



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL DR.IGNACIO MORONES PRIETO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE NEONATOLOGÍA

**Asociación entre polimorfismos del gen Mx1 y el riesgo de infección
respiratoria severa en recién nacidos pretérmino con displasia
broncopulmonar**

Isabel del Carmen Soto Adame

DIRECTOR

Dr. Francisco J. Escalante Padrón

Doctor en Educación

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dr. Daniel Ernesto Noyola Cherpitel

Doctor en Ciencias

ASESOR CLÍNICO

Dra. Ma Victoria Lima Rogel

© copyright

marzo 2021



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGIA

TÍTULO DE TESIS
**ASOCIACIÓN ENTRE POLIMORFISMOS DEL GEN MX1 Y EL RIESGO DE
INFECCIÓN RESPIRATORIA SEVERA EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO
CON DISPLASIA BRONCOPULMONAR**

PRESENTA
ISABEL DEL CARMEN SOTO ADAME

Firmas

DIRECTOR Doctor en Educación Dr. Francisco J. Escalante Padrón	
DIRECTOR METODOLÓGICO Doctor en Ciencias Dr. Daniel E. Noyola Cherpitel	
ASESOR CLINICO Maestra en Ciencias Dra.Ma Victoria Lima Rogel	

Sinodales	
Maestría en Educación Dra. Ana Ruth Mejía Elizondo	
Maestría en Gestión Directiva de Instituciones de Salud Dra.Carolina Villegas Alvares	
Maestría en Ciencias Dr. Raúl Roque Sánchez	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	Coordinador de la Especialidad Dr. Francisco J. Escalante Padrón



RESUMEN

La prematuridad es una de las principales causas de morbi-mortalidad en la infancia. La displasia broncopulmonar (DBP) es una de las principales complicaciones a largo plazo en esta población. Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son causa importante de morbilidad y rehospitalización en los recién nacidos pretérmino (RNP) con DBP.

El objetivo fue determinar si polimorfismos en el gen Mx1 se asocian a mayor riesgo de hospitalización por IRA en RNP con DBP.

Se realizó un estudio ambispectivo, de casos y controles anidado en una cohorte, incluyeron RNP con DBP que recibieron atención en el Servicio de Neonatología del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto". Tras el egreso del Servicio de Neonatología se llevó a cabo seguimiento para determinar la frecuencia de rehospitalización por IRA. Se realizó análisis donde se compararon aquellos con y sin necesidad de hospitalización durante el primer año de vida. Se comparó la frecuencia de las variantes del polimorfismo de un solo nucleótido rs469390 entre ambos grupos. Se realizó análisis bivariado, así como análisis multivariado de regresión logística, se incluyeron otras variables clínicas de estudio.

La muestra fue de 63 pacientes; el análisis del polimorfismo rs469390 del gen Mx1 mostró que 27 (42.9%) fueron homocigotos para la variante G (G/G), 9 para la variante A (A/A) y 27 (42.9%) fueron heterocigotos (A/G) La duración promedio del seguimiento fue 7.6 meses (rango de 3 a 12 meses). Del total de pacientes, 19 (30.2%) requirieron hospitalización por IRA durante el seguimiento y 44 no requirieron de hospitalización.

Los RNP presentan alta morbilidad y mortalidad respiratoria en el primer año de vida, asociado a DBP y peso como los factores más importantemente asociados a la rehospitalización por IRA siendo estas de mayor severidad. No encontramos que hubiera alguna asociación entre los polimorfismos en el gen MX1 y la necesidad de hospitalización por IRA en este grupo de RNP con DBP.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en NEONATOLOGIA



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en NEONATOLOGIA

DEDICATORIAS

Dedico este proyecto a mis padres por ser los principales motores de mis sueños, gracias a ellos por siempre confiar en mí, creer en mí y en mis expectativas, por siempre desear lo mejor para mí y luchar para que lo tuviera, fueron mi guía en el transcurso de la carrera y lo serán durante toda mi vida.

A Israel mi cómplice, contigo a lado es fácil caminar.

A los niños los más grandes libros, los más reacios maestros y a sus padres que con fe ciega nos los entregan.

A mis maestros en el hospital por su acompañamiento en este camino.



RECONOCIMIENTOS

Al personal de enfermería del Hospital Central que sin su aguerrida y hermosa labor, todo lo aquí comentado serían historias inconclusas.

A mis compañeros residentes, porque gracias a nuestro trabajo en equipo y entrega el resultado de nuestros pacientes es más favorable y porque nuestro actuar siempre está conducido en lo mejor para ellos.

A toda la gente que se dedica a la investigación, gracias a ustedes construimos la medicina del futuro, sin ustedes el progreso de nuestra especialidad en particular no fuera posible.



AGRADECIMIENTOS

A la vida por tantas oportunidades, por el privilegio del conocimiento y de la capacidad de ser y de actuar.

A mi familia por siempre apoyar mis sueños y alentarme a cumplirlos.

A Israel por todo, tus consejos, tu apoyo, tu amistad, tu ejemplo, desde el R1 y hoy 5 años después sigues aquí, y hoy te puedo decir colega de todas todas.

A mis asesores en este proyecto, por su entrega y dedicación, por sus horas de trabajo, por ser un ejemplo de responsabilidad y entrega, por hacer siempre y en todo lo mejor.

Al equipo de neonatología, médicos adjuntos, residentes, maestros invitados, enfermería, intendencia y mantenimiento, todos forman parte de nuestro aprendizaje día a día, nuestros logros y éxitos no estarían completos sin ustedes.

ÍNDICE

RESUMEN.....	I
DEDICATORIAS.....	III
RECONOCIMIENTOS.....	IV
AGRADECIMIENTOS	V
ANTECEDENTES.....	1
JUSTIFICACIÓN.....	9
HIPÓTESIS.....	9
OBJETIVOS.....	10
SUJETOS Y MÉTODOS.....	10
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	13
ÉTICA.....	14
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	22
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....	26
CONCLUSIONES.....	28
ANEXOS.....	35

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Evolución de la definición de DBP	5
Cuadro 2. Definición de DBP: criterios diagnósticos (NICHD).....	6
Cuadro 3. Variables de estudio.....	12
Cuadro 4. Características de pacientes que requirieron hospitalización comparados con pacientes que no lo ameritaron	16
Cuadro 5. Características de pacientes que requirieron hospitalización comparados con pacientes que no lo ameritaron.	16
Cuadro 6. Características clínicas de la población de pacientes que requirieron hospitalización y pacientes que no la ameritaron.....	17
Cuadro 7. Frecuencia de las variantes del polimorfismo rs469390 del gen Mx1 en los pacientes estudiados.....	18
Cuadro 8. Análisis multivariado de la asociación entre características clínicas de los recién nacidos y genotipo del polimorfismo de Mx1 y la necesidad de rehospitalización por IRA	19
Cuadro 9. Síntomas y signos registrados al ingreso por IRA	20

ÍNDICE DE GRÁFICAS

grafica 1 internamientos por temporada	21
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

DBP. Displasia broncopulmonar

IRA. Infección respiratoria aguda

SDG . Semanas de edad gestacional

LBW. Low birth weight (bajo peso al nacer)

VLBW. Very low birth Weight (muy bajo peso al nacer)

ELBW. Extremely low birth weight (extremado bajo peso al nacer)

SDR. Síndrome de dificultad respiratoria

ECN. Enterocolitis necrosante.

HIV. Hemorragia intraventricular

RNP. Recién nacido pretérmino

CPAP. Continuous Positive Airway Pressure (presión positiva continua en las vías aéreas)

VM. Ventilación mecánica.

NICHD. Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano.

VSR. Virus sincicial respiratorio

ADN. Ácido desoxirribonucleico.

LANBAMA. Laboratorio Nacional de Biotecnología Agrícola, Médica y Ambiental

RT-PCR. Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

OMS. Organización Mundial de la Salud.

LISTA DE DEFINICIONES

Displasia broncopulmonar leve. La clasificación depende de la edad gestacional al nacimiento. Se considera en recién nacidos que requieren oxígeno suplementario durante más de 28 días y respira en aire ambiente a las 36 semanas o al egreso a casa, lo que ocurra primero (en menores de 32 SDG), o el requerimiento de oxígeno al cumplir 28 días de vida extrauterina, pero este requerimiento ya no está presente a los 56 días, o al egreso a casa lo que ocurra primero (en aquellos de 32 semanas o más de gestación).

