

11249



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA
SUBDIRECCION DE NEONATOLOGIA**

**“FRECUENCIA DE VIRUS SINCICIAL
RESPIRATORIO Y GERMENES ATIPICOS EN
PACIENTES EGRESADOS DE UCIN Y UCIREN
DEL INPER DEL 1 DE ENERO DE 2004-
30 DE JUNIO 2005”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA**

**P R E S E N T A :
ANA VALERIA MAYEN LAINEZ**

PROFESOR TITULAR: DR. LUIS A. FERNANDEZ CARROCERA

DIRECTOR DE TESIS: DR. JOSE MANUEL DELGADILLO AVENDAÑO



INPer

MEXICO, D.F.

2005

2005

0351839



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS



Dr. Ricardo García Cavazos
Jefe de Enseñanza Instituto Nacional de Perinatología



Dr. Luis A. Fernández Carrocera
Profesor titular del curso de especialización en Neonatología



Dr. José Manuel Delgadillo Avendaño
Director de tesis



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA

**ESTA TESIS CORRESPONDE A LOS ESTUDIOS REALIZADOS CON
UNA BECA OTORGADA POR LA SECRETARIA DE RELACIONES
EXTERIORES DEL GOBIERNO DE MÉXICO.**

AGRADECIMIENTOS

A Dios y a la Virgen Maria por permitirme estar viva y realizar mis sueños.

A mi hija por ser la razón de mi existencia.

A mi esposo por su apoyo incondicional.

A mis padres por creer en mi y apoyarme a través de todos estos años.

A mis maestros del INPer, en especial al Dr. Delgadillo por su paciencia y a la Dra. Leticia Echaniz por su tiempo y sabios consejos.

A mis amigos por siempre estar dispuestos a escucharme y ofrecerme su apoyo.

A los medicos adscritos de infectologia, en especial al Dr. Jesús Reyna por su orientación en la realización de este estudio.

Al personal de la torre de investigación por permitirme el acceso a los resultados.

INDICE	Pagina
Síntesis del proyecto.....	1
Planteamiento del problema	1
Marco Teórico	1- 6
Justificación	7
Objetivos	7
Diseño del estudio	7
Metodología	8
Universo	8
Métodos de muestreo	8
Criterios de inclusión	8
Criterios de exclusión	8
Recolección de datos	9
Análisis estadístico	9
Resultados	10- 12
Discusión	13- 14
Conclusiones	14
Bibliografía	15- 16
Anexos	

RESUMEN

Las infecciones por virus sincicial respiratorio y gérmenes atípicos cada vez cobra más relevancia en el período neonatal por la alta morbilidad y mortalidad que estos conllevan, especialmente en los pacientes prematuros. El objetivo general fue conocer la frecuencia de estas infecciones en pacientes egresados de UCIN y UCIREN del Instituto Nacional de Perinatología en el transcurso del 1 de Enero de 2004 al 30 de Junio del 2005, ya que esta no se conocía.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo durante el periodo en estudio. Los criterios de inclusión fueron todos los pacientes con diagnóstico de infección por VSR y gérmenes atípicos por cultivo de secreción bronquial en el periodo en estudio, y tomando como criterios de exclusión los expedientes incompletos.

Resultados

Se obtuvieron un total de 30 casos positivos de 224 muestras enviadas, siendo 11.6% de las mismas positivas, lo cual correspondió a 26 pacientes. Tomando en cuenta un total de 2605 ingresos a UCIN y UCIREN durante el periodo en estudio, la frecuencia de infección por VSR y gérmenes atípicos fue de 1%. De los 26 pacientes se aisló clamidia como germen único en 15 pacientes que corresponden al 57.6%, VSR en 4 pacientes (15.3%), ureaplasma en 1 (3.8%) paciente, micoplasma (3.8%) también en un solo paciente. Mientras que en infecciones combinadas de más de un germen se aisló VSR y clamidia en 2 pacientes, lo cual corresponde a 7.6% y ureaplasma y clamidia en 11.5%. La edad gestacional promedio para la infección por estos gérmenes fue de 32 semanas con una desviación estándar de 3.3 semanas. El peso promedio de los pacientes fue de 1409.6 gramos con una desviación estándar de 628.9 gramos. Un 19.2% de las madres no tenían ninguna antecedente de morbilidad, mientras que un 23% tenían antecedente de por lo menos un aborto o pérdida por óbito en embarazos previos. Además un 15.4% de las madres contaban con el antecedente de esterilidad. El 92% de los pacientes estudiados fueron prematuros, y de estos 58.3% fueron menores de 32 semanas de edad gestacional. El cuadro clínico que hizo sospechar una infección por gérmenes atípicos fue la presencia de atelectasias solas en 50% y combinación de atelectasia con neumonía en 19.2%. El tratamiento para las infecciones por estos gérmenes no se instauró en 65.4% de los pacientes, habiendo recibido tratamiento únicamente el 34.6%. El 76.9% de los pacientes desarrollaron enfermedad pulmonar crónica, de estos 34.6% fueron leve, 34.6% moderada y 7.7% severa.

