



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



**DIAGNOSTICO MOLECULAR DE  
BACTERIAS ATIPICAS EN RECIEN  
NACIDOS CON DIFICULTAD  
RESPIRATORIA EN UN HOSPITAL  
DE TERCER NIVEL**

**T É S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:**

**NEONATOLOGÍA**

**P R E S E N T A:**

**Dra. Paola Alejandra  
Barrientos González**

**TUTORES:**

**Dra. Dina Villanueva García  
Dra. Norma Velázquez  
Guadarrama**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**FEBRERO 2024**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

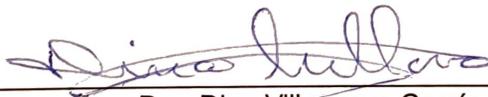
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

Hospital Infantil de México Federico Gómez  
Instituto Nacional de Salud  
Ciudad de México, 15 de junio de 2023

Hoja de recolección de firmas de la tesis titulada: Diagnóstico Molecular de Bacterias Atípicas en Recién Nacidos con Dificultad Respiratoria en un Hospital de Tercer Nivel

---

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa  
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico  
Hospital Infantil de México Federico Gómez  
Instituto Nacional de Salud



---

Dra. Dina Villanueva García  
Jefa del Departamento de Neonatología  
Hospital Infantil de México Federico Gómez  
Instituto Nacional de Salud



---

Dra. Norma Velázquez Guadarrama  
Investigadora en Ciencias Médicas D,  
Laboratorio de Investigación en Enfermedades Infecciosas  
Hospital Infantil de México Federico Gómez  
Instituto Nacional de Salud

## ÍNDICE

<b>Antecedentes</b>	1
<b>Marco teórico</b>	1-17
<b>Planteamiento del problema</b>	18
<b>Pregunta de Investigación</b>	18
<b>Justificación</b>	18
<b>Hipótesis</b>	19
<b>Objetivos</b>	19-20
<b>Metodología</b>	20-22
<b>Descripción de variables</b>	23-24
<b>Resultados del estudio</b>	25-27
<b>Discusión</b>	27-28
<b>Conclusiones</b>	28-29
<b>Consideraciones éticas</b>	30-31
<b>Cronograma de actividades</b>	31
<b>Referencias bibliográficas</b>	32-36
<b>Limitaciones del estudio</b>	37
<b>Viabilidad de la investigación</b>	37
<b>Logros/beneficios de la investigación</b>	37
<b>Anexos</b>	38-41

## **INTRODUCCIÓN:**

La dificultad respiratoria en el periodo neonatal representa una de las mayores causas de morbimortalidad neonatal. Siendo las infecciones intrauterinas un factor de riesgo importante para pérdidas gestacionales, ruptura prematura de membranas y parto pretérmino.<sup>1</sup>

La neumonía es la principal causa infecciosa de muerte infantil en el mundo, acorde con reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se le atribuye hasta el 15% de todas las defunciones en menores de 5 años, siendo responsable de 935,000 muertes infantiles en el 2013.<sup>2</sup>

El diagnóstico microbiológico de la neumonía resulta esencial para la identificación del agente etiológico y la instauración de un tratamiento adecuado y temprano.

Las principales limitaciones del diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto respiratorio inferior estriban en: su baja identificación (40-60% no se identifica el microorganismo causal) y en la dificultad en la interpretación del valor de los microorganismos identificados en relación con su significancia clínica.<sup>3</sup>

## **Antecedentes:**

Las complicaciones del parto prematuro provocan aproximadamente 70% de las muertes neonatales y casi la mitad de la morbilidad neurológica a largo plazo.<sup>4</sup>

La infección intrauterina ha sido propuesta como uno de los factores de riesgo importantes de complicaciones en el embarazo, como ruptura prematura de

membranas, parto prematuro e infecciones perinatales. Los microorganismos pueden acceder a la cavidad amniótica y al feto a través de las siguientes vías:

- 1) Ascenden desde la vagina y el cuello uterino;
- 2) Diseminación hematológica a través de la placenta (infección transplacentaria);
- 3) Siembra retrógrada desde la cavidad peritoneal a través de las trompas de Falopio;
- 4) Introducción accidental en el momento de procedimientos invasivos tales como: amniocentesis, muestreo percutáneo de sangre fetal y de vellosidades coriónicas.

La mayoría de los estudios sobre la detección de infección en pacientes que se sometieron a ruptura prematura de membranas y parto prematuro se han centrado en la invasión microbiana de la cavidad amniótica, que normalmente es estéril. Por lo tanto, el aislamiento de cualquier microorganismo del líquido amniótico constituye evidencia de invasión microbiana. La vía más común de infección intrauterina es la ascendente.<sup>5,6</sup>

Los microorganismos asociados con ruptura prematura de membranas sin parto prematuro son los siguientes: *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococo* del grupo B, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, y *Bacteroides spp*<sup>7</sup>

En el periodo perinatal el riesgo de transmisión vertical es de 50% al 70%. La contaminación por microorganismos atípicos en el neonato sucede con mayor frecuencia durante el parto, la adquisición de la infección por cesárea es rara y usualmente ocurre después de la ruptura prematura de membranas<sup>1</sup>

Los microorganismos denominados atípicos hoy en día se consideran patógenos frecuentes y causa de gran número de neumonías, que suelen ser leves a moderadas pero que en ocasiones pueden evolucionar clínicamente hacia la gravedad e incluso la muerte.

La prevalencia de microorganismo atípicos como causantes de neumonía va de 6 a 20% en pacientes ambulatorios y de 40% en hospitalizados. Pueden ser únicos patógenos o participar en coinfecciones con microorganismos comunes <sup>8</sup>

La mayoría de los estudios se centran en infecciones bacterianas o micóticas sin que se reconozcan los agentes virales respiratorios, exceptuando el virus sincitial respiratorio (VSR). Las infecciones respiratorias virales, especialmente las de virus respiratorios, son relativamente frecuentes en la unidad neonatal y están asociadas a apneas y a la necesidad de soporte respiratorio, sobre todo en los prematuros < 32 semanas de gestación o con peso inferior a 1.500 g.<sup>9</sup>

## **Epidemiología**

La neumonía neonatal incluida la congénita contribuye entre 750 000 y 1,2 millones de muertes neonatales cada año, esto representa el 10 % de la mortalidad infantil mundial. Los agentes etiológicos son muchos y varían, aunque las neumonías bacterianas atípicas se observan con menor frecuencia.

Por su parte, la neumonía infantil es la principal causa individual de mortalidad infantil en todo el mundo. Esta enfermedad provocó la muerte de 740, 180 menores de 5 años en 2019, que supone el 14% de todas las defunciones de menores de 5 años en todo el mundo y 22% de todas las defunciones de niños de 1 a 5 años.

En México, los datos aportados por el INEGI en 2013 (INEGI, 2013) revelan que en ese año las enfermedades respiratorias bajas ocuparon el tercer lugar como causa de muerte en menores de un año, la cuarta en menores de 5 años.<sup>2</sup>

La neumonía afecta a niños de todo el mundo, pero el número de muertes es mayor en Asia meridional y África subsahariana. Lo importante y fundamental es que se puede proteger a los niños mediante intervenciones sencillas contra esta

enfermedad, que puede tratarse con medicación y cuidados de bajo costo y tecnología sencilla.<sup>10</sup>

### **Sistema inmune neonatal:**

La respuesta inmune innata en el pulmón es una compleja y sofisticada rama de respuesta rápida del sistema inmunitario. Dada la naturaleza rápida y precoz de las respuestas inmunitarias innatas, es probable que el futuro del descubrimiento terapéutico de la neumonía implique una modulación bien calibrada y personalizada de estas respuestas para maximizar la eliminación del patógeno y minimizar al mismo tiempo las reacciones tisulares secundarias.

En la respuesta inmunitaria innata pulmonar participan múltiples tipos de células inmunitarias y no inmunitarias. Las células epiteliales de las vías respiratorias producen moco y péptidos antimicrobianos, que atrapan y neutralizan los desechos y patógenos, y los eliminan del pulmón a través del elevador mucociliar.

Por su parte, las células inmunitarias residentes, incluidos macrófagos y linfocitos, y las células epiteliales alveolares vigilan las vías respiratorias y los espacios alveolares en busca de patógenos potenciales, segregando quimiocinas y citocinas para reclutar células efectoras adicionales, como neutrófilos y monocitos. Así, la migración de estas células al espacio alveolar a través de la matriz extracelular se ve facilitada por el endotelio vascular, fibroblastos y células epiteliales alveolares.<sup>10</sup>

Aunque muchos aspectos del sistema inmunitario innato se conocen desde hace tiempo, dos avances recientes en este campo han sido radicales.

El advenimiento de tecnologías unicelulares ha revelado variaciones y heterogeneidad de las respuestas inmunitarias innatas que son específicas de órganos y tipos celulares. Estas nuevas bases de datos de células simples proporcionan enormes cantidades de datos específicos del pulmón relacionados con la inmunidad innata.

El avance importante está relacionado con la reciente pandemia de SARS-CoV-2, en la que la recolección de muestras y datos clínicos condujo a un nivel sin precedentes en relación con las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas a un único patógeno pulmonar.

Las distintas respuestas inmunitarias adaptadas a la vida postnatal temprana también hacen que los recién nacidos sean más vulnerables a las infecciones.