Displasia broncopulmonar moderada / severa. La clasificación depende de la edad gestacional al nacimiento. Aquellos pacientes menores de 32 semanas de gestación al nacer que requieren oxígeno suplementario durante más de 28 días y a las 36 semanas postmenstruales o al egreso del hospital aún requiere de suplementación con oxígeno; si la suplementación de oxígeno es <30% a las 36 semanas, se considera moderada, mientras que si la suplementación de oxígeno es >30% o se requiere de administración de presión positiva, se considera severa. Aquellos pacientes de 32 semanas de gestación o más al nacimiento que requieren oxígeno suplementario a los 56 días de vida extrauterina; si la suplementación de oxígeno es <30% a los 56 días, se considera moderada, mientras que si la suplementación de oxígeno es >30% o se requiere de administración de presión positiva, se considera severa.

Infección respiratoria aguda grave. Infecciones respiratorias que por las condiciones del paciente en su momento ameritaron hospitalización.

Gen MX1. Es el gen que codifica para la proteína A de la resistencia al mixovirus humano.

Proteína A de la resistencia al mixovirus humano. Proteína que se caracteriza por registrar un aumento durante infecciones virales en las cuales se produce una respuesta celular que incluye la secreción de interferones tipo I.

Polimorfismo. Es una variante genética en la secuencia del ADN entre individuos de la misma especie y que se encuentra con una frecuencia superior al 1%.

Nucleótido. Elemento fundamental de los ácidos nucleicos (las moléculas celulares que transmiten información genética).

Alelo. Es cada una de las dos o más versiones de un gen. Los alelos se encuentran en la misma posición dentro de los cromosomas homólogos. Un individuo que cuenta con dos alelos iguales, se considera que es homocigoto para ese gen; en contraste, aquel que cuenta con dos alelos distintos, se considera heterocigoto.

Estudio ambispectivo . Estudio en el que los datos son recolectados tanto de forma prospectiva como retrospectiva (se recoge información sobre una exposición en el pasado, se la reconstruye hasta el presente, y se continúa un seguimiento de los participantes en el estudio durante el seguimiento)



ANTECEDENTES.

Prematurez

La prematurez se define como aquel nacimiento antes de las 37 semanas de gestación (SDG), es la principal causa de mortalidad neonatal y la segunda de mortalidad infantil antes de los 5 años de edad¹. Se estima que, a nivel mundial, nacen al año aproximadamente 15 millones de prematuros². En la mayoría de los países la incidencia de nacimientos pretérmino va en aumento. A nivel global, 10.6% de los nacimientos ocurren antes de las 37 SDG². Las medidas para prevenir el nacimiento pretérmino a nivel global han sido inefectivas, por lo que es primordial mejorar el pronóstico en estos neonatos para reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas con la prematurez³.

Los recién nacidos pretérmino se clasifican de acuerdo a su peso al nacimiento en⁴: neonatos de bajo peso al nacimiento (LBW, por sus siglas en inglés), cuando el peso al nacer es menor a 2500 g; neonatos de muy bajo peso al nacimiento (VLBW, por sus siglas en inglés), cuando el peso al nacer es menor a 1500 g; neonatos de extremadamente bajo peso al nacimiento (ELBW, por sus siglas en inglés), en aquellos con peso al nacer menor a 1000 g. Además, se han definido los límites de viabilidad de esta población de acuerdo a la sobrevivencia y el pronóstico neurológico en base a los siguientes parámetros⁵: no viable, aquellos recién nacidos de edad gestacional <23 semanas y peso al nacimiento <500 g; zona gris, en aquellos de edad gestacional entre 23 y 24^{6/7} semanas de gestación y peso al nacimiento de 500 a 599 g; y viable, cuando la edad gestacional es ≥25 semanas y el peso al nacimiento ≥ 600 g.

Morbilidad y mortalidad en recién nacidos pretérmino.

En el mundo, ocurren 2.6 millones de muertes neonatales al año; de las cuales 1.1 millones son prematuros y el 35% (1.08 millones) son causadas por complicaciones de la prematurez⁶. La morbilidad y mortalidad incrementan conforme disminuye la edad gestacional⁷, y varía de acuerdo a las condiciones



socioeconómicas. La sobrevivencia de los menores de 28 SDG, es de 90% en los países desarrollados en comparación con 10% en los subdesarrollados⁶. Los padecimientos más frecuentes asociados con la prematurez son: apnea del prematuro, síndrome de dificultad respiratoria (SDR), enterocolitis necrosante (ECN), hemorragia intraventricular (HIV), infección y asfixia⁶. A largo plazo, el nacimiento pretérmino se asocia con mayor riesgo de parálisis cerebral, trastornos de aprendizaje y defectos visuales; además, existe un mayor riesgo de padecer enfermedades crónicas (hipertensión pulmonar, asma, falla de crecimiento, obesidad). Esto ejerce una carga en la familia, sociedad y los sistemas de salud⁶.

Síndrome de dificultad respiratoria.

El SDR, anteriormente llamado enfermedad de membrana hialina, es la principal patología en los recién nacidos pretérmino. Este trastorno se origina por la deficiencia o inactivación de la síntesis y secreción del surfactante, el cual disminuye la tensión superficial del interior de los alveolos pulmonares, y así se evita el colapso.⁸.

En países desarrollados se estima que el SDR se presenta en 44% de los neonatos entre 501 y 1500 g⁹. La incidencia es mayor en aquellos de peso al nacimiento entre 501 y 750 g (71%), comparado con aquellos de peso entre 751 y 1000 g (55%), aquellos de peso entre 1001 y 1250 g (37%) y los de 1251 a 1500 g (23%)⁹. En contraste, la incidencia en neonatos entre 500 y 1500 g en países en vías de desarrollo es de 74%¹⁰. En estos países, la incidencia en menores de 750 g es de 89%, en aquellos entre 750 y 999 g de 87%, en el grupo entre 1000 y 1249 g de 75% y los RNP de 1250 y 1500g de 63.2%. En el Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", la incidencia de SDR encontrada en recién nacidos menores de 1500 g fue de 63.8% en el año 2016¹¹.

Fisiopatología del SDR.

La síntesis de surfactante es un proceso dinámico que depende de múltiples factores y se relaciona con la edad gestacional del recién nacido. Diversas condiciones, como variaciones en el pH, la temperatura y la perfusión tisular



afectan la producción de este compuesto; además, la exposición a ventilación mecánica y a concentraciones elevadas de oxígeno se asocia a una reducción en éste⁸. El resultado de los cambios en el surfactante pulmonar son una reducción en la distensibilidad pulmonar, hipoventilación alveolar, alteración en la relación ventilación/perfusión e hipoxemia⁷. La historia natural del SDR es modificada por la aplicación de surfactante exógeno y la ventilación no invasiva al nacimiento⁸.

Se considera que en el recién nacido pretérmino el balance entre los procesos inflamatorios y antiinflamatorios en el pulmón se ven afectados por distintas condiciones, como son el volutrauma, hiperoxia, edema pulmonar, patologías infecciosas (por ejemplo, sepsis neonatal), lo que puede conducir a un proceso de fibrosis, alteración en el desarrollo de los alveolos, así como en la vascularización pulmonar¹². En conjunto, estos factores terminan con el desarrollo de DBP.

Desde el punto de vista clínico y epidemiológico, los principales factores de riesgo para el desarrollo de SDR son: sexo masculino, menor edad gestacional, menor peso al nacimiento y falta de administración de esteroides prenatales⁸.

Características clínicas del SDR

Los signos clínicos de SDR aparecen en forma temprana en un recién nacido.; generalmente se observan desde el nacimiento o en las primeras 6 horas de vida. Los principales síntomas son quejido espiratorio, retracción esternal, aleteo nasal y cianosis; se registra también requerimiento de oxígeno y aumento en la frecuencia respiratoria.

Los hallazgos radiológicos habituales son la presencia de patrón reticulogranular difuso con apariencia en “vidrio esmerilado” y la presencia de broncogramas aéreos, con distribución homogénea y simétrica en ambos campos pulmonares.

El diagnóstico puede establecerse mediante parámetros clínicos, bioquímicos o histopatológicos. En la mayoría de las publicaciones el diagnóstico se basa en las características clínicas: prematuridad, presencia de signos clínicos de dificultad respiratoria, apariencia radiográfica característica y exclusión de otras causas de dificultad respiratoria⁸. Sin embargo, la apariencia radiológica clásica se registra con menor frecuencia en la actualidad, debido al tratamiento temprano con



surfactante y al uso de presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) para reducir la lesión mecánica a los pulmones¹³.