Conclusiones

Se podría concluir diciendo que la infección por microorganismos atípicos es real y deberá sospecharse en todo paciente prematuro cuya madre tenga antecedentes de esterilidad, abortos, u óbitos, en asociación a evolución respiratoria insidiosa, y cuadros de neumonía temprana y atelectasias cambiantes. La recuperación temprana de dichos gérmenes en los primeros días o semanas de vida haría que el tratamiento se inicie tempranamente disminuyendo así la morbilidad asociada a dicha patología.

SINTESIS DEL PROYECTO

El virus sincicial respiratorio (VSR) y los gérmenes atípicos se han visto implicados cada vez más frecuentemente en el desarrollo de infecciones neonatales con un alto índice de morbilidad y mortalidad. Los infantes pretérmino están entre los de mayor riesgo para una morbilidad elevada, y secuelas a largo plazo posterior a la infección. Este trabajo pretende describir la frecuencia que existe de infección por el virus sincicial respiratorio y los gérmenes atípicos en los pacientes egresados del Instituto Nacional de Perinatología. Se describirán las características clínicas de los pacientes con dichas infecciones. Métodos y resultados. Se realizó un estudio retrospectivo durante un año y medio de los pacientes del Instituto Nacional de Perinatología con aislamiento de dichos gérmenes; donde las conclusiones expresadas se basaron en una revisión de los resultados obtenidos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones por virus sincicial respiratorio y gérmenes atípicos cada vez cobra más relevancia en el período neonatal por la alta morbilidad y mortalidad que estos conllevan, especialmente en los pacientes prematuros. En el Instituto Nacional de Perinatología no se conoce cual es la frecuencia de las infecciones por estos gérmenes, en el último año lo cual obliga a investigar:

“CUAL ES LA FRECUENCIA DE LA INFECCION DEL VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO Y GERMENES ATÍPICOS EN PACIENTES EGRESADOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA ”

MARCO TEORICO

Clamidia

La familia de clamidias es un grupo de bacterias intracelulares obligadas, diferenciadas de otros microorganismos por medio de su ciclo vital. Estas infectan a un huésped susceptible por un proceso fagocítico, ingiriendo al microorganismo. Posterior a la adhesión e ingestión, las clamidias permanecen en el fagosoma a través del ciclo vital. Sin embargo, los antígenos de superficie de la clamidia inhiben la fusión fagolisosomal. Estos dos factores de virulencia le confieren la habilidad de un parasitismo adaptado. Una vez adentro de la célula, la clamidia se convierte en un cuerpo reticulado, el cual es la forma metabólicamente activa y capaz de replicarse. Estos microorganismos dependen del ATP proporcionado por la célula huésped. El ciclo del microorganismo dura 48hrs.¹

Existen 3 especies dentro del genero de las clamidias, siendo estas: *C psittaci*, *C trachomatis* y *C pneumoniae*. De estas, la única que se presenta en los infantes es la clamidia *trachomatis*. Existen 15 serotipos de clamidia *trachomatis*¹

Epidemiología

La forma de transmisión de la clamidia es por vía sexual. En la mujer la presentación clínica puede ser como cervicitis, síndrome uretral, salpingitis y uretritis. Desafortunadamente, los cuadros de cervicitis pueden ser clínicamente inaparentes y el riesgo de infección en el recién nacido de madre con cervicitis por clamidia es de 60-70% al paso por el canal del parto. Un 20-50% pueden desarrollar conjuntivitis y 10-20% neumonía. La transmisión in útero es poco probable y aquellos nacidos por cesárea corren riesgo de infección al haber antecedente de ruptura prematura de membranas. Sin embargo, hay estudios que sugieren que la infección intrauterina genera partos pretérmino e infección subsecuente en el feto. Esto indica que los pacientes pretérmino podrían beneficiarse de un tamizaje para infección activa por *C.trachomatis*²

