



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Chlamydomphila pneumoniae como agente etiológico de neumonía
adquirida en la comunidad en pacientes pediátricos hospitalizados

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

SUBESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. DEBORAH PALACIOS REYES

TUTOR DE TESIS:

DR. AGUSTÍN DE COLSA RANERO

CO-TUTOR:

DRA. en C. ALEJANDRA AQUINO ANDRADE



CIUDAD DE MÉXICO

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central




UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso


DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Chlamydomphila pneumoniae como agente etiológico de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes pediátricos hospitalizados



DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
Director de Enseñanza


DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado


DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA
Profesor Titular de la Especialidad en Infectología Pediátrica




DR. AGUSTÍN DE COLSA RANERO
Tutor de Tesis


DRA. en C. ALEJANDRA AQUINO ANDRADE
Co-Tutor de Tesis

DEDICATORIA

A mis padres por su apoyo incondicional durante esta etapa de formación sin ellos no sería la persona que hoy soy

A mis hermanos por su comprensión y apoyo en los momentos difíciles

A mis amigos y compañeros residentes con quienes formé un gran equipo de trabajo y sobre todo una sincera amistad, los admiro por su entrega diaria a los pacientes y al aprendizaje de todos

A mis maestros infectólogos quienes me enseñaron a disfrutar de la infectología y a seguir preparándome sin importar el paso del tiempo

Al equipo de trabajo dentro del Laboratorio de Microbiología Molecular ya que con su apoyo se pudieron lograr muchos objetivos planteados para este trabajo de investigación y por que alimentaron mis ganas de continuar trabajando en el campo de la ciencia

A los niñ@s por que son el motor que me impulsa a seguir preparándome y aprendo día a día de su valentía y forma de ver la vida

Gracias

I. ÍNDICE

Resumen	5
Introducción.....	6
Planteamiento del Problema.....	17
Justificación.....	17
Objetivo General y Específicos.....	18
Material y Métodos.....	21
Resultados.....	24
Discusión.....	30
Conclusión.....	38
Bibliografía.....	39
Anexos.....	44

II. RESUMEN

***Chlamydophila pneumoniae* como agente etiológico de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes pediátricos hospitalizados.**

Autores y tutor

Tesista: Deborah Palacios Reyes, Tutor: Dr. Agustín De Colsa Ranero. Co-tutores: Dra. Alejandra Aquino Andrade

Introducción: *C. pneumoniae* es el agente causal del 10% de las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) en pediatría, sin embargo, se desconoce la prevalencia en población mexicana. Se describe una evolución subaguda, sintomatología inespecífica y un patrón intersticial como predominante en la radiografía de tórax. El diagnóstico se realiza por serología y pruebas moleculares. **Objetivo:** Describir la prevalencia de *C. pneumoniae* como etiología de NAC en pacientes pediátricos hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) así como la presentación clínica, de laboratorio, radiológica y complicaciones asociadas. **Material y métodos:** Se incluyeron 154 pacientes con NAC ingresados en el INP de noviembre de 2015 a marzo de 2017. Se tomó muestra respiratoria a la que se le realizó la extracción de DNA y RT-PCR (genes *arg* y *pst-1* de *C. pneumoniae*). Se recolectaron datos de expedientes según un cuestionario que incluía variables demográficas, clínicas y radiológicas. Todo paciente incluido, firmó formato de consentimiento/asentimiento informado. **Resultados:** Se encontraron 25 pacientes con *C. pneumoniae* (prevalencia del 16%), 13 de estos eran menores de 5 años de edad (52%). El síntoma predominante fue tos en el 100% y 88% presentó fiebre. El 76% cursó con datos de dificultad respiratoria y 32% requirió manejo con ventilación mecánica y estancia en unidad de cuidados intensivos. El patrón radiológico intersticial fue el más frecuente (68%). El 24% presentó complicaciones: insuficiencia respiratoria (12%), derrame pleural (8%) y pericarditis (4%); falleció 1 paciente. **Conclusiones:** *C. pneumoniae* debe considerarse como agente causal en NAC en pediatría. Si bien los agentes atípicos se describen en mayores de 5 años, se encontró que el 52% de los pacientes positivos eran menores de 5 años. Aunque no obtuvimos significancia estadística para las variables clínicas y paraclínicas, fue posible evidenciar la presencia de complicaciones graves asociadas a *C pneumoniae*.

III. MARCO TEÓRICO

1. INTRODUCCIÓN

Neumonía adquirida en la comunidad en pediatría

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta un estimado de 156 millones de casos de neumonía en los menores de 5 años de edad, de estos, aproximadamente 20 millones requieren hospitalización para su manejo.¹ En la actualidad, la neumonía en población pediátrica continúa siendo la primera causa de muerte, la mayoría de las muertes ocurren en países en vías de desarrollo. La OMS reporta 2 millones de muertes anuales causadas por neumonía, abarca el 16% de la mortalidad en menores de 5 años de edad y ocasionó la muerte de 920 136 niños en el 2015.² La incidencia de neumonía varía según el área geográfica y la situación socioeconómica, en los países desarrollados se estima una incidencia anual de 33 por 10 000 en niños menores de 5 años y de 14.5 por 10 000 en niños de 0 a 16 años, con mortalidad menor a 1 por 10 000 casos por año.^{2,4} Sin embargo en países en vías de desarrollo, como el nuestro, se reporta un mayor número de casos así como mortalidad asociada a neumonía. En México, en el año 2013 se reportaron 157,251 casos de neumonía, con una tasa de 133.12 por 100,000 habitantes; es una de las primeras 20 causas de morbilidad nacional y su incidencia es mayor en los extremos de la vida, como lo demuestra el número de casos en niños menores de cuatro años de edad, que representan el 36.5% del total.³

De los agentes infecciosos que pueden causar neumonía adquirida en la comunidad se describen, principalmente, virus y bacterias. Los agentes etiológicos varían con la edad, con las patologías de base y el estado inmune de cada niño. En niños inmunocompetentes entre 2 meses y 17 años de edad, se han identificado bacterias en el 60% de los casos (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo B en menor medida desde la introducción de la vacuna y *Staphylococcus aureus*) y virus en el 45% (virus sincicial respiratorio, rinovirus, parainfluenza, influenza, adenovirus, metapneumovirus y bocavirus). Otros agentes bacterianos de importancia, sobre todo en los mayores de 5 años de edad o pacientes escolares, son los agentes atípicos como son *Mycoplasma pneumoniae* que se presenta en el 14% y *Chlamydomphila pneumoniae* en el 9%, mientras que un 23% de los casos presentan infección mixta (virus-bacteria)^{5,6}

Neumonías atípicas

El término de “neumonía atípica” actualmente se considera impreciso y desactualizado. Se empezó a utilizar desde el inicio del siglo pasado para hacer referencia a cuadros de neumonía caracterizados por síntomas leves y de lenta evolución, con severidad variable y con compromiso extrapulmonar, que no respondía ante el manejo con penicilina.⁷ Actualmente se acepta el concepto de neumonía causada por agentes atípicos, de los cuales se enlistan: *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp, *Chlamydothila pneumoniae*, *Chlamydothila psittaci* (psittacosis), *Francisella tularensis* (causante tularemia) y *Coxiella burnetii* (agente causal de Fiebre Q).⁶

En cuanto a la incidencia de microorganismos atípicos como causa de neumonías adquiridas en la comunidad en niños, se ha encontrado que hasta un 30% son causadas por *M. pneumoniae*; *C. pneumoniae* se encuentra en el 10% a 20% de los casos y *Legionella pneumophila* en 3%.⁵ Se estima que del 1-10% de los casos de neumonía comunitaria grave son causados por estos microorganismos.^{6,7}

Chlamydothila pneumoniae

C. pneumoniae pertenece al orden de *Chlamydiales*, de la familia *Chlamydiaceae* y género *Chlamydia*. En 1980 se publicó una lista de nombres de bacterias aprobadas, las *Chlamydiaceae* a la cual corresponde 1 género y 2 especies: *Chlamydia trachomatis* y *Chlamydia psittaci*, que fueron separadas por su capacidad de acumular inclusiones de glicógeno y su susceptibilidad a la sulfadiazina. En los 1990s, la aplicación de los métodos basados en secuencia de ADN, favoreció al descubrimiento de un nuevo patógeno humano: *Chlamydia pneumoniae*, y se integró a la familia *Chlamydiaceae* como una nueva especie.^{8, 10}

Es una bacteria Gram negativa, intracelular obligada debido a que no tiene la capacidad de sintetizar trifosfato de adenosina (ATP) por lo que depende de célula hospedera para esto. En su pared celular posee lipopolisacáridos (LPS) en común que difieren con los LPS de otras bacterias por su baja endotoxicidad.⁹ En la membrana externa cuenta con macromoléculas: la proteína mayor de la membrana externa (MOMP por sus siglas en inglés) de 40 kDa que representa cerca del 60% de la masa proteica, codificada por el gen *ompA* y *omcB* que se une a heparina y está involucrada en la adhesión a células y su entrada.^{9,11} *C. pneumoniae* tiene un ciclo de desarrollo peculiar con formas infecciosas y reproductivas: cuerpo

elemental (CE) y cuerpo reticulado (CR). El CE, es la forma infecciosa inactivada que se une a la células del hospedero y se integra a ésta por medio de endocitosis. Dentro de la célula el CE permanece en un fagosoma rodeado por una membrana de inclusión citoplasmática, a continuación los CE se diferencian en CR. Los CR sufren fisión binaria y se acumulan como microcolonias (alrededor de 500 a 1000) que se denominan inclusiones intracitoplasmáticas. Después de 48 a 72 horas, los CR se reorganizan para volver a transformarse en CE que se liberan por medio de citólisis, por exocitosis o por extrusión de toda la inclusión. Por medio de esta última, la célula se mantiene intacta y puede causar infección crónica silente.^{8,9,11}

Se ha identificado un solo serotipo de *C. pneumoniae* denominado TWAR por la designación de los dos aislados iniciales, TW-183 y AR-39.⁹ *C. pneumoniae* fue descrita por primera vez como patógeno de vías respiratorias en humanos en la década de 1980, es agente causal de infección respiratoria aguda como neumonías adquiridas en la comunidad aguda, faringitis, bronquitis, sinusitis y exacerbaciones de neumopatía crónica (asma en niños y jóvenes y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en los adultos). Sin embargo también se describe enfermedad extrapulmonar, incluso de ha visto su involucro en enfermedad cardiovascular en población adulta.¹¹

Epidemiología

Se describen periodos de incubación de 3-4 semanas (21 días en promedio), con una tasa de ataque de 60-84 por 1000 personas expuestas a *C. pneumoniae*. Algunos estudios serológicos indican que los niños adquieren anticuerpos específicos por la infección primaria entre los 5 y 15 años de edad, y la seroprevalencia en este grupo de edad es aproximadamente del 30%. Las infecciones de repetición continúan durante la adolescencia y adultos jóvenes, y la seropositividad en adultos mayores es del 70-80%.¹² Se reporta que el 2 al 5% de la población es portador asintomático (nasofaringe) de *C. pneumoniae*. Las infecciones agudas (primaria o reinfecciones) son más frecuentes en niños en edad escolar. En un estudio realizado en 2007 por Forest W. y colaboradores, se estudió la incidencia y distribución mundial de los agentes atípicos que causan neumonía adquirida en la comunidad, encontrando que un 7% de las NAC son causadas por *C. pneumoniae* con la siguiente distribución: Norteamérica 8%, Europa 7%, Latinoamérica 6% y Asia/África 5%.¹³ Se ha aislado *C. pneumoniae* de la nasofaringe o faringe de 1-10% de niños asintomáticos, y por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha identificado en 5-25% de niños que acuden a centros de desarrollo infantil (CENDI); las tasas más altas de aislamiento se

reportan en pacientes con síntomas respiratorios y procedentes de familias numerosas. El microorganismo se elimina del tracto respiratorio durante la enfermedad clínica aguda y hasta un año después; se desconoce si la presencia de síntomas aumenta la probabilidad de transmisión. Estudios en el modelo animal sugieren que las partículas en aerosol son un medio ineficaz para la diseminación de *C. pneumoniae*, el cual sobrevive 20-30 horas en superficies ambientales, lo que sugiere que la inoculación directa es el principal medio de transmisión.¹¹ Si bien estos agentes se describen principalmente en población adulta y en los mayores de 5 años para la población pediátrica, existen estudios que reportan un número importante de casos en población de menor edad. Un estudio realizado en Tailandia por Phares y colaboradores, demuestra una incidencia más alta para *C. pneumoniae* en los menores de 1 año y en segundo lugar para la población de 1 a 4 años. Esto contrasta con estudios previamente realizados en Europa y Estados Unidos donde la población de 0 a 5 años presentaba la menor incidencia.¹⁴ De los agentes atípicos, tanto *M. pneumoniae* como *C. pneumoniae*, se ha descrito que pueden presentarse como epidemias en poblaciones cerradas como centros militares, universidades o internados. Se describen también períodos epidémicos cada 6 meses a 4 años para *C. pneumoniae*, así como estacionalidad con infección más frecuente al final del invierno e inicio de la primavera.^{8,11}

