UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR *Chlamydia trachomatis* EN UNIDAD DE NEONATOLOGÍA"

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA

ESPECIALIDAD DE NEONATOLOGÍA

PRESENTA:

Dra. Erika Barragán Reyes

TUTORES DE TESIS:

Dr. Edgar Reynoso Argueta

JEFE DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA

Dr. Amílcar Ulises Valencia Garín

INFECTÓLOGO PEDIATRA

Ciudad de México **Octubre, 2020**

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR *Chlamydia trachomatis* EN UNIDAD DE NEONATOLOGÍA"

Dr. Carlos Fernando Mosqueira Mondragón
Jefe del Servicio de Pediatría

Dra. María Teresa Chavarría Jiménez
Coordinadora de Educación Médica del Servicio de Pediatría

Dr. José Manuel Ortega Cruz
Profesor Titular de Neonatología

Dr. Edgar Reynoso Argueta **Dr. Amílcar Ulises Valencia Garín**
Directores de Tesis

Dra. Rosana Huerta Albarrán
Asesor Metodológico

AGRADECIMIENTOS

A Dios, mi guía y fuente de la fortaleza para seguir adelante y llegar hasta donde estoy.

A mis Padres por haberme dado la vida, por tener paciencia inquebrantable, por forjar mi carácter y estar conmigo en momentos buenos y difíciles; a ella por mostrarme la perseverancia y el valor del trabajo continuo (y aguantarme de regreso en su casa, tras una larga ausencia), a él, aunque ya no está conmigo, la ternura y la ilusión para perseguir mis sueños.

A mi compañero y amigo, César, esposo paciente que me ha acompañado a lo largo de mis proyectos, quien me espera en casa.

A mis hermanas y mis sobrinos, que no me dejan sola, siendo apoyo incondicional.

Al Dr. Reynoso, Dr. Valencia y Dra. Huerta, por sus enseñanzas, haberme invitado a participar en este proyecto y acompañarme.

A todo el personal de enseñanza e investigación, personal médico, paramédico y administrativo del Hospital General de México, el General de los Generales, que compartieron sus conocimientos y han participado en mi formación, además de brindarme una palmadita en la espalda para seguir adelante, (ándele Dra. Eri, ¡si puede!).

A mis amigos residentes (pediatras y neonatólogos) que son como una familia, por tantas experiencias, por compartir buenos y malos momentos, por darme siempre ánimo y ver las cosas de manera positiva, y por ser mis cómplices en este proyecto.

ÍNDICE

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA 1

RESUMEN 4

1. ANTECEDENTES 5

Sepsis neonatal 5

***Chlamydia trachomatis* 10**

Morfología 12

Patogenia 13

Formas clínicas 15

Diagnóstico 16

Tratamiento 16

Pronóstico 17

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 18

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 18

3. JUSTIFICACION Y USO DE RESULTADOS 19

4. HIPOTÉSIS 19

5. OBJETIVOS 20

5.1 OBJETIVO GENERAL 20

5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS 20

6. METODOLOGIA 21

6.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO 21

6.2 POBLACION Y UBICACIÓN TEMPORO-ESPACIAL 21

6.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA 22

6.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN 22

Criterios de inclusión 22

Criterios de exclusión 22
Criterios de eliminación 22
6.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES 23
6.6 PROCEDIMIENTO 26
6.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO 29
7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 29
8. ASPECTOS ÉTICOS DE BIOSEGURIDAD 30
9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS 31
10. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS) . .31
11. RECURSOS NECESARIOS 32
12. RESULTADOS 33
13. DISCUSIÓN 44
14. CONCLUSIONES 50
15. REFERENCIAS 52
16. ANEXOS. 63
ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO 63
ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS 66
ANEXO 3. TABLAS DE CRECIMIENTO 68
ANEXO 4. VALORES DE BIOMETRÍA HEMÁTICA 70

SALUD

HOSPITAL GENERAL de MÉXICO

Of. No. HGM-DG-110-DI-2020

Ciudad de México a 11 de marzo de 2020

DR. EDGAR REYNOSO ARGUETA
PEDIATRÍA/NEONATOLOGÍA
Presente

Por medio de la presente hago de su conocimiento que el protocolo titulado **"EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LA AZITROMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LA SEPSIS NEONATAL ASOCIADA A *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*"**, con clave de registro DI/20/505/03/13, fue presentado a los Comités de Ética en Investigación y el Comité de Investigación, quienes dictaminaron su **APROBACIÓN**, por lo que puede dar inicio a su investigación.

Nota: Usted registro el proyecto con el tipo de financiamiento 03 (Recursos existentes en el Hospital), por lo tanto, sólo podrá utilizar los recursos existentes dentro de su servicio, esto quiere decir que NO incluye el apoyo para estudios de laboratorio, gabinete, reactivos o insumos.

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"

Atentamente
Director de Investigación

DR. JOSÉ DAMIAN CARRILLO RUÍZ

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL GENERAL de MÉXICO

HGM

No. de Of. CI/182/20

Ciudad de México a 20 de julio de 2020

DR. EDGAR REYNOSO ARGUETA
SERVICIO: PEDIATRÍA
P R E S E N T E

De acuerdo con su oficio de fecha 17 de julio del 2020 del protocolo titulado: **"EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LA AZITROMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LA SEPSIS NEONATAL ASOCIADA A CHLAMYDIA TRACHOMATIS"** con clave en la Dirección de Investigación **DI/20/505/03/13.** Hacemos de su conocimiento que referente a su protocolo antes mencionado se notifica y autoriza esté Comité la inclusión del Dra. Erika Barragán Reyes del Servicio de Pediatría en la Unidad de Neonatología como Investigador Asociado.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"

Atentamente

DR. LUIS G. MOLINA FERNÁNDEZ DE LARA
El Presidente del Comité de Investigación

SERVICIO DE PEDIATRÍA
RECIBIDO
19 AGO 2020
11:09

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL GENERAL de MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA

No. de Oficio CE/386/20
Ciudad de México a 17 de agosto de 2020.

DR. EDGAR REYNOSO ARGUETA
PEDIATRIA
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"
Dr. Balmis 148 Col. Doctores
Alcaldía Cuauhtémoc
C.P. 06726
Ciudad de México
Presente

En atención a su documento con fecha 17 de julio del 2020, del protocolo titulado: **"EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LA AZITROMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LA SEPSIS NEONATAL ASOCIADA A CHLAMYDIA TRACHOMATIS"** con número de registro DI/20/505/03/13, hacemos de su conocimiento que el Comité de Ética en Investigación ha revisado y se da por enterado que los datos derivados de este estudio serán utilizados para la realización de la tesis en especialización de neonatología "CARACTERISTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR CHLAMYDIA TRACHOMATIS EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGÍA" a cargo de la Dra. Erika Barragán Reyes.

Sin más por el momento, quedo de Usted.

"Esta carta tiene una vigencia de un año a partir de la fecha en que fue aprobada"

"A la Vanguardia del Cuidado de la Vida"
Atentamente

DRA. ANTONIA CERVANTES BARRIOS
Presidenta del Comité de Ética en Investigación

SERVICIO DE PEDIATRÍA
RECIBIDO
19 AGO 2020
11:09

RESUMEN

Antecedentes: Existe evidencia que las mujeres con infección activa no tratada por *Chlamydia trachomatis (C. trachomatis)* puede ser transmitida durante el parto a los neonatos o en aquellas con antecedente de ruptura de membranas, no obstante puede existir infección fetal a pesar de contarse con integridad de membranas corioamnióticas. El parto prematuro es la principal causa de mortalidad en el recién nacido implicando altos costos a los sistemas de salud, derivados de la estancia intrahospitalaria y las complicaciones asociadas en los recién nacidos.

Planteamiento del problema: Siendo *C. trachomatis* un agente propio de la edad neonatal es necesario conocer su prevalencia en el serivico de neonatología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Además será adecuado describir las características clínicas más relevantes de estos pacientes.

Objetivos: Describir la prevalencia de la infección de *C. trachomatis* a través de la reacción en cadena de polimerasa en exudado nasofaríngeo y en monocitos de sangre periférica en pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal. Una vez positivos describir sus características clínicas.

Metodología: Estudio prospectivo, transversal, observacional, descriptivo. Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal en el servicio de neonatología para invitarlos a participar en el protocolo, a quienes firmaron carta de consentimiento informado se les realizó detección de *C. trachomatis* por reacción en cadena de la polimerasa de muestras clínicas tanto de exudado nasofaríngeo como de extracción de monocitos de sangre periférica. A los casos positivos se les hizo captura de sus características clínicas más relevantes.

Resultados: Se incluyeron 37 pacientes. La prevalencia de infección por C. trachomatis en nuestro estudio es de 0.09. De ellos 16 pacientes (43.2%) recibieron manejo con macrólido durante su estancia hospitalaria. Los factores de riesgo para infección por *C. trachomatis* en 78.4% de los pacientes fue edad materna de riesgo (adolescentes), ausencia de método de barrera, presencia de infección de vías urinarias o cervicovaginitis, antecedente de ruptura de membranas coriamnióticas mayor de 18 horas, diagnóstico de corioamnionitis y estados de inmunosupresión. La dificultad respiratoria se presentó en el 56.8%. La principal manifestación clínica fue la conjuntivitis. Se encontró alteración en la biometría hemática en el 43.2% y del patrón radiológico en 94.6%.

Conclusiones: Se sugiere abordaje para *C. trachomatis* de todo neonato con sepsis neonatal para detección oportuna y tratamiento dirigido. Estudios posteriores deberán centrarse en tratamiento a la madre gestante y visualizar una caída de la prevalencia actual sin riesgo a reacciones adversas a fármaco.

Palabras clave: *Chlamydia trachomatis*, recién nacido, sepsis, conjuntivitis

“Características clínicas de pacientes con infección por *Chlamydia trachomatis* en unidad de neonatología”

1. ANTECEDENTES

Sepsis neonatal

El término sepsis neonatal se utiliza para designar a la condición sistémica de origen bacteriana, viral o fúngica asociada a cambios hemodinámicos y/u otras manifestaciones clínicas con diversos resultados en la morbimortalidad que se presenta en los primeros 28 días de vida[1,2]. Se clasifica la sepsis neonatal con base en su edad de inicio, siendo la temprana aquella cuyas características clínicas se presentan en los primeros siete días de vida y la tardía aquella presentada después de este periodo[3].

Se estima que el 50% de las muertes en el periodo neonatal pueden ser atribuidas a causas infecciosas[3], en el 2015 la Organización Mundial de la Salud registró 401,000 muertes al año en este grupo etario y el 99% ocurrió en países en vías de desarrollo[4]. En México se ha reportado una incidencia de sepsis neonatal de 17 por cada 1000 recién nacidos[5,6], siendo reportadas entre las primeras causas de mortalidad las infecciosas como la sepsis y meningitis (15%) y la neumonía (6%)[7].

En países en vías de desarrollo se ha encontrado una incidencia de sepsis neonatal hasta 40 veces mayor que en países desarrollados, así como una mortalidad dos veces mayor; esta variación probablemente sea reflejo de: a) Las diferencias en recursos, b) Acceso a servicios, c) Capacitación del personal de salud, d) La prevalencia de otras comorbilidades infecciosas y no infecciosas, e) El retraso en el

inicio de antibioticoterapia dirigida[8].

Los microorganismos involucrados muestran variaciones significativas en relación con el tiempo de presentación de la infección, edad de gestación, antecedentes de colonización materna, profilaxis microbiana intraparto y factores de riesgo propios del recién nacido. El sitio más frecuente de vía de entrada al neonato suele ser el tracto respiratorio, sobre todo manifestado en la presentación clínica frecuente de dificultad respiratoria y neumonía. La adquisición transplacentaria se relaciona con bacteriemia significativa y sepsis severa de presentación inmediata al nacimiento, aun sin contar con antecedente de ruptura de membranas o nacimiento vía abdominal. El evento centinela es la colonización del tracto genital materno con el microorganismo, con un mecanismo ascendente de colonización hasta la cavidad amniótica, con la subsecuente corioamnionitis tras la invasión a membranas amnióticas. Se han descrito otros factores de riesgo como la edad materna (mayor incidencia a menor edad materna), trabajo de parto prolongado, ruptura de membranas mayor a 18 horas, infecciones urinarias maternas o historia de vaginosis[9].

Se considera a la prematurez como el factor de riesgo más importante para la sepsis de inicio temprano, pues se acepta que el prematuro, sobre todo el extremo (menor a 28 semanas de gestación), presenta una inmadurez importante del sistema inmune (paso transplacentario reducido de inmunoglobulina (Ig) G materna, inmadurez relativa de los mecanismos de fagocitosis, actividad del complemento y función de linfocitos T) y el puede estar asociado a corioamnionitis[10].

Existe una gran variabilidad en cuanto a la presentación clínica de la sepsis en el neonato, en la de inicio temprano es frecuente el encontrar datos de dificultad respiratoria en las primeras 12 horas de vida, cuya progresión puede ser rápida,

sugiriendo neumonía y bacteriemia, con inestabilidad cardiovascular, choque y muerte. Los signos clínicos pueden ser sutiles y variables, abarcar desde inestabilidad térmica, dificultad respiratoria, cianosis, ictericia, hepatomegalia, distensión abdominal, intolerancia a la alimentación y anomalías a la exploración neurológica (hipo/hipertonía, letargia, estupor, crisis convulsivas)[11].

Uno de los mayores retos de la sepsis es establecer el diagnóstico, sobre todo el clínico ya que muchos signos no son específicos y pueden ser observados en otras condiciones no infecciosas, como: las cardiopatías congénitas complejas, defectos de la pared abdominal, del tubo digestivo y del sistema nervioso central, entre otros. De tal forma, que, pese a una exploración física normal, puede haber bacteriemia; por lo que se hace uso de paraclínicos para mejorar la sensibilidad diagnóstica[12]. Se considera al hemocultivo como el "estándar de oro" para la detección de la bacteriemia; sin embargo, existen variables que influyen en su sensibilidad como: a) El volumen necesario, que para ser suficiente se sugiere de 2ml para el recién nacido menor de 3 kg[13], lo que puede resultar difícil de obtener, sobre todo recién nacidos extremadamente prematuros (menores de 28 semanas de gestación y con peso menor a 1000 gramos) y b) El uso de antibióticos maternos intraparto, puesto que con ello se reduce la capacidad de la detección de la bacteriemia[14]. Es factible la identificación de los ejemplares positivos en periodos hasta de 24 a 36 horas, gracias al empleo de sistemas automatizados de monitoreo microbiológico de los mismos[15], con lo que se permite la toma de decisiones respecto a la pauta terapéutica. Resulta de particular importancia la interpretación y distinción de ejemplares contaminados de los obtenidos en sujetos con infección activa, siendo el hemocultivo diagnóstico en el caso de detección de bacterias patógenas identificadas (*Streptococcus* del

grupo B, *Eschericia coli, Klebsiella* spp., *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus*), en tanto que la identificación de flora cutánea (incluyendo estafilococos coagulasa negativos), es sugestiva de contaminación, por lo que se requiere la toma de nuevas muestras para descartar contaminación del ejemplar previo[16]. En el caso de la identificación de agentes causales atípicos en la sepsis neonatal se puede además de hacer uso de técnicas de biología molecular e inmunoensayo.