Diagnostico

El estándar de oro para el diagnóstico de la infección por clamidia es el cultivo. La PCR y LCR son pruebas más sensibles que el cultivo celular. También se puede hacer diagnóstico de clamidia por detección de títulos de IgM específicos de clamidia de 1:32 o más.

En un estudio de Numazaki et al del año 2003, realizado en el Hospital de Hokkaido de Japón adonde se analizaban anualmente de 30-50 pacientes con sintomatología sugestiva de infección por clamidia, se detectaron únicamente 5 casos positivos en el transcurso de 6 años, de los cuales únicamente en 4 se aisló clamidia exclusivamente. Similarmente, Ying en China en 1999 describe una incidencia del 17.98% de infecciones neonatales (neumonía y conjuntivitis) en madres colonizadas vs. un 0.61% en madres con cultivos negativos.^{3,4}

Vaz, et al en estudio durante una década en Brasil en el Instituto da Crianza do Hospital das Clínicas da FMUSP, encontró una incidencia del 17% de infección por clamidias en los neonatos admitidos a la unidad de cuidados intensivos. De estos, el 75% presento infección neumónica y 12 de los 20 pacientes tanto neumonía como conjuntivitis.⁵

En un estudio realizado por López Hurtado en el año 1999 en el Instituto Nacional de Perinatología, se reporta una prevalencia de 12.9% de cultivos positivos para clamidia en las primeras 24 hrs de vida en neonatos con síndrome de distress respiratorio. De los nueve pacientes estudiados, 8 eran pretérmino.⁶

Se menciona que el tamizaje de mujeres embarazadas para infecciones por clamidia reduciría importantemente las complicaciones perinatales al realizarse un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Si bien es cierto que se ha intentado asociar la infección por clamidia con el desarrollo de displasia broncopulmonar, únicamente la evidencia serológica ha permitido confirmarla, pero no así los cultivos.

Micoplasmas

Los micoplasmas son un grupo único de microorganismos que son ubicuos y pueden encontrarse en el hombre, animales, plantas e insectos. Son los microorganismos más pequeños de vida libre, midiendo de 100-300 nm de diámetro. Carecen de pared celular y crecen en medios libres de células, pertenecen a la clase de los mollicutas. Dentro de la clase de los mollicutas existen 3 ordenes y 4 familias consistentes en 6 géneros: *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Spiroplasma*, *Acholeplasma*, *Anaeroplasm*, y *Asteroplasm*. De las 150 especies conocidas, solo 14 infectan al hombre. El micoplasma hominis y el ureaplasma urealyticum son los únicos dos gérmenes que causan infección importante en el feto y la madre¹

Epidemiología

El ureaplasma urealyticum puede estar presente en un 40-80% de las mujeres sexualmente activas a nivel vaginal, siendo esta colonización completamente asintomático. La frecuencia de trasmisión vertical de este agente al neonato es de 18-55%. Y a su vez los prematuros menores de 1000g son los que tienen tasas de colonización mas elevadas hasta de 85-90%. La mayor tasa de colonización no se ve afectada por la vía de nacimiento, pero se ve importantemente incrementada cuando hay infección del líquido amniótico o cuando existe un cuadro de corioamnionitis.¹

En estudios recientes, se ha visto que este agente esta implicado en el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica, principalmente en prematuros menores de 1250g. La principal manifestación clínica de infección por estos agentes es dificultad respiratoria, la cual puede confundirse con cuadros de enfermedad de membrana hialina o neumonía por otros agentes, ya que estos gérmenes no se sospechan con frecuencia.

Diagnostico

El estándar de oro para el diagnostico de estas infecciones es el cultivo en un medio de agar o caldo enriquecido. Existen métodos de diagnóstico serológicos con inmunoglobulinas IgM específicas o por pruebas de PCR.