Manifestaciones clínicas

Se describe que hasta un 70% de las infecciones pueden cursar asintomáticas.¹⁵ En el 30% restante, la sintomatología es inespecífica y hace difícil su distinción con *Mycoplasma pneumoniae* o con virus respiratorios. Algunos síntomas iniciales descritos que caracterizan a *C. pneumoniae* son: odinofagia, rinitis y la presencia de ronquera. Burillo *et. al.*, establecen que la presencia de laringitis es característica de *C. pneumoniae*,⁹ sin embargo en publicaciones más recientes se demuestra que la presencia ronquera y laringitis es más frecuente en infecciones por *M. pneumoniae*.¹⁶ La fiebre se presenta hasta en el 50% de los casos, suele ser de bajo grado y se acompaña de escalofríos y mialgias (descritas en un 40% de los casos); la tos puede durar por varias semanas (de 21 días en promedio con rango que va de 1 a 64 días)¹⁷; otros síntomas son disnea, cefalea y náuseas.^{11,12,17} En cuanto al curso de la enfermedad se describe una evolución subaguda o un curso bifásico, por lo que la atención médica no suele solicitarse cuando inician los síntomas.¹¹ En la exploración física se auscultan estertores, sibilancias y roncus. Se describe la presencia de pocos

hallazgos o muy leves durante la auscultación pero con radiografía de tórax que demuestra cambios importantes.¹⁵

También infecta el epitelio del tracto respiratorio superior, donde ocasionalmente causa o contribuye a la otitis media aguda y sinusitis; se refiere como agente causal de un 20% de las infecciones respiratorias altas. Se ha identificado, mediante cultivo y PCR, en 5% de las muestras de líquido obtenido del oído medio en niños con otitis media aguda; usualmente se encuentra junto con otros patógenos, y la infección se resuelve aún sin tratamiento específico. Existen reportes de casos de pacientes con nuevas manifestaciones clínicas de la infección por *C. pneumoniae*, como enfermedad de Alzheimer, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, esclerosis múltiple, meningoencefalitis, pioderma gangrenoso y enfermedad de Kawasaki.¹¹

Como sucede con otros patógenos causantes de neumonía adquirida en la comunidad, se describe coinfección de *C. pneumoniae* con otros agentes principalmente *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* y virus respiratorios¹², se reporta como agente de coinfección en el 30% de los casos. En un estudio realizado en población adulta de Canadá por Marrie *et al*, se evidenció que los principales agentes que causaban neumonía al mismo tiempo que *C. pneumoniae* fueron: *S. pneumoniae* en el 33%, virus de influenza A en el 18% y virus sincitial respiratorio en el 12.8%.¹⁸

Existen estudios que proponen una asociación de *C. pneumoniae* con asma. Se describe como un desencadenante de asma en pacientes que eran previamente sanos¹⁵, junto con virus sincitial respiratorio (VSR), parainfluenza y *M. pneumoniae*; así como un detonante de exacerbaciones en pacientes asmáticos. Hammerschlag *et al*, reportó casos de asma refractaria a tratamiento con infección persistente por *C. pneumoniae* confirmada por cultivo y que resolvió después de tratamiento con macrólidos.¹⁹ Debido a que se conoce que *C. pneumoniae* puede inducir respuesta inflamatoria crónica, parálisis de cilios respiratorios y daño epitelial que lleva a activar respuesta inmunológica Th2 y de este modo causar exacerbaciones en pacientes con asma o adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.^{9.15}

Complicaciones

C. pneumoniae se ha asociado a presentaciones graves de enfermedad, como neumonía complicada con derrame pleural (se describe hasta un 20% de las neumonías pueden desarrollar esta complicación), insuficiencia respiratoria y

pericarditis, esto sobre todo en pacientes inmunosuprimidos o con enfermedad crónica.¹² En la Tabla 1, se mencionan las diferentes complicaciones por órgano/sistema que hasta el momento se han descrito asociadas a *C. pneumoniae*.

Tabla 1. Complicaciones por *Chlamydothila pneumoniae*

Órgano / Sistema	Complicaciones
Cardiológico	Carditis ¹⁵ , Pericarditis ²⁰ Endocarditis ²¹ Pericarditis Hemorrágica ²² Estenosis Aortica ²³ Isquemia cardiaca ²⁴
Vasculares	Ateroesclerosis ¹⁵ Ateroesclerosis coronaria ¹⁵
Neurológicas	Encefalitis ²⁵ Meningoencefalitis ²⁶
Dermatológicas	Eritema multiforme ²⁷ Vasculitis cutánea ²⁸
Respiratorias	Neumonía Fibrinosa Aguda ²⁹ Derrame Pleural ³⁰
Hematológicas	Síndrome Hemofagocítico ³¹
Renales	Falla Renal Aguda ³² Glomerulonefritis ³³
Osteoarticulares	Artritis Reactiva ³⁴
Misceláneas	Sarcoidosis ¹⁵

También se describen exacerbaciones respiratorias en pacientes con fibrosis quística causadas por *C. pneumoniae*⁹ y en pacientes con anemia falciforme, existen reportes de 14 a 19% de casos de síndrome torácico agudo también causadas por *C. pneumoniae*^{9,12}. Se ha reportado también como causante de infección respiratoria aguda en pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia que desarrollan neutropenia y fiebre. Se han reportado 3 casos (2 adultos y 1 adolescente) con fiebre y neutropenia que desarrollaron síntomas respiratorios con evidencia de infiltrados intersticiales en tomografía pulmonar, estudio de PCR positiva en lavado bronquioalveolar (LBA) para *C. pneumoniae* así como serología positiva y con adecuada respuesta al inicio de tratamiento con macrólidos.³⁵ Commandini *et al.*, reportaron 3 casos de pacientes con VIH/SIDA que presentaron infección respiratoria por *C. pneumoniae* y 2 de ellos desarrollaron cuadro severo con insuficiencia respiratoria aguda y fallecieron.³⁶

Diagnóstico

1. Exámenes de laboratorio. Los exámenes de laboratorio no permiten distinguir entre infecciones respiratorias causadas por *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, y otras bacterias o virus. La velocidad de sedimentación globular (VSG) generalmente se encuentra elevada, de 21-75 mm/hr. El recuento de leucocitos en sangre periférica puede estar elevado, con neutrofilia, pero típicamente es menor a 10,000 células/mm³.¹¹ Esto se evidenció en un estudio realizado en Japón en población adulta, donde se observó que la cuenta de leucocitos era menor para los pacientes con neumonía por *C. pneumoniae*, sin embargo en pacientes con coinfección de *S. pneumoniae* y *C. pneumoniae* la cuenta de leucocitos se elevaba.³⁷ Un estudio más reciente por Punji *et al.*, demostró que en infecciones por *C. pneumoniae* se presentaba una elevación más importante de la proteína C reactiva como reactante de fase aguda en comparación con infecciones por *M. pneumoniae*¹⁶, sin embargo cuando estos se comparan con las infecciones por *S. pneumoniae*, este último es el que presenta mayor elevación de la proteína C reactiva así como de los leucocitos en la biometría hemática.³⁸

2. Radiología. Se describe como patrón característico de las neumonías por atípicos la presencia de infiltrado único subsegmentario en parches.⁹ Sin embargo la literatura reporta que en neumonía por *C. pneumoniae* podemos encontrar hallazgos inespecíficos, resulta difícil para distinguir de otros agentes. Se pueden presentar otras imágenes como consolidaciones lobares o sublobares, infiltrados intersticiales, adenopatías hiliares (poco común) y derrame pleural hasta en un 25%. Por lo tanto no podemos basarnos en los hallazgos radiográficos para el diagnóstico de neumonía por *C. pneumoniae*.¹¹ En un estudio realizado en 1996 en población adulta con neumonía por *C. pneumoniae*, los principales hallazgos radiográficos eran infiltrados unilaterales afectando principalmente un lóbulo, predominando lóbulos inferiores.³⁹ Los hallazgos radiológicos también dependerán del momento, en la evolución de la infección, en que se tome la radiografía. Esto se demuestra en un estudio de revisión con 17 pacientes con infección primaria por *C. pneumoniae* donde al inicio se encontraron infiltrados unilaterales, se tomaron radiografías subsecuentes cada 3.8 días, demostrando la aparición de infiltrados bilaterales.⁴⁰

3. Cultivo. El estándar de referencia para identificar *C. pneumoniae* es el cultivo, la muestra idealmente debe ser hisopado nasofaríngeo, otras muestras aceptadas incluyen esputo, lavado bronquio-alveolar, lavados nasales e hisopados orofaríngeos.⁴¹ Los hisopos de Dacrón o poliéster con aluminio o astas de plástico son los adecuados, los hisopos con astas de madera o hisopos de algodón, deben evitarse ya que alteran la viabilidad de las células y pueden inhibir el crecimiento de las bacterias. Una vez tomada la muestra esta se debe de almacenar a una temperatura entre 4 a 8°C en un medio de transporte ideal para *Chlamydia* (buffer de fosfato de sucrosa con antibióticos), ya que el organismo es susceptible a ser destruido a temperatura ambiente. Se centrifuga la muestra y posteriormente se inocula en líneas celulares HEp-2 (células epiteliales humanas tipo 2) o HL (línea heteroploide con ciclo celular corto) en medio McCoy con cicloheximida; se examina 3-7 días después de la tinción con anticuerpos monoclonales para identificar inclusiones de *C. pneumoniae*, lo cual constituye un resultado presuntamente positivo; la confirmación requiere otros métodos como PCR. Las muestras que no se procesan en 24 horas, deberán congelarse a -70°C.⁹ Se reporta un sensibilidad del 50 a 70% para el cultivo^{9,42} debido a las complicaciones técnicas y al tiempo que puede tomar el crecimiento bacteriano (de 1 a más semanas).⁴³

4. Serología. La serología ha sido el método más utilizado para realizar el diagnóstico de infección aguda por *C. pneumoniae* debido a su amplia disponibilidad y sencillez técnica. Los ensayos disponibles son: microinmunofluorescencia (MIF), fijación de complemento (no permite distinguir entre las *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci* y *Chlamydia pneumoniae* y tiene baja sensibilidad), ELISA e inmunoensayo enzimático (EIA por sus siglas en inglés). De estos, MIF, desarrollado por Wang y Grayston en los 1970's, es el único método diagnóstico aceptado por los CDC (por sus siglas en inglés *Centers for Disease Control and Prevention*) y es el estándar de referencia para todas las pruebas serológicas, a pesar de contar con limitaciones.^{9,11} Durante una infección primaria la IgM aparece entre 2-3 semanas después del inicio de los síntomas, sin embargo puede tardar hasta 6 a 8 semanas. Para realizar diagnóstico de infección primaria con MIF la IgM debe tener títulos >1:16 o incremento de 4 veces los títulos de IgG. En caso de reinfección, la IgM podría no encontrarse elevada y los títulos de IgG se elevan en 1 a 2 semanas del inicio de la infección. Títulos de IgG <1:16 se han encontrado en exposición previa a *C. pneumoniae*, en aproximadamente 50% de los adultos.¹¹ En últimos estudios se han establecido

algunas limitaciones del uso de MIF para diagnóstico de infección aguda por *C. pneumoniae* como reacción cruzada con otras especies de *Chlamydia* además de *Mycoplasma*, *Bartonella*, *Bordetella* y *Yersinia*, dando falsos positivos, así como la dificultad para diferenciar entre infecciones presentes o pasadas.⁴⁴ Si se realiza la prueba por ELISA, valores de 1.51 son interpretados como resultados positivos.⁴² Las pruebas de EIA tienen menor sensibilidad en comparación con MIF. En el año 2002 Herman *et. al.*, realizaron un estudio donde compararon 11 ensayos serológicos (tanto ELISAs como EIAs) con MIF, como estándar de oro, obteniendo gran variación en sensibilidades que iban de 78 a 98%.⁴⁵

5. Pruebas Moleculares. Como ya se mencionó antes *Chlamydia spp* son microorganismos fastidiosos y extremadamente difícil de aislar y cultivar. Por esta razón, los ensayos para la detección de otros agentes atípicos, incluyendo *C. pneumoniae* o *C. psittaci*, así como también *Legionella spp*, son combinados con *M. pneumoniae* dentro del formato PCR multiplex, la cual es una reacción de cadena de polimerasa (PCR) en tiempo real para la detección de *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*, esta prueba puede realizarse directamente de la muestra, sin realizar la extracción de los ácidos nucleicos, lo cual la vuelve 6 veces más rápido comparada con los métodos estándar de PCR en tiempo real.⁴⁶

Se han reportado numerosos blancos genómicos para la detección de *C. pneumoniae*, entre ellos el fragmento *PSTI* el gen *ompA* y el gen 16S ARNr. Sin embargo, todos estos ensayos deben de ser considerados como herramientas para investigación, ya que hasta el momento no hay ensayos autorizados por la FDA. La PCR en tiempo real, provee resultados prometedores que prometen próximas evaluaciones de estas estrategias para la detección de infecciones por *C. pneumoniae*. Por el momento es una necesidad la estandarización y la validación de particularmente de las pruebas de PCR, ya que el rol de *C. pneumoniae* en las infecciones del tracto respiratorio, así como a nivel extrapulmonar, no se pueden determinar hasta el momento.¹⁰

Se ha reportado la identificación de *C. pneumoniae* por PCR en muestras clínicas y en estudios de investigación sobre placas de aterosclerosis, células mononucleares de sangre periférica, cerebro, pulmón y otros tejidos.