El conocimiento incompleto del desarrollo inmunitario en las primeras etapas de la vida contribuye a nuestra incapacidad para reducir la morbilidad neonatal causada por las infecciones respiratorias, que provocan la muerte de más recién nacidos que cualquier otra causa. Mientras que una serie de acontecimientos coordinados controlan el desarrollo del sistema inmunitario del recién nacido, pocos son tan importantes como las interacciones de las células inmunitarias con las sucesivas oleadas de bacterias comensales que colonizan el intestino del recién nacido tras el nacimiento.<sup>11</sup>

Las vías de señalización microbianas en evolución desempeñan un papel fundamental en la maduración de neutrófilos, linfocitos T CD4+, monocitos y células linfoides innatas (CIL) en la sangre periférica y el intestino. Sin embargo, se desconoce el papel de las bacterias comensales intestinales en la programación funcional de las células inmunitarias efectoras en zonas de la mucosa extraintestinal, como de los pulmones, no está claro.<sup>10</sup>

El feto se desarrolla en un medio estéril pero no exento de exposición ocasional a distintos microorganismos que pueden alcanzar el claustro materno o el medio interno del feto. De esta manera ya desde muy temprano del propio desarrollo de los distintos órganos y sistemas, los elementos relacionados con la inmunidad también tienen lugar.<sup>11</sup>

Los cuadros infecciosos en el recién nacido siguen siendo una importante causa de morbimortalidad en el neonato, permaneciendo la letalidad por sepsis en cifras cercanas al 30%. Además, Un 2% de los niños se infecta en el útero y hasta un 10%

de los recién nacidos en período neonatal. El feto y neonato son más susceptibles a la infección y cuando ella se presenta, adquiere rasgos de mayor gravedad.

Está demostrado que las respuestas inmunológicas primarias y secundarias están disminuidas, siendo particularmente vulnerables los prematuros, pues estos sufren de más procedimientos invasivos y sus mecanismos de defensa son más rústicos.<sup>15</sup>

El sistema inmune del recién nacido pretérmino, es inmaduro respecto al recién nacido a término y tiene respuestas deficientes a varios estímulos antigénicos. La inmunidad inespecífica es ineficaz, con vulnerabilidad de la barrera cutánea, mucosa e intestinal, disminución de la reacción inflamatoria e incompleta fagocitosis y función bactericida de los neutrófilos y macrófagos.

La inmunidad específica, muestra una disminución de IgG que es de transferencia materna, con práctica ausencia de IgA e IgM (concentraciones reducidas de gammaglobulinas al nacimiento y reducción de la reserva de inmunoglobulinas maternas); la respuesta de la inmunidad celular es relativamente competente.

Casi el 33% de los neonatos con peso corporal menor de 1.500 g desarrollan hipogammaglobulinemia sustancial. Por lo tanto, son susceptibles a infecciones bacterianas piógenas.<sup>11</sup>

La incapacidad de limitar la infección a un territorio orgánico hace que la infección neonatal sea sinónimo de sepsis, con focos secundarios que comprometen severamente el pronóstico. Las manipulaciones médicas que el pretérmino precisa, con procedimientos invasivos múltiples (cateterismos vasculares, intubación endotraqueal, alimentación parenteral) asociados a la ecología hospitalaria donde es atendido, la posibilidad de adquirir una infección es alta, a las que se añade una respuesta limitada que compromete su pronóstico.<sup>15</sup>

## **Etiología:**

Los microorganismos y las bacterias que con mayor frecuencia se han asociado con neumonías atípicas son: el *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomona vaginalis* y *Gardnerella vaginalis*, entre otros.

La **infección por *Chlamydia trachomatis*** es ocasionada por una bacteria intracelular obligada Gram negativa. Además, es la bacteria de transmisión sexual más prevalente en el mundo. Las gestantes pueden mantenerse asintomáticas durante meses; sin embargo, si bien pueden surgir síntomas en cualquier momento del embarazo.

En el segundo y tercer trimestre, la infección por *C. trachomatis* se ha asociado al desarrollo de corioamnionitis, la ruptura prematura de membranas, parto pretérmino, bajo peso al nacer e incluso la muerte fetal.

Tras el nacimiento, los neonatos hijos de madres con infección por *C. trachomatis* pueden desarrollar neumonía (5-20%) y conjuntivitis (2-8%).<sup>12</sup>

Las infecciones causadas por *Chlamydia trachomatis* producen una serie de cambios inflamatorios secundarios en la mayoría de los casos a una infección ascendente; en su fase inicial cursa con neumonitis de evolución insidiosa, que se caracteriza por taquipnea e incremento de las secreciones traqueobronquiales. Los síntomas son de difícil manejo y larga evolución, pueden cursar con atelectasias de repetición y suelen asociarse con enfermedad pulmonar crónica. (Carrera-Muñíos, 2017)

La infección perinatal provoca una colonización de la faringe, el recto y el tracto genital de los recién nacidos. En un 30-50% de los neonatos colonizados, ocasiona conjuntivitis en las primeras 2 semanas de vida.

Sin un tratamiento adecuado, estos pacientes pueden desarrollar una infección nasofaríngea, que en el 30% puede progresar a neumonía, que suele cursar con hipoxemia prolongada y, en ocasiones, con necesidad de soporte respiratorio e ingreso en cuidados intensivos neonatales.<sup>13</sup>

La presencia de eosinofilia con un número superior a 350 eosinófilos/mm<sup>3</sup> se ha asociado con infección por *C. trachomatis* en recién nacidos a término con dificultad respiratoria. Los eosinófilos son células granulocíticas con actividad fagocítica débil; tienen un promedio de vida de 3 a 4 días en la circulación sanguínea, desde donde migran a los tejidos como el conectivo, digestivo y respiratorio. Su principal mecanismo de acción es contra las alergias y enfermedades parasitarias.

Sin embargo, otras condiciones clínicas pueden favorecer el aumento de estas células (eosinofilia), como la enfermedad pulmonar crónica, terapia con eritropoyetina, nutrición parenteral total e infecciones.<sup>14</sup>

Uno de los agentes causales de neumopatía aguda más frecuente en la edad pediátrica es por *Mycoplasma pneumoniae*. Este microorganismo pleomórfico, deficiente en pared celular, que infecta el tracto respiratorio en su forma filamentosa, con adherencia a las células epiteliales y con liberación de productos citotóxicos. Al carecer de pared celular es pleomórfico, no es sensible a la actividad de los antibióticos beta-lactámicos, no es visible con la coloración de Gram y es muy sensible a la desecación.

La transmisión de *M. pneumoniae* requiere de un contacto estrecho o íntimo con el caso índice. Se transmite por *microgotas* de aerosol de persona a persona, a través de secreciones respiratorias esparcidas por la tos. Los pacientes infectados, portan el patógeno en nariz, garganta, tráquea y esputo, lo que indica un compromiso difuso del tracto respiratorio.

La infección se disemina fácilmente por contacto estrecho intrafamiliar, guarderías, colegios o en pacientes hospitalizados. Hasta 40% de los contactos puede adquirir el patógeno, la infección puede ser asintomática en muchos de ellos. El período de incubación es de 2 a 3 semanas (rango de 1-4 semanas).<sup>15</sup>

*M. pneumoniae* entra en estrecho contacto con el epitelio respiratorio a través de una unión firme al organelo o las proteínas P1. Las estrechas interacciones huésped-patógeno dentro del epitelio respiratorio conducen a una lesión directa por efectos citotóxicos, inflamación local, estimulación del sistema inmunitario y, en ocasiones, manifestaciones extrapulmonares. La inflamación por citocina mediada por receptor tipo Toll (TLR), liberación y daño directo por especies reactivas de oxígeno (ROS) podría ser un mecanismo importante de infección por micoplasma. El daño directo al epitelio respiratorio resulta de ROS como H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> o superóxido producido por los organismos y células inmunes.

El transporte de sodio en las células alveolares tipo II fue inhibido por la lesión mediada por ROS durante la infección por micoplasma. La respuesta inmunitaria inflamatoria del huésped también puede provocar lesiones pulmonares. La proteína de membrana asociada a lípidos de *M. pneumoniae*, como el lipopéptido activador de macrófagos, activa TLR-1, TLR-2 y TLR-6, que a su vez activa el factor nuclear  $\kappa$ B, e induce la liberación de citocinas proinflamatorias. La toxina del síndrome de dificultad respiratoria adquirida en la comunidad liberada por *M. pneumoniae* entra en los macrófagos alveolares y epitelio bronquial y activando la proteína rica en leucina de la familia NLR, que a su vez activa la caspasa-1 y media la conversión de prointerleucina-1 $\alpha$  en IL-1 $\beta$  y amplifica la respuesta inflamatoria.<sup>15</sup>

La infección por ***Mycoplasma hominis*** está asociada a infecciones urogenitales, en particular vaginosis bacteriana y uretritis no gonocócica. También está implicado en infecciones extragenitales, como fiebre posparto o posaborto, en infecciones de herida posterior a cesárea o tras una histerectomía, así como en la enfermedad inflamatoria pélvica y, en raras ocasiones, en la pielonefritis. En neonatos, puede ocasionar meningitis, abscesos cerebrales e infecciones oculares.