Tratamiento

Consiste en ofrecer soporte durante la transición entre la vida intrauterina y extrauterina, mediante estabilización de la oxigenación y suplemento con surfactante exógeno¹⁴. En prematuros que respiran espontáneamente, se utiliza soporte no invasivo con CPAP, mediante mascarilla o puntas nasales. Los que presentan apnea o bradicardia requieren ventilación gentil con presión positiva intermitente¹⁴. Sin embargo, aproximadamente la mitad de los recién nacidos con SDR presentan falla al tratamiento y requieren asistencia con ventilación mecánica¹⁴.

Displasia broncopulmonar (DBP)

La DBP es un trastorno respiratorio crónico que se presenta típicamente en recién nacidos pretérmino. El término DBP fue utilizado por primera vez por Northway en 1967 para describir un grupo de recién nacidos pretérmino que sobrevivieron a la enfermedad de membrana hialina, y que estuvieron expuestos a oxígeno y ventilación mecánica. Este trastorno se asoció a alteraciones histológicas caracterizadas por daño a las vías aéreas con metaplasia epitelial, hipertrofia del músculo liso y fibrosis parenquimatosa alternada con áreas de enfisema¹⁵. Estos hallazgos se conocen actualmente como DBP “clásica” dado que las alteraciones patológicas que se observan hoy en día en pacientes con este padecimiento son menos marcadas.

En 1988 Sheenan y colaboradores tomaron en cuenta que además de la duración de administración de oxígeno, habría que tomar en cuenta la edad gestacional al nacimiento para valorar el desarrollo de DBP. Así, se estableció que la necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad corregida era un mejor predictor de anomalía pulmonar, y se propuso un cambio en la nomenclatura, definiéndola como enfermedad pulmonar crónica del prematuro¹⁶. Jobe propuso el término de



“nueva DBP” para describir la interrupción del desarrollo pulmonar en pacientes pretérmino, con disminución de la septación alveolar normal y alteración del desarrollo vascular¹⁷. En 2001, se publicaron los resultados de un taller que se realizó para analizar la información existente acerca de la DBP y se propusieron criterios diagnósticos, que incluían la clasificación en leve, moderada y severa¹⁸. Posteriormente, se han realizado otras propuestas para definir este padecimiento. En el Cuadro 1 se resumen las principales definiciones de DBP.

Cuadro 1. Evolución de la definición de DBP

Autores	Año	Definición de DBP
Northway	1967	Oxígeno a los 28 días de vida
Sheenan	1988	Oxígeno a las 36 SDG corregidas.
Modificado de Sheenan (NIH)	2001	DBP leve: requerimiento de oxígeno suplementario > 28 días pero en aire ambiente a las 36 SDG corregida. DBP moderada: requerimiento de oxígeno >28 días y suplemento de oxígeno < 30% a las 36 SDG DBP severa: requerimiento de oxígeno >28 días y suplemento de oxígeno > 30% a las 36 SDG
Walsh (Fisiológico)	2003	Saturación de oxígeno < 88 % después de un minuto en aire ambiente a las 36 SDG

En la actualidad, los criterios diagnósticos establecidos por el National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) se encuentran entre los más utilizados¹⁷. Además de la diferenciación en el grado de severidad, esta clasificación toma en cuenta la edad gestacional al nacer para definir la presencia de DBP. En el Cuadro 2 se describe los criterios diagnósticos y grado de severidad establecidos por el consenso de NICHD. Una comparación de los criterios propuestos por Sheenan, con los criterios de NICHD encontró que estos

últimos muestran una mayor asociación con la evolución de los recién nacidos y sugiere que estos criterios sean utilizados¹⁹.

Cuadro 2. Definición de DBP: criterios diagnósticos (NICHD)

	EG < 32 semanas al nacer	EG ≥ 32 semanas al nacer
Tiempo de la evaluación	36 semanas postmenstruales o egreso a casa, lo que ocurra primero	> 28 días, pero < 56 días de edad postnatal o egreso a casa, lo que ocurra primero
Tratamiento con oxígeno > 21% por al menos 28 días más:		
DBP leve	Respira en aire ambiente a las 36 semanas o al egreso a casa, lo que ocurra primero	Respira en aire ambiente a los 56 días de edad postnatal o al egreso a casa, lo que ocurra primero
DBP moderada	Requiere < 30% de oxígeno a las 36 semanas postmenstruales o al egreso, lo que ocurra primero	Requiere < 30% de oxígeno a los 56 días de edad postnatal o al egreso, lo que ocurra primero.
DBP severa	Requiere > 30% de oxígeno y/o presión positiva (VPP o CPAP) a las 36 semanas postmenstruales o al egreso, lo que ocurra primero	Requiere > 30% de oxígeno y/o presión positiva (VPP o CPAP) a los 56 días de edad postnatal o al egreso, lo que ocurra primero ²²

Infecciones respiratorias agudas en pacientes con DBP

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en niños de todo el mundo²⁰. Estimaciones del estudio Global Burden of Disease indican que las IRA son la quinta causa de muerte a nivel mundial²¹. Las causas de las IRA son diversas, siendo las principales virus y bacterias. La contribución de los distintos agentes infecciosos se ve afectada por el tipo de infección, la estacionalidad y la edad de los pacientes, entre otros factores²². El virus sincicial respiratorio (VSR) es la causa más frecuente de IRA



severa en menores de edad, particularmente durante los primeros dos años de vida^{22,23}.

Diversos factores se han asociado al riesgo de desarrollar IRA grave; estos incluyen la edad gestacional, el peso al nacer, el sexo masculino, la falta de lactancia materna, el hacinamiento y la presencia de trastornos pulmonares o cardiovasculares crónicos²⁴. Los recién nacidos prematuros tienen un alto riesgo de hospitalizaciones por IRA en comparación con los recién nacidos a término²⁵⁻²⁸. Entre éstos, el grupo de mayor riesgo para el desarrollo de IRA severas son aquellos con diagnóstico de DBP. En un estudio realizado en el Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" encontramos que la frecuencia de rehospitalización por IRA en recién nacidos pretérmino con DBP fue aproximadamente 30%⁴⁶. Además, los lactantes que se hospitalizan por IRA tienen un mayor riesgo de requerir ingresar a la unidad de cuidados intensivos y de fallecer en comparación con los recién nacidos pretérmino sin DBP y aquellos que nacieron a término²⁹.

Factores de riesgo asociados a IRA severa

A pesar de que se conocen diversos factores (como DBP, cardiopatía congénita, historia de nacimiento pretérmino) que incrementan el riesgo de padecer IRA severas, la mayor parte de los lactantes que requieren de hospitalización asociada a una infección respiratoria no cuentan con factores de riesgo. En consecuencia, se ha postulado que pudiera haber factores genéticos que determinen la susceptibilidad mayor o menor a padecer infecciones severas. Se han propuesto diversos factores genéticos como potenciales marcadores de riesgo de infecciones graves.³⁰ Sin embargo, el papel preciso de las variantes genéticas en el desarrollo y la gravedad de las IRA no se ha definido completamente.^{31,32} En evaluaciones que han incluido un gran número de genes con asociación potencial al riesgo de desarrollar IRA, se ha encontrado que aquellos asociados con el sistema inmune innato son los más relevantes como potenciales factores predisponentes a infecciones, como las causadas por el VSR.³³



Polimorfismos del gen MX1 e infección respiratoria.

El gen Mx1 codifica para la proteína A de resistencia al mixovirus humano (MxA), una proteína con actividad antiviral contra diversos virus, dentro de los cuales incluyen al virus de la influenza³⁴⁻³⁷. Se han descrito diversos polimorfismos en el gen Mx1, y se ha encontrado que algunos de estos tienen un impacto en el efecto antiviral de la proteína MxA^{38,39}. De interés, el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) rs469390 se ha asociado con variación en la evolución clínica de algunas infecciones virales, como las causadas por el VSR y por el virus de la hepatitis C^{40,41}. En un estudio prospectivo, en el que se estudió a recién nacidos pretérmino en la ciudad de San Luis Potosí, se analizaron diversos polimorfismos del gen Mx1 y su asociación con el riesgo de hospitalización por IRA durante el primer año de vida⁴⁶. En dicho estudio, se encontró una asociación entre el alelo A del polimorfismo rs469390 y el riesgo de requerir hospitalización por IRA. De interés, este efecto se encontró en el grupo de recién nacidos pretérmino con diagnóstico de DBP, mientras que no se observaron diferencias significativas en el grupo de recién nacidos pretérmino sin este diagnóstico. Aunque se considera que el daño pulmonar presente en lactantes con DBP es el principal factor que condiciona una mayor susceptibilidad a padecer IRA severas, es posible que estos bebés también tengan alguna afectación en la respuesta inmune. En un modelo murino, ratones adultos que estuvieron expuestos a hiperoxia durante el periodo neonatal mostraron un incremento en la mortalidad asociada a influenza en comparación con ratones que estuvieron expuestos a aire ambiente en el periodo neonatal⁴². Estos resultados sugieren que el antecedente de exposición a concentraciones elevadas de oxígeno puede tener un efecto a largo plazo sobre la respuesta antiviral. En este contexto, la proteína MxA pudiera ser uno de los mediadores que expliquen esta asociación, y el polimorfismo previamente reportado pudiera modular este efecto⁴³.



