraron 2 defunciones (1 extrahospitalaria y 1 intrahospitalaria), correspondiente al 1.9%.

Evolución	n= 106	%
Una Hospitalización	**38**	**35.8**
2 o más Hospitalizaciones	2	1.9
Defunción Extrahospitalaria	1	0.9
Defunción Intrahospitalaria	1	0.9
No Contestó	**63**	**59.4**
Sin Recaídas	1	0.9

Correlaciones

Se encontró que de los dos recién nacidos que fallecieron tenían solo una y tres dosis respectivamente. El 57.9% de los pacientes que reportaron una hospitalización tenían 5 dosis de Palivizumab, de los recién nacidos que fueron hospitalizados en más de 2 ocasiones soló tenían 3 dosis de vacuna, con una Chi cuadrada (*p*=0.003).

Correlacion	Una Hospitalización	2 o más Hospitalizaciones	Defunción Extrahospitalaria	Defunción Intrahospitalaria	Sin recaídas
	n-%	n-%	n-%	n-%	n-%
1 a 2 dosis	3 (7.9%)	0	0	**1 (100%)**	0
3 dosis	2 (5.3%)	2 (100%)	**1(100%)**	0	0
4 dosis	6 (15.8%)	0	0	0	0
5 dosis a tiempo	22 (57.9%)	0	0	0	1 (100%)
5 dosis con interrupciones	5 (13.2%)	0	0	0	0
Total	38 (100%)	2 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1(100%)

Se observa que el grupo de edad gestacional que presentó el mayor porcentaje de hospitalizaciones en el primer año de vida, incluso de defunción fueron los de 28 a menores de 32 semanas, sin embargo, no se encontró relación estadísticamente significativa, con una Chi cuadrada (*p*=0.9)

Correlacion	Una Hospitalización	2 o Mas Hospitalizaciones	Defunción Extrahospitalaria	Defunción Intrahospitalaria	Sin recaídas
	n-%	n-%	n-%	n-%	n-%
Menores de 28 Semanas	1 (2.6%)	0	0	0	0
28 a 31.6	**24 (63.2%)**	**2(100%)**	**1 (100%)**	**1 (100%)**	0
32 a 33.6	12 (31.6%)	0	0	0	1 (100%)
34 a 36.6	1 (2.6%)	0	0	0	0
37 y mas	0	0	0	0	0
Total	38 (100%)	2 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)

DISCUSIÓN

Las infecciones por virus sincitial respiratorio tienen una alta incidencia en el primer año de vida, la población de mayor riesgo son los recién nacidos prematuros, pacientes con broncodisplasia y cardiopatías congénitas. El Hospital para la Mujer un centro de atención donde la incidencia de prematurez es cercana al 20%, por ende, las complicaciones secundarias a prematurez también son de alta incidencia, desde hace más de 2 años, el hospital ha llevado a cabo inmunoprofilaxis para infecciones por virus sincitial respiratorio en este grupo de pacientes especialmente sensibles a dicha infección durante los dos primeros años de vida. Se tomaron como referencia los criterios de aplicación de Palivizumab.

Se realizo la aplicación de inmunoprofilaxis con palivizumab a 106 pacientes (100%), en el periodo de enero del 2022 a mayo del 2023, se investigó por encuesta vía telefónica la evolución de la población con aplicación de Palivizumab.

En contraste con lo encontrado por IMpact quien encontró una disminución en la hospitalización de los recién nacidos pretérminos con displasia broncopulmonar en un 39%. (20) .

El gran inconveniente de este estudio fue la dificultad para localizar vía telefónica a los cuidadores de los recién nacidos, ya que en casi 60% de los pacientes ingresados al estudio no se pudo saber cómo evolucionaron por no contestar al llamado o por no poder ser localizados, en muchos de ellos el número que se había registrado ya no existía al momento de la llamada. En el resto 40.5% (43 de 106 pacientes) se observó una alta incidencia de hospitalizaciones durante

el primer año de vida ya que 35 de ellos refieren por lo menos 1 hospitalización durante el primer año de vida, lo cual corresponde al 88.3% y un 4.6% de estos fallecieron (2/43). Otro inconveniente de este estudio es que no se interrogó los días de hospitalización en cada unos de los pacientes.

Solo 1 paciente equivalente al 2.3% de los que contestaron la encuesta no presento ningún tipo de recaída, lo cual es diferente a lo reportado en la literatura internacional, por lo tanto, nuestro estudio presenta un sesgo en la información al no contar con la cooperación de los tutores para el seguimiento de la evolución de los pacientes.