Es una bacteria de cultivo exigente. Al no poseer pared celular, no puede visualizarse en la coloración de Gram y es insensible a los antibióticos que actúan

sobre aquella, como los betalactámicos y la vancomicina. Además, tiene resistencia intrínseca a los macrólidos y se ha descrito un incremento de resistencia a tetraciclina, así como la existencia de cepas resistentes a fluoroquinolonas.<sup>16</sup>

La infección por ***Ureaplasma urealyticum*** se caracteriza por ser un microorganismo huésped de las vías urogenitales de mujeres y hombres que aparecen después de la pubertad. Se incrustan en las células epiteliales para poder entrar en ellas, desencadenan señales de respuesta inflamatoria aguda que resultan en un reclutamiento leucocitario en el lugar de la infección.

Además, poseen una habilidad notable para evadir las defensas del huésped y persistir y dar lugar a infecciones urogenitales crónicas y recurrentes, sobre todo en mujeres: uretritis, infecciones urinarias, enfermedad pélvica inflamatoria, corioamnionitis, abortos espontáneos y, específicamente, infertilidad.<sup>17</sup>

### **Infecciones de etiología viral:**

La respuesta innata de las citocinas contra los virus en un recién nacido puede ser inadecuada o, por el contrario, exagerada, y asociada con incremento de la severidad de algunas enfermedades. Todos estos factores argumentan el elevado riesgo de infecciones. Además, se plantea que los prematuros con déficit de surfactante están más predispuestos a infecciones respiratorias, ya que el surfactante actúa como barrera protegiendo la superficie alveolar de agresiones.<sup>18</sup>

Los virus que con mayor frecuencia se asocian a las infecciones del tracto respiratorio en unidades de neonatología son el virus sincitial respiratorio, el rinovirus, los virus parainfluenza, influenza y el adenovirus.<sup>18</sup>

El **VSR** es un virus ARN que se clasifica como neumovirus. Se identificaron los subgrupos A y B. Cuenta con una distribución mundial, produce epidemias estacionales en invierno y al inicio de la primavera, con una afectación del 50% de los lactantes y con 1% de Hospitalización en EE.UU.

La transmisión de VSR es exclusivamente humana, se produce por las *gotitas* de secreciones por contacto directo o cercano a través de fómites. Puede persistir durante horas en superficies ambientales y durante 30 minutos o más en las manos. La eliminación dura entre tres y ocho días, en lactantes pequeños puede durar hasta tres o cuatro semanas, con un período de incubación entre cuatro a seis días.<sup>18</sup>

Existen factores de riesgo de enfermedad grave, como la edad inferior a 12 semanas, los antecedentes de nacimiento prematuro (en particular, de menos de 32 semanas), las enfermedades cardiopulmonares subyacentes (incluida la displasia broncopulmonar y las cardiopatías congénitas hemodinámicamente importantes), los trastornos neuromusculares o las inmunodeficiencias. (OMS, 2023)<sup>19</sup>

**Metapneumovirus humano** (hMPV) se considera como el segundo agente etiológico en enfermedades agudas del tracto respiratorio. Es virus de ácido ribonucleico, monocatenario negativo, que consta de 8 genes en el orden 3'-N-P-M-F-M2-SH-G-L-5', y que codifica para 9 proteínas. Presenta una distribución dependiente de las estaciones; en invierno y primavera principalmente en el hemisferio norte, y en verano en el hemisferio sur.<sup>20</sup>

En México existen pocos estudios epidemiológicos del hMPV, (Díaz y col,2015) reportó que el hMPV fue el agente etiológico más frecuente en niños menores de 5 años, con un porcentaje de 22%.<sup>21</sup>

### **Cuadro diagnóstico clínico de la neumonía atípica**

La neumonía es uno de los principales problemas sanitarios y causa una morbilidad y una mortalidad significativas cada año, incluso antes de la pandemia de COVID-19. Clínicamente, la neumonía se define por una constelación de síntomas (tos, fiebre, dificultad respiratoria), además de infiltrado en la radiografía de tórax.

Dentro de esta amplia definición, la gravedad de la enfermedad puede variar de leve a grave, pudiéndose complicar por sepsis, bacteriemia, choque, síndrome de dificultad respiratoria aguda y disfunción multiorgánica.<sup>22</sup>

El término neumonía atípica se origina por sus características clínicas que difieren de los de la neumonía bacteriana típica; inicialmente implica síntomas leves que progresan a neumonía con gravedad variable y manifestaciones extrapulmonares que no responden a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos.<sup>15,23</sup>

A pesar del nombre de atípicas estas entidades tienen denominadores clínicos y sindromático comunes como ser afebriles; tener poca respuesta sistémica inflamatoria, acompañarse de bronco-obstrucción; no responder a penicilina, pero si a macrólidos y en estudios de seguimiento se han encontrado secuelas como alteraciones en la función pulmonar (60%) con sibilancias persistentes asociadas a obstrucción bronquial (45%) y anomalías en la radiografía de tórax como engrosamiento bronquial (15%) (Piedrahita-Agudelo M,2015)<sup>8,23</sup>

En el neonato la sintomatología en general es inespecíficas, y se presentan entre la cuarta y duodécima semana de vida, aunque existen reportes a partir de la segunda semana. La presencia signos típicos como lo son taquipnea, pausas respiratorias, quejido y aleteo nasal se debe a signos clásicos de dificultad respiratoria.

#### **FISIOLOGIA DE DATOS DE DIFICULTAD RESPIRATORIA:**

- **Taquipnea:** se debe a la presencia de incremento de la frecuencia respiratoria, para tratar de compensar la disminución en volumen corriente.
- **Aleteo nasal:** Por disminución de la resistencia de las vías aéreas superiores.
- **Quejido espiratorio:** Se realiza para producir una presión positiva al final de la espiración al exhalar contra una glotis cerrada.
- **Retracción xifoidea:** El recién nacido utiliza los músculos accesorios de la respiración para ayudar a superar el aumento de la presión requerida y tratar de proporcionar un adecuado volumen pulmonar.
- **Cianosis:** secundaria a la alteración en oxigenación en la cual hay más de 5 g/dL de hemoglobina desoxigenada;<sup>23</sup>

Algunos pacientes pueden desarrollar signos no específicos como letargia, cianosis, fiebre, hipotermia, inestabilidad de la temperatura, pobre alimentación o rechazo a la misma, así como mal estado general.<sup>23</sup>

La dificultad respiratoria se valora por medio de la escala de Silverman Anderson (Cuadro 1):

**Cuadro 1. Puntuación de Silverman Anderson:**

<b>Puntaje</b>	<b>Disociación toracoabdominal</b>	<b>Tiraje intercostal</b>	<b>Retracción xifoidea</b>	<b>Aleteo nasal</b>	<b>Quejido espiratorio</b>
<b>0</b>	<b>Sincronizado</b>	<b>Ausente</b>	<b>Sin retracción</b>	<b>Ausente</b>	<b>Ausente</b>
<b>1</b>	<b>Retraso en inspiración</b>	<b>Apenas visible</b>	<b>Apenas visible</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Audible con estetoscopio</b>
<b>2</b>	<b>Asincrónico</b>	<b>Marcado</b>	<b>Marcada</b>	<b>Marcado</b>	<b>Audible a distancia.</b>

Traducido de: *Management of respiratory distress in the newborn. Med J Armed Forces India (2007)* <sup>24</sup>

La sumatoria de los puntos obtenidos durante la evaluación de Silverman Anderson, valora la gravedad de la dificultad respiratoria:

1. Recién nacido con 0 puntos, sin dificultad respiratoria.
2. Recién nacido con 1 a 3 puntos - Leve.
3. Recién nacido con 4 a 6 puntos - Moderada.
4. Recién nacido con 7 a 10 puntos - Grave.

### **Factores de riesgo para la presencia de neumonía en el periodo neonatal:**

En la madre son varios los factores de riesgo conocidos para infección por microorganismos atípicos:

- Antecedentes de enfermedad de transmisión sexual
- Nivel socioeconómico bajo
- Múltiples parejas sexuales
- Cervicovaginitis recurrente
- Infección de vías urinarias de repetición
- Enfermedad pélvica inflamatoria
- Embarazo ectópico
- Obstrucción de trompas de Falopio, esterilidad e infertilidad

De acuerdo con la temporalidad de adquisición de la presentación, la neumonía atípica se ha asociado los siguientes factores de riesgo:<sup>25</sup>

#### **Neumonía congénita:**

- Ruptura prolongada de membranas (mayor a 18 horas)
- Corioamnionitis materna
- Parto prematuro
- Taquicardia fetal
- Fiebre materna intraparto

#### **Neumonía nosocomial:**

- Ventilación mecánica prolongada
- Prematuridad
- Bajo peso al nacimiento
- Hospitalización prolongada
- Pacientes con invasión múltiple

## Diagnóstico por pruebas de laboratorio y gabinete de la neumonía atípica:

Aunado a la presentación clínica, se realizará el diagnóstico por estudios imagenológicos, así como pruebas de laboratorio como:

- a) **Biometría hemática** con reporte de eosinofilia se presenta con frecuencia en recién nacidos con enfermedad por atípicos, aunque existen diferencias en el recuento de células, desde 300 células/mm<sup>3</sup> hasta más de 4,000 células/mm<sup>3</sup>, para que se consideren significativas.<sup>14</sup>

### b) **Radiografía de tórax**

A pesar de que es posible que al inicio de las manifestaciones clínicas no se produzca una afectación radiológica pulmonar, es prácticamente seguro encontrarla al cabo de 72 horas. Por ello, no debe retrasarse la instauración del tratamiento antibiótico pertinente, si hay una sospecha clínica fundada, aunque la radiología sea rigurosamente normal.