Se cuenta con otros paraclínicos para establecer el diagnóstico y normar la conducta terapéutica, un estudio accesible es la biometría hemática que proporciona información sobre la cuenta absoluta de neutrófilos, la cuenta de formas inmaduras (bandas), y el índice bandas neutrófilo (>0.2). El parámetro de mayor utilidad para el diagnóstico de sepsis, ya que aproximadamente 2/3 de los recién nacidos con sepsis presentarán estos valores alterados, es la neutropenia[17,18].

El uso de reactantes de fase aguda ha sido objeto de múltiples estudios para la evaluación del recién nacido en riesgo de sepsis, así como para determinar la duración de los tratamientos empleados[19]. En nuestro medio, los más empleados son la proteína C reactiva (<10mg/L)[20] y la procalcitonina (PCT), con valores de corte tiempo dependientes y altos valores predictivos positivos (Tabla 1)[21,22,23]. Sin embargo, ninguno de los marcadores disponibles actualmente, pueden de manera consistente diagnosticar la sepsis neonatal, sobre todo en las fases iniciales; ya que cualquier evento lesivo (trauma o infección), que ponga en marcha la respuesta inflamatoria ,puede activar el sistema de respuesta de fase aguda, con la consecuente activación de células inflamatorias (leucocitos, fibroblastos, células endoteliales), liberación de citocinas inflamatorias (interleucina 1, interleucina 6,

factor de necrosis tumoral α), favoreciendo la producción de proteínas de fase aguda por diferentes tejidos[24].

Edad en horas	<48 horas de vida	≥48 horas de vida
Valores PCT	≤3ng/ml	<0.5ng/ml

Tabla 1. Valores de procalcitonina en el recién nacido[21]

Ante una sospecha alta de sepsis neonatal, se sugiere una evaluación extensa para establecer el diagnóstico, así como el inicio de antibioticoterapia, siendo continuada hasta las 36-72 horas dependiendo de la disponibilidad de los resultados microbiológicos[17,25]. El tratamiento de un recién nacido asintomático es controversial, existe la recomendación de 2010 de los Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) de los Estados Unidos, para evaluar e iniciar tratamiento en todos los hijos de madre con el diagnóstico o sospecha de corioamnionitis[25,26,27], así como guías de manejo para la mujer embarazada[21,28].

Respecto a los agentes causales de la sepsis neonatal tardía se encuentran aquellos relacionados a la estancia intrahospitalaria, la multi-invasión (intubación endotraqueal, uso de sondas orogástricas y transuretrales, uso de accesos vasculares umbilicales, percutáneos de inserción periférica, venosos centrales y periféricos) y relacionados al manejo del menor (*Staphylococcus* coagulasa negativos, *Staphylococcus aureus, E. coli, Klebsiella, Haemophilus influenzae* y bacteroides, entre otros)[21].

Chlamydia trachomatis

En el 2017 los CDC registraron 1.7 millones de casos de infecciones por *Chlamydia*, con casi la mitad de los mismos reportados en mujeres de 15 a 24 años de edad[29], siendo reconocido como el agente bacteriano de transmisión sexual más frecuentemente encontrado en países occidentales; aunque suele ser asintomático puede dar lugar a diferentes resultados en la salud reproductiva de la mujer.

En México, las infecciones de transmisión sexual ocupan uno de los cinco primeros lugares en la consulta de primer nivel de atención médica, respecto a la infección por *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis)* se demuestra una frecuencia de infección en mujeres embarazadas del 4.3%[30], quienes presentarán mayor riesgo de aborto, parto pretérmino, neumonía in útero. Sin embargo, no se dispone de un programa obligatorio para tamizaje y detección de *C. trachomatis*[31].

Existe evidencia que las mujeres con infección activa no tratada por *C. trachomatis* puede ser transmitida durante el parto a los neonatos[32] o en aquellas con antecedente de ruptura de membranas, no obstante puede existir infección fetal a pesar de contarse con integridad de membranas corioamnióticas, dando también lugar a colonización de epitelio conjuntival, respiratorio, vaginal y/o rectal en el neonato.

Se define al parto prematuro como el nacimiento antes de las 37 semanas de gestación, siendo a su vez clasificado en espontáneo, cuando existe trabajo de parto con o sin ruptura de membranas; y medicamente indicado cuando existe cualquier indicación fetal o materna para la interrupción del embarazo. Se han documentado diferentes factores que pueden dar lugar al parto pretérmino, destacando los

embarazos múltiples, patología materna (diabetes), historia de abortos previos e infecciones genitourinarias, siendo estas últimas responsables de hasta 20-40% de los partos prematuros, entre los agentes causales de las misma se encuentran *Mycoplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis* y *C. trachomatis*[33,34].

El parto prematuro es la principal causa de mortalidad en el recién nacido implicando altos costos a los sistemas de salud, derivados de la estancia intrahospitalaria y las complicaciones asociadas en los recién nacidos (síndrome de dificultad respiratoria, enterocolitis necrosante, hemorragia intraventricular), pudiendo estos generar secuelas a largo plazo y mayores costos de atención (alteraciones auditivas, visuales, pulmonares crónicas y en el neurodesarrollo)[35]. La infección materna activa con *Chlamydia trachomatis* puede dar lugar a transmisión vertical durante el parto en 10-50% de los casos[36].

En 1911 Linder y colaboradores describen por primera vez hallazgos patológicos compatibles con inclusiones intracitoplasmáticas en recién nacidos con oftalmia neonatorum. En la década de 1970 Sharter y posteriormente, Beem y Saxon establecen la presentación neumónica atípica en lactantes colonizados por *C. trachomatis*[37,38].

En México se desconoce la prevalencia de la infección por *C. trachomatis* en neonatos, reportándose una incidencia de 3-10% por cada 1000 nacidos vivos, aunque se considera puede ser responsable de hasta 30% de las neumonías en lactantes menores de 6 meses obtenidos vía vaginal, a diferencia de los obtenidos vía abdominal en que se reporta como agente causal de hasta 20% de los casos[39,40].

Se ha observado una gran diversidad entre la infección y la tasa de enfermedad habiendo hasta un 40% de asintomáticos, así como 25-50% de pacientes expresarán conjuntivitis y un 10-20% de pacientes desarrollarán neumonía neonatal. La conjuntivitis se presenta entre los 2 y 14 días de vida comparado con la neumonía la cual se presenta entre las 4 y 12 semanas de vida[37,41]. Existiendo un reporte de cinco casos con neumonía neonatal en las primeras 2 semanas de vida[42]. En la Ciudad de México dependiendo del grupo de investigadores se reportan diversas incidencias para conjuntivitis y neumonía; así quienes utilizaron ELISA para detección de Ig A anti- *C. trachomatis* reporta un 0%[43], inmunofluorescencia con resultados que varían de 40.9-56%[44], PCR con 0%[45]. Una tesis refiere hasta 73% utilizando en conjunto el cultivo celular, la serología y el frotis con tinción Giemsa de muestras conjuntivales, broncoaspirado y aspirados nasofaríngeos[46]. En México, cuanto a sepsis neonatal asociada a la detección de *C. trachomatis* a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en México Jesús G. Ponce-Cruz *et al*, reportaron hasta en 35% su incidencia[47].

Morfología

Chlamydiae son agentes intracelulares obligados a todos los niveles filogenéticos, Se reconocen dos géneros *Chlamydia* y *Chlamidophila*, en el primero se encuentra *C. trachomatis*, y el segundo abarca a *C. pneumoniae, C, pecorum* y *C. psittaci*. Se reconocen al menos 18 serovariedades de *C. trachomatis*, con biovariedades oculogenitales (serovariedades A-C), genito-inguinales (L1-L3) y genitales (D-K), siendo estás últimas las más prevalentes y responsables de la mayor parte de

complicaciones a nivel de tracto genital femenino capaces de ser transmitidas de manera vertical[37].

Patogenia

De manera similar a las bacterias gram-negativas, Chlamydiae tiene una membrana externa que contiene lipopolisacárido y proteínas de membranas, pero no contiene peptidoglucanos, pese a tener genes capaces de codificar su síntesis (paradoja de peptidoglicanos), su ultraestructura revela DNA, RNA y ribosomas, requiriendo durante su crecimiento y replicación compuestos ricos en fosfato de las células en que se hospedan. Las Chlamydiae se reconoce por su particular ciclo vital bifásico, en el cual alternan entre sus formas, los cuerpos elementales y los cuerpos reticulados; la primera forma se encuentra de manera extracelular, como forma infecciosa, y se une a ligandos de superficie, siendo internalizados mediante un mecanismo dependiente de actina, permitiendo la formación de vesículas intracitoplasmáticas que son características de estas patologías; se ha sugerido que en este proceso se ve involucrado la participación del sistema inductor de genes de interferón tipo I (por sus siglas en inglés STING). Tras la internalización de los cuerpos elementales, estos se convierten en la forma metabólicamente activa, especializada en la adquisición de nutrientes y replicación, pues expresan proteínas relacionadas con la síntesis de ATP, proteica y transporte de nutrientes (Sintasa V-ATP, proteínas ribosomales y transportadores de nucleótidos respectivamente), consistente con este fenómeno se relacionan los niveles de AMP cíclico con incrementos en la producción de interferón beta; siendo además capaces de evitar la fusión de las inclusiones con los lisosomas mediante estrategias antiapoptóticas y de

inducción a autofagia, que incorporan varios lípidos de membrana derivados de las membranas del huésped a fin de simular un organelo y con ello evitar la ruta de degradación de los endocitos mediante la modificación de proteínas de inclusión de membranas que se codifican en la fase inicial de su internalización[48]. La replicación de los cuerpos reticulares se lleva a cabo mediante fisión binaria en tiempo aproximado de 48-72 horas. Recientemente se ha descrito que la regulación negativa STING tiene una participación importante en la autofagia, el proceso de captura de proteínas dañadas e internalización a los lisosomas, esta función de evasión se relaciona con las interacciones de las inclusiones con el aparato de Golgi. Se describe que las proteínas de membrana de las inclusiones juegan además un papel importante en el mantenimiento de la integridad estructural de las inclusiones, ya que la ausencia o defecto de alguna de ellas (CpoS, IncC CT383) resulta en lisis de la inclusión mediante la unión a mecanismos reparadores de DNA dependiente de caspasas, lo que dará lugar a la muerte de la célula infectada[49]. Al final del ciclo, se expresan genes de membrana externa (COMC) que favorecen un comportamiento similar a esporas que permitirán una adecuada supervivencia en el medio extracelular, en este paso se establecen interacciones con genes de unión a histonas que permitirán la transición de la forma reticular a cuerpo elemental. La eliminación de los cuerpos elementales se lleva a cabo mediante citólisis, exocitosis o la expulsión de toda la partícula de inclusión, dejando a la célula huésped intacta, lo que explica la presentación asintomática o subclínica de la infección [48].

Formas clínicas

Las manifestaciones clínicas pueden ser sutiles, ya que la colonización de nasofaringe suele no tener sintomatología.

La conjuntivitis por Chlamydiae se describió como inclusiones intracitoplásmicas en lactantes con conjuntivitis no gonoccócica (CON), cuyas manifestaciones varían desde inyección conjuntival leve con escasa descarga mucosa hasta una conjuntivitis mucopurulenta grave con quemosis y formación de pseudomembranas, siendo inicialmente unilateral con progresión al ojo contralateral en 2 a 7 días. La conjuntivitis puede remitir espontáneamente en los primeros meses de vida, pero en los casos persistentes puede ocasionar formación de pannus y cicatrices típicas del tracoma[37].

La neumonía en lactantes se asocia en 30% de los casos a colonización nasofaríngea, sin ser la conjuntivitis prerrequisito para su desarrollo[37]. La neumonía por Chlamydiae está asociada en 50% de los casos con conjuntivitis[50], en general el cuadro clínico es de evolución insidiosa, afebril, con episodios de hipoxemia leve, con congestión y descarga nasal que anteceden de 1 a 2 semanas a la tos (entrecortada en salvas), polipnea, los estertores crepitantes inspiratorios son frecuentes, las sibilancias espiratorias son raras, a más tempranas edades suele presentarse apnea e incremento en secreciones traqueobronquiales[45,55], siendo síntomas de larga evolución y difícil manejo; es común encontrar imágenes radiológicas de infiltrado fino, intersticial, que presentan tendencia a la consolidación y suele cursar con atelectasias de repetición.

Diagnóstico

Relacionado a la actividad intracelular obligada de *C. trachomatis* los métodos empleados para su diagnóstico difieren de los empleados para la detección de otros agentes patógenos. Se pueden realizar examen microscópico directo (solo aplicable a la conjuntivitis neonatal), detección de anticuerpos monoclonales conjugados con fluorescencia y/o cultivo, siendo este último, el "estándar de oro", ya sea de la conjuntiva, nasofaringe, vagina o recto. Sin embargo, existen disponibles pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (por sus siglas en inglés NAAT) para su diagnóstico, cuya sensibilidad supera 10-20% en los resultados de cultivos[56], así como pruebas de reacción de cadena de polimerasa (PCR) y amplificación mediada por transcripción en monocitos de sangre periférica[53]. En el laboratorio se pueden encontrar monocitosis[53] , eosinófilia[54] y elevación sérica de inmunoglobulinas. Pocas veces la neumonía es fatal, siendo un curso relativamente benigno, las biopsias muestran congestión pleural e infiltrados alveolares y bronquiales con monocitos y eosinófilos, así como agregaciones focales de neutrófilos[38].

En cuanto a sepsis neonatal asociada a la detección de *C. trachomatis* a través de la PCR, en el Hospital Juárez de México, Ponce C. *et al* en el 2017 reportó una incidencia del 35%[47].

Tratamiento

La piedra angular del manejo farmacológico para la infección por Chlamydiae son los macrólidos, siendo durante su administración recomendable la vigilancia de eventos adversos, como náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea; existe además el riesgo de prolongación de intervalo QT, con riesgo de taquicardia ventricular polimorfa,

exantema cutáneo, y en rara vez se observa síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o colestasis[55].

El tratamiento autorizado actualmente por la Academia Americana de Pediatría y los CDC tanto para conjuntivitis o neumonía, está basado en eritromicina 50mg/kg/día vía oral cada 6 horas por 14 días, siendo otra opción la azitromicina 20mg/kg/dosis vía oral cada 24 horas por 3 días[53]. Con la eritromicina se ha observado falla al tratamiento en un 20 a 30% de los casos tratados, lo que obliga a un seguimiento para determinar un segundo curso de antimicrobiano para la erradicación de *C. trachomatis* de la conjuntiva o nasofaringe[39]. Al momento no está indicado el tratamiento profiláctico de recién nacidos de madres con *C. trachomatis* confirmada y no tratada, puesto que se desconoce la eficacia de dicha medida[56]. Sin embargo, se recomienda vigilancia del recién nacido y en caso de signos de infección brindar el tratamiento apropiado, en caso de no poder dar seguimiento se considerará el tratamiento profiláctico[57].