La identificación del microorganismo en el tracto respiratorio no necesariamente establece que sea el agente causal de la enfermedad, ya que se ha documentado la

eliminación asintomática de *C. pneumoniae*, por lo que el valor predictivo positivo de la PCR es menor en áreas con altas tasas de portadores asintomáticos.⁴⁷ Se ha utilizado PCR o hibridación in situ, pero las técnicas de inmunohistoquímica son las más frecuentes.¹¹ Los blancos genómicos que se han examinado son el gen de la proteína mayor de la membrana externa (límite de detección menor a 320 copias/mL),⁴⁶ y la proteína G polimórfica de la membrana (140 pb, con un intervalo de detección de 2.5-8.7 equivalentes genómicos por reacción de PCR).⁴⁸ En un estudio comparativo de los métodos diagnósticos para *C. pneumoniae* en infecciones respiratorias, realizado en los laboratorios ARUP, en Salt Lake City, Utah, E.U.A., entre 2003 y 2008, se encontró que, el cultivo fue positivo menos frecuentemente que con PCR o serología (P<0.001): no se obtuvo ningún resultado positivo de 6,981 para *C. pneumoniae*. Se realizó cultivo y serología (ELISA para IgM) en 60 casos, de los cuales dos fueron positivos por ELISA y ninguno por cultivo; de 225 muestras pareadas, no hubo cultivos positivos pero 2 fueron positivas por PCR (105 y 106 copias/mL, respectivamente).⁴⁶

Un análisis de infecciones respiratorias en niños de Japón, sugiere que la PCR es un método diagnóstico rápido y adecuado para un tamizaje inicial que determine los agentes antimicrobianos de primera línea en este tipo de infecciones. Se utilizaron muestras de 73 niños con infecciones de vías respiratorias, encontrando *M. pneumoniae* como agente causal en 15.1% y *C. pneumoniae* en 8.2% de los casos. La sensibilidad y especificidad de la PCR en tiempo real fueron de 63.6% y 100% para *C. pneumoniae* y de 100% y 100% para *M. pneumoniae*, respectivamente, así como de 33.3% y 82.1% para la prueba de ImmunoCard.⁴⁹

Tratamiento

C. pneumoniae es susceptible al manejo con macrólidos, tetracilinas y la mayoría de las fluoroquinolonas (por ejemplo moxifloxacino y levofloxacino, no a ciprofloxacino), con resistencia a sulfas.¹¹ Los macrólidos son el tratamiento de elección de la neumonía por *C. pneumoniae*; desarrollan una actividad antibacteriana lenta, bacteriostática contra la mayoría de los microorganismos, dependiente del tiempo y con efecto postantibiótico.⁵⁰ La eritromicina se administra por vía oral a dosis de 50 mg/kg/día cada 6 horas, durante 14 días. Los nuevos macrólidos tienen como ventaja una dosificación menos frecuente al día y la duración más corta del tratamiento, como la claritromicina, que se administra a razón de 15 mg/kg/día cada 12 horas por 10

días, y la azitromicina que requiere una dosis inicial de 10 mg/kg/día, seguida por 5 mg/kg/día cada 24 horas en los días 2-5 de tratamiento. En algunos pacientes puede persistir la enfermedad y el aislamiento del microorganismo a pesar de haber completado los días de tratamiento antes mencionados, existe controversia en cuanto a prolongar el tratamiento en estos pacientes.¹¹

Conclusiones

Los estudios demuestran que la prevalencia de neumonía por patógenos atípicos presenta una incidencia baja especialmente en menores de 5 años de edad, representando menos del 2% en el caso *C. pneumoniae*, pero esta prevalencia aumenta en relación a la edad.

Debido a presentación clínica de estas infecciones, la mayoría de los pacientes no asisten a los centros hospitalarios para atención médica al inicio de los síntomas, por lo que no es posible hacer el diagnóstico e iniciar el tratamiento específico. Por lo anterior no se conoce con exactitud la prevalencia y presentación clínica en población pediátrica.

En la actualidad, aún siguen en evaluación algunos métodos para la detección de *C. pneumoniae*. El no contar con métodos diagnósticos precisos también dificulta el diagnóstico o la confirmación de la afectación de otros órganos por parte de *C. pneumoniae* cuando se tiene la sospecha de estos, ya que como se ha descrito, se pueden presentar aún en la ausencia de manifestaciones respiratorias.

Se debe recalcar, las manifestaciones extrapulmonares más frecuentes por parte de *C. pneumoniae* son las cardíacas, dermatológicas y vasculares. Los mecanismos por los cuales estos patógenos dañan otros tejidos aun siguen bajo investigaciones, aunque algunos proponen mecanismos inmunológicos, otros un daño directo.

Los macrólidos son la primera línea de tratamiento contra las infecciones causadas por *C. pneumoniae*. Aún no se reporta resistencia a los macrólidos por parte de *C. pneumoniae*.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las neumonías continúan siendo la primera causa de muerte en población pediátrica. Entre los agentes infecciosos causantes de neumonía comunitaria se describen hasta un 60% bacterias (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo B en menor medida desde la introducción de la vacuna y *Staphylococcus aureus*) y virus en el 45%. Sin embargo otros agentes importantes son las bacterias atípicas: *Mycoplasma pneumoniae* con 14% y *Chlamydomphila pneumoniae* con el 9%. La presentación clínica y radiológica de *C. pneumoniae* suele ser inespecífica y puede confundirse con infecciones virales principalmente. Por lo anterior se dificulta la identificación del agente infeccioso bacteriano o viral basándonos simplemente en la presentación clínica y paraclínica de la NAC. De los pacientes hospitalizados por NAC dentro de nuestro instituto difícilmente se llega a un diagnóstico etiológico y en los que se realiza la identificación del agente infeccioso no podemos descartar la posibilidad de coinfección con bacterias atípicas. Desconocemos la prevalencia de *C. pneumoniae* en la población pediátrica con NAC de nuestro instituto por lo que no se inicia el tratamiento específico para este agente infeccioso, lo que puede llevar a complicaciones o infecciones persistentes.

3. JUSTIFICACIÓN

C. pneumoniae es reconocido como agente etiológico de cuadros de neumonía atípica tanto en niños como adultos. *C. pneumoniae* se ha encontrado como causante de neumonía en un rango muy amplio que va desde el 0.3% hasta un 30%. En nuestro país no existen datos que precisen cuál es la prevalencia de este patógeno como causante de neumonía en pacientes pediátricos. Adicional a ello, no se conoce con precisión la presentación clínica, radiológica y de laboratorio debido a que en la mayoría de las instituciones, hospitales y clínicas no se cuenta con un procedimiento diagnóstico específico para la detección de *C. pneumoniae*. Con los avances en los métodos moleculares, es factible la implementación de técnicas que permitan la detección de blancos genómicos específicos para *C. pneumoniae*. En la actualidad no existe ningún estudio nacional realizado en pacientes pediátricos en el que se detecte a *C. pneumoniae* como agente de NAC utilizando los métodos diagnósticos recomendados a nivel internacional (PCR y serología). Este estudio representa el primero en nuestro país, en el que se utilizarán los métodos diagnósticos recomendados en la actualidad para la detección de *C. pneumoniae*.

Adicionalmente se describirán por primera vez en México los aspectos epidemiológicos, clínicos y paraclínicos de las NAC causadas por *C. pneumoniae* en pacientes pediátricos.

4. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuál es la prevalencia de *C. pneumoniae* como agente etiológico en pacientes pediátricos con NAC en el INP en el período de noviembre del 2015 a marzo del 2017?

5. OBJETIVOS

a. Objetivo General

Describir la frecuencia de *C. pneumoniae* como agente etiológico de NAC en pacientes pediátricos.

b. Objetivos Particulares

1. Detectar *C. pneumoniae* en muestras respiratorias de pacientes pediátricos con NAC hospitalizados en el INP
2. Determinar la prevalencia y distribución por grupo de edad de las neumonías ocasionadas por *C. pneumoniae* en pacientes pediátricos hospitalizados en el INP
2. Relacionar la presentación clínica en pacientes que cursan con NAC y tienen evidencia de infección aguda por *C. pneumoniae*
3. Relacionar los estudios de laboratorio (biometría hemática y proteína C reactiva) y gabinete (radiografía de tórax) de los niños hospitalizados con NAC y evidencia de infección aguda por *C. pneumoniae*
4. Describir las complicaciones que presentaron los niños con NAC y evidencia de infección aguda por *C. pneumoniae*.

6. HIPÓTESIS

C. pneumoniae se encontrará como agente etiológico de NAC en alrededor del 5% en pacientes menores de 5 años y alrededor del 10% en mayores de 5 años. La presentación clínica de las NAC por *C. pneumoniae* tendrá un curso subagudo con datos clínicos, radiológicos y de laboratorio inespecíficos.

7. DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio transversal , observacional, descriptivo y retrolectivo.

8. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

a. Población objetivo: Pacientes menores de 18 años de edad que requirieron hospitalización en el INP por cursar con NAC, en el período de noviembre del 2015 a marzo de 2017.

b. Población accesible: Pacientes menores de 18 años que acudieron al INP a quienes se les diagnosticó NAC y requirieron hospitalización durante el periodo del mes de noviembre del 2015 al mes de marzo del 2017 y que firmaron consentimiento/asentimiento informado

c. Criterios de inclusión:

- Pacientes de 0-18 años, de ambos sexos, que se hospitalizaron en el INP por el diagnóstico de NAC, el cual fue fundamentado tanto en bases clínicas como radiológicas.

Definición operacional clínica de neumonía: Cuadro respiratorio caracterizado por polipnea (>2m: 60 rpm, 2m-12m: 50 rpm, 12m-5a: 40 rpm, >5a: 30 rpm) más datos respiratorios altos (rinorrea, tos u odinofagia), más datos respiratorios bajos (crepitantes, hipoventilación, sibilancias o Sx. derrame), con o sin datos de dificultad respiratoria (aleteo nasal, retracciones: intercostales-subcostales-xifoideas, cianosis), con o sin fiebre.

- Contaron con un estudio de biometría hemática así como estudio radiológico de tórax antero-posterior.

- Se haya tomado muestra (hisopado y muestra de sangre) para detección de *C. pneumoniae* por PCR y serología

- Se incluyeron pacientes previamente sanos y pacientes con alguna patología de base.

- Pacientes que contaron con el consentimiento/asentimiento informado por parte del padre/madre o tutor.

d. Criterios de exclusión

- Pacientes a los que por cualquier motivo no se pudieron tomar las muestras biológicas respectivas para el análisis (sangre y secreción respiratoria)
- Pacientes en los que se confirmó que el cuadro respiratorio no fue por neumonía. En los casos en que se documentó otro agente etiológico (ej. bacterias piógenas, virus respiratorios), estos casos no se excluyeron ya que la co-existencia de *C. pneumoniae*, es indicativo de co-infección, y así fue interpretado.

e. Criterios de eliminación

- Pacientes cuyo padre/tutor decidió retirar al paciente del estudio
- Aquellos pacientes con los que no se contó con la información completa o bien que las muestras fueron inadecuadas.

f. Ubicación del estudio

El Instituto Nacional de Pediatría es el sitio de estudio en el que se captaron a los pacientes con diagnóstico de NAC. Específicamente se concentraron en los servicios o departamentos en los que se ingresan pacientes con neumonías, como es el servicio de Urgencias, Neumología, Infectología y la Unidad de Terapia Intensiva. En el Laboratorio de Microbiología Molecular se realizó la PCR en tiempo real para la detección de los blancos genómicos específicos para *C. pneumoniae*. La inclusión de pacientes se realizó durante el periodo comprendido de noviembre de 2015 a marzo de 2017. Se hizo el seguimiento clínico mientras el paciente estuvo hospitalizado para conocer su evolución clínica y radiológica.