Tratamiento

El tratamiento de elección para la neumonía por estos agentes son los macrólidos, a la cabeza eritromicina, claritromicina y azitromicina. En casos de infección del sistema nervioso central se prefiere cloranfenicol como alternativa por su alta penetrancia al mismo.

Hannaford et al en un estudio llevado a cabo en los años de 1993 a 1997 en Australia aisló ureaplasma urealyticum en 27% de prematuros ventilados menores de 28 semanas. Además demostró una mayor predisposición a desarrollar enfermedad pulmonar crónica en aquellos pacientes colonizados, mencionando que el tratamiento adecuado y oportuno no mejora el desenlace de estos pacientes.⁷

Lacour en el 2001, describió una incidencia de 19% de colonización por ureaplasma urealyticum en prematuros menores de 32 sem en un hospital Suizo. En el mismo estudio, en el subgrupo de 45 pacientes ventilados 7 de los 7 colonizados por este agente desarrollaron enfermedad pulmonar crónica en comparación a 10 de los 38 pacientes ventilados con cultivos negativos.⁸

Castro-Alcaraz, et al, en un estudio llevado a cabo en 2001 en Nueva York a su vez describió que un 45% de los pacientes de muy bajo peso al nacimiento persistentemente positivos para la colonización por ureaplasma urealyticum tuvieron un riesgo incrementado para el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica. Esto demostró que el riesgo para desarrollar enfermedad pulmonar crónica varía con el patrón de colonización por este agente.⁹

En un estudio publicado por Kotesha, S, en el 2003 demostró que 83% de los pacientes positivos para Ureaplasma urealyticum desarrollaron enfermedad pulmonar crónica contra un 36% de los pacientes con cultivos negativos. Esta mayor predisposición a desarrollar enfermedad pulmonar crónica se vió asociada a un incremento de IL-6 y 8, por consiguiente había un mayor proceso inflamatorio en los pulmones de los pacientes con dicha infección. Esto afirma que la presencia de este germen puede ser responsable de la inflamación pulmonar que se ha reportado consistentemente en aquellos infantes que posteriormente desarrollan enfermedad pulmonar crónica.¹⁰

Virus Sincicial Respiratorio

El virus sincicial respiratorio (VSR) es un paramixovirus de RNA recubierto, de dos glucoproteínas de superficie F y G que son objetivos de los anticuerpos neutralizantes; carece de neuraminidasa y hemaglutinina.¹ Existen dos principales cepas A y B, cuyas diferencias se hacen antígenicamente patentes, especialmente a nivel de la glucoproteína G. La glucoproteína F es poco variable entre los 2 serotipos y muestra consistentemente reactividad cruzada. Los anticuerpos neutralizantes naturales que se dirigen hacia la glucoproteína F se unen a una de las 3 regiones denominadas epítomos A,B,C. De estos 3 epítomos, él A y C son los mejor conservados en todas las cepas del VSR. Ambas cepas circulan simultáneamente.¹

Epidemiología

Los seres humanos son la única fuente de infección. La transmisión usualmente es por contacto directo o cercano con secreciones por micro gotitas o fomites.

Es la causa viral más común de infecciones del tracto respiratorio inferior en la infancia. Se estima que aproximadamente 3.5-4 millones de niños menores de 4 años adquieren una infección por VSR y más de 100,000 niños son hospitalizados anualmente en los Estados Unidos por esta infección.

Fisiopatología

La inoculación del virus ocurre en el aparato respiratorio superior a nivel de las células epiteliales. La diseminación del virus hacia el tracto respiratorio inferior ocurre por transferencia de célula a célula a través de puentes intra citoplasmáticos (sincitias).

Pruebas diagnósticas

Existen varias pruebas diagnósticas rápidas (inmunofluorescencia e inmunoensayo ligado a enzimas) para la detección del antígeno viral en especímenes clínicos, con una sensibilidad de estos ensayos en comparación con los cultivos que varía entre 53% y 96%, la mayoría en el rango de 80-90%. El aislamiento viral de las secreciones nasofaríngeas en cultivos celulares requiere de 3-5 días. La reacción en cadena de polimerasa ha sido aplicada para la detección del VSR.