Pronóstico

Pocas veces la neumonía es fatal, siendo un curso relativamente benigno. Si se deja sin tratamiento los pacientes se mantienen infectados por meses o años excretando en secreciones el microorganismo; sin embargo, se suele relacionar con el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica[52, 57].

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por *C. trachomatis* suele ser asintomática, con la mayor parte de registro de casos en mujeres jóvenes en edad reproductiva, se ha asociado durante el embarazo como factor de riesgo para parto pretérmino y corioamnionitis, con riesgo para el neonato del desarrollo de sepsis por transmisión vertical. Martins J. *et al*[40], reportan colonización asintomática en 2-20% de las mujeres embarazadas, con el resultante 40-70% de sus recién nacidos infectados; sin embargo, en nuestro país los datos respecto a la prevalencia son variados, ya que no se cuenta con un tamizaje obligatorio, pudiéndose identificar en hasta 55.6% de los recién nacidos prematuros hijos de madre infectada[63]. Así mismo, los estudios describen que la presentación clínica suele ser asintomática, en caso de presentarse manifestaciones clínicas en el neonato se observa conjuntivitis hasta en 59.27%[46] y apnea en 27.5%[47]. En estudios complementarios se pueden encontrar cambios radiográficos en el 33.5% y alteraciones en la biometría hemática como eosinofilia en el 51.6%[64] y monocitosis en el 30%[47] de los casos sintomáticos. Se desconocen las características clínicas de infección por *Chlamydia trachomatis* en nuestra institución, por lo que se pretende determinarlas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas de los recién nacidos con diagnóstico de infección por *Chlamydia trachomatis* atendidos en la Unidad de Neonatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” de marzo 2020 a junio 2020?

3. JUSTIFICACIÓN Y USO DE RESULTADOS

La infección por *Chlamydia trachomatis* presenta una incidencia de 40% en recién nacidos prematuros, sobre todo en los que cuentan con antecedente de ruptura de membranas mayor a 18 horas, teniendo alto riesgo de sepsis y complicaciones, siendo vital sospechar la infección por este patógeno. Es por ello, que el conocer las características clínicas de la infección por *Chlamydia trachomatis* en el periodo neonatal en nuestra institución, permitirá identificar los pacientes candidatos a toma de PCR para su detección y poder brindar tratamiento dirigido limitando el riesgo de morbilidad y mortalidad asociada, así como secuelas a largo plazo.[8]

4. HIPÓTESIS

La característica clínica más frecuente de los pacientes con diagnóstico de infección por *Chlamydia trachomatis* en periodo neonatal es la conjuntivitis en más del 50% de los casos.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Describir la frecuencia de las características clínicas de pacientes al diagnóstico de infección por *Chlamydia trachomatis* en el periodo neonatal durante su internamiento en el servicio de Neonatología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", en el periodo Marzo 2020 a Junio 2020.

5.2 Objetivos específicos.

- Determinar la frecuencia de presencia de conjuntivitis durante internamiento en el servicio de Neonatología en pacientes con diagnóstico de infección por *Chlamydia trachomatis.*

- Determinar los reportes de hemocultivo, la cuenta leucocitaria de la biometría hemática (linfocitos, neutrófilos, monocitos y eosinófilos) y reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y procalcitonina) al diagnóstico de infección por *Chlamydia trachomatis* en el periodo neonatal.

- Describir características de las radiografías de tórax al diagnóstico de infección por *Chlamydia trachomatis* en el periodo neonatal.

- Determinar la frecuencia de infección por *Chlamydia trachomatis* en recién nacidos con diagnóstico de sepsis que fueron hospitalizados en el área de Neonatología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

- Determinar el perfil epidemiológico de los recién nacidos con infección por *Chlamydia trachomatis* a través de las variables maternas: edad, número de parejas sexuales, uso de preservativo, antecedente de infección urinaria o cervicovaginal durante gestación y tratamiento en caso de haberlo recibido, amenaza de parto pretérmino, parto único o múltiple y prematurez en su recién nacido.

6. METODOLOGÍA.

6.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO.

Prospectivo, descriptivo, observacional, transversal.

Este estudio forma parte de un ensayo clínico "Evaluación de la eficacia de la azitromicina en el tratamiento de la sepsis neonatal asociada a *Chlamydia trachomatis*" con clave de registro DI/20/505/03/13 aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", siendo empleados los datos basales de la población sin ninguna intervención para la elaboración de la presente tesis y notificando al comité de la realización del presente proyecto a través de la enmienda correspondiente, con la aceptación de la misma.

6.2 POBLACIÓN Y UBICACIÓN TEMPORO - ESPACIAL

Neonatos que presenten datos de sepsis con o sin microorganismo aislado y con prueba de PCR en monocitos de sangre periférica y/o hisopado nasofaríngeo para *C. trachomatis,* en el Servicio de Neonatología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", en el periodo comprendido de marzo 2020 a junio 2020.

6.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Con base en lo reportado por Sharter *et al*.[51], Frommell *et al*.[52] y Honkila *et al*.[54], que describen una frecuencia de conjuntivitis en el 50%, 72.7% y 80.1% de los casos con infección sintomática por C. trachomatis respectivamente, se considera para el cálculo de muestra a través del programa Epi info para estudios descriptivos, considerando una frecuencia del 65 % de conjuntivitis, con un un rango de error del 10% para una población finita, para un nivel de confianza del 80%, se requieren de 37 expedientes de pacientes con *C. trachomatis* sintomática.

6.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Recién nacidos en el Hospital General de México en el periodo de marzo 2020 a junio 2020 con diagnóstico de sepsis neonatal con detección de *C. trachomatis* a través de PCR en monocitos de sangre periférica y/o hisopado nasofaríngeo previo consentimiento informado firmado por madre y/o padre y/o tutor.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con detección por PCR de agentes etiológicos distintos a *C. trachomatis.*

- Pacientes con hemocultivo con germen aislado.

Criterios de eliminación:

- Pacientes cuyos padres decidan cancelar su consentimiento para participación en el protocolo de investigación.

6.5 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Tabla de operacionalización de variables

VARIABLE	CONCEPTO O DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN	CODIFICACIÓN
CARACTERISTICAS EPIDEMIOLÓGICAS MATERNAS				
EDAD MATERNA	Años cumplidos de la madre al momento del embarazo,	Cualitativa ordinal	Menor o igual a 19 años Mayor a 19 años y menor a 35 años Igual o mayor a 36 años	1.Menor o igual a 19 años 2. Mayor a 19 años y menor o igual a 35 años 3. Igual o mayor a 36 años
FACTORES DE RIESGO MATERNO	Rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión.	Cualitativa nominal politómica	Parejas sexuales (2 o menos/>2) Estado de inmunosupresión materna (Diabetes gestacional/lupus eritematoso sistémico) Corioamnionitis (negativo/positivo) Infecciones (negativas/infecciones de vías urinarias: IVU/ Cervicovaginitis: CV/ IVU+CV) Tratamiento para CV/IVU/Sin infección. Antecedente de amenaza de parto pretérmino (No/Si) Antecedente de ruptura prematura de membranas (negativo/12 a 18 horas/ >18 horas) Uso de preservativo (negativo/positivo) Técnica de reproducción asistida (sí/no)	1.Parejas sexuales (2 o menos/>2) 2.Estado de inmunosupresión materna (Diabetes gestacional/lupus eritematoso sistémico) 3.Corioamnionitis (negativo/ positivo) 4. Infecciones (negativas/ infecciones de vías urinarias: IVU/ Cervicovaginitis:CV / IVU+CV) 5. Tratamiento para CV/IVU/Sin infección. 6.Antecedente de amenaza de parto pretérmino (No/Si) 7.Antecedente de ruptura prematura de membranas (negativo/12 a 18 horas/ >18 horas) 8. Uso de preservativo (negativo /positivo) 9. Técnica de reproducción asistida (sí/no)
NÚMERO DE GESTAS	Número de embarazo incluyendo el actual	Cualitativa ordinal	Uno Dos Tres o más	1. Uno 2. Dos 3. Tres o más
NÚMERO DE PRODUCTOS	Registro de productos de la gestación	Cualitativa nominal dicotómica	Único Múltiple	0 Único 1 Múltiple
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DEL RECIÉN NACIDO				
VÍA DE NACIMIENTO	Forma de resolución del embarazo	Cualitativa nominal politómica	Parto Parto con fórceps Cesárea	Parto Parto con fórceps Cesárea

EDAD GESTACIONAL [57]	Edad gestacional determinada al nacimiento por pediatra a través de Ballard o Capurro.	Cualitativa ordinal	Menor a 28 semanas de edad gestacional 28-32 semanas de edad gestacional 33-36 semanas de gestación 37-41 semanas de gestación ≥ 42 semanas de gestación	1 Menor a 28 semanas de edad gestacional 2 28-32 semanas de edad gestacional 3 33-36 semanas de gestación 4 37-41 semanas de gestación 5 ≥ 42 semanas de gestación
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico de infección por Chlamydia trachomatis.	Cualitativa ordinal	Menor de 7 días 7-28 días	1.Menor de 7 días 2 7-28 días
SEXO	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino	1 Masculino 2 Femenino
PESO AL NACIMIENTO[60,61]	Clasificación del recién nacido en cuanto al peso corporal al nacimiento y la edad gestacional [58,60,61] Bajo peso (hipotrófico): Cuando el peso resulta inferior de la percentila 10 de la distribución de los pesos correspondientes Peso adecuado (eutrófico): Cuando el peso corporal se sitúa entre la percentila 10 y 90 de la distribución de los pesos correspondientes Peso alto (hipertrófico): Cuando el peso corporal sea mayor a la percentila 90 de la distribución de los pesos correspondientes	Cualitativa ordinal	Bajo Peso Peso adecuado Peso alto	1 Bajo Peso 2 Peso adecuado 3 Peso alto
RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO [56]	Incapacidad del feto para alcanzar un potencial genético de acuerdo a las condiciones de la gestación y el entorno. Se establece el diagnóstico cuando el peso fetal aproximado está debajo del percentil 10 para la edad gestacional	Cualitativa nominal dicotómica	No Si	0 No 1 Si
FRECUENCIA CARDIACA	Número de pulsaciones (latido) del corazón por unidad de tiempo (minuto)	Cualitativa ordinal	Menor a 100 100-160 Mayor a 150	1 Menor a 100 2 100-160 3 Mayor a 150
FRECUENCIA RESPIRATORIA	Número de respiraciones por unidad de tiempo (minuto)	Cualitativa ordinal	Menor a 40 40-60 Mayor a 60	1 Menor a 40 2 40-60 3 Mayor a 60
DIFICULTAD RESPIRATORIA	Datos clínicos relacionados a la incapacidad del sistema respiratorio de cumplir con el intercambio gaseoso (tiraje intercostal, retracción xifoidea, disociación toraco-abdominal, aleteo nasal, quejido inspiratorio	Cualitativa nominal dicotómica	No Si	0 No 1 Si
TEMPERATURA CORPORAL	Referencia subjetiva de la percepción que reconoce como anómala correspondiente a signo cuando es objetivo o documentado, no especifico, relacionado a elevación térmica corporal sobre la esperada	Cualitativa ordinal	Hipotermia (<36º C) Eutermia Fiebre (>38º C)	1 Hipotermia (<36º C) 2 Eutermia 3 Fiebre (>38º C)
TRATAMIENTO PARA DIFICULTAD RESPIRATORIA	Herramientas terapéuticas utilizadas para mejorar los datos de dificultad respiratoria	Cualitativa nominal politómica	Puntas nasales. Casco cefálico Ventilación mecánica CPAP nasal Surfactante exógeno	1 Puntas nasales. 2 Casco cefálico. 3 Ventilación mecánica. 4 CPAP nasal. 5 Surfactante exógeno

SÍNTOMAS RESPIRATORIOS	Información obtenida respecto a manifestaciones de enfermedad respiratoria, se incluye datos de dificultad respiratoria y necesidad de oxigeno suplementario	Cualitativa nominal politómica	No Dificultad respiratoria Tos Secreción traqueo-bronquial	0 no 1 Dificultad respiratoria 2 Tos 3 Secreción traqueo-bronquial
APNEA	Pausa respiratoria con duración a 20 segundos o menor acompañada de hipoxemia y/o bradicardia	Cualitativa nominal dicotómica	No Si	0 No 1 Si
CONJUNTIVITIS	Datos clínicos relacionados a inflamación o infección en conjuntiva, manifestada como quemosis, enrojecimiento con o sin secreción.	Cualitativa nominal dicotómica	No Sí	0 No 1 Sí
COMORBILIDADES	Presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario, así como el efecto de estos trastornos o enfermedades adicionales que influyen en la historia natural de la enfermedad	Cualitativa nominal politómica	Síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante Prematurez Cardiopatía congénita Malformaciones de pared abdominal Malformaciones de sistema nervioso central	1 Síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante 2 Prematurez 3 Cardiopatía congénita 4 Malformaciones de pared abdominal 5 Malformaciones de sistema nervioso central
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS				
LEUCOCITOS [60]	Cuenta de células blancas totales en biometría hemática	Cuantitativa continua	x 10^3 miles/uL	No aplica
NEUTROFILOS	Cuenta de neutrófilos totales en biometría hemática	Cuantitativa continua	x 10^3 miles/uL	No aplica
LINFOCITOS	Cuenta de linfocitos totales en biometría hemática	Cuantitativa continua	x 10^3 miles/uL	No aplica
EOSINOFILOS	Cuenta de eosinófilos totales en biometría hemática	Cuantitativa continua	x 10^3 miles/uL	No aplica
MONOCITOS	Cuenta de monocitos totales en biometría hemática	Cuantitativa continua	x 10^3 miles/uL	No aplica
ALTERACIONES EN BIOMETRIA HEMATICA	Parámetros de la biometría hemática fuera de rango para la edad	Cualitativa nominal politómica	Negativas Monocitosis (>1200) Trombocitopenia (<150,000) Linfopenia (<5,000) Eosinofilia (≥2400/µL) ≥2 parámetros fuera de rango	1. Negativas 2.Monocitosis 3.Trombocitopenia 4.Linfopenia 5.Eosinofilia 6.≥2 parámetros fuera de rango
PROCALCITONINA	Reactante de fase aguda asociado a infección de origen bacteriano	Cualitativa nominal dicotómica	Negativo Positivo (>3ng/ml en <48 horas de vida/ ≥0.5ng/ml en ≥ 48 horas)	1.Negativo 2. Positivo (>3ng/ml en <48 horas de vida/ ≥0.5ng/ml en ≥ 48 horas)
PROTEÍNA C REACTIVA	Reactante de fase aguda, se eleva en procesos inflamatorios no específicos, puede elevarse en infecciones bacterianas	Cualitativa nominal dicotómica	Negativa <10mg/L Positiva ≥ 10mg/L	1.Negativa <10mg/L 2.Positiva ≥ 10mg/L
HEMOCULTIVO	Examen de laboratorio para verificar si hay bacterias u otros microbios en una muestra de sangre	Cualitativa nominal dicotómica	No Si	0 No 1 Si
PCR	Técnica de biología molecular para identificación de ADN de *C. trachomatis* en exudado naso/orofaringeo y/o monocito en sangre periférica	Cualitativa nominal dicotómica	No Si	0 No 1 Si