JUSTIFICACIÓN.

La prematuridad, nacimiento antes de las 37 SDG, es la principal causa de mortalidad neonatal y la segunda causa de mortalidad infantil antes de los 5 años de edad. El SDR es la principal patología en los recién nacidos pretérmino. En el Servicio de Neonatología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” en el 2018, la incidencia de prematuridad fue del 69 %⁴⁹ y la DBP se presenta en promedio en 43% de los recién nacidos pretérmino. Además, los recién nacidos con DBP tienen un elevado riesgo de padecer IRA severa. Aunque se considera que la afectación pulmonar es responsable del aumento de riesgo para padecer IRA en estos bebés, es posible que cambios en la respuesta inmune innata también participen en este proceso. Resultados preliminares indican que las variantes polimórficas del SNP rs469390 del gen Mx1 pudieran condicionar mayor o menor riesgo de padecer infecciones severas en recién nacidos pretérmino con DBP. De confirmarse esta asociación, la determinación de variantes polimórficas de este gen podría utilizarse como biomarcador para establecer programas de prevención específica tomando en cuenta los distintos niveles de riesgo. Esto, podría tener un impacto en reducir la morbi-mortalidad asociada a IRA severas en recién nacidos pretérmino.

HIPÓTESIS.

Existe una asociación entre las variantes del polimorfismo rs469390 del gen MX1 y el riesgo de infección respiratoria severa en recién nacidos pretérmino con DBP.



OBJETIVOS.

Objetivo general:

Determinar si existe una asociación entre las variantes del polimorfismo rs469390 del gen Mx1 con el riesgo de presentar IRA severa durante el primer año de vida, en recién nacidos pretérmino con DBP.

Objetivos específicos:

- 1.- Determinar la frecuencia de IRA severa en recién nacidos pretérmino con DBP
- 2.- Determinar la frecuencia de las variantes del polimorfismo rs469390 del gen Mx1 en recién nacidos pretérmino con DBP.
- 3.- Determinar si existe asociación entre el polimorfismo del gen Mx1 y la presencia de infección respiratoria severa en recién nacidos pretérmino con DBP.

SUJETOS Y MÉTODOS.

Diseño del estudio. Estudio ambispectivo de casos y controles anidado en una cohorte.

Lugar de realización. Hospital “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Límites de tiempo. Se consideró la participación prospectiva de recién nacidos prematuros con diagnóstico de DBP dentro de la cohorte de bebés nacidos entre octubre de 2019 y septiembre de 2020 y que reciben atención en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Universo de estudio. Recién nacidos prematuros, que reciben atención en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” que hayan nacido entre octubre de 2019 y octubre de 2020.



Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

Recién nacidos prematuro que recibieron atención en el Servicio de Neonatología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” nacido entre octubre de 2019 y septiembre de 2020.

- Diagnóstico de DBP; el diagnóstico se realizó de acuerdo a los criterios del NICDH (Cuadro 2).
- Ambos géneros.
- Padres que aceptaron la inclusión al estudio y firmaron carta de consentimiento informado.

Criterios de no inclusión:

- Recién nacidos con malformaciones congénitas mayores.
- Recién nacidos con cardiopatías congénitas con repercusión hemodinámica.
- Recién nacidos con cromosomopatías.

Criterios de eliminación:

- Bebés en los que no fue posible tomar o procesar la muestra de saliva para determinación por PCR del polimorfismo del gen Mx1.
- RNP que fallezcan durante el seguimiento, antes de los 12 meses de vida.

Tipo de muestreo

No probabilístico, consecutivo y definido de acuerdo a los criterios de selección. Se consideraron a bebés en la cohorte previamente definida. Aquellos bebés que hubieran egresado de la sala de neonatología se identificaron a través de la consulta externa y se recabó información de forma retrospectiva y prospectiva. Para los bebés que estaban hospitalizados en la sala de neonatología, se obtuvo



la información al momento del ingreso al estudio y se siguieron de forma prospectiva.

Variables en el estudio

Las variables de estudio se describen en el Cuadro 3.

Cuadro 3. Variables de estudio				
Código	Nombre	Significado	Escala de medición	Valor
		Variable dependiente		
IRA	Infección respiratoria severa	Infección de vías respiratoria aguda, que requiere de hospitalización para su manejo.	Dicotómica	0 = No 1 = Si
		Variable independiente		
PGMX1	Variantes del polimorfismo rs469390 del gen Mx1	Variante polimórfica del SNP rs469390	Categórica	0 = No 1 = Sí
		Variables confusoras		
SDG	Semanas de gestación	Edad al momento del nacimiento desde el momento de la concepción	Contínua	Semanas
SEXO	Sexo biológico	Fenotipo masculino o femenino	Dicotómica	M=masculino F= femenino



Además, se recabó información de diversas variables clínicas para el análisis descriptivo de la cohorte (Anexo 1).

Análisis de polimorfismos Mx1.

Se obtuvo un hisopado de la mucosa oral de los lactantes participantes y se extrajo el ADN para el análisis del gen Mx1. La caracterización del gen Mx1 incluyó el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs469390. Para ello, se amplificó un fragmento del gen Mx1, se utilizaron oligonucleótidos específicos, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los productos de PCR se purificaron usando exonucleasa I y fosfatasa alcalina de camarón (New England Biolabs, Ipswich, MA). Posteriormente, los amplicones obtenidos fueron procesados por secuenciación de Sanger en el Laboratorio Nacional de Biotecnología Agrícola, Médica y Ambiental (LANBAMA) del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica.

Detección de RSV.

Se obtuvieron muestras nasofaríngeas de bebés hospitalizados con IRA lo antes posible después del ingreso al hospital. El ARN viral se extrajo mediante el High Pure Kit de ARN viral puro (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). La identificación del RSV se realizó por un ensayo de RT-PCR de un solo paso que detecta el gen L del RSV con el uso de oligonucleótidos y métodos previamente descritos^{44,45}.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó análisis descriptivo de las variables de estudio; las variables continuas se expresan como promedio \pm desviación estándar o mediana y rangos, de acuerdo a la distribución de los datos. Las variables categóricas se reportan como frecuencias y proporciones.



La comparación bivariada de las características entre los pacientes con y sin infección respiratoria severa y la presencia del polimorfismo del gen Mx1 se realizó mediante la t de Student o la U de Mann-Whitney para las variables continuas, en base a la distribución de los datos, de acuerdo a pruebas de normalidad y de homogeneidad de varianza. Las variables categóricas se comparan con la prueba de ji-cuadrada o prueba exacta de Fisher. Una $p \leq 0.05$ se consideró significativa. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS v 21.

ÉTICA.

Se trata de investigación de riesgo mínimo, de acuerdo a lo especificado en el artículo 17 del reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud. La investigación se llevó a cabo en base a normas establecidas para investigaciones de seres humanos marcadas por la OMS y sin transgredir las normas de la conferencia de Helsinki de 1964 y su revisión de 2013, así como en la Ley General de Salud. Se aseguró la confidencialidad de los datos obtenidos al no identificar al paciente por su nombre. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres previo a la participación de los recién nacidos en el estudio (Anexo 2). El protocolo de investigación fue sometido a evaluación y aprobación por el Comité de Investigación y por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” (registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427) con el número de registro 104-19 (Anexo 6).



RESULTADOS.

Se incluyeron 66 pacientes pretérmino que ingresaron directamente a UCIN, nacidos entre octubre 2019 a octubre de 2020, quienes cumplieron los criterios de inclusión; uno de ellos falleció antes del egreso del Servicio de Neonatología y en dos no fue posible obtener el resultado de determinación de polimorfismo del gen Mx1, por lo que fueron excluidos del análisis. La muestra final fue de 63 pacientes, de los cuales 24 (38.1%) fueron del género femenino y 39 (61.9%) del masculino. El peso promedio fue de 1341 g (\pm 466) y 31.1 semanas de gestación (\pm 2.7). La vía de nacimiento fue por parto en 19 (30.15%) y abdominal en 44 (69.84%). El análisis del polimorfismo rs469390 del gen Mx1 mostró que 27 (42.9%) fueron homocigotos para la variante G (G/G), 27 (42.9%) fueron heterocigotos (A/G) y 9 fueron homocigotos para la variante A (A/A).