La presencia de consolidación pulmonar indica que el alvéolo está lleno de una sustancia de densidad parecida a la del agua. Es importante diferenciar, de ser posible, si esta consolidación corresponde a una neumonía, un edema, una hemorragia o empiema. Si la infección se ha adquirido de forma intrauterina, ésta suele ser de tipo difusa y homogénea, asociada con frecuencia a una hiperinsuflación pulmonar. Si la infección es posnatal, el patrón más habitual es de tipo bronconeumónico, difuso o *parcheado*, y de límites mal delimitados. Con frecuencia se asocia un patrón de broncograma aéreo, provocado por la radioluminiscencia de los bronquios envueltos por el área pulmonar afectada.<sup>25</sup>

Entre los patrones más comúnmente asociados a microorganismos causales se hallan los siguientes:

- El estreptococo del grupo B se presenta con patrón con broncograma aéreo.
- *Cándida* con presencia de consolidaciones extensas en niños afectados de displasia broncopulmonar.
- *C. trachomatis*: Infiltrados intersticiales bilaterales con hiperinsuflación pulmonar asociada.
- *S. aureus*: Neumatoceles, abscesos, empiemas y pnoneumotórax.
- *P. carinii*; Infiltrados difusos que se extienden desde el hilio hasta la periferia en recién nacidos gravemente enfermos.

El diagnóstico diferencial en los hallazgos radiológicos debe realizarse con las siguientes entidades:

- **Patrón reticulonodular** producido por la opacidad de los espacios aéreos envueltos de tejido intersticial, característico del síndrome de dificultad respiratoria.
- **Enfisema intersticial**, que presenta una afectación peribronquial y una sección del anillo de unión entre el alvéolo y el bronquiolo, y cursa típicamente sin broncograma aéreo.
- **Síndrome por aspiración de meconio**. Se observan áreas *parcheadas* de densidad aumentada en ambos campos pulmonares, cursa típicamente con un patrón difuso *algodonoso*, asociado a hiperinsuflación pulmonar.<sup>25</sup>

### **Diagnóstico microbiológico y molecular de la neumonía atípica**

La realización de hemocultivos, cultivo de líquido cefalorraquídeo y urocultivo de forma sistemática ante una sospecha clínica ofrece la posibilidad de diagnosticar el microorganismo causal. Lo cual influye de forma determinante la realización de esto al contar con una sintomatología clínica inespecífica de los signos infecciosos, compatibles también con una sepsis y/o meningitis.

Las técnicas de biología molecular sirven para analizar ácidos nucleicos y para detectar, e identificar tanto microorganismos, como diferentes genotipos dentro de una misma especie y genes de resistencia al tratamiento farmacológico.<sup>26</sup>

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es la más sensible y la que se aplica más satisfactoriamente en microbiología clínica.

A partir de 1990 se han desarrollado múltiples protocolos que permiten identificar de forma específica y rápida bacterias de diagnóstico difícil hasta ahora, como *Mycobacterium spp.*, *Chlamydia spp.*, etc., así como detectar la presencia de genes de relevancia clínica, los que confieren mayor virulencia a los organismos que los portan.<sup>27</sup>

Las pruebas de PCR han aumentado la sensibilidad de detección de muchos organismos, como *C. trachomatis* y *Mycoplasmas*. El ensayo de PCR mostró una mayor sensibilidad que el método de cultivo para detectar *Ureaplasma spp.* en aspirado endotraqueal o muestras de líquido nasofaríngeo de recién nacidos. Mientras que la PCR convencional mide el producto final de la PCR usando geles u otro método, la PCR en tiempo real usa sondas fluorogénicas que permiten que la amplificación y la detección ocurran simultáneamente. Los ensayos de PCR tradicionales están siendo reemplazados gradualmente por formatos en tiempo real en los que se pueden usar los mismos objetivos. Se ha informado que la sensibilidad y la especificidad de la PCR en tiempo real son idénticas a las de la PCR convencional para *M. pneumoniae*.<sup>28</sup>

### **Planteamiento del problema:**

La dificultad respiratoria en el paciente recién nacido hospitalizado, es causa de una alta morbimortalidad, siendo la neumonía bacteriana atípica, una entidad generalmente inespecífica, su diagnóstico se sospecha con presentación clínica y hallazgos paraclínicos. Los agentes causales son de difícil identificación por métodos tradicionales.

Esta entidad nosológica puede tener consecuencias a largo plazo para aquellos que cursan con ella como lo son secuelas pulmonares. A pesar de los avances en la medicina, la detección temprana y el tratamiento de esta enfermedad siguen siendo un desafío.

La neumonía bacteriana atípica es causada por microorganismos atípicos que no se detectan con la tinción de Gram y que no se pueden cultivar por métodos estándares convencionales. Actualmente no se cuenta con una prueba diagnóstica altamente específica que sea mínimamente invasiva para el paciente como las técnicas moleculares a partir de la extracción del material genético de nasofaringe o aspirado bronquial si el paciente se encuentra intubado.

### **Pregunta de investigación:**

¿Las técnicas moleculares permitirán la identificación de microorganismos atípicos causantes de dificultad respiratoria en pacientes?

### **Justificación:**

La presencia de dificultad respiratoria en el paciente hospitalizado en edad neonatal, es una causa de morbimortalidad elevada, siendo esta una de las principales causas de hospitalización en los pacientes de termino como pretérmino.

Aquellos pacientes que cursan con esta patología al no ser asociada a causas anatómicas, será necesaria descartar otras causas.

La concientización y educación a los profesionales de la salud ayudara a comprender la fisiopatología de estas enfermedades y las diferentes opciones terapéuticas disponibles, lo que puede contribuir a mejorar la atención y el manejo clínico de los pacientes afectados.

Implementar protocolos de atención estandarizados: el establecimiento de protocolos de atención estandarizados para la evaluación y el tratamiento de la neumonía atípica neonatal puede garantizar una atención adecuada y oportuna a los recién nacidos afectados.

### **Hipótesis:**

Con el uso de herramientas de biología molecular será posible la detección mínimamente invasiva de bacterias atípicas y virus asociadas a dificultad respiratoria en pacientes hospitalizados en el Departamento de Neonatología.

### **Objetivo general:**

Identificar la etiología mediante el diagnóstico molecular de bacterias atípicas y virus en pacientes con dificultad respiratoria hospitalizados en el Departamento de Neonatología del Instituto Nacional de Salud, Hospital Infantil de México Federico Gómez

### **Objetivos específicos:**

1. Describir la frecuencia de infección por bacterias atípicas y virus en el periodo neonatal en pacientes con dificultad respiratoria hospitalizados en el Departamento de Neonatología del Instituto Nacional de Salud, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

2. Analizar los factores de riesgo asociados con la neumonía atípica en neonatos, incluyendo la edad de gestación, la inmunidad del paciente y los antecedentes maternos de enfermedad respiratoria.
3. Evaluar las estrategias de diagnóstico utilizadas en la identificación de la neumonía atípica en neonatos, incluyendo la recolección de muestras respiratorias y la utilización de técnicas moleculares.
4. Analizar las opciones de tratamiento para la neumonía atípica en neonatos, incluyendo el uso de antibióticos específicos, la administración de oxígeno suplementario y la ventilación mecánica.

### **Metodología del estudio:**

Estudio de tipo Descriptivo, prospectivo y transversal.

### **Procedimientos:**

En pacientes hospitalizados del Departamento de neonatología del Instituto Nacional de Salud, Hospital Infantil de México Federico Gómez que cursaron con datos de dificultad respiratoria se realizó previo a consentimiento informado la toma de muestra; en el caso de pacientes que no ameritaron ventilación mecánica se realizó toma de exudado nasofaríngeo en muestra única con hisopo de alginato de plata. En el caso de pacientes orointubados se realizó toma de muestra por aspirado traqueal con técnica estéril.

Un cuestionario de recolección de datos con toma de información procedente de expediente clínico, resultados de laboratorio y diagnóstico de imagen, se integró a la base de datos.

La recolección de muestras se efectuó en área de hospitalización del Departamento de neonatología, y el procesamiento de las muestras se realizó en el laboratorio de investigación en enfermedades infecciosas. La captura de la información de cada paciente se realizó en la base de datos en Excel (2020) y el análisis de los mismos al contar con reporte de PCR punto final, panel viral y reporte de hemocultivo.

## **Metodología para el diagnóstico por biología molecular**

### **Diagnóstico por PCR punto final**

#### **Tratamiento mucolítico de la muestra**

500  $\mu$ L del aspirado traqueal se tomaron en un tubo eppendorf estéril o el exudado nasofaríngeo recolectado en un tubo con 500  $\mu$ L de solución de fosfatos, y se agregó 200  $\mu$ L de N-acetil cisteína al 5 %. Esta mezcla se incubó a 37 °C durante 30 min. Posteriormente se adicionó 200  $\mu$ L de NaOH al 0.4%, la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente por 30 min. Después se adicionó 200  $\mu$ L de Tris-HCl 1M pH 7.0 y se agitó el contenido en vórtex por 15 segundos. Los tubos se centrifugaron a 13000 rpm por 15 min. Se decantó el sobrenadante y al sedimento celular se extrajo el DNA.