- Muestreo y tamaño de muestra

Se obtuvo la muestra (pacientes incluidos en el estudio) por medio del muestreo no probabilístico constituyendo en los individuos hospitalizados que satisficieron los criterios de selección durante el periodo del estudio. De acuerdo con la estadística del Instituto Nacional de Pediatría anualmente se incluyen 125 casos de pacientes hospitalizados con NAC por año.

- Variables del estudio

En el Anexo 1, se encuentran las variables analizadas en el presente estudio.

9. MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y a los que firmaron la carta de consentimiento o asentimiento informado. A cada paciente se le realizó una historia clínica completa, una exploración física detallada, se tomó una radiografía torácica antero-posterior (AP), que fue interpretada independientemente por un radiólogo y un pediatra experimentado; así como estudios de laboratorios, se tomó una muestra de sangre para realizar una biometría hemática y una muestra respiratoria: hisopado nasofaríngeo o aspirado traqueobronquial (en pacientes intubados).

a. Obtención de las muestras clínicas

Toma de muestras respiratorias. Para los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y que no se encontraban intubados, se les tomó un hisopado nasofaríngeo con un hisopo de rayón fino, flexible y elástico que permitiera la introducción del hisopo a la nasofaringe a través de un movimiento de introducción suave y dirigida. Una vez en nasofaringe, el hisopo se rotó suavemente y se mantuvo en esa posición por al menos 10 segundos para permitir una adecuada impregnación con el moco nasofaríngeo. El hisopo se retiró lentamente y con precaución para evitar malestar en el paciente. Una vez que se extrajo el hisopo, se introdujo inmediatamente en el tubo de transporte, que contenía 1 mL de solución salina, este tubo fue sellado adecuadamente, anotando el nombre y número de registro del paciente, así como la fecha y hora de la toma de la muestra. Estos tubos permanecieron en temperatura ambiente, y se enviaron al laboratorio dentro de las primeras 24 horas de la toma.

En los pacientes que se encontraban intubados se tomaron aspirados traqueo-bronquiales. El procedimiento correspondiente consistió en los siguientes pasos: previo lavado de manos, se abrió la sonda de aspiración, colocándose suero fisiológico en un recipiente estéril, se preparó suero fisiológico en una jeringa de 10 mL, se colocó la bolsa autoinflable en un lugar accesible, la cual fue manejada por la persona auxiliar en el procedimiento quien debió ponerse guantes estériles. Se oxigenó al paciente previamente y se mantuvo durante no más de 5 minutos después de la aspiración. Con la mano dominante se introdujo la sonda de aspiración, con la otra mano no estéril se tomó el tubo de aspiración, se pinzó la sonda lo más distal posible y de esta manera se introdujo al tubo endotraqueal, así se evitó daño por la presión negativa de la succión. Se continuó introduciendo la sonda hasta alcanzar la

carina sin realizar movimientos bruscos. Se utilizó suero fisiológico (0.2-0.5 mL) para movilizar secreciones espesas. La aspiración no duró más de 10 segundos, en caso de hipoxia no más de 5 segundos. Se utilizó una sonda estéril por cada aspiración. La muestra se transportó en el mismo tubo que fue colocado el hisopo. Se transportó a temperatura ambiente y se envió al laboratorio dentro de las primeras 3 horas de la toma. El tubo estaba sellado y rotulado adecuadamente, evitando todo tipo de fuga o goteo. Al llegar la muestra al laboratorio y mientras fue procesada, se conservó en congelación (-20°C).

b. Detección Molecular de *C. pneumoniae*

i. Extracción de DNA. El DNA de las muestras se extrajo utilizando el kit QIAampDNA (QIAGEN) siguiendo las instrucciones de fabricante. La elución del DNA se realizó en 200 uL de agua libre de nucleasas y se conservó a -20°C hasta su uso.

ii. RT-PCR. Se detectaron los genes CP-Arg y Pst-1 de *C. pneumoniae* por triplicado utilizando como control interno el gen humano de RNAsa P con sondas Taqman en un sistema de tiempo real 7500 fast (Applied Biosystems).

10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Como resumen descriptivo de las variables se reportó frecuencia absoluta y relativa con las variables cualitativas y medidas de tendencia central y de dispersión (media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil, de acuerdo con la forma de distribución observada) en caso de variables cuantitativas. La comparación de la sensibilidad analítica entre los blancos genéticos se realizó por la prueba de t de Student. La evolución de los pacientes se describió por medio de número de días de hospitalización y la frecuencia de complicación, para establecer la comparación entre los casos de *C. pneumoniae* y negativos a este agente se utilizó prueba de Kruskal-Wallis y prueba de ji cuadrada, respectivamente. El significado estadístico se reconoció al nivel de $\alpha < 0.05$, estableciendo el poder estadístico $1 - \beta > 0.8$ para todas las pruebas estadísticas. Las prevalencias y la proporción de positividad estimada se reportó con el intervalo de confianza de 95%. Todos los análisis estadísticos se realizaron por el uso estadístico comercial JMP10 de SAS Institute, Inc.

11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo fue evaluado por los comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Pediatría.

Debido a que en el presente estudio se analizaron muestras clínicas de los pacientes incluidos (secreciones respiratorias y sangre), estos procedimientos fueron realizados bajo el consentimiento informado de los padres y en respeto a las leyes y normas vigentes establecidas en la Ley General de Salud y el Reglamento de la L.G.S. en Materia de Investigación así como acatando los estándares bioéticos internacionales.

Según la Declaración de Helsinki Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964, y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Octubre 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General, Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000. Nota de clarificación sobre el parágrafo 29 añadida por la Asamblea General, Washington 2002, en concordancia con las buenas prácticas clínicas, este tipo de estudio prospectivo:

1. Considerando las inconveniencias y los riesgos previsibles en relación al beneficio previsto para los niños estudiados, este estudio se justificó dado que existen las posibilidades razonables que la población estudiada pueda beneficiarse de sus resultados sin estar expuestas a ningún efecto adverso.
2. Según el protocolo previamente aprobado por Consejo Institucional de Revisión para la recolección y procesamiento de datos se siguieron los pasos expuestos en el mismo.
3. Se comunicó a los Comités de Ética y de Investigación, cualquier modificación al protocolo original, debidamente fundamentada.
4. Se protegió la integridad de los datos, resguardando la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y disminuyendo al mínimo cualquier consecuencia sobre su integridad física, mental y de su personalidad.
5. Se reportaron con exactitud los datos y resultados encontrados.
6. Toda información fue registrada y almacenada de forma que permitió su verificación e interpretación exactas.
7. Se archivó la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 2 años.

Como se utilizaron los datos clínicos y epidemiológicos de cada paciente, se presentó al padre o tutor de cada paciente, la carta respectiva de consentimiento informado en el que se explicaba la naturaleza del proyecto, garantizando que la identidad del paciente se mantuviera en secreto, que dicho estudio era descriptivo y que no tenía ninguna implicación en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la evolución del paciente. En pacientes mayores de 9 años aplicó la carta de asentimiento informado. En el Anexo 2. se incluyen las cartas de consentimiento y asentimiento informados.

12. RESULTADOS

Durante los 15 meses del estudio se capturaron un total de 158 pacientes, de los cuales se excluyeron a cuatro pacientes por no cumplir con el diagnóstico de NAC o por carecer de muestra respiratoria para realizar la RT PCR. De los 154 pacientes que se incluyeron, 25 (16.2%) tuvieron *C. pneumoniae* como resultado positivo al realizar RT PCR. De estos pacientes, 16 (64%) fueron del género masculino (Tabla 1) y la media de edad fue de 4.7 años (con un rango que va desde los 4 meses hasta los 14 años) (Tabla 2). Sin embargo, un total de 13 pacientes (52%) eran menores de 5 años de edad.

Tabla 1. Distribución de género de los pacientes con NAC

GÉNERO	TOTAL (154)	<i>C. pneumoniae</i> detectado (25)	<i>C. pneumoniae</i> no detectado (129)	<i>P</i>
Femenino	68	9	59	0.3696
Masculino	86	16	70	

Tabla 2. Edad de los pacientes con NAC

EDAD	TOTAL (154)	<i>C. pneumoniae</i> detectado (25)	<i>P</i>
Edad mediana en años (rango)	3.08 (0.04-18.33)	4.7 (0.4 – 14.8)	p 0.133

En cuanto a la estacionalidad, no se encontró un resultado estadísticamente significativo; sin embargo, se observó una disminución de los casos de *C. pneumoniae* después de octubre del 2016 (Figura 1).

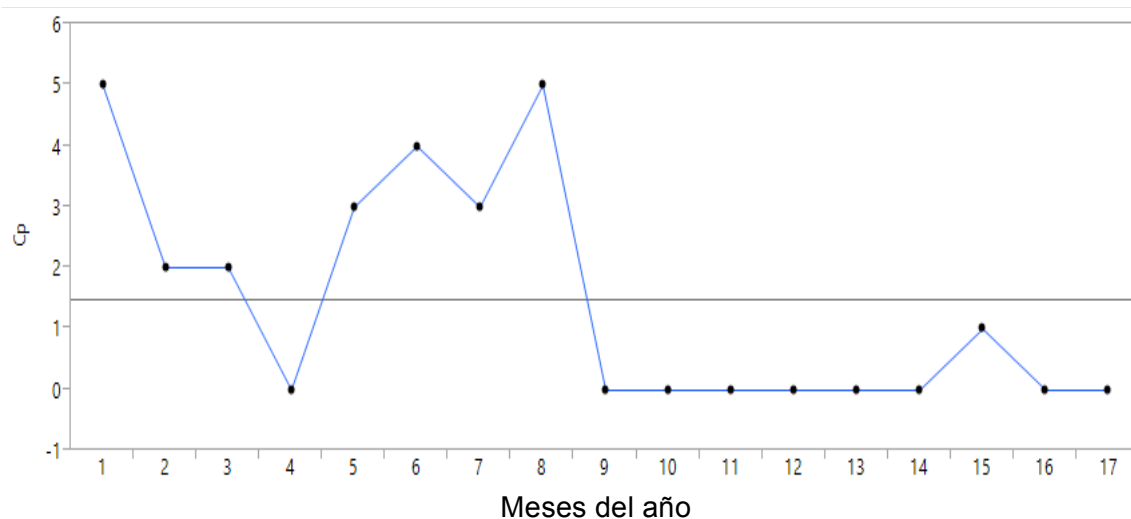


Figura 1. Casos detectados por mes

De los 25 pacientes con *C. pneumoniae*, 21 (84%) tenían una enfermedad de base, siendo las enfermedades congénitas la patología más encontrada (Tabla 3).

Tabla 3. Patologías de base de los pacientes con NAC

PATOLOGÍA DE BASE	TOTAL (154)	<i>C. pneumoniae</i> detectado (25)	<i>C. pneumoniae</i> no detectado (129)	P
	103	21	82	0.0469
Nefropatía	5	1	4	0.8164
SNC	11	4	7	0.0603
Neurodesarrollo	9	3	6	0.1517
ERGE	5	2	3	0.1429
Congénito	40	9	31	0.2116
Neumopatía	11	2	9	0.8557
Tumores solidos	4	1	3	0.6300
Leucemias/linfomas	14	3	11	0.5804
Hematológicos no neoplásicos	9	3	6	0.1517
Inmunodeficiencias	9	3	6	0.1517
Inmunológicos	9	3	6	0.1517
Asma	16	0	16	0.0629
Cardiopatía	12	3	9	0.3911

El curso de enfermedad fue agudo para 14 pacientes con *C. pneumoniae* (56%) y subagudo para 11 pacientes (44%). El curso agudo de enfermedad resultó ser estadísticamente significativo ($p = <0.05$) para los pacientes que no tuvieron PCR positiva para *C. pneumoniae* (Tabla 4). El síntoma predominante fue la tos, que se presentó en los 25 pacientes con *C. pneumoniae*, 22 pacientes presentaron fiebre (88%) con una temperatura mediana de 38.5° (rango de 38° a 40°), 12 pacientes

tuvieron rinorrea (48%), cuatro pacientes odinofagia (16%), seis pacientes con vómito (24%), cefalea en dos pacientes (8%) y dolor abdominal en dos pacientes (8%) (Tabla 5). De los signos clínicos estudiados, taquipnea y taquicardia se presentaron en 20 y 9 pacientes con *C. pneumoniae* (80% y 36%), respectivamente. No hubo pacientes con *C. pneumoniae* que presentaran bradicardia. Tres de los pacientes con *C. pneumoniae* presentaron cianosis en su evolución (12%). La desaturación de oxígeno se presentó en casi la totalidad de los pacientes con *C. pneumoniae* (23 pacientes, 92%) y los datos de dificultad respiratoria se encontraron en 19 pacientes con *C. pneumoniae* (76%), siendo la retracción intercostal el dato más frecuente presente en 17 pacientes (68%) y con significado estadístico ($p=0.037$) (Tabla 7). En los hallazgos encontrados a la exploración pulmonar, 17 pacientes tenían estertores crepitantes (68%), 13 pacientes con sibilancias (52%) y 5 pacientes con hipoventilación (20%) (Tabla 6).