La duración promedio del seguimiento fue de 7.6 meses (rango de 3 a 12 meses). Del total de pacientes, 19 (30.2%) requirieron hospitalización por IRA durante el seguimiento y 44 pacientes no requirieron de hospitalización.

Al comparar las características maternas entre pacientes que ameritaron hospitalización contra los que no (antecedente de esteroides prenatales, enfermedad hipertensiva del embarazo, presencia de diabetes gestacional y corioamnionitis materna) no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) (tabla 4). Tampoco se encontraron diferencias en edad materna y número de embarazos entre ambos grupos.

Respecto a las características de los recién nacidos que durante el seguimiento ameritaron hospitalización, se observó que éstos tenían un menor peso 1166.32 ± 308.33 en comparación con aquellos que no requirieron hospitalización 1416.93 ± 503.51 ($p = 0.076$) (tabla 5). No se observaron diferencias en edad gestacional, talla y días totales de oxígeno ($p > 0.05$).

Cuadro 4. Características de pacientes que requirieron hospitalización comparados con pacientes que no lo ameritaron

Características	Hospitalizados (n=19)	No hospitalizados (n=44)	P
Edad materna*	26.26 ± 7.33	25.36 ± 5.73	0.602
Número de gestación **	2 (1-3)	2 (1-3)	0.71
Esteroides prenatal	14 (73.7%)	29 (65.9%)	0.543
EHIE	5 (26.3%)	12 (27.3%)	0.937
Diabetes gestacional	0 (0%)	1 (2.3%)	1.00
Corioamnionitis materna	12 (63.2%)	25 (56.8%)	0.639

*Media y desviación estándar. **Mediana y rango intercuartil.

Cuadro 5. Características de pacientes que requirieron hospitalización comparados con pacientes que no lo ameritaron.

Características	Hospitalizados (n=19)	No hospitalizados (n=44)	P
Vía de nacimiento. Cesárea	12 (63.2%)	32 (72.7%)	0.448
Parto	7 (36.8%)	12 (27.3%)	
Género. Masculino	11 (57.9%)	28 (63.6%)	0.667
Femenino	8 (42.1%)	16 (36.4%)	
Edad gestacional (semanas) (media ± DE)	30.26 ± 2.513	31.43 ± 2.807	0.123
Peso (g) (mediana / RIC)	1130 (940-1410)	12945 (1025-1770)	0.076
Talla (cm) (media ± DE)	37.32 ± 4.498	39.30 5 ± 0.785	0.190
Días totales de oxígeno (media ± DE)	89.26 ± 66.421	69.30 ± 32.416	0.113



En cuanto a las características clínicas de los recién nacidos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la necesidad de hemotransfusiones, o en la frecuencia de diagnósticos de neumonía neonatal, PCA y cardiopatía congénita entre los pacientes que requirieron y los que no requirieron de hospitalización ($p > 0.05$) (tabla 6). El SDR fue más frecuente en el grupo que no ameritó hospitalización (18 /40.9%) comparado con aquellos que si requirieron hospitalización (3 /15.8%), con la consecuente administración de surfactante en las mismas proporciones (40.9% y 15.8%, respectivamente) ($p = 0.052$). La sepsis neonatal también fue más frecuente en los recién nacidos que no ameritaron hospitalización ($n=29$; 65.9%) comparado con los que requirieron hospitalización ($n=7$; 36.8%), resultando estadísticamente significativo ($p=0.032$) (tabla 6). Todos los bebés participantes en el estudio contaban con diagnóstico de DBP; sin embargo, la frecuencia de DBP moderada/severa fue mayor en aquellos que requirieron de hospitalización ($p=0.032$).

Cuadro 6. Características clínicas de la población de pacientes que requirieron hospitalización y pacientes que no la ameritaron

Características	Hospitalizados	No hospitalizados	P
	(n=19)	(n=44)	
Recibieron surfactante	3 (15.8%)	18 (40.9%)	0.052
Hemotransfusiones.	9 (47.4%)	22 (50%)	0.848
DBP Leve	7 (36.8%)	29 (65.9%)	0.032
Moderada / severa	12 (63.2%)	15 (34.1%)	
SDR	3 (15.8%)	18 (40.9%)	0.052
Neumonía neonatal	10 (52.6%)	20(45.5%)	0.601
PCA	3 (15.8%)	8(18.2%)	0.818
Cardiopatía congénita	2 (10.5%)	5 (11.4%)	0.923
Sepsis neonatal	7 (36.8%)	29 (65.9%)	0.032

Al comparar la frecuencia de variantes del polimorfismo rs469390 del gen Mx1 entre los recién nacidos que posteriormente requirieron de rehospitalización por

IRA con aquellos que no la requirieron, no se observaron diferencias significativas (tabla 7). La prevalencia del genotipo AA fue de 15.8% y 13.6% en aquellos que requirieron de hospitalización y aquellos que no requirieron de hospitalización, respectivamente. La prevalencia tanto del genotipo heterocigoto (AG), como del genotipo GG fue de 42.1% en los recién nacidos que posteriormente requirieron de hospitalización. En el grupo de recién nacidos que no requirieron de hospitalización la prevalencia de estos dos genotipos fue de 43.2%.

Cuadro 7. Frecuencia de las variantes del polimorfismo rs469390 del gen Mx1 en los pacientes estudiados.

Genotipo	No hospitalizados (n=44)	Hospitalizados (n=19)	P
AA	6 (13.6%)	3 (15.8%)	0.975
AG	19 (43.2%)	8 (42.1%)	
GG	19 (43.2%)	8 (42.1%)	

Al tomar e cuenta las diferencias observadas entre los recién nacidos de ambos grupos (como peso al nacimiento, severidad de DBP, diagnóstico de sepsis neonatal y SDR), se realizó análisis multivariado que incluyó estas variables, así como el genotipo del polimorfismo rs469390 del gen Mx1 para analizar la asociación independiente de los distintos factores al riesgo de hospitalización (tabla 8). El principal factor asociado con mayor riesgo de requerir hospitalización por IRA durante el primer año de vida en este grupo de recién nacidos con DBP fue el peso al nacimiento ($p=0.008$); el diagnóstico de SDR tuvo una asociación negativa (menor riesgo de hospitalización en aquellos con diagnóstico de SDR que en aquellos que no presentaron esta morbilidad) ($p=0.048$).

Al considerar el peso al nacimiento, se registró rehospitalización en al menos una ocasión en 7 de 15 (46.7%) recién nacidos con peso al nacimiento <1000 g. En contraste, se registró ingreso por IRA en 10 de 26 (38.5%) con peso entre 1000 y



<1500 g, mientras que solamente 3 de 22 (13.6%) de aquellos con peso de 1500 g o más requirieron de rehospitalización.

Cuadro 8. Análisis multivariado de la asociación entre características clínicas de los recién nacidos y genotipo del polimorfismo de Mx1 y la necesidad de rehospitalización por IRA

Variable	Valor de significancia univariado (P)	Valor de significancia multivariado (P)
DBP	0.032	0.215
SDR	0.052	0.048
Sepsis	0.032	0.26
Peso	0.076	0.008
Genotipo GG		
AG	0.975	0.70
AA		0.49

Por otro lado, se analizaron las características de los episodios de rehospitalización que se registraron en los recién nacidos participantes en el estudio. En total, se presentaron 23 hospitalizaciones en 19 recién nacidos durante el seguimiento hasta los 12 meses de vida. La mayoría requirieron una sola hospitalización, pero cuatro bebés fueron hospitalizados en dos ocasiones debido a IRA.

En promedio, la edad al momento del ingreso fue de 7 meses de vida extrauterina. Los diagnósticos de ingreso fueron neumonía adquirida en la comunidad (16; 69.6%), bronquiolitis (6 i; 26.1%) y asma (1; 4.3%). Los síntomas reportados al ingreso se muestran en la tabla 9. En 21 (91.3%) de los 23 internamientos, se administró oxígeno suplementario, además de un caso que requirió ingreso a la unidad de terapia intensiva con utilización de ventilación mecánica asistida. En todos los casos se realizó radiografía de tórax como parte de la evaluación y 20 (87%) recibieron tratamiento antibiótico.