La literatura internacional en quienes se aplicó palivizumab encontró que en el 46% de su población eran menores de 32 semanas de gestación, el 46% de 32 a 35 semanas y el resto mayor a 35 semanas. (22) En nuestra población la aplicación de palivizumab se realizó en mayor numero a la población de prematuros, agrupados en mejores de 28 semanas el cual fue un 0.9%, de 28 a 31.6 semanas un 58.5%, de 32 a 33.6 semanas 29.2%, de 34 a 36.6 semanas 8.5% y de 37 o más 2.8%

El metaanálisis de Checcehia et al, donde se incluyeron 10 estudios que analizo la eficacia del palivizumab en pacientes con cardiopatía congénita hemo dinámicamente significativa, una eficacia encontrando una reducción del 48%. (22), en contraste con lo encontrado en nuestro estudio que el 100% de los pacientes con cardiopatía tuvieron una hospitalización y 1 tuvo defunción extrahospitalaria por infección de vías respiratorias agudas, esto modificado por la poca cooperación de los tutores en el seguimiento de los pacientes al alta.

Se identifico en pacientes con esquema completo una alta incidencia de hospitalización por infección respiratoria (57.9%), sin embargo, no se sabrá si la parte de los pacientes que no contestaron tuvieron la misma frecuencia de hospitalizaciones que los que si contestaron. Otro gran inconveniente de este estudio es no saber si esas hospitalizaciones en este grupo de pacientes fueron debidas a VSR ya que la mayoría de las veces no se realiza serología para este virus en las instituciones gubernamentales por falta de recurso, así que no sabremos a ciencia cierta si la alta incidencia de hospitalizaciones en nuestra población a quien se le aplicó Palivizumab fue debida a VSR.

Dentro nuestra población se encuentra población de escasos recursos quienes presentan factores de riesgo para infecciones respiratorias, como hacinamiento, exposición al humo, falta de seguimiento en los esquemas de vacunación, por lo que no se puede establecer la principal causa del alto porcentaje de hospitalizaciones en pacientes con esquema completos de vacunación.

Dentro de los datos que son concordantes con la literatura nacional e internacional, es el alto porcentaje de pacientes prematuros que presentan displasia broncopulmonar, ya que un 89.3% de estos recién nacidos se les aplicó inmunoprofilaxis por dicha complicación, reforzando la importancia de la administración de la profilaxis con palivizumab

CONCLUSIONES

- *El 62.3% de los recién nacidos que recibieron inmunoprofilaxis con Palivizumab fueron masculinos.*

- *El 97.2% de los recién nacidos que recibieron la protección fueron prematuros.*

- *En el 89.3% de estos recién nacidos el motivo de aplicación de Palivizumab fue la displasia broncopulmonar.*

- *Solo en 40.5% de los recién nacidos que se les aplicó Palivizumab se pudo saber la evolución durante el primer año de vida, lo cual deja un gran sesgo para dicho estudio.*

- *De los tutores que si contestaron al llamado se reportó una alta incidencia de hospitalizaciones ya que 88.3% de éstos tuvo al menos una hospitalización durante el primer año de vida.*

- *De los recién nacidos que fallecieron no tenían esquema de más de 3 dosis.*

- *Es importante seguir con este tipo de estudios para saber la evolución de los recién nacidos que reciben profilaxis con Palivizumab, haciendo conciencia en los padres y sobre todo adquirir el compromiso de continuar con la monitorización de sus recién nacidos posterior al egreso de la unidad de cuidados neonatales de Hospital de la Mujer de Puebla.*

BIBLIOGRAFÍA

1.-Sánchez Luna M, Mooreno Hernando J. y cols. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. An Pediatr (Barc). 2013;79(4): 262.e1-262.e6

2.- W.H. Northway, R.C. Rosan, D.Y. Porter.Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia.N Engl J Med, 276 (1967), pp. 357-368

3.- Pérez J, Elorza D, Sánchez A. Displasia broncopulmonar. ELSEVIER.2009;7(1):1-7

4..- Gasque JJ. Displasia broncopulmonar. Rev Mex Pediatr 2010; 77(1); 27-37

5.- Davies JM, Rosenfeld WN. Chronic lung disease. In: Avery's Neonatology. Pathophysiology and management of the new- born 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2005: 578-99.

6.- Lenney W. Neumopatía cró nica/displasia broncopulmonar en el lactante. ¿Qué es el tratamiento? An Pediatr Barc 2004; 60(2): 113-16.

7.-Puangco MA, Schlander RJ. Clinical experience in enteral nu- trition support for premature infants with bronchopulmonar dysplasia. J Perinatol 2000; 2: 87-91.

8.- Parad RB. Bronchopulmonary dysplasia. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. Manual of neonatal care. 6th ed. 2008: 373-82.