Tabla 4. Curso de la enfermedad de los pacientes con NAC

CURSO	TOTAL (154)	<i>C. pneumoniae</i> detectado (25)	<i>C. pneumoniae</i> no detectado (129)	P
Curso agudo	120	14	106	0.0039
Curso subagudo	34	11	23	0.0039

Tabla 5. Signos y síntomas de los pacientes con NAC

SIGNOS Y SÍNTOMAS	TOTAL (154)	<i>C. pneumoniae</i> detectado (25)	<i>C. pneumoniae</i> no detectado (129)	P
Fiebre	135	22 (88%)	113	0.9553
Tos	145	25 (100%)	120	0.1735
Rinorrea	78	12 (48%)	66	0.7722
Odinofagia	26	4 (16%)	22	0.8975
Apnea	2	0	2	0.5309
Cefalea	7	2 (8%)	5	0.3649
Exantema	1	0	1	0.6587
Artritis/artralgias	3	1 (4%)	2	0.4173
Convulsiones	3	0	3	0.4413
Diarrea	15	1 (4%)	14	0.3118
Dolor abdominal	12	2 (8%)	10	0.9662
Vomito	36	6 (24%)	30	0.9352
Polipnea	118	20 (80%)	98	0.6629
Taquicardia	48	9 (36%)	39	0.5688
Bradicardia	1	0	1	0.6587
Desaturación (<86%)	148	23 (92%)	125	0.2466
Dificultad respiratoria	131	19 (76%)	112	0.1647
Días de dificultad respiratoria	2 (1-10)	2 (1-5)		0.8186

Tabla 6. Datos a la auscultación pulmonar de los pacientes con NAC

SIGNOS	TOTAL (154)	<i>C. pneumoniae</i> detectado (25)	<i>C. pneumoniae</i> no detectado (129)	P
Sibilancias	63	13 (52%)	50	0.2178
Cianosis	30	3 (12%)	27	0.3021
Estertores crepitantes	115	17 (68%)	98	0.4017
Hipoventilación	53	5 (20%)	48	0.0974
Derrame	8	1 (4%)	7	0.7687

Tabla 7. Datos de dificultad respiratoria presentes en pacientes con NAC

SIGNOS		<i>C. pneumoniae</i> detectado	<i>C. pneumoniae</i> no detectado	P
Aleteo nasal	61	9 (36%)	52	0.6867
Retracción intercostal	127	17 (68%)	110	0.0377*
Retracción subcostal	44	10 (40%)	34	0.1670
Retracción xifoidea	72	9 (36%)	63	0.2390
Disociación toracoabdominal	21	4 (16%)	17	0.7067

En cuanto al tiempo de duración de los síntomas, los pacientes con *C. pneumoniae* tuvieron una duración con mediana de 17 días (rango 3 a 90 días), la tos con mediana de 5 días (rango de 1 a 90 días) y fiebre con mediana de 2.5 días (rango de 1 a 10 días) (Tabla 8), ninguno de estos datos tuvo significado estadístico.

Tabla 8. Duración de los signos y síntomas de los pacientes con NAC

DURACIÓN	TOTAL (154)	<i>C. pneumoniae</i> detectado (25)	P
Duración de los síntomas en días (rango)	13 (3 – 90)	17 (3 – 90)	0.2294
Mediana de fiebre en días (rango)	3 (1 – 19)	2.5 (1 - 10)	0.8024
Mediana de temperatura en grados (rango)	38.5 ° (37.3° - 40°)	38.5 ° (38° - 40°)	0.6686
Mediana de días de tos (rango)	6 (1 – 90)	5 (1- 90)	0.392

De los hallazgos de laboratorio, en la biometría hemática sólo cuatro pacientes con *C. pneumoniae* presentaron leucocitosis (16%) y el hallazgo más frecuente fue linfopenia con 16 pacientes (64%). El único resultado con significado estadístico fue la presencia de linfocitosis ($p= 0.0224$) ya que el único paciente que lo presentó fue positivo para *C. pneumoniae* (Tabla 9).

Tabla 9. Hallazgos en biometría hemática de pacientes con NAC

HALLAZGOS	TOTAL (154)	<i>C. pneumoniae</i> detectado (25)	<i>C. pneumoniae</i> no detectado (129)	P
Anemia	31	5	26	0.9907
Leucocitosis	28	4	24	0.7593
Leucopenia	26	5	21	0.6423
Neutrofilia	39	9 (36%)	30	0.1709
Neutropenia	5	2	3	0.1444
Linfopenia	79	16 (64%)	63	0.1418
Eosinofilia	9	3	6	0.1494
Monocitosis	72	12 (48%)	60	0.8766
Trombocitosis	44	4 (16%)	40	0.1235
Trombocitopenia	19	4 (16%)	15	0.5267

En los hallazgos de la radiografía de tórax, se encontró que 17 pacientes tuvieron un patrón intersticial (68%), ocho pacientes con consolidación (32%), siete pacientes con patrón bronconeumónico (28%), cuatro pacientes con sobredistensión (16%), dos pacientes con atelectasia (8%), dos pacientes con evidencia de derrame (8%) y un paciente con patrón de focos múltiples (4%). La presencia de consolidación tuvo significado estadístico para los pacientes con PCR negativa para *C. pneumoniae* ($p= 0.0020$) (Tabla 10).

Tabla 10. Hallazgos en radiografía de tórax de pacientes con NAC

PATRÓN RADIOLÓGICO	TOTAL (154)	<i>C. pneumoniae</i> detectado (25)	<i>C. pneumoniae</i> no detectado (129)	P
Patrón intersticial	112	17 (68%)	95	0.5620
Consolidación	20	8 (32%)	12	0.0020*
Patrón bronconeumónico	52	7 (25%)	45	0.5053
Focos múltiples	11	1	10	0.5050
Atelectasia	8	2	6	0.4898
Derrame	9	2	7	0.5156
Sobredistensión	22	4 (16%)	18	0.7890

De los 25 pacientes con *C. pneumoniae*, seis presentaron complicaciones (24%): tres pacientes con insuficiencia respiratoria (12%), un paciente con derrame pleural (4%), un paciente con empiema (4%) y un paciente con pericarditis (4%), esta última fue la única complicación con significado estadístico (Tabla 11).

Tabla 11. Complicaciones en los pacientes con NAC

COMPLICACIONES	TOTAL (154)	<i>C. pneumoniae</i> detectado (25)	<i>C. pneumoniae</i> no detectado (129)	P
	47	6	41	0.4393
Paro cardiorrespiratorio	2	0	2	0.5309
Derrame pleural	7	1	6	0.8862
Insuficiencia respiratoria	36	3	33	0.1420
Empiema	2	1	1	0.1924
Pericarditis	1	1	0	0.0227*

Un total de ocho pacientes con *C. pneumoniae* (32%) requirieron manejo con ventilación mecánica, mismo número que requirió manejo en unidad de terapia intensivos (UTI). El manejo con ventilación mecánica tuvo una duración con mediana de 5 días (rango de 3 a 19 días) en los pacientes con *C. pneumoniae*. La estancia en unidad de cuidados intensivos con una mediana de 7 días (rango de 3 a 21 días) en pacientes con *C. pneumoniae* (Tabla 12). En cuanto a la mortalidad, entre los pacientes con resultado positivo para *C. pneumoniae* se registró en el 4% (n=1).

Tabla 12. Ventilación mecánica y estancia en UTI de los pacientes con NAC

	TOTAL (154)	<i>C. pneumoniae</i> detectado (25)	<i>C. pneumoniae</i> no detectado (129)	P
Ventilación mecánica	51	8 (32%)	43	0.8968
Mediana de días de ventilación mecánica (rango)		9 (3 – 32)	5 (3 – 19)	0.0311
UTI	40	8	32	0.4528
Mediana de días de estancia en UTI (rango)		9.5 (3 – 60)	7 (3 – 21)	0.14

Al valorar la coinfección con agentes virales se vio que 5 pacientes con *C. pneumoniae* también fueron positivos para otros virus (20%). En 3 pacientes se encontró Rino/enterovirus (12%), 1 paciente con bocavirus (4%), 1 paciente con virus sincitial respiratorio (4%) y 1 paciente con virus de Influenza B (4%) (ver tabla 8).

Tabla 8. Coinfección con agentes virales

VIRUS	TOTAL (154)	<i>C. pneumoniae</i> detectado (25)	<i>C. pneumoniae</i> no detectado (129)	P
	58	5	53	0.8497
Virus Sincicial Respiratorio	20	1	19	0.5473
Metaneumovirus	15	0	15	0.2011
Adenovirus	2	0	2	0.6681
Bocavirus	3	1	2	0.1074
Rino/enterovirus	24	3	21	0.5253
Influenza AH1N1	2	0	2	0.6681
Influenza AH3N2	1	0	1	0.7631
Influenza A (no tipificado)	2	0	2	0.6681
Influenza B	2	1	1	0.0297*
Parainfluenza 3	1	0	1	0.7631
Parainfluenza 4	1	0	1	0.7631

13. DISCUSIÓN

Este estudio es el primero que se realiza en México para conocer la prevalencia de *C. pneumoniae* como agente causal de NAC en pacientes pediátricos. Según lo reportado en la literatura hasta el momento, los agentes atípicos causan aproximadamente del 20 al 30% de las NAC y un 10 a 20% del total de estas se atribuyen a *C. pneumoniae*, este dato se asemeja a la prevalencia que obtuvimos en nuestro estudio (25%). Sin embargo, en el año 2015 se publicó el estudio EPIC (por sus siglas en inglés *Etiology of Pneumonia in the Community*), un estudio multicéntrico y prospectivo realizado por los CDC donde se pudo identificar el agente etiológico de NAC de 1802 pacientes de los 2222 pacientes pediátricos incluidos. En EPIC se encontró a *C. pneumoniae* en 12 pacientes (0.66%), ya fuera como agente único o coinfectando con otros virus y bacterias.⁵¹ Un estudio más reciente, realizado en Perú por Del Valle-Mendoza *et. al.*, incluyó 675 pacientes pediátricos con infección respiratoria aguda y encontraron *C. pneumoniae* en muestras de hisopado nasofaríngeo en el 10.52% de sus pacientes (71/675).⁵² Ambos estudios contaron con una población mucho mayor a la incluida en el nuestro, incluso EPIC fue de carácter multicéntrico. Además es importante mencionar que Del Valle-Mendoza *et. al.*,

utilizaron como criterios de inclusión el diagnóstico de infección respiratoria aguda donde no sólo estaban las NAC sino también las infecciones del tracto respiratorio superior; sin embargo, el diagnóstico principal fue NAC, seguido de obstrucción bronquial aguda y crisis asmática.⁵² Recientemente, se publicó una investigación realizada en la India por Kumar *et. al.*, quienes identificaron la participación de bacterias atípicas y virus en NAC de 94 pacientes pediátricos por medio de serología, encontraron que el 34.4% de las NAC eran causadas por bacterias atípicas y un 4.4% de los pacientes fueron positivos para *C. pneumoniae* como agente etiológico único, es decir, no se encontraba coinfectando con otros virus o bacterias.⁵³ Con la información de los estudios mencionados es evidente que la prevalencia de NAC por *C. pneumoniae* es variable según la región geográfica donde se realizan los estudios así como el método diagnóstico utilizado, ya sea PCR o serología; sin embargo también podemos concluir que *C. pneumoniae* es un agente a considerar siempre que nos enfrentamos al diagnóstico de NAC en población pediátrica.