Cuadro 9. Síntomas y signos registrados al ingreso por IRA

Signos y Síntomas	Frecuencia
Tos	21/23 (91.3%)
Dificultad respiratoria	20/23 (87%)
Taquipnea	20/23 (87%)
Tiraje intercostal	18/23 (78.3%)
Taquicardia	15/19 (78.9%)
Fiebre	17/23 (73.9%)
Disociación toracoabdominal	17/23 (73.9%)
Estertores	14/23 (60.9%)
Rinorrea	12/23 (52.2%)
Sibilancias	11/23 (47.8%)
Congestión nasal	10/23 (43.5%)
Cianosis	8/21 (38.1%)
Estridor	8/23 (34.8%)
Apnea	2/23 (8.7%)

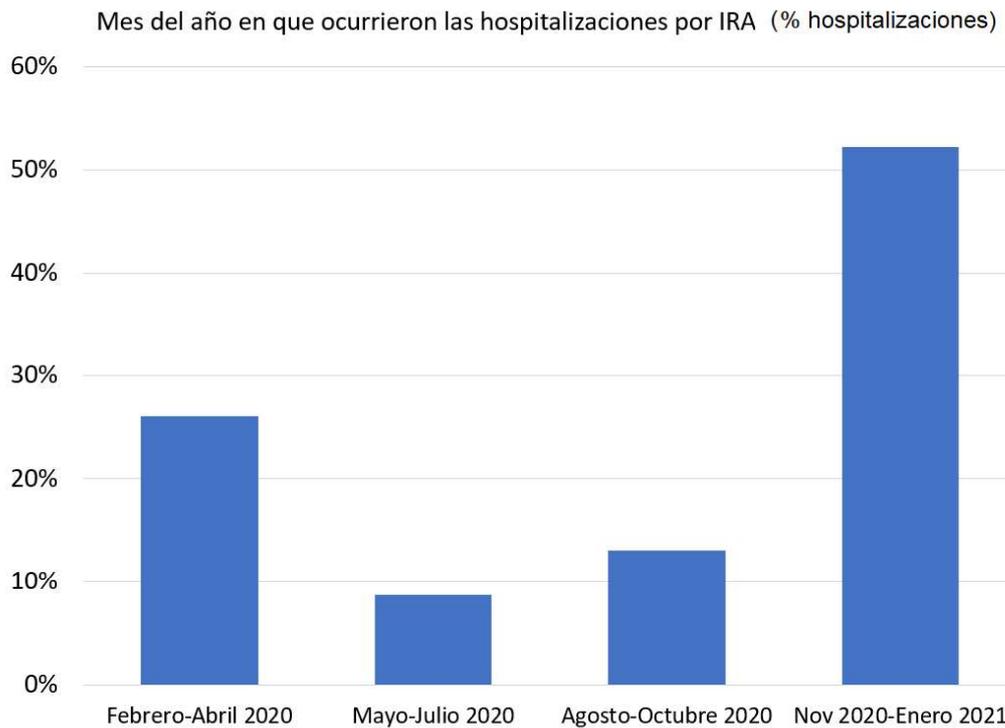
cuadro 1 Síntomas y signos registrados al ingreso por IRA

Los ingresos por IRA se registraron en diversos hospitales: 9 ocurrieron en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, 5 en el Hospital del Niño y la Mujer “Dr. Alberto López Hermosa”, 2 en el Hospital General de Soledad, 2 en el IMSS y 5 en otras localidades fuera del área metropolitana de la ciudad de San Luis Potosí (2 en Matehuala, una en Salinas, una en Tamazunchale y una en Hidalgo). Solamente fue posible obtener muestra para la detección de VSR en dos de las hospitalizaciones; el resultado fue positivo en una de ellas y negativo en la otra.

La duración promedio de la hospitalización fue de 15 días y los diagnósticos de egreso fueron los siguientes: neumonía adquirida en la comunidad en 16 hospitalizaciones (69.6%), bronquiolitis en 4 (17.4%), bronquiolitis + neumonía asociada a la atención de la salud en 1 (4.3%), neumonía adquirida en la



comunidad + broncoaspiración en 1 (4.3%) y neumonía adquirida en la comunidad + bronquiolitis en 1 (4.3%). En todos los casos se registró egreso por mejoría. La mayoría de las hospitalizaciones ocurrieron durante el otoño e invierno (septiembre a marzo) (Figura 1).



Gráfica 1 internamientos por temporada



DISCUSIÓN.

Los recién nacidos prematuros, que constituyen el 10.6% de todos los nacimientos a nivel mundial, tienen un riesgo más alto de IRA grave que los recién nacidos a término.^{49,50} Un análisis reciente informó un aumento del 12% en la frecuencia general de hospitalización relacionada a infecciones respiratorias por cada semana que se redujo la edad gestacional.⁵¹

Los recién nacidos pretérmino con determinadas morbilidades coexistentes, como DBP (en muchos casos con uso crónico de O₂) y cardiopatías congénitas corren un riesgo especial de ameritar hospitalizaciones por infecciones graves durante los primeros años de vida ⁵³. Según lo reportado por Figueras-Aloy y cols. los recién nacidos pretérmino con DBP ameritaran con mayor frecuencia atención hospitalaria debido a infecciones respiratorias agudas, en comparación con los que no la cursan.⁵³ La alta incidencia de hospitalización por IRA en bebés con DBP fue corroborado en el presente estudio.

Además, los bebés con complicaciones secundarias a la prematuridad, particularmente DBP, tienen el mayor riesgo de infección severa y mortalidad. En el estudio de Benítez-Guerra y colaboradores⁴⁶ se encontró que el 34.4% de los pacientes con DBP egresados de la sala de cuidados intensivos neonatales del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” y del Hospital del Niño y la Mujer “Dr. Alberto López Hermosa” requirieron al menos una hospitalización asociada a IRA durante el primer año de vida; en nuestro estudio se encontró una frecuencia de 30.2% de reinternamiento en una población con características similares, lo que confirma que en nuestro entorno, el riesgo de rehospitalización e infección grave (un caso requirió ingreso a la unidad de cuidados intensivos) es notable. Además, la duración de estancia hospitalaria suele ser notable en estos pacientes. En la serie publicada por Townsi y colaboradores,⁵¹ relativo a recién nacidos menores de 30 SDG que tuvieron rehospitalizaciones debido a IRA, el promedio de estancia hospitalaria fue de 12 días; en nuestro estudio, en el cual se incluyeron recién nacidos menores a 37 SDG, el promedio de estancia hospitalaria fue de 15 días.



El bajo peso al nacer también se ha atribuido a un aumento del 19% en la proporción de recién nacidos pretérmino rehospitalizados por infección respiratoria aguda por cada 500 g de reducción del peso al nacer.⁵¹ En el estudio publicado por Underwood y cols.⁵² se reportó que los recién nacidos con peso al nacer <1001 g que sobrevivieron hasta el alta, el 29% requirió readmisión dentro del primer año de vida. En nuestro estudio también hubo una elevada tasa de rehospitalización en el grupo de recién nacidos con peso <1000 g (46.7%); hay que tomar en cuenta que en el presente análisis todos los bebés presentaban DBP. En el estudio publicado por Smith y colaboradores,⁵⁴ la población con DBP fue rehospitalizada en un 49% durante el primer año de vida; el sexo femenino se asoció en su estudio a menor frecuencia de readmisión (reducción en 47 %). Otros factores asociados a riesgo de hospitalización fueron peso al nacer menor a 1000 g, así como ameritar ventilación mecánica al nacimiento. De esta forma, el menor peso al nacimiento (que se relaciona a mayor grado de prematuridad) es uno de los principales determinantes del riesgo de rehospitalización en recién nacidos pretérmino con y sin DBP.