ESTUDIOS RADIOLÓGICOS	Estudio paraclínico complementario realizado, basado en la generación de imágenes del interior del cuerpo mediante varios agentes físicos para describir anatomía y relaciones anatómicas de diferentes partes de la economía, se incluye rayos x de tórax. Registro de cambios presentados al momento de diagnóstico de infección por *C. trachomatis*	Cualitativa nominal politómica	No realizado Infiltrado reticulogranular Infiltrado intersticial Atelectasias Hilio prominente Condensaciones segmentarias o prominentes Más de un hallazgo radiológico Negativo	0.No realizado 1.Infiltrado reticulogranular 2.Infiltrado intersticial 3.Atelectasias 4.Hilio prominente 5. Condensaciones segmentarias o prominentes 6.Más de un hallazgo radiológico 7.Negativo
TRATAMIENTO INICIAL	Procedimiento aplicado a una o más de las variables independientes que generará o no un cambio en los valores de la(s) variables dependientes. Procedimiento empleado para modificar la historia natural de la enfermedad. Uso al momento de la confirmación de infección por *C. trachomatis*	Cualitativa nominal politómica	Betalactámico +aminoglucósido Carbapénemico + glucopéptido Macrólido Imidazol Tratamiento tópico oftálmico	1 Betalactámico +aminoglucósido 2 Carbapénemico + glucopéptido 3 Macrólido 4 Imidazol 5 Tratamiento tópico oftálmico
DURACION DEL TRATAMIENTO	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la curación, pérdida o defunción del sujeto objeto de estudio	Cualitativa ordinal	Menor a 3 días De 3 a 7 días 10 días	0 Menor a 3 días 1 De 3 a 7 días 2 Diez días
DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	Días de internamiento en neonatología desde nacimiento hasta egreso.	Cuantitativa discreta	Días	No aplica
RESULTADO	Efecto o cosa que resulta de cierta acción, operación, proceso o suceso. Efecto derivado de la intervención realizada dirigida a la modificación de la historia natural de la enfermedad	Cualitativa nominal politómica	Mejoría clínica Defunción	1 Mejoría clínica 2 Defunción

6.6 PROCEDIMIENTO

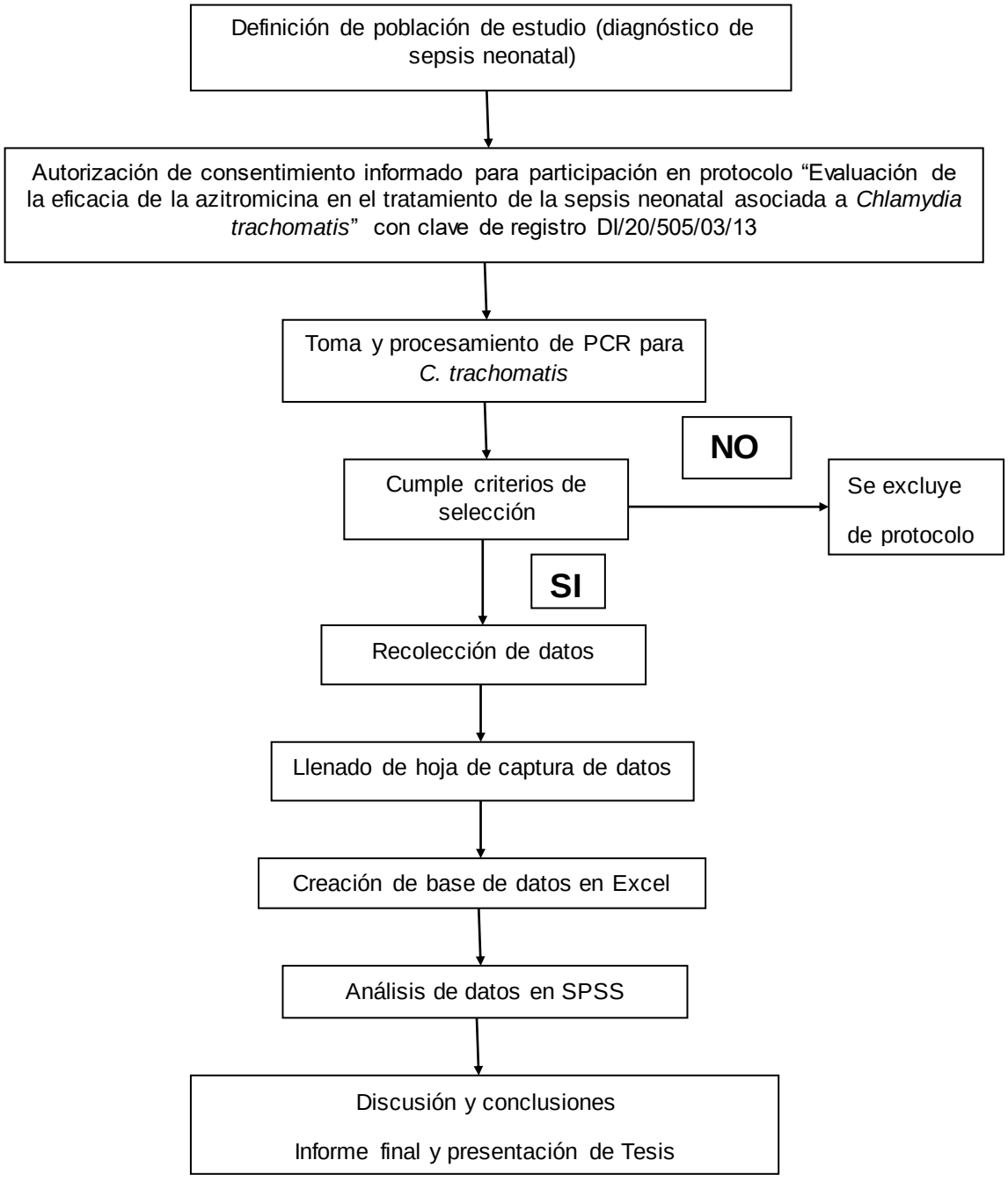
Este protocolo forma parte del protocolo de investigación titulado: “Evaluación de la eficacia de la azitromicina en el tratamiento de la sepsis neonatal asociada a *Chlamydia trachomatis*” con clave de registro DI/20/505/03/13, APROBADO por el Comité de Investigación y Ética del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

A los pacientes que ingresaron a la unidad de neonatología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga en el periodo comprendido de marzo a junio 2020 por el diagnóstico de sepsis neonatal se les invitó a participar en el estudio y a los que aceptaron firmar el consentimiento informado se les realizó PCR para *Chlamydia trachomatis*, (extracción de ADN por método Fenol-Cloroformo y realización de la PCR de punto final para *C. trachomatis*, en monocitos de sangre periférica y/o

exudado nasofaríngeo/orofaríngeo). La realización de PCR se realizó en el laboratorio de biología molecular Instituto Nacional de Perinatología “Dr. Isidro Espinosa de los Reyes” (INPer). Se incluyeron los pacientes que cubran los criterios de selección.

De cada paciente seleccionado se realizó la revisión de los expedientes para obtener las variables maternas y del recién nacido, incluyendo características clínicas, revisión de estudios de radiología, determinación de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, procalcitonina), biometría hemática (cuenta leucocitaria, eosinófilos, monocitos y plaquetas), y hemocultivos, así como el tratamiento inicial. Con los datos obtenidos se llenó la hoja de recolección de datos, para posterior registro en hoja de cálculo en paquetería Microsoft Excel 2010, procediendo al análisis de la información en el programa estadístico SPSS. Con los resultados se elaboraron discusión, conclusiones y redacción del informe final y tesis.

FLUJOGRAMA (Recién nacido que cumple criterios)



6.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevará a cabo mediante estadística descriptiva, con el análisis de frecuencias y porcentajes en aquellas variables cualitativas y mediante medias y desviación estándar para las variables cuantitativas. Se incluirán cuadros de frecuencia y gráficos para su interpretación.

7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	2019	MARZO 2020	ABRIL 2020	MAYO 2020	JUNIO 2020	JULIO 2020	AGOSTO 2020
REVISION DE LA LITERATURA							
REDACCION DE PROTOCOLO							
REGISTRO ANTE COMITÉ DE ÉTICA Y DE INVESTIGACIÓN							
SELECCIÓN DE CANDIDATOS							
RECOLECCION DE DATOS							
ELABORACION DE BASE DE DATOS							
ANALISIS DE INFORMACION							
REPORTE ESCRITO							

8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

Del protocolo de investigación titulado: “Evaluación de la eficacia de la azitromicina en el tratamiento de la sepsis neonatal asociada a *Chlamydia trachomatis*”:

Riesgo para el sujeto de estudio:

El protocolo se basa en lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (1983). De acuerdo al Artículo 17 este reglamento la investigación deberá de ser considerada como:

“Mayor al riesgo mínimo”. Ya que se realizará venopunción en paciente séptico, hisopados nasofaríngeos u obtención de líquido de broncoaspirado de aquellos en fase 3 de la ventilación.

Se procederá a la implementación del Consentimiento Informado para que los padres permitan que se realice la investigación con sus hijos neonatos.

Dentro de las estrategias para controlar, minimizar o prevenir el daño se encuentran: cumplir con criterios de inclusión, consentimiento informado del protocolo al familiar responsable bien requisitado.

En caso de eventos adversos leves el neonatólogo de la unidad decidirá la continuidad del tratamiento. En caso de eventos adversos graves se suspenderá parcialmente la administración del fármaco hasta concluir en conjunto tanto neonatólogo e investigadores si es seguro el reinicio de la medicación o la suspensión definitiva del mismo. En la literatura se menciona que la suspensión del medicamento se asocia a reversión total del evento adverso observado.

Se integra en el anexo la carta de consentimiento informado que denota lo antes expuesto.

Cabe mencionar que en el presente proyecto no se asignará tratamiento y el procedimiento que se requiere para fines del estudio sobre el paciente es la venopunción para toma de PCR para *C. trachomatis*, el resto de las variables serán tomadas del expediente clínico.

9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

El área de aplicación sería todas las Unidades de la República Mexicana que presenten pacientes con sepsis neonatal. Se podrá sugerir integrar al programa de atención la búsqueda intencionada de este patógeno atípico en pacientes con factores de riesgo, así como tratamiento dirigido al mismo conociendo su eficacia. Se espera alcanzar una tesis de subespecialidad de neonatología, así como la publicación en revista indexada de los resultados alcanzados. Ya que sería nuevo conocimiento que pudiese impactar en políticas actuales de manejo al neonato.

10. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

Contamos con los recursos humanos, materiales y financieros de la Unidad Neonatal del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Siendo el diseño del marco teórico, diseño del proyecto, tamaño de la muestra, metodología y cartas de autorización a cargo del investigador principal Dr. Edgar Reynoso Argueta, el investigador asociado Dr. Carlos Fernando Mosqueira Mondragón, el investigador asociado Dra. Erika Barragán Reyes, el investigador asociado Dr. Amílcar Ulises Valencia Garín y el coordinador Dra. María del Carmen Espinosa. En cuanto a

captura y seguimiento de pacientes se llevará a cabo por el investigador principal Dr. Edgar Reynoso Argueta, el investigador asociado Dra. Erika Barragán Reyes, el investigador asociado Dr. Amílcar Ulises Valencia Garín. Para el procesamiento de muestras se llevará a cabo por el investigador asociado Dr. Amílcar Ulises Valencia Garín. En cuanto al análisis de resultados y discusión se llevará a cabo por el investigador principal Dr. Edgar Reynoso Argueta y el investigador asociado Dr. Amílcar Ulises Valencia Garín.

Las muestras procesadas en el InPer por el investigador asociado Dr. Amílcar Ulises Valencia Garín no tendrán costo para el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” ni para el familiar del paciente. El material para la toma de muestras, su refrigeración, el costo traslado de muestras, la devolución de resultados correrá por parte del investigador asociado Dr. Amílcar Ulises Valencia Garín sin costo el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” ni para el familiar del paciente.

11.RECURSOS NECESARIOS

Ninguno requerido de los mencionados previamente.

En caso de empaquetamiento de muestras para ser enviado al laboratorio del INPer el investigador asociado Dr. Amílcar Ulises Valencia Garín ocupará hielera, medio de transporte particular sin costo para el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” ni para el familiar del paciente.

12. RESULTADOS

En el periodo comprendido de marzo a junio de 2020 se registraron 408 nacimientos en el área de Gineco-obstetricia de Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceag””, de los cuales 196 requirieron hospitalización en el área de Neonatología.

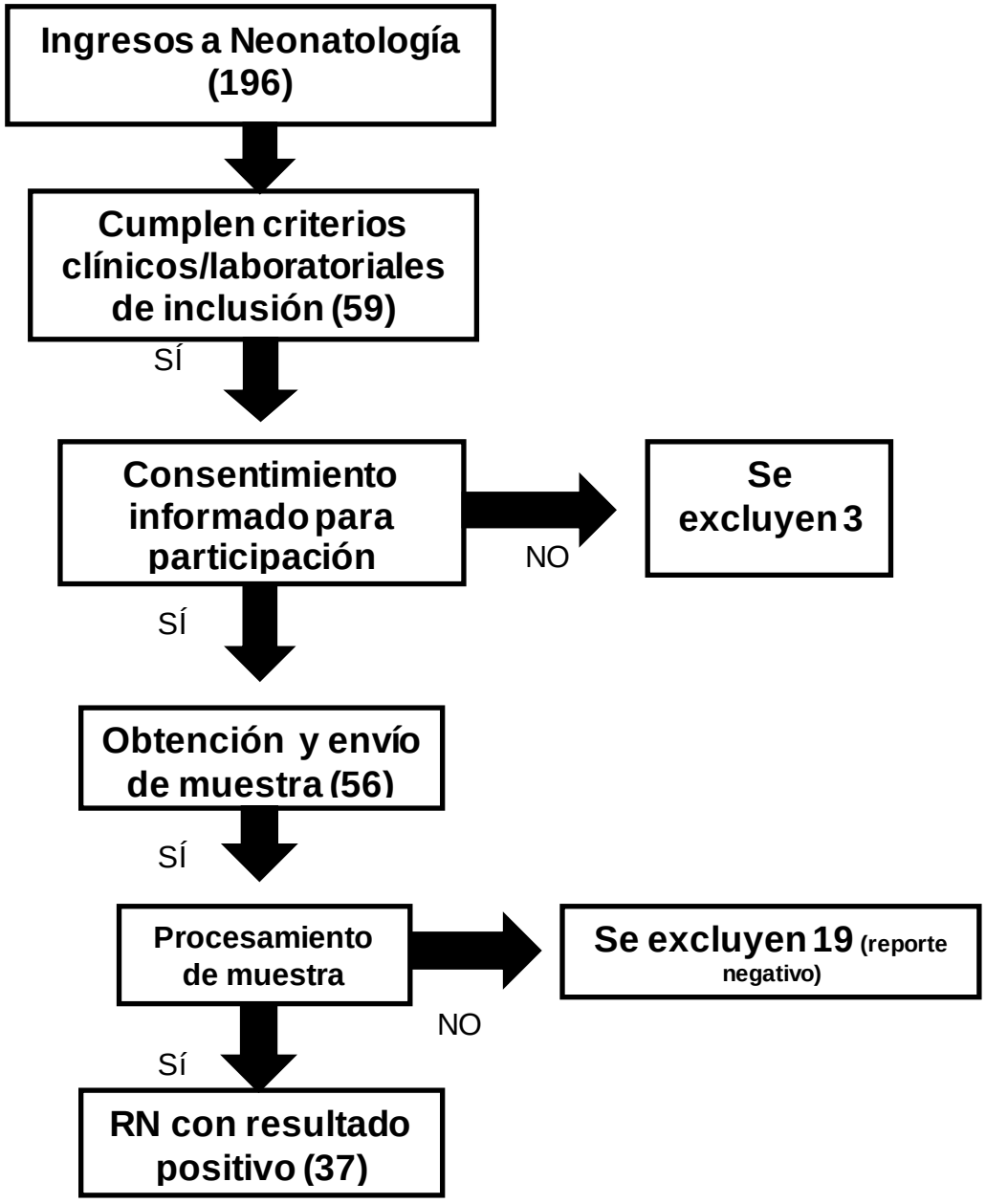


Figura 1. Diagrama de flujo para captura de los recién nacidos (RN) con infección por *Chlamydia trachomatis*

Acorde a los criterios de inclusión del protocolo de investigación "Evaluación de la eficacia de la azitromicina en el tratamiento de la sepsis neonatal asociada a *Chlamydia trachomatis*" con clave de registro DI/20/505/03/13, se identifican 59 recién nacidos, a cuyo madre y/o padre y/o tutor se ofrece participar en el mismo, se obtiene consentimiento informado firmado en 56 pacientes, cuyas muestras (sangre periférica y exudado nasofaríngeo/orofaríngeo) se envían a laboratorio para el diagnóstico por PCR de sepsis neonatal asociada a *C. trachomatis*, reportándose positividad en 37 de los casos estudiados (Figura 1) .