Dentro de las características epidemiológicas que se analizaron, se encontró un predominio de pacientes del género masculino (64%) dentro de los positivos para *C. pneumoniae*. No consideramos que esto tenga alguna relevancia ya que no hubo significado estadístico y además otros autores como Del Valle-Mendoza *et. al.*, no encontraron predominio para algún género.⁵² Otra característica epidemiológica importante a considerar fue la edad de los pacientes, se evidenció que más de la mitad (52%) de los pacientes positivos para *C. pneumoniae* eran menores a 5 años. A diferencia de lo que se pensaba acerca de los agentes bacterianos llamados atípicos y su presentación principalmente en pacientes escolares y adolescentes, cada vez más autores apoyan la importancia de *C. pneumoniae* en población menor a 5 años. Un ejemplo de esto es el estudio realizado por Huong, *et. al.*, en Vietnam, donde se incluyeron 215 pacientes hospitalizados con NAC de 1 - 15 años de edad a quienes se les realizó PCR y serología para detectar agentes atípicos; encontraron que la población de menores de 5 años fueron positivos a *C. pneumoniae* como único agente en el 5.2% comparado con 1.0% en los mayores de 5 años. Esto ocurrió para todos los agentes atípicos analizados además de *C. pneumoniae*, como fueron *M. pneumoniae* y *L. pneumoniae*.⁵⁴ Un ejemplo más es el estudio realizado por del Valle-Mendoza *et. al.*, ya previamente mencionado, donde encontraron que los grupos etarios donde predominó *C. pneumoniae* fueron los lactantes de 29 días a 2 meses de vida y el grupo de 1 a 5 años de edad con 26.76% y 25.35%, respectivamente.⁵² Otro estudio que apoya la presentación de *C. pneumoniae* en pacientes de menor

edad, es una revisión sistemática de la literatura sobre agentes causales de NAC en menores de 5 años en China entre los años 2001 a 2015 donde se concluyó que *C. pneumoniae* era responsable del 3% de los casos de NAC con predominio en los lactantes a diferencia de lo que ocurrió con *M. pneumoniae*.⁵⁵ En 2017, Sasaoka *et. al.*, publicaron un reporte de caso de *C. pneumoniae* como agente causal de apnea persistente en un recién nacido en Japón. En este caso se presenta un masculino de 24 días de vida sin antecedentes de importancia que inició con tos productiva y posteriormente presentó apneas que requirieron hospitalización, con evidencia de infiltrado intersticial en la tomografía pulmonar y con PCR positiva de hisopado faríngeo para *C. pneumoniae* así como cultivo positivo con presencia de cuerpo de inclusión, siendo negativas las pruebas para virus sincicial respiratorio (VSR) y *C. trachomatis* que son agentes frecuentemente encontrados en este grupo de edad. El paciente fue tratado con claritromicina por 28 días con adecuada evolución y resolución de las apneas.⁵⁶ Con lo encontrado en nuestro estudio, así como lo que han reportado otros autores, sería importante incluir a *C. pneumoniae* como diagnóstico diferencial en la sintomatología respiratoria de los pacientes menores de 5 años con mayor importancia en los menores de 2 años donde los cuadros respiratorios suelen ser más graves.

Otro factor epidemiológico que se analizó, fue la estacionalidad en la presentación de casos de *C. pneumoniae* donde no obtuvimos datos estadísticamente significativos. En estudios como el realizado por del Valle-Mendoza *et. al.*, tampoco se encontró significado estadístico en la estacionalidad, esto a diferencia de lo que se ha documentado en este y otros estudios para *M. pneumoniae* con predominio durante el verano.⁵²

Es importante mencionar que en nuestro estudio no solo se incluyeron pacientes previamente sanos, sino también pacientes con diferentes patologías. Las anomalías congénitas abarcaron el mayor porcentaje de enfermedades de base en los pacientes del estudio. En la mayoría de las investigaciones publicadas para búsqueda de *C. pneumoniae* en pacientes pediátricos, se incluyen pacientes sanos que no tengan antecedentes de prematurez y de inmunocompromiso. El estudio de Huong, *et. al.*, realizado en Vietnam es uno de los pocos estudios donde se incluyen pacientes con diversas enfermedades y se demostró que las patologías congénitas como malformaciones del sistema respiratorio y cardiaco representaban un riesgo para desarrollar un cuadro grave de NAC por agentes atípicos, incluido *C. pneumoniae*.⁵⁴

Existe una relación estrecha entre la presencia de asma y la infección por *C. pneumoniae*, dentro de los pacientes incluidos en nuestro estudio 16 contaban con diagnóstico de asma; sin embargo ninguno de ellos resulto positivo para *C. pneumoniae*. Carr *et. al.*, publicaron una revisión en el 2016 acerca de la participación tanto de *M. pneumoniae* como de *C. pneumoniae* en asma, refieren que existe una asociación entre la infección por *C. pneumoniae* y el desarrollo del fenotipo asmático y una respuesta inflamatoria tipo 2. Además se ha detectado *C. pneumoniae* en cohortes de pacientes pediátricos que inician con sibilancias y más tarde desarrollan asma. También se ha visto implicado en las exacerbaciones del asma.⁵⁷ La razón por la cual no se encontró *C. pneumoniae* en los pacientes asmáticos incluidos en nuestro estudio podría deberse a que fueron pocos los pacientes asmáticos incluidos (16/158). Esto da pie a la posibilidad de realizar un nuevo estudio donde solo se incluyan pacientes asmáticos descontrolados o con exacerbaciones para la búsqueda de este agente.

Se analizó el cuadro clínico de presentación de los pacientes incluidos en nuestro estudio. En los positivos para *C. pneumoniae* el síntoma predominante fue la tos, seguido de la presencia de fiebre y rinorrea. Estos son hallazgos similares a lo encontrado por del Valle-Mendoza *et. al.*, aunque la rinorrea (87.3%) fue el síntoma predominante y con significado estadístico, le siguió la presencia de tos con 77.4% y la fiebre con 69%. Es importante considerar que en este estudio los pacientes fueron incluidos con diagnóstico de infección respiratoria aguda a diferencia de nuestro estudio donde debían cumplir criterios clínicos y radiológicos de NAC, esto podría explicar la diferencia en los síntomas predominantes entre ambos estudios; sin embargo, los síntomas encontrados son inespecíficos para diferenciar ambos diagnósticos.⁵² Si bien se han descrito cuadros clínicos muy variables para todos los agentes bacterianos atípicos, la presencia de tos, fiebre y rinorrea suelen estar presentes en la mayoría de los pacientes con neumonías atípicas lo que invita a descartar estos agentes ante cualquier cuadro de NAC en pediatría. En revisiones anteriores, se enfatiza la presencia de odinofagia y ronquera graves previo al inicio de la neumonía,⁹ aunque la presencia de odinofagia se registró en un 16% dentro de los positivos para *C. pneumoniae* en nuestro estudio, no fue un dato estadísticamente significativo y tampoco se vio reflejado como síntoma principal en el estudio realizado por del Valle-Mendoza *et. al.* Con esto concluimos que la presentación clínica puede diferir entre población adulta y pediátrica, ya que la mayoría de las revisiones

publicadas en la literatura se basan en población adulta. En cuanto a los hallazgos a la auscultación, en algunas publicaciones se ha asociado la presencia de sibilancias con *C. pneumoniae*,^{9,17} en nuestro estudio más de la mitad de los pacientes presentaron sibilancias; sin embargo, ocupó el segundo lugar en frecuencia después de los estertores crepitantes. Con estos hallazgos, concluimos que la presentación clínica para NAC por *C. pneumoniae* es inespecífica y no es una herramienta útil para diferenciar con otras etiologías de NAC en población pediátrica, lo que resalta la importancia de contar con estudios de diagnóstico que sean accesibles para la mayoría de la población.

La literatura hace referencia a cuadros subagudos como una presentación característica de los agentes atípicos y que puede ayudarnos a diferenciar a los cuadros causados por agentes bacterianos piógenos o virus respiratorios.^{9,17} En nuestro estudio, el tiempo de duración de los síntomas fue muy variable con lapso de hasta 90 días para algunos pacientes y no presentó significado estadístico. Esto podría explicarse porque algunos pacientes acudían al servicio de urgencias varios días después de haber iniciado con la sintomatología; otros, habían recibido tratamientos para el manejo de los síntomas en otras unidades médicas y en ocasiones, algunos pacientes se sobreinfectaron con agentes intrahospitalarios lo que dificultó la evaluación de los días de evolución para cada síntoma.

En general, todos los hallazgos en la biometría hemática que se reportan en publicaciones previas no son específicos para NAC por *C. pneumoniae* como también se vio en nuestra investigación, y si se encuentra algún dato con mayor frecuencia, este debe de tomarse con reserva por la posibilidad de co-infección de este agente con otros agentes bacterianos y virales que pudieran elevar o disminuir las cuentas totales de neutrófilos o linfocitos. Algo similar sucede con los hallazgos en la radiografía de tórax, se ha descrito la presencia de infiltrado alveolar unilateral como el más encontrado en la NAC por *C. pneumoniae*,¹⁷ sin embargo, también se han descrito la presencia de derrame pleural así como un patrón bronconeumónico. En las radiografías que se realizaron en nuestro estudio, el patrón que se encontró con mayor frecuencia fue el intersticial seguido de la consolidación y el patrón bronconeumónico. Hasta un 8% de los pacientes presentaron derrame pleural que concuerda con lo reportado en revisiones como la publicada en 2017 por Sharma *et al.*¹⁷ En esta revisión también se menciona que los hallazgos en la radiografía también

dependerán del momento en el que se realiza este estudio ya que al inicio podríamos encontrar infiltrados que abarquen solo un lóbulo pulmonar y algunos días después encontrar que estos infiltrados ya comprometen más de dos lóbulos. Por esta razón, en nuestro estudio se decidió tomar en cuenta la radiografía inicial de los pacientes incluidos.

El diagnóstico de *C. pneumoniae* se realizó por medio de RT-PCR no múltiple, con la detección de los genes *CP-arg* y *pst-1*. De los estudios que se han mencionado hasta ahora, donde se buscó *C. pneumoniae* en pacientes con NAC algunos utilizaron PCR para el diagnóstico; sin embargo, la mayoría utilizaron serología ya sea acompañando a la PCR o sola. La serología ha sido establecida como el estudio de elección por la dificultad y poca sensibilidad del cultivo para *C. pneumoniae*; sin embargo, la serología también se considera un método poco práctico por requerir la toma de dos muestras, la primera durante la fase aguda y la segunda en la de convalecencia (2 semanas después), para poder observar el aumento de cuatro veces el valor de la IgG o IgA.¹⁷ Además la sensibilidad de la serología también disminuye por el riesgo de reacción cruzada con otras especies de *Chlamydia*, por esto la RT-PCR se ha convertido en la herramienta diagnóstica preferida. Aunque posee sensibilidad y especificidad elevadas, la especificidad se puede ver afectada por la persistencia de *C. pneumoniae* en el tracto respiratorio después de causar infección, se reporta que la PCR podría permanecer positiva hasta 8 semanas después de la infección aguda. Con esto se resalta la importancia de complementar el diagnóstico con la serología lo cual puede enriquecer el estudio que realizamos, sobre todo en el caso de pacientes de mayor edad donde hasta un 5% pueden ser portadores asintomáticos.¹⁷

En nuestro estudio un número importante de pacientes cursaron con síndrome de dificultad respiratoria y el signo más frecuente para identificarlo fue la presencia de retracciones intercostales, que si bien fue un dato con significado estadístico para nuestra investigación, no se menciona así en otras publicaciones. La presencia de dificultad respiratoria y la evolución hacia la insuficiencia respiratoria si han sido descritos para los casos de NAC por *C. pneumoniae*. En el estudio realizado en Vietnam por Huong *et. al.*, se analizó la frecuencia de presentación de neumonía grave según la definición de la *Pediatric Infectious Disease Society* (PIDS) y de la *Infectious Disease Society of America* (IDSA), se encontró que el 55.67% de los casos fueron causados por un agente atípico; *M. pneumoniae* fue encontrado en primer

lugar con el 86.6% seguido de *C. pneumoniae* con el 6.19%. Dentro de los factores de riesgo para desarrollar una neumonía grave se identificaron: edad menor a 2 años, coinfección del agente atípico con bacterias (principalmente *S. pneumoniae*) y la coinfección con virus respiratorios; además de lo ya mencionado anteriormente como el antecedente de prematurez y la presencia de malformaciones cardiológicas y pulmonares.⁵⁴ De los tres pacientes con *C. pneumoniae* que desarrollaron insuficiencia respiratoria dentro de nuestra investigación, uno contaba con diagnóstico previo de cardiopatía congénita lo que apoya lo publicado por Huong *et. al.* La presencia de pericarditis como complicación se ha relacionado con agentes atípicos, para *C. pneumoniae* existen algunos reportes de caso de pacientes en edad pediátrica. Tenenbaum *et. al.*, publicaron en el 2005 el caso de una paciente de 13 años de edad con cuadro clínico característico de pericarditis, además de referir odinofagia y náuseas así como estertores a la auscultación pulmonar; se le realizaron estudios para descartar las causas infecciosas más comunes de pericarditis, recibió manejo con azitromicina ya que se consideró el diagnóstico de NAC agregado a la pericarditis y finalmente requirió pericardiocentesis por empeoramiento del estado de la paciente. Del líquido pericárdico obtenido se realizó estudio de PCR para *C. pneumoniae* ya que un estudio de serología (ELISA) tomado al inicio del cuadro resultó positivo con IgG e IgA para este agente, la PCR fue reportada también positiva²². Un ejemplo más fue publicado en el 2009 por Suesaowalak *et. al.*, se trata del caso de un paciente de 11 años de edad que desarrolló miopericarditis con serología positiva en la fase aguda (Inmunofluorescencia con títulos IgM >1:160, IgG >1:1024, IgA >1:256) para *C. pneumoniae*, no se realizó serología en la fase de convalecencia ya que el paciente había recibido gammaglobulina IV como parte del manejo de la miopericarditis; al paciente se le descartaron otras etiologías infecciosas de la miocarditis y pericarditis.⁵⁸ Aunque se desconoce el mecanismo de daño al tejido cardíaco por parte las especies de *Chlamydia*, se sabe que éste es uno de los tejidos más afectados por estos agentes, esto se ha venido mencionando en publicaciones más recientes en población adulta con reportes de afección miocárdica, pericárdica, endocárdica, así como a nivel arterial.