Uno de los aspectos importantes de este estudio es que su desarrollo se llevó a cabo en su mayor parte durante la pandemia de COVID-19. Aunque no fue posible determinar el origen de la IRA en la mayor parte de los episodios de hospitalización, es de esperarse que en algunos de estos SARS-CoV-2 pudiera haber sido la causa. Sin embargo, en todos los casos el desenlace fue favorable con egreso por mejoría. También es relevante notar que la frecuencia de rehospitalización fue semejante a la registrada previamente en una población con características semejantes. En contraste, en términos generales se ha reportado que la frecuencia de IRA severas en niños, particularmente menores a 5 años de edad, fue menor durante el año 2020, posiblemente debido a la menor exposición de los menores de edad a agentes infecciosos potenciales por la reducción en movilidad social y la suspensión de muchas actividades sociales y escolares. En el estudio Australiano reportado por el equipo de Yeoh y cols⁵⁶ se menciona que posterior a las medidas de salud pública instauradas para el control de infecciones



por SARS-CoV-2, observaron una disminución inicial en la detección de virus respiratorios además de hospitalizaciones relacionadas a estos, con una ausencia completa durante 4 meses; otros reportes globales también reportan un acortamiento de las temporadas de influenza y VSR tras el inicio de la pandemia de SARS-CoV-2 y de la implementación de restricciones para evitar su transmisión. Kuitunen y cols. en su estudio respecto a los efectos de la distancia social durante la pandemia por COVID-19 sobre la incidencia de infecciones respiratorias virales en la población pediátrica de Finlandia en el 2020 reportaron que las temporadas anuales de influenza y VSR en curso terminaron más rápidamente en comparación con temporadas anteriores entre la población pediátrica. La disminución en la tasa de visitas a urgencias pediátricas puede deberse a la disminución de los incidentes de enfermedades infecciosas porque los niños vivían bajo distanciamiento social y no habían asistido a la escuela, actividades extraescolares ni guarderías. Por otro lado, la presencia de un virus respiratorio en una comunidad se puede asociar a un fenómeno de interferencia con la circulación de otros agentes infecciosos. Este factor puede ser importante ya que, a pesar de las restricciones establecidas, en muchos países continúan registrándose altas tasas de contagio de SARS-CoV-2, indicando que las medidas de prevención instauradas no han sido capaces de evitar la transmisión de la totalidad de las infecciones virales. En general, los resultados observados en nuestro estudio, en el que la incidencia de hospitalización por IRA no se redujo en comparación con años previos en recién nacidos con DBP sugieren que, en contraste con la población infantil en general, los recién nacidos pretérmino con DBP puedan tener riesgo de infecciones severas por SARS-CoV-2. Respecto al VSR, es relevante considerar que, dada la baja circulación de este virus durante el último año, el resultado es la generación de una gran cohorte de niños sin experiencia inmunológica y transmisión local de bajo nivel; en consecuencia, es posible que se observe un cambio epidemiológico en el comportamiento de este y otros virus respiratorios, una vez que se reduzca la circulación de SARS-CoV-2.



El objetivo principal de nuestro estudio fue analizar si los polimorfismos en el gen Mx1 se asocian a mayor o menor riesgo de hospitalización en recién nacidos con DBP. Contrario a lo observado en la cohorte previa (Noyola y col. datos no publicados), en el que el genotipo AA para el polimorfismo rs469390 de Mx1 se asoció a mayor riesgo de hospitalización, en el presente estudio no observamos ningún efecto asociado a dicho polimorfismos. La distribución de genotipos (AA, AG, GG) fue similar en los recién nacidos con y sin rehospitalización durante el primer año de vida. De esta forma, en la presente cohorte no se corroboró la observación previa. Una posible explicación en la diferencia observada entre las dos cohortes es que en el periodo de realización del estudio previo el principal virus asociado a IRA severa en lactantes fue el VSR; en contraste, el presente estudio se realizó durante la pandemia de COVID-19. De esta forma, es posible que la proteína MxA tenga un papel distinto frente a infecciones por distintos virus y, en consecuencia, el efecto de los polimorfismos en el gen que codifica para esta proteína no sea uniforme. A este respecto, en el estudio realizado por Spiegel y colaboradores⁵⁵ en el que se analizó el papel de proteínas inducidas por interferón sobre la replicación del coronavirus asociado al SARS (SARS-CoV), no se encontró un efecto aparente de MxA sobre la replicación viral, sugiriendo que esta proteína no es el factor que tenga un efecto inhibitorio sobre la infección por este coronavirus.



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

Es imposible no tocar el tema de la actual pandemia por SARS-COV-2, el cual debió tener una repercusión importante en el comportamiento de nuestra población de estudio, así como en la evolución de su estado de salud. Diversos organismos nacionales e internacionales difundieron medidas de prevención contra esta infección viral, las cuales resultan eficaces para la prevención de una serie de patologías infecciosas en los recién nacidos, por lo que suponemos modifica los resultados o el comportamiento habitual esperado en nuestros pacientes en comparación con estudios realizados previamente. También se registró, tanto a nivel local, como nacional y mundial, un cambio en los virus respiratorios circulantes, particularmente VSR, el agente infeccioso más comúnmente asociado a IRA severas durante el primer año de vida. En consecuencia, este grupo de recién nacidos, así como sus contactos (hermanos / padres) se vieron menos expuestos a ciertos agentes infecciosos que es de esperarse haya tenido un impacto en el número de episodios infecciosos o la gravedad de los mismos.

Debido a las restricciones de movilidad durante la pandemia y que la mayoría de los internamientos por IRA de los pacientes participantes en el estudio sucedieron en hospitales distintos al Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" (incluso en localidades fuera de la ciudad de San Luis Potosí), los datos se recabaron mayoritariamente por vía telefónica y no fue posible contar con muestras para análisis virológicos que confirmaran la etiología de la infección. Sería de interés en un estudio subsecuente analizar la presencia de anticuerpos contra SARS-CoV-2 en los participantes en el estudio para conocer su estatus serológico y la posible contribución de este virus a los episodios de hospitalización por IRA.

También es relevante señalar que, dado el diseño longitudinal de nuestra investigación y la inclusión prospectiva de los recién nacidos, los últimos pacientes que ingresaron al estudio contaron con un seguimiento de menor duración,



mientras que los primeros casos completaron el año completo de seguimiento, por lo que sería de interés continuar el seguimiento de la cohorte para contar con información comparable en todos los casos. Por otro lado, podría considerarse extender el seguimiento de la cohorte ya que, aunque el primer año de vida es en el que muestra mayor riesgo de presentar rehospitalizaciones, los recién nacidos con DBP muestran un riesgo incrementado hasta los dos años de edad.



CONCLUSIONES.

Los recién nacidos pretérmino con DBP presentan alta morbilidad y mortalidad en el primer año de vida, asociadas de forma importante a la rehospitalización por infecciones respiratorias; éstas pueden ser de notable severidad y con necesidad de estancia hospitalaria prolongada.

Encontramos que el peso al nacimiento como el factor más determinante sobre el riesgo de rehospitalizaciones por IRA (a menor peso, mayor riesgo de readmisión hospitalaria) en pacientes con DBP.

Globalmente en el 2020 se reporta disminución en los cuadros respiratorios en la población pediátrica ocasionados por agentes habituales como VSR; esto puede ser debido a las medidas sanitarias establecidas en pro de disminuir los contagios por SARS-CoV-2 o secundario a que la alta transmisibilidad e incidencia de infecciones por SARS-CoV-2 a nivel mundial con la consecuente reducción en la circulación de otros virus respiratorios. Sin embargo, la incidencia de internamientos en nuestra población fue similar a lo reportado en el pasado, por lo que no podemos descartar que la etiología del cuadro respiratorio agudo de algunos pacientes de nuestra muestra pudiera tratarse de SARS-CoV-2, siendo en ellos una evolución favorable.

En cuanto a nuestro objetivo primario sobre el análisis de polimorfismos en el gen Mx1 y su asociación a procesos infecciosos en recién nacidos pretérmino con DBP en el primer año de vida, no encontramos alguna asociación significativa, presentando una distribución similar de los genotipos en ambos grupos de estudio (con rehospitalización / sin rehospitalización).



BIBLIOGRAFÍA.

1. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21(2):68–73.
2. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, Landoulsi S, Jampathong N, Kongwattanakul K, Laopaiboon M, Lewis C, Rattanakanokchai S, Teng DN, Thinkhamrop J, Watananirun K, Zhang J, Zhou W, Gülmezoglu AM. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(1):e37-e46.
3. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21(2):74–9.
4. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967;71(2):159–63.
5. Seri I, Evans J. Limits of viability: Definition of the gray zone. *J Perinatol* 2008;28:S4–8.
6. March of Dimes, PMNCH, Save the Children W. Born too soon. The Global Action Report on Preterm Birth. CP Howson, MV Kinney, JE Lawn Eds *World Health Organ Publ Geneva* 2012;(5):1–126.
7. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *Jama [Internet]* 2015;314(10):1039–51.
8. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. *Fanaroff and Martin's Neonatal- Perinatal Medicine* 10th edition. Diseases of the Fetus and Infant. 2015.
9. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(2).
10. Fehlmann E, Tapia JL, Fernández R, Bancalari A, Fabres J, D' Apremont I, et al. Impacto del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento: estudio multicéntrico sudamericano. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(5):393–400.