Tratamiento

El tratamiento primario es de soporte y el uso de ribavirina, un antiviral de amplio espectro ha sido aprobado para uso en aerosol en niños con enfermedad severa por VSR. Existen dos productos para la prevención de la infección por VSR: gammaglobulina hiperinmune policlonal (respigam) y anticuerpos monoclonales (palivizumab)¹ En dos estudios la administración de esta inmunoglobulina demostró una reducción de 63% y 41% en la hospitalización así como 63% y 53% de disminución de los días de estancia intra hospitalaria.^{11,12,13}

Viera et al en un estudio llevado a cabo de Enero de 1999 a Enero 2001 en el departamento de Pediatría de la Universidad de Sao Paulo, Brazil, demostró una prevalencia de 44% de infección por virus sincicial respiratorio en 90 neonatos estudiados. El cuadro clínico asociado a infecciones virales fue de tos, sibilancias y presencia de infiltrados intersticiales con un curso benigno de rápido recuperación.¹⁴

Fodha en los años del 2001-2002 en Túnez describe una incidencia de infección por VSR de 23.1% en su unidad de cuidados intensivos neonatales, con predominio en el sexo masculino. Además observó una mayor prevalencia de las cepas B en relación a las cepas A. La tasa de adquisición nosocomial de la infección por VSR fue de 37%, la cual se observa con mayor frecuencia en aquellos neonatos con alguna patología de base.¹⁵

La importancia del virus sincicial respiratorio, reside en la mayor predisposición de los pacientes prematuros, específicamente aquellos con diagnóstico de

enfermedad pulmonar crónica, de sobreinfectarse con este virus. Es por ello la que mayoría de estudios se enfocan en el número de rehospitalizaciones de pacientes prematuros con infección por virus sincicial respiratorio.

Figueras-Aloy en España encontró que los factores de riesgo para la adquisición de infección por VSR en infantes prematuros entre 33-35 semanas fueron: edad cronológica menor de 10 semanas al inicio de la temporada del VSR, alimentación al seno materno menor de 2 meses y la presencia de por lo menos un hermano en edad escolar así como la historia familiar de sibilancias. Estas características condicionaron rehospitalizaciones en este grupo de pacientes.^{16,17,18}

Perdersen en los años de 1994-1995 en Dinamarca reporta una tasa de rehospitalizaciones en prematuros menores de 28 semanas del 18%. En los infantes con enfermedad pulmonar crónica el riesgo de rehospitalización fue de 30% comparado contra 16% de los pacientes sin esta patología de base.¹⁹

Sampalis en Canadá así como Mc Donald en Escocia llevaron a cabo estudios para demostrar un mayor impacto en los gastos hospitalarios de los exprematuros que ameritaron rehospitalizaciones por infecciones por virus sincicial respiratorio. Determinaron además una mortalidad del 8.1% contra 0.6% de los controles.^{20,21}

Bancalari en 1999 reporta una incidencia de 40% de virus sincicial respiratorio en una unidad de cuidados intensivos en Chile, siendo mayor esta es los meses de Julio. Esta incidencia elevada se asocio en un 96% a infecciones respiratorias agudas en los familiares de dichos neonatos. Entre la sintomatología descrita en dichos pacientes con VSR esta la tos en un 85%, seguida de dificultad respiratoria y coriza con un 68.3% y 64.7% respectivamente, mientras que solo un 20% se presentaban con apnea. Los hallazgos radiológicos se describen como infiltrado intersticial, infiltrado mixto o atelectasias en un 12%. Se demostró además en dicho estudio que no hubo traducción en el hemograma en un 90% de los casos, aunque la PCR se reportó alterada en 28.4% de los mismos.²²

JUSTIFICACIÓN

No se conoce la frecuencia de las infecciones por virus sincicial respiratorio y gérmenes atípicos en los pacientes egresados del INPer en el transcurso de los últimos años, y estos gérmenes están cobrando mas relevancia en el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica.

OBJETIVOS

GENERAL

- Conocer la frecuencia de la infección por virus sincicial respiratorio y gérmenes atípicos en los pacientes egresados del INPer en el período de 1 de Enero de 2004 a 30 de Junio de 2005.

ESPECIFICOS

- Conocer las características clínicas de los pacientes con infecciones por VSR y gérmenes atípicos.

HIPÓTESIS

No tiene por ser un estudio descriptivo.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional.