El curso de las infecciones respiratorias por *C. pneumoniae* se describe como benigno. En la revisión del 2017 realizada por Sharma *et. al.*, se menciona que en general para las neumonías causadas por agentes atípicos el índice de hospitalizaciones es del 25.8% y el ingreso a UCI es del 0.7% así como la necesidad

de ventilación mecánica.¹⁷ En nuestro estudio 8 de los 25 pacientes con NAC por *C. pneumoniae* requirieron tanto ventilación mecánica como ingreso a UCI lo que representa un número elevado comparado con lo mencionado en la revisión. Esto seguramente puede explicarse por el tipo de pacientes que se incluyeron en el estudio, pacientes con patologías congénitas o alteraciones neurológicas que confieren un mal manejo de secreciones respiratorias; pacientes prematuros o con inmunocompromiso y neumonías de repetición que causan daño pulmonar crónico lo que condiciona mayor gravedad en los cuadros de NAC.

El tratamiento de las infecciones causadas por agentes atípicos ha sido controversial. Recientemente, se han publicado estudios acerca del uso de los macrólidos para el manejo empírico de NAC agregado al antibiótico beta-lactámico cuando se sospecha de agentes bacterianos. En 2017, un estudio realizado por File *et. al.*, investigaron si existía mejoría en la sintomatología de pacientes adultos con NAC por algún agente atípico, ya sea *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* o *L. pneumophila* cuando se agregaba un macrólido al tratamiento con beta-lactámico (cefalosporinas). Se observó que al cuarto día de evolución había mejoría de los signos y síntomas de neumonía cuando se había administrado tratamiento de un día con claritromicina para infecciones por *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*; sin embargo, no hubo resolución total de todos los signos y síntomas⁵⁹. Otros estudios realizados en población pediátrica también han demostrado una disminución del tiempo de hospitalización cuando se utilizaba tratamiento combinado de beta-lactámico y macrólido para el tratamiento empírico de NAC⁶⁰; sin embargo, no existen muchos estudios de pacientes con NAC por agentes atípicos confirmados por serología y/o PCR y que se valore el beneficio del uso de macrólidos. Por el momento, no hay una recomendación bien establecida, pero se debe manejar con precaución ya que el uso indiscriminado de los macrólidos para el manejo empírico de NAC puede tener repercusiones como ha sido el caso de *M. pneumoniae* y su creciente resistencia a este grupo de antibióticos.

Siendo este el primer estudio realizado en México para la determinación por medio de métodos moleculares de la prevalencia de NAC por *C. pneumoniae* en población pediátrica, se puede obtener información valiosa acerca de las características epidemiológicas y clínicas ya presentadas y da pie para continuar con la investigación acerca del papel que tiene *C. pneumoniae* en la edad pediátrica, así como para la implementación de estos métodos diagnósticos y el manejo de esta infección.

14. CONCLUSIONES

Con este estudio de investigación se vio que *C. pneumoniae* es un agente que debe de considerarse cuando diagnosticamos NAC en pacientes pediátricos, esto a pesar de la edad de presentación ya que como se observó en el estudio presentado y en publicaciones recientes un porcentaje importante se presenta en los menores de 5 años que se consideran una población más vulnerable a las complicaciones y secuelas de las NAC.

Con la sensibilidad y especificidad de los métodos moleculares utilizados en nuestro estudio, podemos concluir que son una buena herramienta para la detección de *C. pneumoniae*, lo que nos invita a proponerlo como un método más accesible y disponible en unidades médicas de tercer nivel para facilitar el diagnóstico etiológico de NAC en pediatría.

Ante una infección respiratoria, específicamente NAC por *C. pneumoniae*, es importante considerar las complicaciones asociadas, como son la presencia de derrame e insuficiencia respiratoria, que son consecuencia del del daño pulmonar que causa el agente pero también aquellas complicaciones a nivel extrapulmonar como en el caso de nuestro estudio, las que afectan al tejido cardíaco.

Finalmente mientras exista controversia en cuanto al tratamiento de las infecciones por agentes atípicos se debe de valorar según las condiciones el paciente el riesgo – beneficio de iniciar manejo con macrólidos, siempre con reserva ya que aunque aún no se ha reportado resistencia de *C. pneumoniae* para los macrólidos, la resistencia para *M. pneumoniae* se ha ido incrementando con el paso del tiempo.

15. BIBLIOGRAFÍA

1. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. Bull World Health Organ 2008; 86:408. World Health Organization. Fact sheet number 331– Pneumonia. Updated September 2016. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/index.html>.
2. Rani S. Gereige and Pablo Marcelo Laufer. *PNEUMONIA*. PEDIATRICS IN REVIEW Vol. 34 No. 10 October 01, 2013.
3. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, México. <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/>
4. Chitra S. Mani and Dennis L. Murray. Acute pneumonia and its complications. En: Long SS, Pickering LK y Prober CG (editores), Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4a. Edición. Elsevier; 2012, pp. 235-245
5. Martín A, Moreno-Pérez D, Alfayate Miguélez S, et al. Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas. *An Pediatr (Barc)*. 2012; 76(3):162.e1-18.
6. Marina Basarab, M. Bruce Macrae, Carmel M. Curtis. Review: Atypical pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2014, 20:247–251
7. Richard T. Ellison III y Gerald R. Donowitz. Neumonía aguda. En: Mandell, Douglas y Bennett, Principios y Práctica de Enfermedades Infecciosas. 8ava Edición. Elsevier; 2016 pp 853- 877
8. Margaret R. Hammerschlag, Stephan A. Kohlhoff y Charlotte A. Gaydos. *Chlamydia pneumoniae* En: Mandell, Douglas y Bennett, Principios y Práctica de Enfermedades Infecciosas. 8ava Edición. Elsevier; 2016 pp 2289-2297
9. Burillo Almudena, Bouza Emilio. *Chlamydophila pneumoanie*. *Infect Dis Clin N Am* 24 (2010) 61–71
10. Waites J, Taylor-Dobinson D. *Mycoplasma and Ureaplasma*. Manual of Clinical Microbiology 11th edition. Washington, DC. PA: ASM;2015. P1088-1105.
11. Shah SS. *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*. En: Long SS, Pickering LK y Prober CG (editores), Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4a. Edición. Elsevier; 2012, pp. 881-883
12. Margaret R. Hammerschlag, Stephan A. Kohlhoff. *Chlamydia infections*. En: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious diseases, 7ma Edición. Elsevier; 2014, pp 2631- 2645
13. Arnold, Summersgill, LaJoie, et al. Worldwide View of Atypical Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 175. pp 1086–1093, 2007
14. Cristina R, Phares, et al. Epidemiology of Severe Pneumonia Caused by *Legionella longbeachae*, *Mycoplasma pneumonia* and *Chlamydia pneumoniae*: 1-Year, Population-Based Surveillance for Severe Pneumonia in Thailand. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45:e147–55

15. Choroszy-Król I, Frej-Mądrzak M, Hober M, et al. Infections caused by *Chlamydomydia pneumoniae*. *Clin Exp Med*. 2014;23(1):123-6.
16. Puljiz I, Kuzman I, Dakovic-Rode O, et al. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumonia pneumonia: comparison of clinical, epidemiological characteristics and laboratory profiles. *Epidemiol Infect* 2006;134(3):548–55.
17. Lokesh Sharma et al. Atypical Pneumonia Updates on Legionella, Chlamydomydia, and Mycoplasma Pneumonia. *Clin Chest Med* - (2016)
18. Marrie TJ, Peeling RW, Reid T, De Carolis ED, and the Canadian Community-Acquired Pneumonia Investigators. Chlamydia species as a cause of community acquired pneumonia in Canada. *Eur Respir J* 2003;21:779–784
19. Hammerschlag MR, Chirgwin K, Roblin PM, et al. Persistent infection with *Chlamydomydia pneumoniae* following acute respiratory illness. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 178±182.
20. Rýzlová M, Gregor P. Acute pericarditis as an organic manifestation of the acute infection *Chlamydomydia pneumoniae*. *Vnitr Lek*. 2008;54(9):866-70.
21. Norton R, Schepetiuk S, Kok T. *Chlamydomydia pneumoniae* pneumonia with endocarditis. *Lancet*. 1995;345(8961):1376-7.
22. Tenenbaum T, Heusch A, Henrich B, et al. Acute hemorrhagic pericarditis in a child with pneumonia due to *Chlamydomydia pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 2005;43(1):520-2.
23. Turgeman Y, Levahar P, Lavi I, et al. Adult calcific aortic stenosis and *Chlamydomydia pneumoniae*: the role of *Chlamydomydia* infection in valvular calcification. *Isr Med Assoc J*. 2006;8(7):464-8.
24. Icsó J, Sabaková D, Cajka C, et al. *Chlamydomydia pneumoniae* and the risk of ischaemic heart disease. Prevalence in a group of hospitalized elderly men. *Vnitr Lek*. 1999;45(3):155-8.
25. Elargoubi A, Verhoeven PO, Grattard F, et al. Acute encephalitis associated to a respiratory infection due to *Chlamydomydia pneumoniae*. *Med Mal Infect*. 2013;43(8):345-9.
26. Socan M, Beovic B, Kese D. *Chlamydomydia* pneumonia and meningoencephalitis. *N Engl J Med*. 1994;331(6):406.
27. Hosokawa R, Kobayashi T, Higashino T, et al. Two cases of erythema exsudativum multiforme associated with *Chlamydomydia pneumoniae* infection. *J Dermatol*. 2012;39(3):306-8.
28. Cascina A, Marone Bianco A, Mangiarotti P, et al. Cutaneous vasculitis and reactive arthritis following respiratory infection due to *Chlamydomydia pneumoniae*: report of a case. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6):845-7.