#### **Extracción de DNA**

La extracción del DNA de las muestras clínicas se realizó utilizando el kit comercial Wizard Promega® Genomic DNA Purification, siguiendo las instrucciones del fabricante.

#### **Amplificación de los genes por PCR punto final**

La concentración de DNA utilizada para cada patógeno fue de 10 ng/ $\mu$ L y la concentración de cada iniciador fue de 10 pmol/ $\mu$ L, la PCR punto final se realizó según Arellano-Arellano C, 2020.

#### **Temporalidad en la que se llevara a cabo la investigación:**

Pacientes atendidos en área de hospitalización del Departamento de neonatología del Instituto Nacional de Salud Hospital Infantil de México Federico Gómez del 1° marzo del 2022 al 30 de noviembre de 2023. Previo consentimiento informado, se realizó una toma de exudado nasofaríngeo y/o aspirado traqueal con técnica de PCR.

El producto de la PCR punto final positiva fue secuenciada por el método de Sanger para comprobar la especificidad.

**Criterios de inclusión:**

Pacientes del sexo masculino o femenino en un rango de edad de 1 día a 120 días de vida extrauterina, hospitalizados en el Departamento de Neonatología del Hospital infantil de México Federico Gómez con presencia de dificultad respiratoria.

**Criterios de exclusión:**

Pacientes con: Información incompleta por expediente clínico o toma de muestra, con toma de muestra insuficiente o uso de antibioticoterapia dirigida a bacterias atípicas previo a la toma de la muestra.

En la tabla 1 se describen las variables que fueron consideradas durante el estudio.

Tabla 1. Variables conceptuales y operacionales empleadas en el estudio de diagnóstico de neumonía neonatal.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR
<b>RECIÉN NACIDO PREMATURO</b>	Recién nacido menor a 37 semanas de gestación (SDG).	<b>ACUERDO A EDAD GESTACIONAL:</b>  Prematuros Extremos (< 28 semanas)  Muy prematuros (28-31 semanas),  Prematuros Moderados (32-33 semanas)  Prematuros Tardíos (34-36 semanas) <sup>28</sup>	Edad de gestación establecida al nacimiento en el expediente clínico.
<b>RECIÉN NACIDO TERMINO</b>	Recién nacido mayor a 37 SDG	Mayor de 37SDG Menor de 42 SDG	Edad de gestación establecida al nacimiento en el expediente clínico.
<b>DIFICULTAD RESPIRATORIA</b>	Presencia de datos de dificultad respiratoria.	Leve 1-3 puntos Moderada 4-6 puntos Grave 7-10 puntos	Resultado obtenido por escala de Silverman Anderson
<b>NACIMIENTO</b>	Periodo de salida del útero del ser vivo mamífero.	Culminación del embarazo por vía: Vaginal. Cesárea.	Vía de nacimiento indicada en el expediente clínico.
<b>PESO</b>	Peso al nacimiento en gramos	Macrosómico: $\geq 4.000g$  Bajo peso al nacimiento: $\leq 2.500 g$  Muy bajo peso al nacimiento: $\leq 1.500 g$  Peso extremadamente bajo al nacimiento: $\leq 1.000 g$	Peso indicado en la hoja de atención del recién nacido en el expediente clínico.
<b>SEXO</b>	Características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y a la mujer	Masculino Femenino Indeterminado	Sexo indicado en la hoja de atención del recién nacido en el expediente clínico.

<b>Comorbilidades asociadas:</b>	Presencia de otras enfermedades asociadas a la dificultad respiratoria	Cardiopatías Respiratorias Renal Gastrointestinal Perinatal Retinopatía del prematuro	Presencia de comorbilidades asociadas a la dificultad respiratoria con diagnóstico previo a la neumonía.
<b>Factores de riesgo</b>	Presencia de factores de riesgo al momento de la infección por colocación de dispositivos invasivos	Catéter venoso central Sonda urinaria Sonda pleural Sonda endotraqueal	Presencia de dispositivos invasivos al momento de la infección-
<b>Cirugía</b>	Realización de evento quirúrgico previo a la presencia de datos de dificultad respiratoria	Si / No	Intervención quirúrgica previo a la presencia de datos de dificultad respiratoria.
<b>Tipo de Ventilación</b>	Recurso terapéutico de soporte vital, que ha contribuido decisivamente en mejorar la sobrevida de los pacientes en estado crítico que sufren insuficiencia respiratoria aguda (ira) 30	Ventilación invasiva / ventilación no invasiva	Tipo de ventilación utilizada al momento del diagnóstico
<b>TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO</b>	Uso de tratamiento con antibiótico (sustancia química producida por un microorganismo, que desarrolla una actividad antimicrobiana)	Si / No	Uso de tratamiento antimicrobiano previo a la presentación de datos de dificultad respiratoria en un periodo menor a 3 meses
<b>ESTEROIDES PRENATALES</b>	El uso de un ciclo único de corticosteroides prenatales para acelerar la maduración del pulmón fetal en mujeres con riesgo de parto prematuro. El tratamiento con corticosteroides prenatales reduce el riesgo de muerte perinatal, muerte neonatal y Síndrome de dificultad respiratoria <sup>31</sup> .	Si / No	Uso de esteroide previo a la interrupción del embarazo

## Resultados del estudio:

Se incluyeron 26 pacientes en este estudio, 19 cumplieron con los criterios de inclusión y 7 se excluyeron por falta de datos en el expediente clínico. (Grafico 1).

De los 19 pacientes, el 47.4% (9) fue de sexo femenino y 52.6% (10) masculino. El 68.5% fueron recién nacidos prematuros y 31.5% de término. 57.8% (11) fue obtenido por vía abdominal (cesárea) y 42.2% (8) por vía vaginal. (Tabla 1)

De acuerdo con la edad de gestación de los pacientes en estudio, la mayor incidencia en la población con neumonía neonatal se reportó 47.3% en recién nacidos prematuros tardíos, 31.5% de término y 15.7% muy prematuros. No se reportaron pacientes extremadamente prematuros en este estudio. (Tabla 1)

Por peso al nacimiento, 52.6% (10) se clasificó como peso bajo al nacimiento, 21% (4) con muy bajo peso, 21% (4) con peso adecuado al nacimiento y 5.4% (1) con peso extremadamente bajo al nacimiento. (Tabla 1)

La edad a la toma de muestra se distribuyó de la siguiente manera: 47.3% (9) fue mayor a 29 días, 15.7% (3) entre 8 a 14 días 15.7% (3) entre 15 a 21 días, 10.5% (2) entre 0 a 7 días de vida y 10.5% (2) entre 22 a 28 días de vida postnatal. (Tabla 2)

Dentro de la población de estudio el 89.4% (17) curso con dificultad respiratoria leve y 10.5 % (2) con dificultad respiratoria moderada. No se identificó a ningún paciente con dificultad respiratoria grave. En el primer grupo de pacientes con dificultad respiratoria leve se identificó: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Legionella pneumophila* y *Candida sp.*, un paciente en cada caso. Además, el paciente con la identificación de *L. pneumophila* se presentó coinfección con *Staphylococcus epidermidis*. Con dificultad respiratoria moderada sólo se reportó infección viral, en un caso se reportó coinfección por 2 tipos de virus (VSR tipo A y Metapneumovirus) y el otro paciente con VSR tipo B. (Tabla 3 y 4)

Con relación al mecanismo de transmisión de la neumonía, 11 (60%) fue infección asociada a la atención de la salud (IAAS), 5 (26.3%) adquirido en la comunidad y 2 (10.5%) congénita. (Tabla 4)

En 13 pacientes (68.4%) tuvieron factores de riesgo asociados maternos. Asimismo, 4 cursaron con ruptura prematura de membranas, de estos, en 1 (5.3%) de ellos se identificó un agente viral, 2 (10.5%) se identificaron bacterias atípicas y sólo uno sin foco infeccioso aparente. Además, tres pacientes tuvieron antecedentes de infección de vías urinarias materno (sólo referido sin conocer el agente infeccioso); de estos, en uno se le identificó *M. hominis* y otros dos no fue posible identificar agente infeccioso. 3 recién nacidos fueron obtenidos por parto fortuito de estos; 1 (5.3%) presentó una infección fúngica y 2 (10.5%) no se logró identificar microorganismo. Antecedente materno de cervicovaginitis sin aislamiento de agente infeccioso curso con 3 pacientes, de los cuales no se logró identificar agente infeccioso y el 31.5% sin factores de riesgo materno (6). (Tabla 5)

Del total de 19 pacientes, 16 (84.2%) tuvieron factores de riesgo asociados a dispositivos invasivos. En 14 (73.3%) se colocó catéter percutáneo, 1 paciente se colocó catéter venoso central y 1 uno con sonda pleural. (tabla 6)

En pacientes con infección bacteriana atípica 2 (10.5%) contaban con catéter percutáneo. Con infección fúngica 5.3% (1) y en pacientes sin identificación el 57.4% contaba con catéter percutáneo al momento de la infección y 5.3% con sonda pleural. (tabla 6)