Las características epidemiológicas maternas registradas incluyen edad materna, factores de riesgo materno: a) estado civil, b) número de parejas sexuales, c) antecedente de uso de método de planificación familiar de barrera (preservativo), d) antecedente de condición médica condicionante de inmunosupresión, e) infección de vías urinarias (IVU) y/o cervicovaginitis (CV) así como referencia a tratamiento recibido, f) antecedente de ruptura de membranas y horas transcurridas hasta el nacimiento del producto, g) corioamnionitis y h) registro de técnicas de reproducción asistida; así como los relacionados al embarazo: a) número de gestación, b) producto único o múltiple y c) vía de nacimiento.

La edad materna se clasifico por antecedente de madre adolescente o madre de edad avanzada (mayor o igual a 35 años), con registro de menores o igual a 19 años en 6 (16.2%) casos, y de edad materna avanzada en 4 (10.8%) de los casos (Cuadro 1).

Edad materna (en años)	N	%
Menor o igual a 19	6	16.2
20 a 35	27	73.0
Mayor o igual a 35	4	10.8

Cuadro 1. Años cumplidos de madre con recién nacido con infección por *Chlamydia trachomatis*

Se registró el estado civil de madres de recién nacidos con infección por *C. trachomatis* como unión libre 18 (48.6%), soltera 9 (24.3%) y casada 10 (27%) de los casos; antecedente 3 o más parejas sexuales en 9 (24.3%) de las mismas; el uso de método de planificación familiar de barrera en 6 (16.2%); estado de inmunosupresión en 6 (16.2%) madres, 5 de ellas con diabetes gestacional y una con lupus eritematoso sistémico. La presencia de infecciones fue negada en 11 (29.7%) de las madres, la IVU se documentó en 16 (43.7%), CV en 5 (13.5%) e IVU + CV en 5 (13.5%) habiendo recibido tratamiento en 93.8%,100% y 83.3% de los casos respectivamente; el antecedente de ruptura de membranas corioamnióticas fue negativa en 27 (73%), de 12-18 horas en 5 (16.2%) y de más de 18 horas en 4 (10.8%) de las madres, el antecedente de corioamnionitis se confirmó en 5 (13.5%) de los casos. En este grupo de mujeres, no hubo registro de técnicas de reproducción asistida (Cuadro 2).

De las características de los embarazos la vía de nacimiento fue vaginal en 11 (29.7%) y abdominal en 26 (70.3%) de los casos, se obtuvo producto único en el 100% de los estudiados, siendo producto de la gesta uno 14 (37.8%) y 23 (62.2%) de su segunda gesta o mayor (Cuadro 3).

Variable	n	%
Estado civil		
Unión libre	18	48.7
Soltera	9	24.3
Casada	10	27
Número de parejas sexuales maternas		
2 o menos	28	75.7
Múltiples (3 o más)	9	24.3
Antecedente de uso de preservativo		
Negativo	31	83.8
Positivo	6	16.2
Estado de inmunosupresión		
Diabetes gestacional	5	13.5
Lupus eritematoso sistémico	1	2.7
Infecciones		
Negadas	11	29.7
IVU	16	43.7
CV	5	13.5
IVU + CV	5	13.5
Ruptura de membranas corioamnióticas (horas)		
Negativo	27	73
12 a 18	6	16.2
Mayor a 18	4	10.8
Corioamnionitis		
Negativo	32	86.5
Positivo	5	13.5

*IVU (infección de vías urinarias), CV (cervicovaginitis)

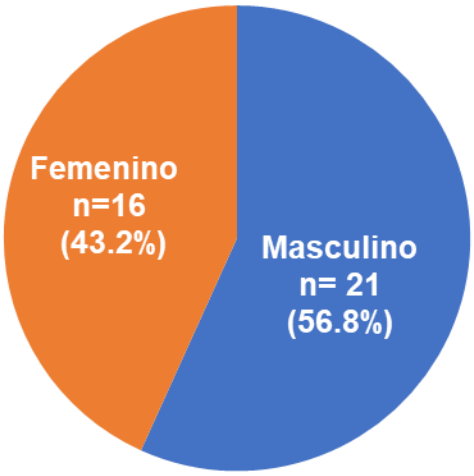
Cuadro 2. Factores de riesgo materno para la infección por *Chlamydia trachomatis* en el recién nacido

Característica del embarazo	N	%
Vía de nacimiento		
Vaginal	11	29.7
Abdominal	26	70.3
Número de productos		
Único	37	100
Número de gesta		
Primigesta	14	37.8
Multigesta	23	62.2

Cuadro 3. Características de embarazo de recién nacido con infección por *Chlamydia trachomatis*

La valoración Apgar registrada con mayor frecuencia al minuto de vida fue 7, con 11 neonatos (intervalo 2-9) y de 9 con 16 niños (intervalo 6-10).

De los recién nacidos estudiados fueron de sexo masculino 21 (56.8%) y femenino 16 (43.2%) (Gráfica 1).



Gráfica 1. Distribución por sexo de recién nacidos con infección por *Chlamydia trachomatis*

En las características epidemiológicas de los recién nacidos estudiados de registra prematurez en 23 (62.2%) de los casos, correspondientes a prematuros tardíos (de 33 a 36 semanas de edad post-concepcional) 4 (60.9%), muy prematuros (de 28 a 32 semanas de edad post-concepcional) 8 (34.8%) y prematuros extremos (menores a 28 semanas de edad post-concepcional) 4.3% de los mismos[58]; y 14 (37.8%) recién nacidos de término. La categorización de peso acorde a la edad gestacional en el grupo de pacientes seleccionados fue: 9 (24.3) de peso bajo a la edad gestacional y 28 (75.7%) con peso adecuado a la edad gestacional[58,59] (Cuadro 4).

Característica epidemiológica	N	%
Edad gestacional		
RN Prematuro	23	62.2
RN de término	14	37.8
Peso para la edad gestacional [58,59]		
Bajo	9	24.3
Adecuado	28	75.7

RN (recién nacido)

Cuadro 4. Características epidemiológicas de recién nacidos con infección por *Chlamydia trachomatis*

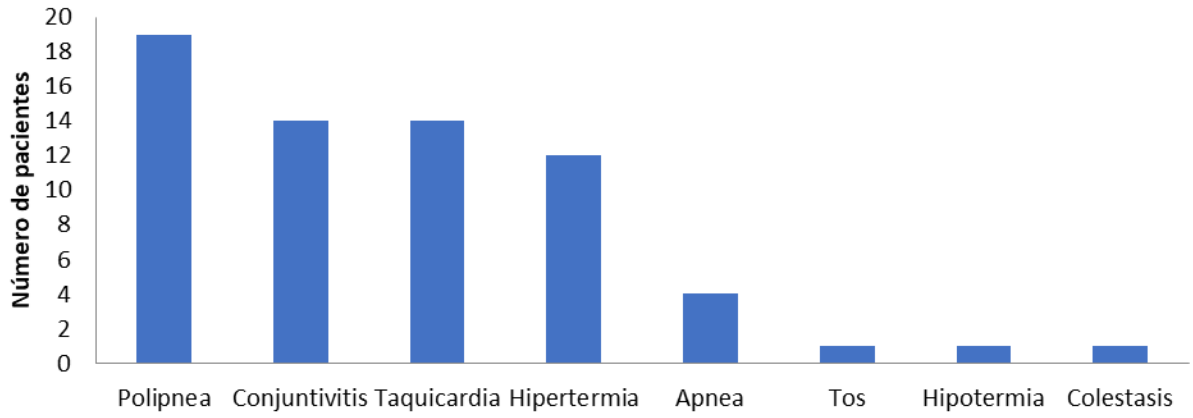
Se encontró entre los diagnósticos secundarios con que cursaron los recién nacidos fueron; restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) 5 (13.5%), cardiopatía congénita 5 (13.5%) de ellos el conducto arterioso permeable en 2 casos, comunicación interventricular en 2 y comunicación interauricular en un caso; 4 (10.8%) enterocolitis necrosante (ECN) y 4 neumonías perinatales; un síndrome de Down, una asfixia perinatal (2.7%) respectivamente, una gastrosquisis y 2 con síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido (SDR) que requirieron la

administración de surfactante pulmonar exógeno. Del grupo de pacientes estudiados en 3 de ellos se registró más de uno de los diagnósticos mencionados en este apartado (Cuadro 5).

Diagnóstico	n	%
Restricción de crecimiento intrauterino	5	13.5
Cardiopatía congénita	5	13.5
Enterocolitis necrosante	4	10.8
Neumonía perinatal	4	10.8
Síndrome de dificultad respiratoria	2	5.4
Gastrosquisis	1	2.7
Síndrome de Down	1	5.4

Cuadro 5. Diagnósticos secundarios de recién nacidos con infección por *Chlamydia trachomatis*

Las características clínicas en los recién nacidos en orden de frecuencia encontradas fueron polipnea en 19 (51.3%), conjuntivitis 14 (37.8%), taquicardia 14 (37.8%), hipertermia 12 (32.4%), apnea 4 (10.8%), tos e hipotermia en un neonato (2.7%) respectivamente. Se registró un paciente con síndrome colestásico en los primeros 3 días de vida (Gráfica 2).



Gráfica 2. Características clínicas de recién nacidos con infección por *Chlamydia trachomatis*

Las características mencionadas previamente se encontraron como única en 13 (35.1%) pacientes, y la asociación más de una en 17 neonatos; 6 pacientes cursaron con estado de choque, hubo un paciente reportado como asintomático.

De resaltar entre las causas de ingreso al servicio de neonatología se registraron 21 por dificultad respiratoria (56.7%), no haciéndose mención de la valoración Silverman Anderson empleada (tiraje intercostal, aleteo nasal, disociación toraco-abdominal, aleteo nasal y quejido inspiratorio).

Entre los auxiliares diagnósticos empleados, se realizaron estudios de laboratorio (biometría hemática, procalcitonina y hemocultivo) y gabinete (radiografía toraco-abdominal simple portátil) a todos los pacientes, la determinación de proteína C reactiva se llevó a cabo en once (29.2%).

En la biometría hemática (Anexo 4)[62] los hallazgos descritos fueron monocitosis, trombocitopenia, eosinofilia, linfopenia, la medición de valores fuera de rango de referencia para la edad en dos o más estirpes celulares fue registrada en 10 (27%) pacientes (Cuadro 6).

Variable	n	%
Negativas	11	29.8
Monocitosis	6	16.2
Trombocitopenia	5	13.5
Linfopenia	3	8.1
Eosinofilia	2	5.4
$\geq$2 parámetro fuera de rango de referencia	10	27

Cuadro 6. Hallazgos de la biometría hemática de recién nacidos con infección por *Chlamydia trachomatis*

La determinación de proteína C reactiva fue positiva (>10mg/L) en 2 (18.2%) de las once mediciones realizadas, mientras que de los pacientes en que se determinó procalcitonina (37), se obtuvo resultado positivo (> 0.5ng/ml en primeras 5 horas de vida, ≥3ng/ml de 6 a 48 horas de vida o ≥ 0.5ng/ml después de las 48 horas de vida) en 31 (83.8%) de los casos.

Se realiza toma única de hemocultivo en 8 (21.6%) neonatos, dos hemocultivos en 26 (70.3%) y tres (8.1%) ejemplares, de estos últimos, se reportan en 2 casos un hemocultivo no valorable por contaminación (*Staphylococcus epidermidis*), con toma de dos hemocultivos posteriores sin aislamiento de germen.

En el Cuadro 7 se presentan los hallazgos radiográficos de los recién nacidos con infección por *C. trachomatis*, en 15 (40.5%) de las radiografías de tórax se describió infiltrados retículo-granulares, en 13 (35.1%) infiltrados intersticiales, en tres (8.1%) se encontraron atelectasias, mediastino ampliado en dos (5.4%), la presencia de más de un hallazgo radiológico se documentó en dos (5.4%) casos (Cuadro 7).

Hallazgos radiológicos	N	%
Negativos	2	5.4
Infiltrado reticulogranular	15	40.5
Infiltrado intersticial	13	35.1
Atelectasias	3	8.1
Hilio prominente	2	5.4
Más de un hallazgo radiológico	2	5.4

Cuadro 7. Hallazgos radiográficos en recién nacidos con infección por *Chlamydia trachomatis*

Se registró el apoyo ventilatorio en 27 (73%) de los pacientes (Cuadro 8), en 16 (43.2%) el primer soporte ventilatorio otorgado fue no invasivo 16 (presión positiva al final de la espiración o CPAP, puntas nasales, cámara cefálico u oxígeno indirecto o flujo libre) y en 11 (29.7%) se dio soporte invasivo con ventilación mecánica convencional, con media de 23.5 (1 a 105) días de uso de oxígeno suplementario, de los cuales, 10 (27%) niños lo requieren por más de 28 días, dos de ellos fueron egresados a domicilio con oxígeno suplementario (81 y 105 días).

El uso de ventilación mecánica fue 6.8 días promedio (1 a 15 días).