29. Ribera A, Llatjós R, Casanova A, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection associated to acute fibrinous and organizing pneumonia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(8):632-4.
30. Augenbraun H, Roblin M, Mandel J, et al. *Chlamydia pneumoniae* pneumonia with pleural effusion: diagnosis by culture. *Am J Med*. 1991;91(4):437-8.
31. Yagi K, Kano G, Shibata M, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection-related hemophagocytic lymphohistiocytosis and acute encephalitis and poliomyelitis-like flaccid paralysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(5):853-5.
32. Nasser H, Dib G, Camoin-Schweitzer M, et al. Acute renal failure following *Chlamydia pneumoniae* pneumonia in a child. *Arch Pediatr*. 2010;17(8):1153-5.
33. Iyoda M, Kuroki A, Sugisaki T. *Chlamydia pneumoniae* infection and MPO-ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(3):965-6.
34. Cascina A, Marone Bianco A, Mangiarotti P, et al. Cutaneous vasculitis and reactive arthritis following respiratory infection due to *Chlamydia pneumoniae*: report of a case. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6):845-7.
35. Severe *Chlamydia pneumoniae* Infection in Patients with Neutropenia: Case Reports and Literature Review. *Clinical Infectious Diseases* 2000;31:181–4
36. Comandini UV, Maggi P, Santopadre P, Monno R, Angarano G, Vullo V. *Chlamydia pneumoniae* respiratory infections among patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:720–6.
37. Naoyuki Miyashita, MD, et al. Clinical Presentation of Community- Acquired *Chlamydia pneumoniae* Pneumonia in Adults*. *CHEST* 2002; 121:1776–1781
38. Miyashita N, Fukano H, Okimoto N, et al. Clinical presentation of community-acquired *Chlamydia pneumoniae* pneumonia in adults. *Chest* 2002; 121(6):1776–81.
39. Maritta T. Kauppinen, et al. Roentgenographic Findings of Pneumonia Caused by *Chlamydia pneumoniae*, Comparison With *Streptococcus Pneumoniae*. *Arch Intern Med*. 1996;156:1851-1856
40. McConnell CT Jr, Plouffe JF, File TM, et al. Radiographic appearance of *Chlamydia pneumoniae* (TWAR strain) respiratory infections. CBPIS Study Group. Community-based pneumonia incidence study. *Radiology* 1994;192(3):819–24
41. M.R. Hammerschlag *Chlamydia pneumoniae* and the lung. *Eur Respir J* 2000; 16: 1001±1007
42. R. Berebichez-Fridman et al. Atypical pneumonias caused by *Legionella pneumophila*, *Chlamydophila pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*. *Rev Med Hosp Gen Méx*. 2015;78(4):188---195

43. She R, Thurber A, Hymas W, S. *et al.* Limited utility of culture for *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* for diagnosis of respiratory tract infections. *J Clin Microbiol.* 2010; 48(9):3380-3382.
44. Villegas E, Sorlózano A, Gutiérrez J. Serological diagnosis of *Chlamydia pneumoniae* infection: limitations and perspectives. *Journal of Medical Microbiology.* 2010;59: 1267–1274
45. Hermann C, Graf K, Groh A, Straube E, Hartung T. Comparison of eleven commercial tests for *Chlamydia pneumoniae* specific immunoglobulin G in asymptomatic healthy individuals. *J Clin Microbiol.* 2002; 40: 1603–1609.
46. Diaz H, Winchell M. the Evolution of Advanced Molecular Diagnostics for the Detection and Characterization of *Mycoplasma pneumoniae*. *Front Microbiol.* 2016;7:232
47. Peng D, Zhao D, Liu J, *et. al.* Multipathogen infections in hospitalized children with acute respiratory infections. *Virology J.* 2009;6:155.
48. Pignanelli S, Shurdhi A, Delucca F, *et al.* Simultaneous use of direct and indirect diagnostic techniques in atypical respiratory infections from *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*. *J Clin Lab Anal.* 2009; 23:206-209.
49. Otomo S, Yamamura JI, Hayashi E, *et. al.* Analysis of children with *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* respiratory infections by real-time PCR assay and serological tests. *APMIS* . 2008; 116:477-83.
50. Ou G, Liu Y, Tang Y, You X. In vitro subminimum inhibitory concentrations of macrolide antibiotics induce macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae*. *HIPPOKRATIA.* 2015; 19(1): 57-62.
51. Jain S, Williams D, Arnold S, *et. al.* Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children. *N Engl J Med* 2015; 372:835-45.
52. del Valle-Mendoza J, Orellana-Peralta F, Marcelo-Rodríguez A, Verne E, Esquivel-Vizcarra M, Silva-Caso W, *et al.* High Prevalence of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in Children with Acute Respiratory Infections from Lima, Peru. *PLoS ONE* 2017; 12(1): e0170787.
53. Kumar KJ, Ashok Chowdary KV, Usha HC, Kulkarni M, Manjunath VG. Etiology of community acquired pneumonia among children in India with special reference to atypical pathogens. *Lung India.* 2018;35:116-20.
54. Huong P, Hien P, Lan N, *et. al.* First report on prevalence and risk factors of severe atypical pneumonia in Vietnamese children aged 1–15 years. *BMC Public Health* 2014; 14:1304
55. Ning G, Wang X, Wu D, Yin Z, Li Y, *et. al.* The Etiology of Community-acquired Pneumonia among Children under 5 Years of Age in Mainland China, 2001–2015: A Systematic Review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2017;13(11): 2742-2750

56. Sasaoka Y, Yoto Y, Tatsumi M, *et. al.* Neonatal apnea with *Chlamydia pneumoniae* infection. *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society* 2017, 59 (1): 111-112
57. Carr T, Kraft M. Chronic Infection and Severe Asthma. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2016;36:483–502.
58. Suesaowalak M, Cheung M, Tucker D, *et. al.* *Chlamydophila pneumoniae* Myopericarditis in a Child. *Pediatr Cardiol* (2009) 30:336–339
59. File T, Eckburg P, Talbot G, *et. al.* Macrolide therapy for community-acquired pneumonia due to atypical pathogens: outcomes assessment at an early time point. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2017; 50 (2): 247 – 251.
60. Blyth C. C, Gerber J. S. Macrolides in Children With Community Acquired Pneumonia: Panacea or Placebo? *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2017;00:1–7

Anexo1. Tabla de variables

Variable	Tipo	Valor
1. Edad	Cuantitativa continua	Meses (posteriormente de acuerdo con la necesidad se calcula en años)
2. Género	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino/Femenino
3. Padecimiento de base	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia/ Ausencia
4. Tipo de padecimiento de base	Cualitativa nominal dicotómica	Asma/ Otras patologías (En caso de otras patologías especificar cuál)
5. Curso de la enfermedad	Cualitativa nominal dicotómica	Agudo (<1 sem)/ Subagudo(>1 sem)
6. Días de evolución previo a la hospitalización	Cuantitativa continua	Días
7. Días totales de evolución	Cuantitativa continua	Días
8. Fiebre	Cualitativa nominal dicotómica	SI/NO
9. Intensidad máxima de fiebre	Cuantitativa continua	_____°C
10. Días totales de fiebre	Cuantitativa continua	Días
11. Tos	Cualitativa nominal dicotómica	SI/NO
12. Días totales de tos	Cuantitativa continua	Días
13. Rinorrea	Cualitativa nominal dicotómica	SI/NO
14. Faringitis /Odinofagia	Cualitativa nominal dicotómica	SI/NO
15. Cefalea (sólo evaluable en pacientes mayores)	Cualitativa nominal dicotómica	SI/NO
16. Cianosis	Cualitativa nominal dicotómica	SI/NO
17. Sibilancias	Cualitativa nominal dicotómica	SI/NO
18. Estertores crepitantes	Cualitativa Nominal Dicotómica	SI/NO
19. Manifestaciones gastrointestinales	Cualitativa Nominal Dicotómica	SI/NO
20. Tipo de manifestaciones gastrointestinales	Cualitativa Nominal Politómica	1. Diarrea 2. Vómito 3. Dolor abdominal
21. Otras manifestaciones extrapulmonares	Cualitativa Nominal Dicotómica	SI/NO
22. Tipos de manifestaciones	Cualitativa	1. Exantema

extrapulmonares	Nominal Policotómica	2. Manif. neurológicas 3. Manifest. osteoarticulares 4. Manifest. urinarios
23. días de estancia hospitalaria	Cuantitativa Continua	1,2,3,4... etc
24. Complicaciones	Cualitativa Nominal dicotómica	SI/NO
25. Tipo de complicación	Cualitativa Nominal Policotómica	1. intubación orotraqueal 2. Empiema 3. Neumonía de focos multiples 4. Muerte 5. Otras (especificar)
26. Recuento leucocitario cuenta diferencial (PMN/Linf/Mon)	Cuantitativa discreta	cel/ mm3 (____/____/____)cel/mm3
27. Hemoglobina	Cuantitativa Continua	gr/dl
28. Recuento plaquetario	Cuantitativa Discreta	cel/mm3
29. Hallazgos Radiológico	Cualitativa nominal politómica	1. Radiografía normal 2. Patrón Intersticial 3. Patrón bronconeumónico 4. Patrón de Consolidación (Subsegmentario, segmentario, lobar) 5. Sobredistensión pulmonar 6. Derrame pleural 7. Adenopatía mediastinales 8. Atelectasia 9. Otras

ANEXO 2.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Identificación de *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydomphila pneumoniae* en Pacientes Pediátricos con Neumonía Adquirida en la Comunidad

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

(PADRE/MADRE O TUTOR DEL PACIENTE HOSPITALIZADO)

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

1.La justificación y los objetivos del estudio. Debido a que su hijo (a) requiere hospitalización por un problema de NEUMONIA (infección del pulmón), necesitamos saber si esta infección es causada por organismos como *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydomphila pneumoniae*, que son bacterias que infectan los pulmones de los niños y los adultos. En nuestro país se conoce muy poco en relación a la participación de estas bacterias como agentes de neumonías, ya que las pruebas para detectarlas son muy especiales, sofisticadas y costosas, por lo que no se hacen en la mayoría de los hospitales y clínicas del país. En este estudio se realizarán pruebas tanto en secreción respiratoria y sangre de su hijo (a) para buscar estas bacterias. Estos estudios no representarán ningún gasto adicional para usted.

2.Los procedimientos que se usan, no tienen un riesgo adicional para su hijo(a). Al ingresar a este protocolo de estudio, su hijo (a) recibirá la atención y tratamientos habituales, no se realizarán pruebas experimentales, ni se administrarán medicamentos adicionales. En este estudio, se tomará una muestra respiratoria (ya sea por hisopado nasofaríngeo o bien por aspiración traqueal si su paciente se encuentra intubado), estos estudios son parte del estudio habitual de los pacientes que se encuentran con neumonía. Adicional a ello se tomarán 2 muestras de sangre, una al ingreso del paciente al hospital (que es parte de la muestra que se toma a todos los pacientes con sospecha de neumonía) donde se tomarán 3 mL de sangre adicional. Puesto que necesitamos una segunda muestra de sangre de 2-6 semanas después de la primera toma, necesitaremos que en una nueva valoración de su hijo(a) por consulta externa, se tomen 3 mL adicionales. Este estudio no cambia de ninguna manera el diagnóstico clínico, ni tiene indicaciones terapéuticas diferentes a las habituales. Lo único que necesitaremos de su hijo (a) son estas muestras así como la información de su edad, sexo, datos específicos de la neumonía. Toda información que se obtenga es estrictamente confidencial y la identidad de su hijo (a) estará siempre resguardada.

3.Las molestias o los riesgos esperados. Este estudio no representa ningún riesgo adicional, a los que se somete cualquier paciente al que se le toma una muestra respiratoria y de sangre. Cabe aclarar que este estudio no es experimental y solamente documentaremos las bacterias encontradas en la infección pulmonar de su hijo (a).

4. Los beneficios que se observarán. Los resultados que se obtengan de este estudio aportarán evidencia científica necesaria para conocer mejor el comportamiento de las neumonías en niños, ya que las bacterias *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydomphila pneumoniae* tienen una gran importancia a nivel mundial. Esto nos permitirá implementar nuevas estrategias de diagnóstico por estas bacterias, así como para establecer mejores esquemas de tratamiento para las mismas. Este estudio permitirá ayudar en un futuro al mejor diagnóstico y tratamiento de otros niños con neumonía.

5. La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración. Se me ha informado que puedo preguntar todo lo necesario para comprender sobre la participación en este protocolo de estudio.



6. La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio. Entiendo que en cualquier momento puedo decidir retirarme del protocolo de estudio sin que esto afecte la atención para mi hijo (a) por parte del médico tratante o del hospital.

7. Privacidad y Anonimato. Autorizo la publicación de los resultados en el estudio a condición de que en todo momento se mantenga el secreto profesional y que no se publicará ninguno de los nombres, ni identidades ni datos personales de ninguno de los participantes.

Por su participación ¡MUCHAS GRACIAS !

AUTORIZACION

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto que mi hijo(a) participe en el estudio titulado:

Identificación de *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydophila pneumoniae* en Pacientes Pediátricos con Neumonía Adquirida en la Comunidad

Nombre del Paciente: _____

Nombre y firma del Padre/Madre o Tutor: _____

Dirección y teléfono: _____

Nombre, y firma del testigo: _____

Dirección: _____

Relación que guarda con el paciente hospitalizado al que se le realiza toma de muestra: _____

Nombre y firma del Investigador: _____

Datos de contacto del Investigador:

Dr. Agustín De Colsa Ranero

Instituto Nacional de Pediatría
Insurgentes Sur 3700, Letra C
Col. Insurgentes Cuicuilco. Delegación Coyoacán , C.P. 04530
México, D.F.
Tel: (015255) 1084-0900
Oficina: Departamento Infectología 4º piso. Ext. 1749
Laboratorio: Torre de Investigación 8º piso. Ext. 1859
adccoc@yahoo.com