9.- Izquierdo Ma, López J, Morcillo F. Displasia broncopulmonar. Protocolos Diagnó stico Terapeú ticos de la AEP: Neonatología .2008. p. 317-333

11.- Pérez R. López C, Rodríguez A. Morbilidad y mortalidad del recién nacido prematuro en el Hospital General de Irapuato. Bol Med Hosp Infant Mex 2013;70(4):299-303

12.- López C, Marquéz M P. Prematuridad y retos, prevención y manejo. Fascículo INP CAV. 2018 disponible en https://www.pediatria.gob.mx/archivos/fasciculo_prematurez.pdf

13.- Matos LJ. y cols. La prematuridad: epidemiología, causas y consecuencias, primer lugar de mortalidad y discapacidad. RevSalJal. 2020; 7(3):179-185

14-Ortega-Tinoco R, et al. Manejo de PALIVIZUMAB en el recién nacido prematuro. Rev Enferm Infecc Pediatr 2020;33(134):1768-71. ISSN: 1405-0749

15.- Carbonell X, Figueras J. Prevención de la infección por virus respiratorio sincitial (VRS). Protocolos Diagnóstico Terapeúticos de la AEP: Neonatología. 2018; 25: 236-240

16. Restrepo N, Moreno JY. Prematurez y uso de PALIVIZUMAB en prevención de infección grave por virus sincitial respiratorio. Rev.Medica.Sanitas 2014; 17 (3): 150-158.

17.- APLICACIÓN DE PALIVIZUMAB PARA LA PREVENCIÓN DE IRAB EN POBLACIÓN VULNERABLE. Dirección nacional de maternidad, infancia y adolescencia. Campaña 2017. Argentina
18.- Moreno S, et al.: Prevención de la infección por VSR en niños. Bol Med Hosp Infant Mex. 2020;77(3) 100-110
19-Moreno-Galdo A, et al SAREPREM 3235 investigators. Recurrent wheezing during the first 3 years of life in a birth cohort of moderate-to-late preterm infants. Pediatr Allergy Immunol. 2020 feb;31(2):124-132.
20.- Luna MS, et al. Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. Paediatr Respir Rev. 2020
Feb; 33:35-44
21.- Acero S. Y cols. Recent Trends in RSV inmunoprophylaxis: clinical implications for the infant. Am J Perinatol. 2019 Jul; 36 (S02):S63-S67
22.- Ruckawardt TJ, Morabito KM, Graham BS. Inmunological Lessons From Respiratory syncytial virus vaccine Development. 2019 17;51(3):429-44223.-
23.- Garegnani L, et al. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children, Cochrane Database Syst Rev. 2021 Nov 16;11(11):CD013757.
24- Contreras L, Cerna M. Uso de Palivizumab en Recién Nacidos Prematuros. Acta Pediátrica Hondureña, 2019;9 (2): 953-960
25.- Rojas A, Cordero H. Displasia broncopulmonar: conceptos básico.Rev Med Costa R.2010; LXVII (594): 357-361
26.- Duck HE y cols. Displasia broncopulmonar en el recién nacido pretérmino. Revisión bibliográfica. An Med (Mex) 2012; 57 (3): 223-231
27.- Garegnani L, Y cols. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2021; Issue 11. Art. No.: CD013757.
DOI: 10.1002/14651858.CD013757.pub2.
28.- Cofre F, y cols. USO DE PALIVIZUMAB EN EL CONTROL DE UN BROTE DE VRS EN UNA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO NEONATAL. Rev. Ped. Elec. 2017; 14,(1): 59-
29 y .- Amell D y cols. Palivizumab Estrategia Inmunológica en el Tratamiento y Prevención del Virus Sincitial Respiratorio,iMedPub Journals. 2021; 17(1): 1-2
30.- Arciniegas S, Dautt Jg, Murillo J, Ramírez Mg. Características Clínicas Y Epidemiológicas De Las Neumonías Adquiridas En La Comunidad En Niños Del Hospital General De Culiacán. Arch Salud Sin. 2008; 2 : 132-136.
31.- Organización Mundial De La Salud Neumonía Datos Y Cifras, Publicado El 02/08/2019, Revisado En Julio Del 2021, Disponible En: Https://Www.Who.Int/Es/News-Room/Fact-Sheets/Detail/Pneumonia
32.- Fernández S y cols.Recomendaciones sobre el uso de palivizumab actualización 2015.Arch Argent Pediatr 2016;114(1):84-88