De los 16 pacientes que tuvieron algún tipo de dispositivo, en 4 (25%) se logró identificar microorganismo. El 25% presentó identificación positiva, fue la colocación de catéter percutáneo el que demostró 2 aislamientos por bacterias atípicas (*L. pneumophila* y *M. hominis*) y en 1 paciente se aisló *Candida* sp. El 68% (11/16) no tuvo etiología aparente. 1 paciente con catéter venoso central presentó infección viral por VSR tipo B. El único paciente que ameritó la colocación de sonda pleural no presentó etiología. Los 3 pacientes restantes de los 19 estudiados no ameritaron la colocación de dispositivo, 1 de ellos curso con una coinfección con identificación para *Methapneumovirus*, VSR tipo A y *U. urealitycum* (Tabla 6)

Del total de la población estudiada en el 58 % (11) no se inició tratamiento antimicrobiano, mientras 42% (8), de estos se constató el uso de antibióticos en 2 infecciones virales y 1 fúngico. (Grafico 2)

Del total de la población, 16 pacientes contaban con comorbilidades asociadas: 5 (26.4%) con patología cardíaca (1 con coartación aórtica e infección por VSR tipo B), 3 (15.8%) con patología de pared abdominal (tipo gastrosquisis, de estos 1 paciente tuvo *L. pneumophila*), 4 (21%) con patología pulmonar (agenesia pulmonar y displasia broncopulmonar con infección por *M. hominis*), 4 (21%) con patología renal y 3 (15.8%) no tuvieron comorbilidades asociadas, Un solo paciente curso con coinfección por *VSR tipo A*, *Metapneumovirus* y *U. urealyticum*. (Grafico 3)

## DISCUSION.

De la población estudiada la dificultad respiratoria fue el principal síntoma para el diagnóstico de neumonía. Predomino la dificultad respiratoria leve, en este grupo se identificó mayormente a las bacterias y hongos. Mientras que la dificultad respiratoria moderada, se asoció a identificación por virus respiratorios. Resultados similares fueron reportados por González-Carrasco E. y Col, 2015.

Por otro lado, en el Instituto Nacional de Perinatología, en un trabajo realizado por (Carrera-Muiños S. y col,2017) se demostró que la infección por *M. hominis* y *U. urealyticum*, está relacionada a la presencia de eosinofilia, así como la presencia de bajo peso al nacimiento y una edad de gestación menor a 32 semanas. Mientras en nuestra población se identificaron dos pacientes con *U. urealyticum* y *H. hominis*, sin embargo, nuestro grupo de estudio tenía una edad gestacional mayor a 32 semanas y con peso adecuado para edad de gestación.

Arias P. y col. 2019, a través del estudio de secreción nasofaríngea en pacientes con hospitalizaciones de al menos 5 días de estancia en la UCIN reportó que el 8.6% de los pacientes estudiados presentaba infección respiratoria aguda viral. Mientras que, en nuestro estudio, se presentó en 10.5%.

En nuestra población, de acuerdo con el mecanismo de transmisión de neumonía, el mayor porcentaje fue por IAAS reportaron 12 infecciones (63.2%), 5 infecciones adquiridas en la comunidad (26.3%) y 2 infecciones congénitas (10.5%). Lo anterior, se traduce en hacer mayor énfasis en establecer medidas de prevención contra la

infección intrahospitalaria, como el empleo de medidas de higiene de manos en sus 5 tiempos, lo que ha demostrado efectividad. La prevención y monitorización de procesos infecciosos en especial por uso de dispositivos invasivos durante su hospitalización. El retiro de estos dispositivos lo antes posible, y el uso adecuado de antibióticos.

De la misma forma se ha reportado con anterioridad <sup>5,7</sup>, los factores de riesgo asociados maternos la ruptura de membranas predominio en la población de estudio, con mayor frecuencia de infección por bacterias atípicas. Con respecto a la infección por *M. hominis*, en comparativa de Carrera-Muiños S. y col, 2015, la identificación por bacterias atípicas se presentó con mayor frecuencia en pacientes obtenidos por cesárea.

Por primera vez en este estudio el factor de riesgo mayormente asociado a la neumonía sin etiología aparente fue el uso de catéter percutáneo.

Finalmente, la inmadurez observada en el neonato no es inicialmente debida a defectos cualitativos (capacidad de respuesta de las células), sino a las condiciones en las que se realiza el estímulo inmunológico y esto influirá directamente a la presencia de infecciones. Sin embargo, este último punto habrá que estudiarlo a profundidad con un mayor número de pacientes.

### **Conclusión:**

Aun cuando nuestra población estudiada es pequeña, se observó 15.7% de frecuencia de infección por bacterias atípicas, sugiere una mayor frecuencia con respecto a la estadística mundial ( $\leq 5\%$ ). Lo anterior puede deberse a que en nuestro instituto todos los pacientes son referidos. Solo en casos excepcionales se atiende el parto.

En este estudio, se observo con mayor frecuencia la neumonía por bacteria atípicas, asociado a ruptura prematura de membranas como factor de riesgo materno y por colocación de dispositivos, el uso de catéter percutáneo.

Las técnicas de biología molecular sirven para analizar ácidos nucleicos y para detectar, e identificar tanto microorganismos, como diferentes genotipos dentro de

una misma especie y genes de resistencia al tratamiento farmacológico. La reacción en cadena de la polimerasa es la más sensible y la que se aplica más satisfactoriamente en microbiología clínica.

La concientización y educación a los profesionales de la salud ayudara a comprender la fisiopatología de estas enfermedades y las diferentes opciones terapéuticas disponibles, lo que puede contribuir a mejorar la atención y el manejo clínico de los pacientes afectados por neumonía neonatal.

A pesar del número de pacientes, llamó la atención las neumonías por bacterias atípicas no fueron tratadas; sin embargo, los pacientes evolucionaron favorablemente. En comparación a las neumonías de etiología viral que ameritaron el uso de antiviral.

## **RECURSOS HUMANOS, ÉTICOS, FÍSICOS, Y FINANCIEROS:**

### **CONSIDERACIONES ETICAS:**

Este estudio se realizó de acuerdo a los lineamientos internacionales de los postulados de Helsinki que incluyen investigación en seres humanos, las consideraciones éticas se basarán en lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud y el Código Penal (Título V., artículo 100, fracciones I, II, III y IV) que menciona que la investigación en seres humanos deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifiquen la investigación, podrá efectuarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo, podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no se expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación y deberá contar con el consentimiento por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal, una vez enterado de los objetivos del estudio y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud (H. Congreso de la Unión 84d).

Las consideraciones éticas del estudio en torno al Reglamento de la Ley General de Salud se encontrarán basadas por lo dispuesto en el Título Segundo del Capítulo I, artículo 13, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, en donde se establece que toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar (H. Congreso de la Unión 1984b). De acuerdo con lo establecido en el artículo 17 del Título Segundo del Capítulo I, el estudio se considera como una investigación con riesgo mínimo en donde se incluyen aquellos estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios (H. Congreso de la Unión 1984a).

## RECURSOS HUMANOS:

Médico Dra. Dina Villanueva García (Neonatóloga) , Residente de la especialidad de Neonatología Dra. Paola Alejandra Barrientos González y personal del laboratorio de enfermedades infecciosas Dra. Norma Velázquez Guadarrama y M en C Cesar Arellano Arellano.

## RECURSOS FISICOS:

Expedientes clínicos, hojas, plumas, computadora, USB, software para recolección de datos, Word, Excel, Calculadora.

## RECURSOS FINANCIEROS:

ACTIVIDAD	2022-2023			
	MARZO- MAYO	ABRIL- AGOSTO	SEPTIEMBRE-FEBRERO	FEBRERO-JUNIO
SELECCIÓN DEL TEMA	✓			
DELIMITACION DEL TEMA	✓			
SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA	✓	✓	✓	
REVISION DE BIBLIOGRAFIA	✓	✓	✓	
REVISIÓN DE EXPEDIENTES	✓	✓	✓	✓
REALIZACIÓN DE PROTOCOLO	✓	✓	✓	✓
AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO			✓	
RECOLECCIÓN DE DATOS			✓	✓
ANÁLISIS DE RESULTADOS				✓

Para la realización de las pruebas por biología molecular se utilizaron recursos de fondos federales del proyecto HIM 2017/ 110. SSA 1434.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

## BIBLIOGRAFÍA

1. S. Carrera-Muiños, C. Michel-Macias, L.A. Fernández-Carrocerá, G. Cordero-González, E. Yllescas-Medrano, E. Corral-Kassian. Infecciones por gérmenes atípicos en el recién nacido hospitalizado en un centro de tercer nivel de atención. Un problema creciente. *Perinatol Reprod Hum*. 2017;31 vol. 1 (2017):34–38. <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2017.10.003>
2. Guía de práctica clínica IMSS 120 -008 Diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en los/las pacientes de 3 meses a 18 años en el primero y segundo nivel de atención.
3. Choi SJ, Park SD, Jang IH, Uh Y, Lee A. The prevalence of vaginal microorganisms in pregnant women with preterm labor and preterm birth. *Ann Lab Med* [Internet]. 2012;32(3):194–200.  
<http://dx.doi.org/10.3343/alm.2012.32.3.194>
4. Sociedad Española de Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Procedimientos de microbiología clínica [Intern. 2007. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia25.pdf>
5. Agrawal V, Hirsch E. Intrauterine infection and preterm labor. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2012;17(1):12–9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1744165X11000977>