Modalidad ventilatoria	N	%
Sin soporte ventilatorio	11	29.7
Ventilación no invasiva		
Cámara cefálica	5	13.5
Flujo libre	3	8.1
Puntas nasales	4	10.8
CPAP nasal *	3	8.1
Ventilación mecánica invasiva	11	29.7

*CPAP (presión positiva al final de la espiración)

Cuadro 8. Apoyo ventilatorio inicial en recién nacidos con infección por *Chlamydia trachomatis*

Todos los pacientes recibieron manejo médico con antibiótico, en el Cuadro 9, se describe el manejo antibiótico inicial y los días de empleo, destaca, que en este grupo de pacientes no se indicó manejo médico antibiótico por menos de 72 horas.

Tratamiento inicial	N	%
Betalactámico + aminoglucósido	34	91.9
3 a 7 días	28	
10 días	6	
Macrólido	2	5.4
3 días		
Carbapenémico + glucopeptido	1	2.7
10 días	1	

Cuadro 9. Tratamiento antibiótico inicial en recién nacidos con infección por *Chlamydia trachomatis*

En los pacientes estudiados al día 30 de junio de 2020 se registraron 26.2 días de estancia hospitalaria promedio (0 a 105), de ellos un paciente (2.7%) permanece en hospitalización en área de neonatología al 30 de junio de 2020; uno egreso por transferencia a una a otra unidad (2.7%), 30 (81.1%) fueron dados de alta hospitalaria por mejoría clínica, y cinco (13.5%) por defunción siendo el diagnóstico de egreso choque séptico en todos estos casos.

13. DISCUSIÓN

Los factores de riesgo más comúnmente registrados en la sepsis neonatal (la edad materna -mayor incidencia a menor edad materna-, trabajo de parto prolongado, ruptura de membranas mayor a 18 horas, infecciones urinarias maternas o historia de vaginosis[9]) son frecuentemente asociados al trabajo de parto pretérmino; existe estudios observacionales cuyos hallazgos sugieren las mujeres con infección activa no tratada por *C. trachomatis* pueden a su vez estar relacionada con la presentación de este evento obstétrico; sin embargo, en otros se muestra inconsistencia atribuida a muestras pequeñas, diferencias en los métodos empleados para la detección de *C. trachomatis*, presencia de variables confusoras (tabaquismo durante el embarazo) o la presencia de otras infecciones genitourinarias[63].

Los signos clínicos en el recién nacido con sepsis pueden ser sutiles, y en ocasiones pueden confundirse con aquellos observados en causas no infecciosas; ante esta situación se sugiere la realización de estudios paraclínicos, siendo el hemocultivo considerado “estándar de oro” para establecer el diagnóstico, cuya sensibilidad puede alcanzar el 90% en relación a la técnica empleada (volumen adecuado de sangre), por lo que es altamente recomendable la obtención de al menos un espécimen; pudiéndose llegar a identificación de los ejemplares positivos en periodos hasta de 24 a 36 horas, gracias al empleo de sistemas automatizados de monitoreo microbiológico de los mismos[15], con lo que se permite la toma de decisiones respecto a la pauta terapéutica. Resulta de particular importancia la interpretación y distinción de ejemplares contaminados de los obtenidos en sujetos con infección activa, siendo el hemocultivo diagnóstico en el caso de detección de

bacterias patógenas identificadas (*Streptococcus* del grupo B, *Eschericia coli, Klebsiella* spp., *Listeria monocytogenes, Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus*), en tanto que la identificación de flora cutánea (incluyendo estafilococos coagulasa negativos), es sugestiva de contaminación, por lo que se requiere la toma de nuevas muestras para descartar contaminación del ejemplar previo[16], razón por la cual se incluyeron 2 pacientes, ya que no se aisló nuevamente el agente microbiológico (*Staphylococcus epidermidis*) en hemocultivos posteriores. En el caso de la identificación de agentes causales atípicos en la sepsis neonatal (*C. trachomatis*) se emplearon técnicas de biología molecular e inmunoensayo (PCR).

En el periodo comprendido de marzo 2020 a junio de 2020 en el área de Neonatología (Unidad de Cuidados Intensivos, Unidad de Terapia Intermedia neonatal y Cunero de Crecimiento y Desarrollo) del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, se hizo el diagnóstico clínico y/o laboratorial de sepsis en 59 neonatos, siendo incluidos 56 en el protocolo "Evaluación de la eficacia de la azitromicina en el tratamiento de la sepsis neonatal asociada a *Chlamydia trachomatis*" con clave de registro DI/20/505/03/13; cuyo procesamiento de muestras fue realizado en el laboratorio de biología molecular del INPer, teniendo reporte positivo de identificación por PCR en monocitos de sangre periférica y/o exudado nasofaríngeo/orofaríngeo de *C. trachomatis* en 37 (66.1%) pacientes, 35 (94.6%) de los que fueron clasificados como sepsis neonatal temprana. En 27 (73%) pacientes las muestras se tomaron en las primeras 72 horas de vida. La muestra solo representa una proporción de la muestra a evaluar (proyectado para seis meses de duración).

La presencia de factores de riesgo para infección por *Chlamydia trachomatis* se documentó en 78.4% de la muestra, entre estos edad materna de riesgo (madre adolescente), antecedente de no uso de método de planificación de barrera, presencia de infección de vías urinarias y/o cervicovaginales, ruptura de membranas corioamnióticas mayor a 18 horas, diagnóstico de corioamnionitis, y estados de inmunosupresión, semejante a lo descrito en la literatura[32,33,35,64]. La vía de nacimiento en 70.3% de las sujetos de estudio fue vía abdominal, no siendo registrada si fue de elección o por procedimiento de urgencia, con indicación fetal o materna para la misma.

Los recién nacidos pretérmino en nuestra población de estudio fueron 23 (62.2%), con 33.4 semanas de edad gestacional promedio, y una desviación estándar 2.15 semanas de gestación (IC 95% 32.4-34.5) siendo mayor que la reportada en la literatura (30.2 semanas)[64]; en tanto que hubo 14 (37.8%) recién nacidos de término con 38.3 semanas de edad gestacional promedio, y una desviación estándar 1.1 semanas de gestación (IC 95% 37.5-39). La categorización de peso para la edad gestacional utilizando las tablas para valoración de crecimiento posnatal de prematuros (Fenton)[59,60], como de bajo peso en 24.3% y peso adecuado 75.7% de los neonatos, encontrándose fuentes que refieren poblaciones similares con peso adecuado para la edad gestacional en 83% de sus pacientes[65], el peso medio de los recién nacidos fue 2315.92 gramos, con una desviación estándar de 762.7 gramos con respecto a su media, encontrándose en la literatura registros de peso promedio 1050[66] a 2983[67] gramos, sin embargo las fuentes mencionadas corresponden a

referencias de población de Estados Unidos de Norteamérica, en comparación con población mexicana con peso promedio 1381 gramos[64].

De los pacientes que cumplieron criterios de inclusión, la dificultad respiratoria de presento en 56% de los motivos de ingreso hospitalario, no registrando valor de Silverman Anderson sin embargo, la polipnea (frecuencia respiratoria mayor a 60 por minuto) se documentó en 19 pacientes, con información disponible sobre la polipnea como dato clínico presente en la infección por *C. trachomatis*[52,64,65].

Las características clínicas de nuestra muestra indican que la principal manifestación clínica encontrada en la población de estudio fue conjuntivitis, en 37.8% de los casos, presentándose entre 2 y 32 días de vida extrauterina (media 11.8 días e IC 95% 8.4-15.2), citándose en la bibliografía con intervalos de presentación de 5 a 14 días posnatales o antes en el caso de antecedente de ruptura de membranas mayor a 12 horas[38,40,46]. La segunda manifestación clínica registrada en la muestra fue la apnea, en 10.8% y tos en 2.7% de los casos; los datos de respuesta inflamatoria sistémica (taquicardica, polipnea, hiper/hipotermia) se presentaron en 28 (75.7%) pacientes de los que 6 (16.2%) cursaron con estado de choque. Referente al diagnóstico de neumonía perinatal, este se hizo en 4 (10.8%) pacientes, registrándose en el expediente antes de las 72 horas de vida, sin embargo, la literatura menciona, que la presentación de esta entidad asociada a *C. trachomatis* puede verse en promedio de la semana 4 a la 12 semanas de vida extrauterina[5].

Fueron incluidos un paciente con gastrosquisis, y dos con síndrome de dificultad respiratoria que requiere el uso de surfactante exógeno intratraqueal, ya que en el

primer caso no se disponen de reportes previos de asociación de infección materna por *C. trachomatis* y este tipo de condiciones clínicas; y en la segunda situación, aquellos con dificultad respiratoria del prematuro que requirieron el uso de surfactante pulmonar exógeno, permite la discusión de si la necesidad de surfactante exogéno está relacionada per se a la prematurez, o la infección por *C. trachomatis* es condicionante de un cuadro clínico que amerite la administración del mismo, por lo que es requerida una línea de investigación dirigida a establecer la posible relación entre ambas entidades.

De la información obtenida en nuestro estudio se resalta la presencia de alteraciones en la biometría hemática[52,54,62], siendo afectadas más de una línea celular en 10 (27%) los pacientes, una línea celular en 16 (43.2%) de las determinaciones registradas; de igual manera 35 (94.6%) de los estudios de gabinete presentaron patrones radiológicos con cambios (infiltrados retículo-nodulares e intersticiales, atelectasia)[68,69].

Considerando el antecedente de prematurez, la necesidad de soporte ventilatorio, invasivo y no invasivo, el uso de oxígeno suplementario por más de 28 días, en 27% de los casos de nuestra muestra de estudio, se cumple la definición de displasia broncopulmonar, con literatura referente a la infección por *Chlamydia trachomatis* como factor de riesgo como agente asociado y causal de neumonitis relacionada[37,38,69].

El tratamiento antibiótico inicial indicado fue registrado, no así los cambios relacionados en la conducta terapéutica ante comportamiento clínico bacteriológico y

laboratorial de los neonatos; los pacientes en quienes se decidió el empleo de macrólidos (azitromicina 20mg.kg/día, tres días) como primera línea farmacológica cursaron con conjuntivitis como manifestación clínica primaria, además de contar con factores de riesgo para la infección por *C. trachomatis*; la elección del uso de esquema antibiótico empírico (aminoglucósido + betalactámico) se hizo en base a recomendaciones internacionales para el manejo de sepsis neonatal[1]. No se describe el tiempo transcurrido entre la toma de muestra y el reporte de resultado, de igual manera no es descrito el uso de macrólidos (fármaco empleado y duración del tratamiento) una vez confirmado el diagnóstico de infección por *C. trachomatis* y los resultados en paraclínicos de seguimiento tras su intervención. El empleo de reactantes de fase aguda es sugerido para evaluación en conjunción a la clínica de los casos sospechosos de sepsis neonatal, no sugiriéndose su uso para el diagnóstico de la misma; sin embargo, su utilidad se ha ampliado para la decisión del seguimiento de los esquemas antibióticos (retiro, continuación o cambio) en conjunción de los métodos microbiológicos empleados (hemocultivos y cultivos tisulares, de secreciones y líquidos)[7].

La desviación estándar de los días de estancia hospitalaria de los recién nacidos en que se documentó infección por *C. trachomatis* con respecto a su media es de 24.11 días en promedio.

14. CONCLUSIONES

El registro de la edad gestacional a la que fueron obtenidos el grupo de los neonatos incluidos en nuestro estudio es mayor que el reportado en otras fuentes (35.7 vs 30.2 semanas de gestación), así mismo el nacimiento vía abdominal en 70.3% de los casos es mayor comparado con la media nacional 46.1% (23.3% programada y 22.8% por cesárea de emergencia)[66] lo que requiere investigación causal puesto que la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2016, para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida (Diario Oficial de la Federeación2016) señala que es necesario priorizar el parto normal o vaginal y reducir el índice de cesáreas[67] .

Se recomienda vigilancia del recién nacido y en caso de signos de infección brindar tratamiento, por lo que se sugiere en los recién nacidos con factores de riesgo que reúnen características clínicas, de laboratorio y de gabinete específicas, se debe de pensar en infección por *Chlamydia trachomatis* y solicitar pruebas para su identificación, a fin de instituir tratamiento antimicrobiano con macrólido mucho más temprano.

- La prevalencia de infección por *C. trachomatis* en nuestro estudio es de 0.09.
- 16 (43.2%) de los casos positivos recibió manejo hospitalario con macrólido, no se determina en el presente estudio datos relacionados con el seguimiento.
- Los factores de riesgo para infección por *C. trachomatis* en 78.4% de nuestros pacientes fueron edad materna de riesgo (madre adolescente), no uso de

método de planificación de barrera, presencia de IVU o CVG, RPM mayor de 18 horas, diagnóstico de corioamnionitis y estados de inmunosupresión.

- El peso medio de los recién nacidos fue 2315.92 gramos siendo con peso adecuado 75.7% de los neonatos.
- La dificultad respiratoria se presentó en el 56.8%.
- La principal manifestación clínica encontrada en la población de estudio fue conjuntivitis.
- Observamos 4 pacientes con neumonía perinatal, antes de las 72 horas de vida.
- Las alteraciones en la biometría hemática[62], se presentaron para una línea celular en 16 (43.2%) y en más de una en 10 (27%) de los pacientes.
- 35 (94.6%) de los estudios de gabinete presentaron patrones radiológicos con cambios (infiltrados retículo-nodulares e intersticiales, atelectasia)[65].
- En 10 (27%) de los casos de nuestra muestra de estudio, se cumple la definición de displasia broncopulmonar.
- Los días de estancia hospitalaria de los recién nacidos en que se documentó infección por *C. trachomatis* con respecto a su media es de 24.11 días en promedio.

15. REFERENCIAS

1. Shane A, Sánchez P, Stoll B. Neonatal sepsis. Lancet. 2017; 390(10104): 1070-80.

2. Weiss S, Peters M, Alhazzani W, Agus M, Flori H, Inwald D. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. Ped Crit Care Med. 2020; 21(2): e52-e106.

3. Wynn J. Defining neonatal sepsis. Curr Opin pediatr. 2016; 28: 135-40.

4. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb D, Schlattmann P, Schlattmann P, Reinhart K, Kisson N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: A systematic review. Lancet Respir Med. 2018; 6: 223–230.

5. De la Cruz C, Robles V, Osorio C. Perfil epidemiológico de la mortalidad neonatal en Tabasco, México. Horizonte Sanitario; 2006: 5(3): 20-29.

6. Ramírez S, Parra M, Ramírez F. Etiología de la sepsis neonatal en una unidad hospitalaria de segundo nivel. Salud Publica Mex. 2007; 49(6): 391-393.

7. Diagnóstico tratamiento y pronóstico de la sepsis neonatal. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México. CENETEC; 2019 (Julio 2020). Disponible en: http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-283-19/ER.pdf

8. Weiss S, Fitzgeral J, Balamuth F, Alpern E, Lavelle J, Chilutti M. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. Crit Care Med. 2014; 42(11): 2409-17.