11. Servicio de Neonatología. Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto.” Concentrado de Información Estadística Neonatal (CIEN). 2017.
12. Hernández ED, Pedro Juan Cullen Benítez PJC, Ruiz ES, Cisneros BG. Displasia broncopulmonar en el recién nacido pretérmino. Revisión bibliográfica. *Anales Médicos*. 2012;57(3):223-231.
13. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology* 2017;111(2):107–25.
14. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362(21):1970–9.
15. Northway WH, Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357–368
16. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988;82:527–532.
17. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(2):167-72.
18. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723–1729.
19. Gomez Pomar E, Concina VA, Samide A, Westgate PM, Bada HS. Bronchopulmonary Dysplasia: Comparison Between the Two Most Used Diagnostic Criteria. *Front Pediatr*. 2018;6:397.
20. World Health Organization. Pneumonia. World Health Organization, Geneva. 2019. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>(accessed 08/12/2019).
21. GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infection in 195 countries: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1133-1161.



22. Wong-Chew RM, García-León ML, Noyola DE, et al. Respiratory virus detected in Mexican children younger than 5 years old with community-acquired pneumonia: a national multicenter study. *Int J Infect Dis* 2017;19:e01256-16.
23. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390(10098):946-958.
24. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R, Rasmussen ZA, Zar HJ, Rath BA, Madhi SA, Campbell S, Vaccari LC, Bulkow LR, Thomas ED, Barnett W, Hoppe C, Campbell H, Nair H. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2):020416.
25. Gijtenbeek RG, Kerstjens JM, Reijneveld SA, Duiverman EJ, Bos AF, Vrijlandt EJ. RSV infection among children born moderately preterm in a community-based cohort. *Eur J Pediatr*. 2015;174:435-42.
26. Arruda E, Jones MH, Escremim de Paula F, Chong D, Bugarin G, Notario G, et al. The burden of single virus and viral coinfections on severe lower respiratory tract infections among preterm infants: a prospective birth cohort study in Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:997-1003.
27. Resch B, Egger B, Kurath-Koller S, Urlesberger B. Respiratory syncytial virus hospitalizations in infants of 28 weeks gestational age and less in the palivizumab era. *Int J Infect Dis*. 2017;57:50-3.
28. Mauskopf J, Margulis AV, Samuel M, Lohr KN. Respiratory syncytial virus hospitalizations in healthy preterm infants: systematic review. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:e229-38.
29. Vizcarra-Ugalde S, Rico-Hernández M, Monjarás-Ávila C, Bernal-Silva S, Garrocho-Rangel ME, Ochoa-Pérez UR, et al. Intensive care unit admission and death rates of infants admitted with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in Mexico. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:1199-203.
30. Miyairi I, DeVincenzo JP. Human genetic factors and respiratory syncytial virus disease severity. *Clin Microbiol Rev*. 2008 Oct;21(4):686-703.



31. Verhein KC, Vellers HL, Kleeberger SR. Inter-individual variation in health and disease associated with pulmonary infectious agents. *Mamm Genome*. 2018;29(1-2):38-47.
32. Patarčić I, Gelemanović A, Kirin M, Kolčić I, Theodoratou E, Baillie KJ, de Jong MD, Rudan I, Campbell H, Polašek O. The role of host genetic factors in respiratory tract infectious diseases: systematic review, meta-analyses and field synopsis. *Sci Rep*. 2015;3(5):16119.
33. Janssen R, Bont L, Siezen CL, Hodemaekers HM, Ermers MJ, Doornbos G, van 't Slot R, Wijmenga C, Goeman JJ, Kimpen JL, van Houwelingen HC, Kimman TG, Hoebee B. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes. *J Infect Dis*. 2007;196(6):826-34.
34. Pavlovic J, Zürcher T, Haller O, Staeheli P. Resistance to influenza virus and vesicular stomatitis virus conferred by expression of human MxA protein. *J Virol*. 1990 Jul;64(7):3370-5.
35. Haller, O., and Kochs, G. Human MxA protein: an interferoninduced dynamin-like GTPase with broad antiviral activity. *J Interferon Cytokine Res*. 2011;31,79–87
36. Verhelst J, Hulpiau P, Saelens X. Mx proteins: antiviral gatekeepers that restrain the uninvited. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2013;77:551-566.
37. Haller O, Kochs G. Interferon-induced mx proteins: dynamin-like GTPases with antiviral activity. *Traffic*. 2002;3:710–717.
38. Dick A, Graf L, Olal D, Malsburg A Von Der, Gao S, Kochs G, Daumke O. Role of nucleotide binding and GTPase domain dimerization in dynamin-like myxovirus resistance protein A for GTPase activation and antiviral activity. *J Biol Chem*. 2015; 290:12779–12792.
39. Graf L, Dick A, Sendker F, Barth E, Marz M, Daumke O, Kochs G. Effects of allelic variations in the human myxovirus resistance protein A on its antiviral activity. *J Biol Chem*. 2018; 293:3056–3072.



40. Ciencewicky JM, Wang X, Marzec J, Serra ME, Bell DA, Polack FP, Kleeberger SR. A genetic model of differential susceptibility to human respiratory syncytial virus (RSV) infection. *FASEB J* 2014;28:1947–1956.
41. Yee LJ, Tang Y, Kleiner DE, Wang D, Im K, Wahed A, Tong X, Rhodes S, Su X, Whelan RM, Fontana RJ, Ghany MG, Borg B, Liang TJ. Myxovirus-1 and protein kinase haplotypes and fibrosis in chronic hepatitis C virus. *Hepatology* 2007;46:74–83.
42. O'Reilly MA, Marr SH, Yee M, McGrath-Morrow SA, Lawrence BP. Neonatal hyperoxia enhances the inflammatory response in adult mice infected with influenza A virus. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(10):1103-10.
43. Domm W, Misra RS, O'Reilly MA. Affect of early life oxygen exposure on proper lung development and response to respiratory viral infections. *Front Med (Lausanne)*. 2015 Aug 10;2:55.
44. Whiley DM, Szymis MW, Mackay IM, Sloots TP. Detection of human respiratory syncytial virus in respiratory samples by light cycler reverse transcriptase PCR. *J Clin Microbiol*. 2002;40: 4418–22.
45. Montejano-Elías L, Alpuche-Solís AG, Zárate-Chávez V, Sánchez-Alvarado J, Hernández-Salinas AE, Noyola DE. Human metapneumovirus and other respiratory viral infections in children attending a day care center. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28: 024–6.
46. Benítez-Guerra D, Piña-Flores C, Zamora-López M, et al. Respiratory syncytial virus acute respiratory infection-associated hospitalizations in preterm Mexican infants: A cohort study. *Influenza Other Respi Viruses*. 2020;14:182–18
47. Juárez-Chavez P. Tesis de neonatología. Efecto de la cafeína sobre la regulación del estrés oxidativo y cambios epigenéticos en neonatos prematuros. Hospital Central Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí. 2019.
48. Duppenhaller A, Ammann RA, Gorgievski-Hrisoho M, et al. Low incidence of respiratory syncytial virus hospitalisations in haemodynamically significant congenital heart disease. *Arch Dis Child*. 2004;89:961-965.



49. Andres S, Bauer G, Rodríguez S, et al. Hospitalization due to respiratory syncytial virus infection in patients under 2 years of age with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88:246-252.
50. Townsi N, Laing IA, Hall GL, Simpson SJ. The impact of respiratory viruses on lung health after preterm birth. *Eur Clin Respir J*. 2018;5:1487214.
51. Underwood M, Danielsen B, Gilbert W. Cost, causes and rates of rehospitalization of preterm infants. *J Perinatology*. 2007;27(10):614–619.
52. Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, et al. Defining the risk and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among preterm infants without chronic lung disease or congenital heart disease. *Infect Dis Ther*. 2016;1–36.
53. Smith VC, Zupancic JAF., McCormick MC, Croen LA, Greene J, Escobar, GJ, Richardson DK. (2004). Rehospitalization in the first year of life among infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2004;144(6), 799–803.
54. M. Spiegel et al. The antiviral effect of interferon-beta against SARS-coronavirus is not mediated by MxA protein. *Journal of Clinical Virology* 30 (2004) 211–213
55. Yeoh, D. K., Foley, D. A., Minney-Smith, C. A., Martin, A. C., Mace, A. O., Sikazwe, C. T. Moore, H. C. (2020). The impact of COVID-19 public health measures on detections of influenza and respiratory syncytial virus in children during the 2020 Australian winter. *Clinical Infectious*
56. Kuitunen, I., Artama, M., Mäkelä, L., Backman, K., Heiskanen-Kosma, T., & Renko, M. (2020). Effect of Social Distancing Due to the COVID-19 Pandemic on the Incidence of Viral Respiratory Tract Infections in Children in Finland During Early 2020. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 39(12), e423–e427.