6. Sharma L, Losier A, Tolbert T, Dela Cruz CS, Marion CR. Atypical pneumonia: Updates on Legionella, Chlamydia, and Mycoplasma pneumonia. Clin Chest Med. 2017;38(1):45–58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2016.11.011>
7. Piedrahita-Agudelo M, Ramírez-Granada J. Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de las neumonías atípicas en la infancia. Rev médica Risaralda. 2015;21(1):48–57. <https://doi.org/10.22517/25395203.9741>
8. Gonzalez-Carrasco E, Calvo C, García-García ML, Beato M, Muñoz-Archidona C, Pozo F, et al. Infecciones virales de las vías respiratorias en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. An Pediatr (Barc). 2015;82(4):242–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.05.023>
9. Du Y Guo M Wynn JL Zacharias W Salomonis N Miller L Choungnet C O'Connor DH Deshmukh H. The balance between protective and pathogenic immune responses to pneumonia in the neonatal lung is enforced by gut microbiota. Sci Transl Med [Internet]. el 15 de junio de 2022;14(2022). <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.abl3981>
10. Stevens J, Steinmeyer S, Bonfield M, Peterson L, Wang T, Gray J, et al. The balance between protective and pathogenic immune responses to pneumonia in the neonatal lung is enforced by gut microbiota. Sci Transl Med. 2022;14(649):eabl3981. : <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.abl3981>
11. Salazar Torres L, Ávila Gamboa D. Inmunología perinatal. Perinatal immunology. 2014;42(4):185–92.
12. González-Fernández MD, Escarcega-Tame MA, López-Hurtado M, Flores-Salazar VR, Escobedo-Guerra MR, Giono-Cerezo S, et al. Identificación de genotipos de Chlamydia trachomatis en neonatos con distrés respiratorio. An Pediatr (Barc). 2023;98(6):436–45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.01.016>

13. Dorado Criado M, Fabra Garrido C, Buitrago Gil C, Baquero-Artigao F. Chlamydia trachomatis pneumonia: An underdiagnosed and potentially severe disease. *Enferm infecc microbiol clin (Engl)*. 2021;39(5):265–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2020.12.009>
14. López-Hurtado M, Arteaga-Troncoso G, Sosa-González IE, de Haro-Cruz M de J, Flores-Salazar VR, Guerra-Infante FM. Eosinophilia in preterm born infants infected with Chlamydia trachomatis. *Fetal Pediatr Pathol*. 2016;35(3):149–58. <http://dx.doi.org/10.3109/15513815.2016.1153175>
15. Shim JY. Current perspectives on atypical pneumonia in children. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(12):469–76. <http://dx.doi.org/10.3345/cep.2019.00360>
16. T Posse, M Prieto, L Cipolla, S Kaufman. Bacteriemia por Mycoplasma hominis: un agente etiológico subestimado. *Rev Argent Microbiol*. 2018;50(1):45–7.
17. Miguel Fernández-Huerta, Oscar Q. Pich, Mateu Espasa. Mycoplasma y Ureaplasma spp. en la práctica clínica de las infecciones ano-genitales. *Rev Esp Quimioter*. 2022;35(3):301–3. Doi:10.37201/req/005.2022
18. Arias P, Fonseca R, Real C, Zapata L, Genes L, Escobar R, et al. Infecciones respiratorias virales en pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Pediatr (Asunción)* [Internet]. 2019;46(3):165–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31698/ped.46032019003>
19. Alerta epidemiológica - Influenza, virus respiratorio sincitial y SARS-CoV-2 2023 ,OMS. <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-influenza-virus-respiratorio-sincitial-sars-cov-2-6-junio-2023>
20. Solís-Rodríguez M, Alpuche-Solís ÁG, Tirado-Mendoza RG. Metapneumovirus humano: epidemiología y posibles tratamientos

profilácticos. Rev Fac Med Univ Nac Auton Mex. 2020;63(3):7–18.  
<http://dx.doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.3.02>

21. Diaz J, Morales-Romero J, Pérez-Gil G, Bedolla-Barajas M, Delgado-Figueroa N, García-Román R, et al. Viral coinfection in acute respiratory infection in Mexican children treated by the emergency service: A cross-sectional study. Ital J Pediatr 2015;41(1):33.  
<http://dx.doi.org/10.1186/s13052-015-0133-7>
22. Korkmaz FT, Traber KE. Innate immune responses in pneumonia. Pneumonia (Nathan). 2023;15(1):4. <http://dx.doi.org/10.1186/s41479-023-00106-8>
23. PROGRAMA DE ACTUALIZACION CONTINUA EN NEONATOLOGÍA 4, LIBRO 2, INSUFICIENCIA RESPIRATORIA NEONATAL (2016). Capitulo 4, páginas 22-28, Intersistemas, S.A. de C.V.
24. Mathai SS, Raju U, Kanitkar M. Management of respiratory distress in the newborn. Med J Armed Forces India. 2007;63(3):269–72. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0377-1237\(07\)80152-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0377-1237(07)80152-3)
25. F. Balboa de Paz S. Rueda Esteban C. Paredes Mercado E. Barbosa Gomes FB. Neumonías neonatales. Acta Pediatr Esp. 2008;66(10):481–6.
26. Diz Mellado O. Técnicas de biología molecular en el diagnóstico de enfermedades infecciosas. N Punto (2020) Vol. III (30).
27. Méndez-Álvarez S, Pérez-Roth E. La PCR múltiple en microbiología clínica. Enferm Infec Microbiol Clin. 2004;22(3):183–92.  
<http://dx.doi.org/10.1157/13058027>

28. Kassim ZJ, Zainudin Z, Masri SN, Yubbu P, Othman N. An overview of atypical bacterial in congenital pneumonia. *MJPCH*. 2018 ;24(2):1–13. Disponible en: <https://mpaeds.my/journals/index.php/MJPCH/article/view/188>
29. Gutiérrez Muñoz, Fernando. (2011). Ventilación mecánica. *Acta Médica Peruana*, 28(2), 87-104.
30. F. Paredes, Roca J, Acción de los antibióticos, Perspectiva de la medicación antimicrobiana, (2004) *OFFARM*, 23 (3) ; 116-124.
31. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane*.2020;2021(2). <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd004454.pub4>

**Limitaciones del estudio:**

Se realizó un corte preliminar debido a la fecha de entrega de esta tesis, pero con los resultados obtenidos se realizará por método estadístico, cuantos pacientes son necesarios para este estudio resulte significativo.

**Utilidad y aplicabilidad:**

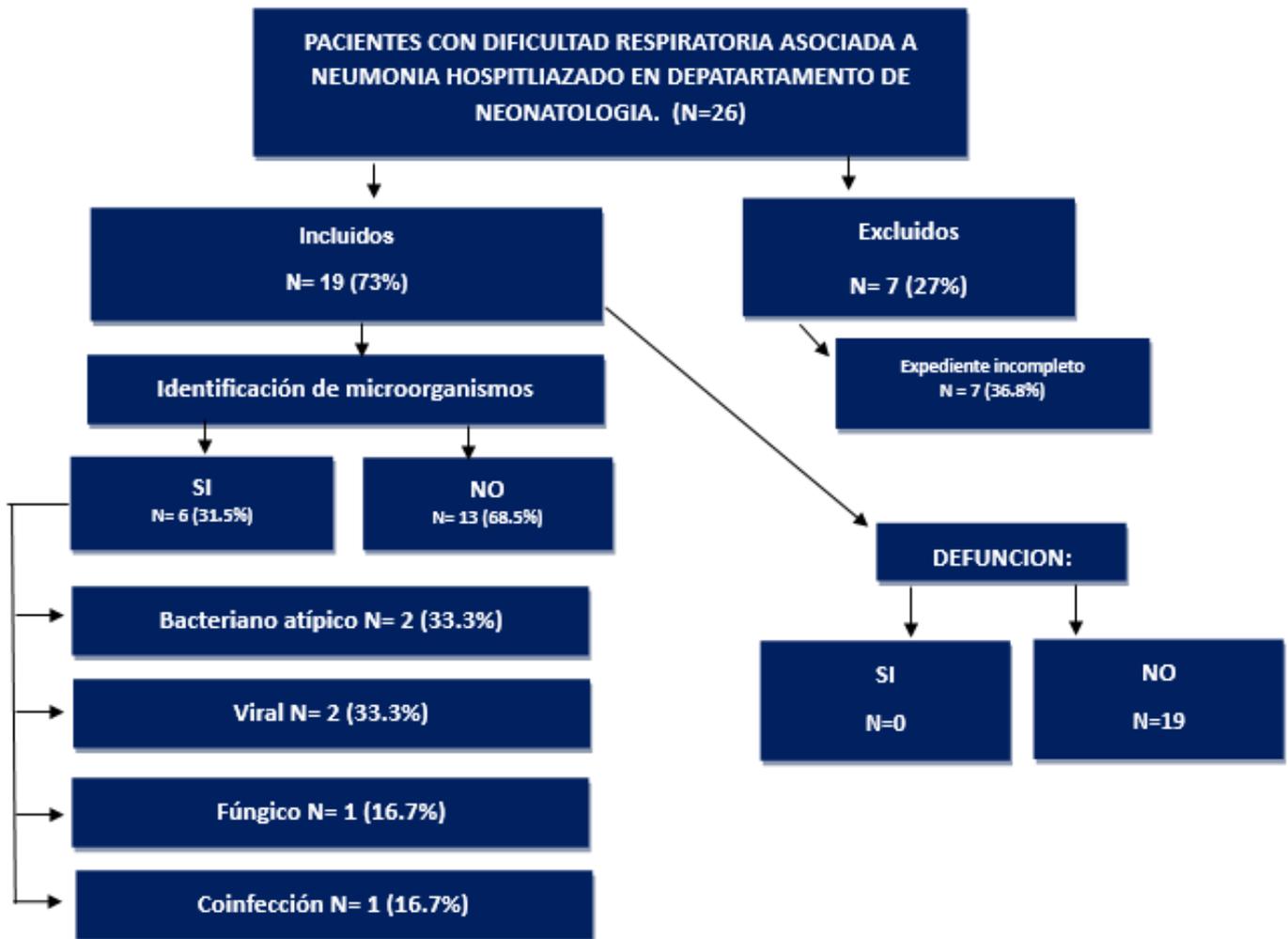
El diagnóstico de la etiología ya sea bacteriana o viral, es de alta utilidad para el tratamiento temprano de las neumonías bacterianas atípicas y virales.