9. Oh K, Hong JS, Romero R, Y B. The frequency and clinical significance of intraamniotic inflammation in twin pregnancies with preterm labor and intact membranes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019; 32(4): 527-41.

10. Puopolo K, Mukhopadhyay S, Hansen N, Cotten C, Stoll B, Sánchez P, et al. Identification of Extremely Premature Infants at Low Risk for Early-Onset Sepsis. Pediatrics 2017; 140(5): e20170925.

11. Ferrieri P, Wallen L. Newborn sepsis and meningitis. En: Avery Enfermedades del recién nacido. 10 ed. España; Elsevier 2019: 553-65.

12. Tam P, Bendel. Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions. Pediatric research. 2017; 82(4):574-83.

13. Schelonka R, Chai M, Yoder B. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. J Pediatr. 1996; 129:275.

14. Polin A, Watterber K, Benitz W, Eichenwald E. The Conundrum of Early-Onset Sepsis. Pediatrics. 2014; 133(6): 1122-3.

15. Garcia-Prats J, Cooper T, Schneider V, Stager C, Hansen T. Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system. Pediatrics. 2000; 105: 523.

16. Nizet V, Klein J. Bacterial sepsis and meningitis. En: Remington and Klein´s Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 8th ed. Elsevier. 2016: 217.

17. Ottolini M, Lundgren K, Mirkinson L, Cason S, Ottolini M. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. Pediatr Infect Dis J. 2003; 22(5): 430-4.

18. Gerdes J. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. Pediatr Clin N Am. 2004: 939-59.

19. Sharma D, Farahbakhsh, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018; 31(12): 1646-59.

20. Eschborn S, Weitkamp J. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. J Perinatol; 39 (7): 898-903.

21. Prevención, diagnóstico y tratamiento de Sepsis y choque séptico del recién nacido en el Segundo y tercer nivel de atención. México; Secretaría de Salud; 2012.

22. Vouloumanou E, Plessa E, Karageorgopoulos D, Mantedakis E, Falagas M. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-anlysis. Intensive Care Med. 2011; 37 (5): 747-62.

23. Park I, Huyn L, Taek S, Kyun Y. Serum procalcitonin as a diagnostic marker of neonatal sepsis. Korean J Pediatr. 2014; 57(10): 451-6.

24. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch. An update on the use of C-Reactive protein in early-onset neonatal sepsis: Current insights and new tasks. Neonatology. 2012; 102: 25-36.

25. Puopolo K, Draper D, Wi S, Newman T, Zupancic J, Lieberman E. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. Pediatrics. 2011;128(5):e1155-e1163.

26. Puopolo K, Benitz W, Zaoutis T. Management of neonates born at ≤34 6/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. Pediatrics. 2018; 142(6): e20182896.

27. Polin R; Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics. 2012;129(5):1006-1015.

28. Higgins R, Saade G, Polin R, Grobman R, Buhimschi I, Watterberg K. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: Summary of a Workshop. Obstet Gynecol. 2016;127(3):426-436.

29. Centers for Diseases Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2018. (Julio 2020). Disponible en: https://www.cdc.gov/std/stats18/chlamydia.htm

30. López M, García S, Escobedo M, Bustos D, Guerra F. Prevalencia de la infección genital por *Chlamydia trachomatis* en mujeres que asisten al Instituto

Nacional de Perinatología de la Ciudad de México. Rev Chilena Infectol. 2018; 35(4):371-376.

31. Prevención y Diagnóstico Oportuno de la Infección del tracto genitourinario inferior por *Chlamydia trachomatis* en el Primer Nivel de Atención; México: Secretaría de Salud; 2008.

32. Esteghamati A, Mazourin A, Sayyahfarn S, Khanaliha K, Haghighi F, Faramarzi M, Hasanabad, M. Transmission rates of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections from pregnant women to newborns, Jundishapur J Microbiol. 2020; 13(3): e92549.

33. Hill A, Perez M, Tekwe C, Menon R, Hairrell D, Taylor B. *Chlamydia trachomatis* Is associated with medically indicated preterm birth and preeclampsia in young pregnant women. Sex Transm Dis. 2020;47(4):246-252.

34. Constantine M, Saad A, Saade G. Obstetric management of prematurity. En: Fanaroff and Martin´s Neonatal-Perinatal Medicine. Elsevier 2020: 312-45.

35. Ahmadi A, Ramazanzadeh R, Sayehmiri K, Sayehmiri F, Amirmozafari N. Association of *Chlamydia trachomatis* infections with preterm delivery; a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2018; 18(1):240.

36. Ahmadi a, Khodabandehloo M, Ramazanzadeh R, Farhadifar F, Roshani D, Ghaderi E, Farhangi N. The Relationship between *Chlamydia trachomatis* genital infection and spontaneous abortion. J Reprod Infertil. 2016;17(2):110-116.

37. Darville T. *Chlamydia* infections. En: Remington and Klein´s Infectious Diseases of the fetus and newborn Infant. 8th ed. Elsevier. 2016: 582-588.

38. Beem M, Saxon E. Respiratory tract colonization and a distinctive pneumonia syndrome associated with *Chlamydia trachomatis*. N Engl J Med. 1977; 296: 306-10.

39. Marin G. Ibarra E. Infección respiratoria por *Chlamydia trachomatis* en lactantes. Presentación clínica y evolución de 18 casos. An Pediatr. 2004; 60: 349-53.

40. Martins J, Ribeira C, Correia De Aguilar T. Infección por *Chlamydia trachomatis* en el primer año de vida. An Pediatr. 2011; 74(5): 298-302.

41. Kanninen T, Quist-Nelson J, Sisti G, Berghella V. *Chlamydia trachomatis* screening in preterm labor: A systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019; 240: 242-247.

42. Numazaki K, Asanuma H, Nyyda Y. *Chlamydia trachomatis* infection in early neonatal period. BMC Infect Dis. 2003; 3: 2

43. Montiel J. Frecuencia de neumonía intersticial por *Chlamydia trachomatis* en recién nacidos prematuros en el Hospital de Ginecología No. 3 del Centro

Médico Nacional La Raza. Tesis de Especialidad en Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina 2010.

44. Velasco E. Características clínicas y factores de riesgo asociados a cultivo positivo de aspirado endotraqueal para *Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* en recién nacido menores de 1500 gramos del Hospital Pediátrico de Peralvillo. Tesis de Especialidad en Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina 2004.

45. Laris A. Infección por *Chlamydia trachomatis* en recién nacidos en un hospital de tercer nivel de atención. Tesis de Especialidad en Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México 2012.

46. Aguilar M. Infecciones por *Chlamydia trachomatis* en niños: experiencia del Hospital Infantil de México Federico Gómez (1988-1992). Tesis de Especialidad en Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México 2012.

47. Ponce J. Incidencia de Mycoplasma spp. y *Chlamydia trachomatis* en pacientes recién nacidos con diagnóstico de sepsis y/o síndrome de dificultad respiratoria en el Hospital Juárez de México. Tesis de Especialidad en Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México 2017.

48. Gitsels A, Van Lent S, Sanders N, Vanrompay D. *Chlamydia*: what is on the outside does matter. Crit Rev Microbiol. 2020;46(1):100-119.

49. Wen Y, Li Z. The STING pathway in response to chlamydial infection. Microb Pathog. 2020;140:103950.

50. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory distress in the newborn. Pediatr Rev. 2014;35(10):417-429.

51. Jouglet M, Wuillaume I, Buchs C, Reix P, Schweitzer C, Coutier L. Neonatal low respiratory tract *Chlamydia trachomatis* infection: Diagnostic and treatment management. Respir Med Case Rep. 2019; 28: 100852.

52. Hammerschlag M, Kohlhoff S. *Chlamydia* infections. En: Feigin and Cherry´s Texbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed. Elsevier. 2019: 1952-61.

53. López M, Cuevas K, Flores V, Guerra F. ADN de *Chlamydia trachomatis* en leucocitos de sangre periférica de neonatos [Chlamydia trachomaatis DNA in leukocytes of peripheral blood from neonates]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015; 33 (7):458-463.

54. López M, Arteaga G, Sosa I, De Haro J, Flores V, Guerra F. Eosinophilia in preterm born infants infected with *Chlamydia trachomatis*. Fetal Pediatr Pathol. 2016; 35 (3): 149-158.

55. Kimberlin D, Brady M, Jackson M, Lons S, Committe on Infectious Diseases. Chamydial infections. En: Red Book 2018. American Academy of Pediatrics. 31th ed. 2018: 276-283.

56. Zar H. Neonatal Chlamydial Infections Prevention and Treatment. Pediatric Drugs 2005; 7 (2): 103-110.

57. Olson C, Balaram K, Hackney D. *Chlamydia trachomatis* and adverse pregnancy outcomes: Meta-analysis of patients with and without infection. Matern Child Health J. 2018; 22(6): 812-821.

58. World Health Organization. ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision. Segunda ed. Ginebra: WHO; 2004. Disponible en: http://www.who.int/classifications/icd/ICD-10_2nd_ed_volume2.pdf.

59. Gandy G. Examination of the neonate including gestational age assessment. En: Roberton. Textbook of Neonatology 1992: 215-34.

60. Fenton T. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. BMC Pediatr. 2003;3:13.

61. Fenton T, Kim J. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatr. 2013;13:59.

62. Gajjar R, Jalazo E. Hematology. En: The Harriet Lane handbook. 20th ed. Elsevier. 2015: 307, 314.

63. Reekie J, Roberts C, Preen D, Hocking J, Donovan B, Ward J, et al. *Chlamydia trachomatis* and the risk of spontaneous preterm birth, babies who are born small for gestational age, and stillbirth: a population-based cohort study. Lancet Infect Dis. 2018;18(4):452-460.

64. Ortega A. Neumonía por *Chlamydia trachomatis* en recién nacidos pretérmino del Instituto Nacional de Perinatología; características demográficas, clínicas y de laboratorio. Tesis de Especialidad en Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México 2017.

65. Vazquez S. Infecciones perinatales por *Chlamydia trachomatis* en recién nacidos del Instituto Nacional de Perinatología Isisdro Espinosa de los Reyes. Tesis de Especialidad en Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México 2015.

66. Numazaki K, Wainberg M, McDonald J. *Chlamydia trachomatis* infections in infants. CMAJ. 1989;140(6):615-622.

67. Martin D, Koutsky L, Eschenbach D, Daling J, Russell E, Benedetti J, et al. Prematurity and perinatal mortality in pregnancies complicated by maternal Chlamydia trachomatis infections. JAMA. 1982;247(11):1585-1588.

68. Figueroa J, Ortiz F, Casanova R, Limón A, Cardoso E, García G. Perinatal and reproductive repercussion of the infection by *Chlamydia trachomatis* and Mycoplasm. Microbiol Infect Dis. 2014; 34 (3): 78-85.

69. Bekler C, Kultursay N, Ozacar T, Sayiner A, Yalaz M, Akisu M. Chlamydial infections in term and preterm neonates. Jpn J Infect Dis. 2012;65(1):1-6

70. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. Principales resultados de la Encuesta Nacional de la Dinámica Demográfica (ENADID) 2018. Comunicado de presa número 244/19. Mayo 2019.

71. Comité Consultivo Nacional de Normalización de Prevención y Control de Enfermedades. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-007-SSA2-2016, para la atencion de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recien nacida. Diario Oficial de la Federación. Abril 2016. Disponible en: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5432289&fecha=07/04/2016.

16. ANEXOS

Anexo 1. Carta de consentimiento informado

SALUD

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
APROBADO
COMITE DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Anexos

"EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LA AZITROMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LA SEPSIS NEONATAL ASOCIADA A *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*"

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "Dr. Eduardo Liceaga"
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Ciudad de México a_____de_____ del 20_____.

Se invita a ustedes y a su hijo(a)_____ para que participe en el estudio de investigación titulado **"Evaluación de la eficacia de azitromicina en el tratamiento de la sepsis neonatal asociada a *Chlamydia trachomatis*"**, que se lleva a cabo en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Objetivo del estudio.

El **objetivo** es detectar la infección por una bacteria llamada *Chlamydia trachomatis*, esta bacteria puede ser transmitida de la madre al bebé durante el nacimiento ya sea por parto vaginal o cesárea. **Únicamente** 3 de cada 10 bebés que nacen de madres infectadas pueden presentar **infección en los ojos** (conjuntivitis) o **infección en el pulmón** (neumonía) debidas a esta bacteria. Existe tratamiento con **un medicamento llamado claritromicina que se da** por 14 días o azitromicina por 3 días para **combatir la enfermedad. Una vez que acabe el estudio podríamos demostrar que estos medicamentos son más eficaces y presentan menos eventos adversos que el tratamiento estándar que es la eritromicina.**

Procedimientos

Si **ustedes aceptan** que su hijo(a) participe en este estudio los procedimientos consisten en: toma de muestra de sangre, menos de 1 ml para el estudio. Además de (muestra de secreción de su nariz con un hisopo muy delgado) para el estudio. Los resultados se tendrán en 3 días para que en caso de ser positivos se inicie tratamiento con azitromicina o **claritromicina** por vía oral por 3 o 14 días respectivamente para combatir la infección. El medicamento lo elegirá el equipo de salud ya que se consideran hasta el momento igual de **buenos** (efectivos). Debe saber que su hijo será tratado como siempre basados en las guías de práctica clínica actuales que se utilizan en todo el país. O sea, que esta prueba será adicional al tratamiento ya establecido y aceptado internacionalmente. Así como el tratamiento antimicrobiano se dará solo cuando salga positivo el estudio. Recordar que en caso de ser positivo al momento del alta se volverá a tomar una muestra de sangre de 1ml esto sucede aproximadamente a los 28 días de vida o antes de estar en condiciones de alta.

Posibles riesgos y complicaciones.

Los principales riesgos y molestias para su hijo(a) consisten en: 1) un pequeño dolor al momento de sacar la muestra de sangre sin embargo lo realiza personal experto para minimizar el malestar. 2) es posible que le quede un pequeño moretón donde se tomó la muestra el cual se quitará por completo en 7 días. 3) puede existir ligero sangrado por la nariz el cual no es frecuente que suceda y con pequeña compresión se contendrá y minutos después con aseo nasal se retirarían las costras. 4)Existen eventos adversos a los antibióticos mencionados como dolor **de pancita(** abdominal),**y** diarrea (muy frecuentes **o sea 1 de cada 10 pacientes tratados lo pueden presentar**), manchas en la piel **que se esfuman solas** (exantema cutáneo), **reacción de piel muy grave** (síndrome de Stevens-Johnson) y dificultad **para respirar (rara o sea 1 de cada 1000 pacientes tratados lo pueden presentar)** así como estenosis hipertrófica de píloro (muy poco frecuente **o sea 1 de cada 10,000 pacientes tratados lo puede presentar**).