TIPO DE DISEÑO

Transversal

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Transversal, retrospectivo, descriptivo

METODOLOGÍA

LUGAR Y DURACION

Este estudio se realizó en el Instituto Nacional de Perinatología durante el 1º de Enero del 2004 al 30 de Junio del 2005.

UNIVERSO

Recién nacidos vivos atendidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales y unidades de cuidados intermedios del recién nacido del Instituto Nacional de Perinatología a partir de Enero de 2004, con diagnóstico de infección por VSR y/o gérmenes atípicos en el período en estudio.

MÉTODOS DE MUESTREO

Se incluyó en el estudio a los recién nacidos vivos registrados en la hoja de captura diaria de la unidad de cuidados intensivos neonatales y unidad de cuidados intermedios del recién nacido que cumplieron con los criterios de inclusión. Se revisaron las libretas de cultivos tomados para gérmenes atípicos en el período en estudio, y se obtuvieron los resultados positivos para realizar la revisión de los expedientes respectivos según la hoja de captura de datos. El método para aislar clamidia fue el cultivo celular, para virus sincicial respiratorio la inmunofluorescencia directa, para ureaplasma el cultivo en caldo de urea y caldo de arginina para micoplasma hominis.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

No requirió ser calculada, ya que se incluyeron a todos los recién nacidos que cumplieron con los criterios de inclusión en el período establecido.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de infección por VSR y gérmenes atípicos por cultivo de secreción bronquial en el período en estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes incompletos.

RECOLECCIÓN DE DATOS

Se revisaron todos los expedientes de los pacientes con cultivos positivos para VSR y gérmenes atípicos en el período en estudio. Se obtuvieron los datos de dichos pacientes por medio de la hoja de captura de datos.

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó un análisis univariado mediante promedios, desviación estándar, frecuencias y proporciones.

ASPECTOS ÉTICOS

No se requiere consentimiento informado por parte de los familiares ya que el estudio es retrospectivo y solo implica revisión de expedientes clínicos.

RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 30 casos positivos de 224 muestras enviadas en el registro de las libretas de microbiología y virología del Instituto Nacional de Perinatología del periodo en estudio. De los 30 pacientes, se excluyeron cuatro, dos por que nacieron antes del periodo contemplado en el estudio, aunque sus resultados se reportaron en las libretas en Enero del 2004 y dos mas porque nunca se encontraron los datos de los registros de dichos pacientes. Considerando 224 muestras enviadas, 11.6% de las mismas fueron positivas, lo cual correspondió a 26 pacientes. (Tabla 1)

Tomando en cuenta un total de 2605 ingresos a las unidades de cuidados intensivos neonatales y cuidados intermedios neonatales durante el periodo en estudio, la frecuencia de infección por VSR y gérmenes atípicos fue de 1%. Se revisaron en total 26 expedientes clínicos que cumplían con los criterios de inclusión del estudio. De los 26 pacientes se aisló clamidia como germen único en 15 pacientes que corresponden al 57.6%, 0.57% de la frecuencia total, VSR en 4 pacientes (15.3%), que correspondió a 0.15% de la frecuencia, ureaplasma en 1 (3.8%) paciente, (0.03 % de la frecuencia), micoplasma (3.8%) también en un solo paciente. Mientras que en infecciones combinadas de más de un germen se aisló VSR y clamidia en 2 pacientes, lo cual corresponde a 7.6% (0.07 de la frecuencia global) y ureaplasma y clamidia en 11.5%, 0.11% del total de la frecuencia total observada. (Grafica 1)

No hubo diferencias en cuanto al sexo. La edad gestacional promedio para la infección por estos gérmenes fue de 32 semanas con una desviación estándar de 3.3 semanas. (Tabla 2). El peso promedio de los pacientes fue de 1409.6 gramos con una desviación estándar de 628.9 gramos. (Tabla 2) El 76.9% de los pacientes fueron productos únicos, mientras que 11.5% fueron productos gemelares con afección del segundo gemelo y 7.7% fueron producto de parto triple con afección del trillizo 3. En 3.8% se observó afección del gemelo 1.