**Valor social y valor en salud pública:**

La población beneficiada ante el uso de esta PCR múltiple será en la población neonatal, ya que dicho estudio resulta ser una técnica mínimamente invasiva y de alta efectividad para el diagnóstico microbiológico de neumonías atípicas.

Este estudio es una enmienda de un proyecto aprobado por los Comités de investigación, ética y Bioseguridad (HIM-2017-110 SSA 1434)

**Anexos:**



**Grafico1. Población de estudio.**

TABLA 1. VARIABLES DEMOGRAFICAS DE LA POBLACION DE ESTUDIO N= 19	
VARIABLES	N = (%)
<b>SEXO</b>	
MUJER	9 (47.4)
HOMBRE	10 (52.6)
<b>VIA DE NACIMIENTO</b>	
VAGINAL	8 (42.2)
CESAREA	11 (57.8)
<b>EDAD GESTACIÓN (semanas)</b>	
EXTREMADAMENTE PREMATURO (< 27)	0 (0)
MUY PREMATURO (28 - 31)	3 (15.7)
MODERADAMENTE PREMATURO (32-33)	2 (10.5)
PREMATURO TARDIO (34-36)	9 (47.3)
TERMINO (≥37-41)	6 (31.5)
<b>PESO (gramos)</b>	
Macrosómico: ≥4.000g	0 (0)
Peso adecuado al nacimiento: (2501 – 3999 )	4 (21)
Bajo peso al nacimiento: (2499 – 1501 )	10 (52.6)
Muy bajo peso al nacimiento: (1.500 - 1001 )	4 (21)
Peso extremadamente bajo al nacimiento: ≤ 1.000 g	1 (5.2)

TABLA 2. TOMA DE MUESTRA AL DIAGNOSTICO DE NEUMONIA N= 19	
VARIABLE	N= (%)
<b>DIAS</b>	
0-7	2 (10.5)
8-14	3 (15.7)
15-21	3 (15.7)
22-28	2 (10.5)
>29	9 (47.3)

TABLA 3. GRAVEDAD DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AL DIAGNOSTICO DE NEUMONIA N=19	
VARIABLE	N= (%)
<b>DIFICULTAD RESPIRATORIA – VALORACION S-A</b>	
LEVE 1-3	17 (89.4)
MODERADA 4-6	2 (10.5)
GRAVE 7-10	0 (0)

SA: SILVERMAN ANDERSON

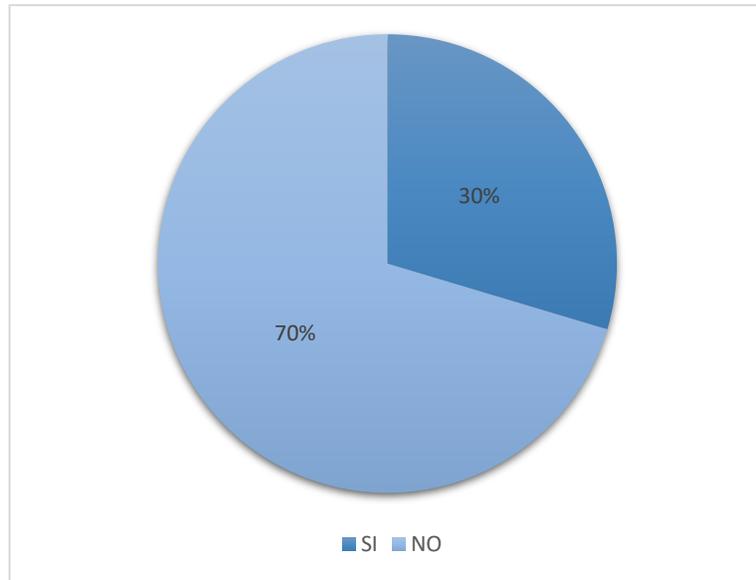
TABLA 4. GRADO DE DIFICULTAD RESPIRATORIA RELACIONADA A MECANISMO DE TRANSMISIÓN DE NEUMONIA N=19			
VARIABLES		N= (%)	
DIFICULTAD RESPIRATORIA – VALORACIÓN POR S-A	IAAS	COMUNIDAD	CONGÉNITA
LEVE 1-3	11 (57.8)	4 (21)	2 (10.5)
MODERADA 4-6	1 (5.2)	1 (5.2)	0 (0)
GRAVE 7-10	0 (0)	0 (0)	0 (0)

SA: SILVERMAN ANDERSON

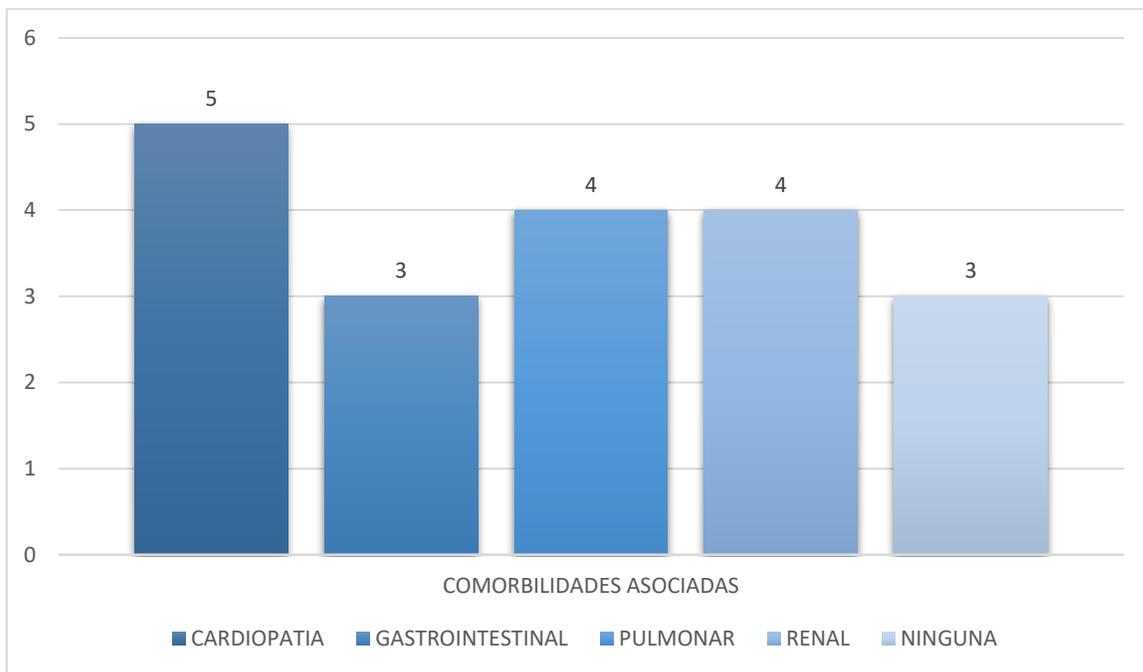
Tabla 5. Factores de riesgo maternos asociados a datos de dificultad respiratoria N=19 (%)				
Variable	Viral	Bacteriana Atípico	Fúngica	Sin etiología:
Ruptura prematura de membranas	1 (5.3)	2(10.5)	0 (0)	1 (5.3)
Infección de vías urinarias	0 (0)	1(5.3)	0 (0)	2 (10.5)
Cérvico-vaginitis	0 (0)	0(0)	0 (0)	3 (15.8)
Parto Fortuito	0 (0)	0(0)	1 (5.3)	2 (10.5)
Ninguno	0 (0)	0(0)	0 (0)	6 (31.5)

Tabla 6. Identificación de microorganismo asociado a dispositivos invasivos en pacientes con neumonía neonatal N=19 (%)				
Variable	Viral	Bacteriana Atípico	Fúngica	Sin etiología:
Ninguno	1 (5.3)	1 (5.3)	0 (0)	1 (5.3)
PICC	0 (0)	2 (10.5)	1 (5.3)	11 (57.4)
CVC	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
SP	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)

PICC: Catéter percutáneo, CVC: Catéter venoso central, SP: Sonda pleural



**GRÁFICO 2 . USO DE TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO**



**GRAFICO 3. COMORBILIDADES ASOCIADAS A NEUMONIA NEONATAL**