PEDIATRÍA
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc 06720

T +52 (55) 5004 3885
Con +52 (55) 2789 2000

2020
LEONA VICARIO

1/3

"EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LA AZITROMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LA SEPSIS NEONATAL ASOCIADA A *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*"

Todos estos **eventos adversos** serán vigilados durante la administración **de los** medicamentos para valorar si se suspende el tratamiento y en el caso de estenosis hipertrófica de píloro se realizará el diagnóstico a través de ultrasonido, se estabilizará al paciente y se confirmará por valoración por cirugía pediátrica ya que **se resuelve con una cirugía. Los eventos secundarios de los antibióticos se refiere a reacciones previsibles que no son graves y para estos medicamentos se ha reportado diarrea, vomito, dolor abdominal, dolor de cabeza y nausea.** Recordar que el tratamiento y su beneficio supera estos riesgos ya que es una enfermedad que puede comprometer la salud y la vida del paciente. **El medicamento claritromicina es parte del cuadro básico de medicamentos de la unidad por lo que no tiene costo adicional. La azitromicina será brindada sin costo adicional por los investigadores a los médicos neonatólogos. Todo procedimiento asociado a la muestra; toma de muestra, refrigeración, traslado para procesamiento, procesamiento y devolución de resultados para anexar a expediente será cubierto por el grupo de investigadores.**

Participación en el estudio
La participación de su hijo(a) en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide que su hijo(a) no participe en este estudio o si cambia de opinión ya estando dentro y desea retirarlo del estudio, usted es libre de hacerlo, esto no afectará la atención de su hijo que seguirá siendo la misma que recibía antes del protocolo y basado en los estándares nacionales e internacionales.

Privacidad y confidencialidad
Toda la información de su hijo (a) es confidencial y solo tendrán acceso a ella los investigadores.
En caso que usted quiera conocer los resultados del estudio, estos le serán proporcionados por los médicos participantes en el estudio.
Los resultados del estudio serán publicados con fines científicos y nunca se señalará de manera particular la información o los datos de su hijo(a) ni otro participante.

Personal de contacto para dudas
Si usted tiene dudas de este estudio pude asesorarse con los investigadores quienes le explicarán las veces que sean necesarias. Puede contactar a las siguientes personas:
Si usted tiene alguna duda sobre sus derechos como paciente sobre este protocolo podrá contactar: a la presidente del comité institucional de ética en investigación la Dra. Antonia Cervantes Barrios al teléfono 27892000 extensión 1147.
Si usted tiene alguna duda sobre los procedimientos de este protocolo podrá contactar al investigador asociado Dr. Amilcar Ulises Valencia Garin, pediatra infectólogo. Celular: 55-31-08-07-12 (las 24 horas) así como teléfono fijo en turno vespertino 57245900 extensión 23959. También vía correo electrónico al e-mail: auvg@yahoo.com.mx.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
APROBADO
11 MAR. 2020
COMITE DE ETICA EN INVESTIGACION

PEDIATRÍA
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Rolando [illegible]
Colonia Doctores
Cuauhtémoc, [illegible]

2020
LEONA VICARIO

"EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LA AZITROMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LA SEPSIS NEONATAL ASOCIADA A *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*"

Firma de consentimiento **de ambos padres** o representante legal
Yo_____(madre) y
yo _____ (padre), declaramos que se nos ha explicado detalladamente en qué consiste este estudio, además hemos leído y comprendido la información anterior en pleno uso de nuestras facultades. Se nos ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas nuestras dudas han sido respondidas de manera satisfactoria, por lo que manifestamos estar debidamente enterados del contenido del presente documento. Es de nuestro conocimiento que la participación de nuestro hijo (a) es voluntaria y podemos elegir que no participe en el estudio o que lo abandone en cualquier momento comunicándolo al médico responsable. Hemos sido informados que los resultados obtenidos en este estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos.

Al firmar este formato aceptamos que nuestro hijo (a) participe en este estudio de investigación y damos permiso para que se use y comparta la información del resultado de su prueba solo entre los investigadores relacionados a este estudio.

Nombre del paciente:_____
Nombre de la madre o tutor_____Firma_____
Fecha_____Tel_____Domicilio_____
Nombre del padre o tutor_____Firma_____
Fecha_____**Tel**_____**Domicilio**_____
TESTIGO 1_____Firma_____
Fecha_____Tel_____Domicilio_____
Parentesco_____
TESTIGO 2_____Firma_____
Fecha_____Tel_____Domicilio_____
Parentesco_____

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
APROBADO
11 MAR. 2020
COMITE DE ETICA EN INVESTIGACIÓN

Anexo 2. Hoja de recolección de datos

ECU:_____NOMBRE:_____FECHA:_____
EDAD:_____FECHA DE NACIMIENTO:_____ SEXO: _____EDAD GESTACIONAL:___APGAR____
FRECUENCIA CARDIACA:_____ FRECUENCIA RESPIRATORIA_____TEMPERATURA_____TA:_____

EDAD MATERNA

Menor o igual a 19 ▢
19-35 años ▢
Mayor o igual a 36 años ▢

PRODUCTO

Único ▢
Múltiple ▢

VÍA DE NACIMIENTO

Vaginal ▢
Abdominal ▢

PESO AL NACER_____

Bajo ▢
Adecuado ▢
Alto ▢

RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO

SI ▢ NO ▢

FACTORES DE RIESGO MATERNOS

	SI	NO
Múltiples parejas sexuales (>2)	▢	▢
Estado de inmunosupresión materna	▢	▢
Corioamnionitis clínica/subclínica	▢	▢
Infección de vías urinarias	▢	▢
Cervicovaginitis	▢	▢
Antecedente de amenaza de parto pretérmino	▢	▢
Antecedente de ruptura prematura de membranas >18 horas	▢	▢_____h

DIFICULTAD RESPIRATORIA

	SI	NO
Uso de surfactante	▢	▢
Ventilación mecánica	▢	▢
CPAP nasal	▢	▢
Casco cefálico	▢	▢
Puntas nasales alto flujo	▢	▢
Puntas nasales Convencionales	▢	▢
Flujo libre	▢	▢

DEPENDENCIA OXÍGENO DÍAS_____
EGRESO CON OXÍGENO SI ▢ NO ▢

COMORBILIDADES

Prematurez ▢
Cardiopatía congénita ▢
Malformaciones de pared Abdominal ▢
Malformaciones de sistema nervioso central ▢
Enterocolitis necrosante ▢
Síndrome de dificultad respiratoria excluyendo a: ▢
Síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante ▢

MANIFESTACIONES OCULARES

Secreción ▢
Hiperemia ▢
Quemosis ▢

OTRAS

Cianosis ▢
Tos ▢
Choque ▢
Colestasis ▢

APNEA

SI ▢
NO ▢

BIOMETRÍA HEMÁTICA

Leucocitos_____ Linfocitos_____
Neutrófilos_____ Plaquetas _____
Eosinófilos_____ Monocitosis_____

	Si	NO
Leucocitosis	▢	▢
Leucopenia	▢	▢
Eosinofilia	▢	▢
Monocitosis	▢	▢

HEMOCULTIVO

Antes de 3 días de vida▢ Número_____
Asilamiento _____
Después de 3 día de vida▢ Número _____
Aislamiento _____

ESTUDIOS RADIOLÓGICOS

No realizado	▢
Infiltrado reticulogranular	▢
Infiltrado intersticial	▢
Zonas de atelectasia e hiperinsuflación	▢
Condensaciones	▢
Hilio pulmonar prominente	▢
Sin alteraciones	▢

TRATAMIENTO **DÍAS**

Betalactámico +aminoglucósido	▢	_____
Carbapénemico + glucopéptido	▢	_____
Macrólido	▢	_____
Imidazol	▢	_____
Tratamiento tópico oftálmico	▢	_____

RESULTADO

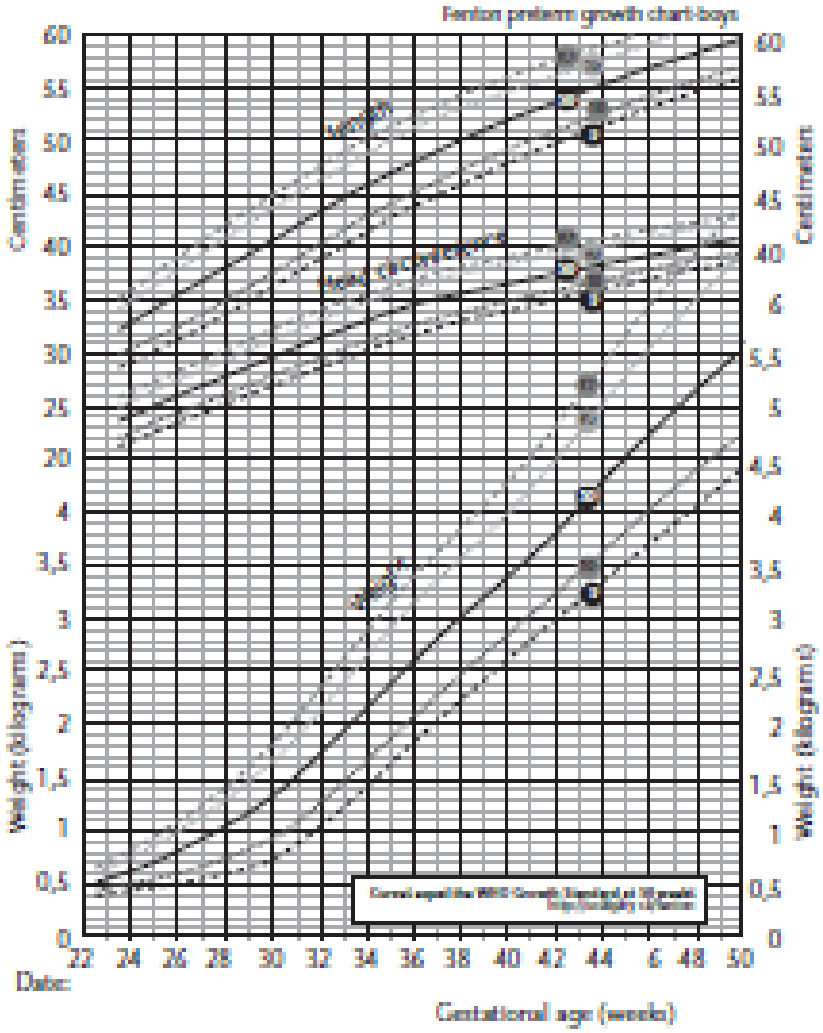
Curación ▢
Pérdida ▢
En Tx ▢
Defunción ▢
Causa
_____

REACTANTES DE FASE AGUDA

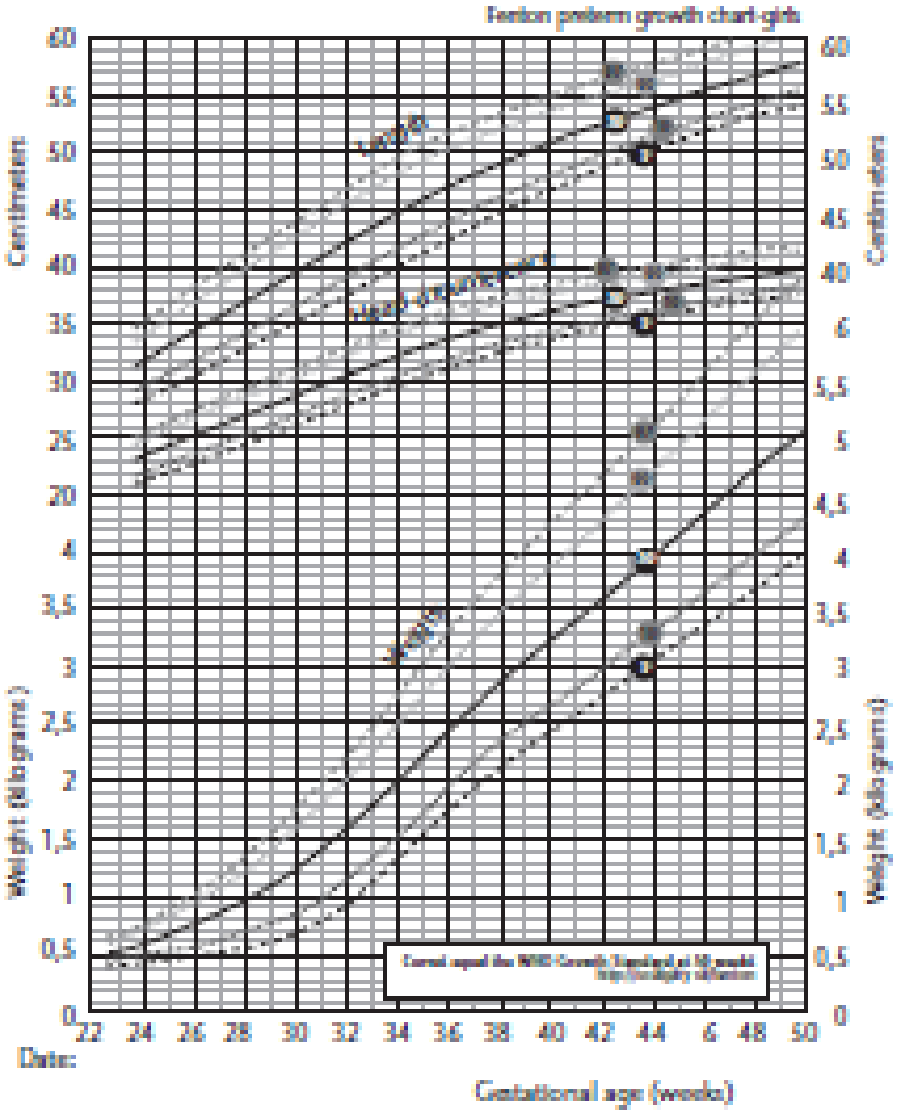
Proteína C reactiva _____ mg/dL
Procalcitonina _____ ng/ml

Anexo 3. Tablas de crecimiento

Masculino



Femenino


Fenton preterm growth chart-girls
Centimeters
Weight (kilograms)
Date:
Gestational age (weeks)
22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 44 6 48 50

Anexo 4. Valores de biometría hemática en recién nacidos respecto a tiempo de vida extrauterina

Edad	Leucocitos totales Media x 10^3 (intervalo)	Neutrófilos Media x 10^3 (intervalo)	Linfocitos Media x 10^3 (intervalo)	Eosinófilos Media x 10^3 (intervalo)	Monocitos Media x 10^3 (intervalo)
12 horas	22.8 (9-30)	15.5 (6-28)	5.5 (2-11)	0.5 (2)	1.2 (5)
24 horas	18.9 (13-38)	11.5 (6-28)	5.8 (2-11.5)	0.5 (2)	1.1 (6)
1 semana	12.2 (5-21)	5.5 (1.5- 10)	5 (2-17)	1.5 (2)	1.1 (9)
1 mes	10.8 (5-19.5)	3.8)1-8.5)	6 (2.5-16.5)	0.3 (4)	0.7 (7)

1. Datos del Alumno	
Autor	Dra. Erika Barragán Reyes
Teléfono	(52)-662-123-64-87
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad	Facultad de Medicina
Número de Cuenta	40000900-5
2. Datos de Directores de Tesis	Dr. Edgar Reynoso Argueta Dr. Amílcar Ulises Valencia Garín
3. Datos de la Tesis	
Título	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR *Chlamydia trachomatis* EN UNIDAD DE NEONATOLOGÍA
Número de Páginas	70 páginas.