Las madres de estos pacientes tuvieron una edad promedio de 27.6 años, con una desviación estándar de 6.37 años. Un 19.2% de las madres no tenían ninguna antecedente de morbilidad, mientras que un 23% tenían antecedente de por lo menos un aborto o pérdida por óbito en embarazos previos. Además un 15.4% de las madres contaban con el antecedente de esterilidad. (Tabla 4) En cuanto a los cuadros infecciosos presentados durante el embarazo, 19.2% de las madres cursaron con infección de vías urinarias, mientras que un 11.5% tuvieron cervicovaginitis. Además un 15.4% cursaron con corioamnionitis sola o en asociación con algún otro tipo de infección. En solo un caso (3.8%) se reporta aislamiento de micoplasma y ureaplasma de exudado cervicovaginal materno, aunque el germen aislado en el recién nacido fue clamidia. El antecedente de toxicomanías se asoció al aislamiento de clamidia y virus sincicial respiratorio. La vía de nacimiento de estos pacientes fue la abdominal en un 88.6% de los casos y el restante 11.4% fue por vía vaginal. El germen

asociado a la vía de nacimiento vaginal fue clamidia en el 100% de los casos, aunque una en asociación a virus sincicial respiratorio.

El 92% de los pacientes estudiados fueron prematuros, y de estos 58.3% fueron menores de 32 semanas de edad gestacional. Esto implicó que el 57% de ellos recibió surfactante ya sea de forma profiláctica o en modalidad de rescate por las normas establecidas por el Instituto.

De los 26 pacientes, 4 ameritaron manejo con ventilación de alta frecuencia oscilatoria, dos de los cuales correspondieron a infección por virus sincicial respiratorio y dos a clamidia; permaneciendo un máximo de 3 días en esta modalidad ventilatoria. Únicamente 3 pacientes no requirieron ventilación en modalidad SIMV, el resto ameritaron como mínimo 4 días de ventilación. El máximo de días en modalidad SIMV fue de 110, correspondiendo a un paciente con infección por clamidia. En cuanto a la ventilación nasofaríngea, 6 pacientes nunca la ameritaron, mientras que el resto la requirió desde un mínimo de un día hasta un máximo de 20 días. Solo un paciente (3.8%) no requirió manejo con oxígeno por medio de campana cefálica, sin embargo el resto lo ameritó desde mínimo de 2 días hasta un máximo de 47 días. Las puntas nasales no fueron necesarias en 11 pacientes, mientras que los restantes 15 pacientes las ameritaron desde un mínimo de 5 días hasta un máximo de 42 días. El oxígeno indirecto no lo ameritaron 15.4% de los pacientes, mientras que 84.6% requirieron desde un mínimo de 1 día hasta un máximo de 47 días. El tiempo máximo de exposición a oxígeno fue de 155 días en total, incluyendo todas las modalidades ventilatorias, el cual correspondió a un paciente con infección por clamidia. La mínima exposición a oxígeno fue de 13 días, el cual también correspondió a un paciente con infección por clamidia.

El cuadro clínico que hizo sospechar una infección por gérmenes atípicos fue la presencia de atelectasias solas en 50% y combinación de atelectasia con neumonía en 19.2%. (Grafica 2) A la mala evolución respiratoria le correspondió el 11.5%, definiendo como mala evolución a la necesidad 2 o más dosis de surfactante de rescate, falla a la extubación, y ventilación mecánica prolongada. La media del valor total de eosinófilos fue de 776.6 con una desviación estándar de 1143.4 eosinófilos, obteniendo un valor máximo de 5688 eosinófilos totales.

La edad promedio en días para la toma de la primera muestra de aspirado bronquial fue de 23 con una desviación estándar de 20.8. Para la toma de la segunda muestra de aspirado bronquial la edad promedio fue de 45.1 días con una desviación estándar de 28.7. Hubo pacientes que ameritaron hasta 3 muestras para realizar el diagnóstico y la media para la toma de dicha muestra fue de 105 días con una desviación estándar de 5.6. En todos los casos, las muestras se enviaron al laboratorio de microbiología y virología para su procesamiento, excepto por un caso que se complementó el diagnóstico por medio de PCR por fuera del Instituto.

El tratamiento para las infecciones por estos gérmenes no se instauró en 65.4% de los pacientes, habiendo recibido tratamiento únicamente el 34.6%. (Tabla 4) De los 9 pacientes que recibieron tratamiento la media de edad de inicio del mismo fue de 29.2 días con una desviación estándar de 21.06 días. Hubieron tres pacientes que ameritaron 2 esquemas de tratamiento por resultados persistentemente positivos.