33.- Pérez G, Navarro M. Displasia broncopulmonar y prematuridad. Evolución respiratoria a corto y a largo plazo. 2010 An Pediatr (Barc);72(1):79.e1–79.e16
34.- Figueras J, Carbonell X. Utilidad del palivizumab en el recién nacido pretérito.An Pediatr Contin. 2008;6(5):288-91
35.- Rodríguez Cutting Jm, Calero Galeas Ae, Vega Mendoza D, Pacheco Torres L. Neumonía Complicada Adquirida En La Comunidad: Resolución De Los Hallazgos Clínicos Y Radiológicos En Niños. Rev Haban Cienc Méd [Internet]. 2015 Ago [Citado 20 Jun 2017]
36.- Aldao J,y cols. Virus respiratorio sincitial en neonatología .Arch Pediatr Urug 2005; 76(3): 239-242
37.- Institutito Nacional De Salud Pública, México, ¡Insp 30/07/2021 El Invierno Se Acerca! Y La Neumonía Lo Sabe Disponible En Https://Www.Insp.Mx/Avisos/5121-Dia-Mundial-Neumonia-Invierno.Html
38.- Fakhoury K. Y cols. ¿Qué es displasia broncopulmonar? (DBP) Am J Respir Crit Care Med. 2013;188, P9-P10
39.- Pérez C. Tratamiento Empírico De La Neumonía Adquirida En La Comunidad. Bol Pediatr. 2007; 47 (2): 23-28
40.- Ministerio De Salud Del Perú. Vigilancia Epidemiológica C E N T I N E L A D E H A E M O P H I L U S I N F L U E N Z A E Y Streptococcuspneumoniae En Menores De 5 Años En El Perú. Revperumedexp Salud Publica 2003; 20 : 150-55
41.- -Instituto Mexicano Del Seguro Social 2 De Diciembre De 2015, Guia De Practica Clínica, Diagnostico Y Tratamiento De La Neumonía Adquirida En La Comunidad En Las/Los Pacientes De 3 Meses A 18 Años En El Primer Y Segundo Nivel De Atención
42.- Ubeda Sansano Mi, Murcia Garcia J, Asensi Monzo Mt Y Grupo De Vías Respiratorias De La Asociación Española De Pediatría De Atención Primaria, Gvr (P-Gvr'8) 14/02/2017 Disponible En: Respirar - To Breathe - Protocolos Gvr
43.- L. Sanz Borrell, M. Chine Segura, Pediatria Integral 2016: Xx (1): 38-50 Neumonia Y Neumonia Recurrente
44.- Unicef. La Desnutrición Infantil: Causas , Consecuencias Y Estrategias Para Su Prevención Y Tratamiento. Madrid – España. 2011.
45.- Orellana Meneses Ga. Debilidades En La Atención A Los Niños Con Neumonía Adquirida En La Comunidad. Gac Méd Espirit [Internet]. 2013 Ago [Consulta: 28 Oct 2017]
46.- Ministerio De Salud Pública De Cuba. Dirección De Registros Médicos Y Estadísticas De Salud. Anuario Estadístico De Salud [Internet]. 2017 [Consulta: 28 Jul 2018]. Disponible En: Http://Www.Bvscuba.Sld.Cu/2017/11/20/AnuarioEstadistico-De-Salud-De-Cuba/
47.- Mauricio Canals, Eduardo Sabbagh Y Sara Chernilo, Neumonias En El Inmunocomprometido; Perspectivas Desde El Diagnostico Por Imagen, E

Inferencia Bayesiana, Revista Chilena Infectol 2014;31 (2) 139-152 Universidad De Chile, Santiago 25/11/2013
48.- Organización Mundial De La Salud; Nacimientos Prematuros Publicado El 19/02/2019, Revisado En Julio 2021: Disponible En Https://Www.Who.Int/Es/News-Room/Fact-Sheets/Detail/Preterm-Birth
49.- D Miguel B. Carrasco Guzman, Dra Mercedes Silva Rojas, Juan Carlos De La Torre Perez, Revista Electronica Dr Zoilo E. Marinello Vidaurreta, Volumen 40, Numero 8 (2015)
50.- Odalys Caceres Roque, Sandra Hernandez Garcia, Leidy Cutiño Mirabal, Enrique Gonzalez Lobo, Juan Carlos Diaz Acosta, Revista Ciencias Medicas, 01 Noviembre 2018, 22, Pp 1046-1054, Disponible En: Http://Revcmpinar.Sld.Cu/Index.Php/Publicaciones/Article/View/3732
51.- C. Medrano López Y L. García-Guereta Silva, Coordinadores Del Estudio Civic En Representación Del Grupo De Trabajo De Infecciones De La Sociedad Española De Cardiología Pediátrica Y Cardiopatías Congénitas. Infecciones Respiratorias Y Cardiopatías Congénitas: Dos Estaciones Del Estudio Civic, An Pediatr (Barc). 2007;67(4):329-36
52.- C. Medrano Lopeza, L. Garcia Guereta Silvab, J. Lirio Caseroc, J. Garcia Perezc Yen Representacion Del Grupo Civic, Grupo De Trabajo De Infecciones De La Sociedad Española De Cardiologia Pediatrica Y Cardiopatias Congenitas, Infecciones Respiratorias, Si´Ndrome De Down Y Cardiopatias Congenitas: Estudio Civic 21, An Pediatr (Barc). 2009;71:38–46