El 76.9% de los pacientes desarrollaron enfermedad pulmonar crónica, de estos 34.6% fueron leve, 34.6% moderada y 7.7% severa. Hubieron 6 pacientes que no desarrollaron enfermedad pulmonar crónica, todos ellos con peso mayor de 1700 gramos. (Tabla 4)

El promedio de días de estancia intrahospitalaria fue de 66.6, con una desviación estándar de 32.1. Sin embargo, en dicha estadística no se incluyeron dos pacientes que aun permanecen ingresados. El promedio de días de estancia intrahospitalaria para los pacientes con clamidia fue de 68.6 con una desviación estándar de 37 días; para virus sincicial respiratorio de 55.5 con una desviación estándar de 29.7 días; para ureaplasma 56; para micoplasma de 86 días; para virus sincicial respiratorio en asociación a clamidia fue de 64 con una desviación estándar de 39.5 días; y para ureaplasma en asociación a clamidia fue de 77.6 una desviación estándar de 25.5 días.

DISCUSIÓN

Las infecciones por microorganismos atípicos en el periodo neonatal cada vez cobra más relevancia por su asociación a esterilidad materna y partos preterminos así como por el subsecuente desarrollo de enfermedad pulmonar crónica. Los datos aportados por este estudio permiten abrir un panorama más amplio para sospechar este tipo de infecciones, específicamente en pacientes prematuros.

La frecuencia en general de los cuatro gérmenes atípicos contemplados en el estudio fue de 1%. La infección por clamidia trachomatis fue la que con mayor frecuencia se presentó en un 57.6% de los pacientes. Estos datos coinciden con estudios previos realizados en el Instituto Nacional de Perinatología, en los cuales López Hurtado et al en 1999 demostró una prevalencia de infección por clamidia trachomatis de 12.9% en prematuros con síndrome de dificultad respiratoria.⁶

En cuanto a la infección por virus sincicial respiratorio, esta constituyó la segunda causa más frecuente de infección por atípicos en este estudio, con una frecuencia de 15.3%. En un estudio de Bancalari en 1999, reportó una incidencia de 40% de infección por virus sincicial respiratorio en su unidad de cuidados intensivos neonatales. Sin embargo, en dicho estudio los pacientes estudiados eran neonatos de término, ingresados con infecciones adquiridas en la comunidad y asociadas en un 96% a infección de vías respiratorias altas en los familiares.²²

La frecuencia de micoplasma y ureaplasma en el presente estudio fue muy baja (0.03%). Esto podría deberse al método diagnóstico utilizado para su detección, ya que el cultivo en medio urea y arginina tienen una sensibilidad del 60% y una especificidad de 30%.

Es de hacer notar que la presencia de gérmenes atípicos fue más frecuente en la población de prematuros en un 92%. La prematurez per se a su vez condiciona el uso de oxígeno en el 100% de los mismos, con una exposición mínima de 5 días hasta una máxima de 155 días. La evolución desfavorable a nivel ventilatorio fue lo que hizo pensar que el cuadro clínico podría corresponder a una infección por dichos gérmenes. Las atelectasias fueron en un 50% la manifestación predominante.

De los 26 pacientes incluidos en el estudio, únicamente 9 de ellos recibieron tratamiento para dicha infección. La recuperación bacteriana de otro agente concomitante al cuadro, que hizo sospechar la infección por atípicos, permitió el inicio de antibioterapia y mejoría del paciente; retrasando así el diagnóstico y tratamiento indicado para el germen atípico.

Otro dato que llama la atención, fue la necesidad de la toma, incluso hasta de 4 muestras al mismo paciente, para poder establecer la infección por estos microorganismos. Si bien es cierto que el cultivo celular para clamidia posee una sensibilidad del 90% y una especificidad del 85%, este dilata hasta dos semanas para obtener resultados. Por lo cual debido a la necesidad de inicio temprano de tratamiento, para prevenir complicaciones a largo plazo, se podría establecer el diagnostico temprano de estos gérmenes utilizando PCR en suero o en aspirados traqueales²⁴

El retraso del tratamiento oportuno se vio a su vez implicado en una mayor morbilidad del paciente y exposición al oxígeno, lo cual conlleva a que 20 (76.9%) pacientes desarrollaran displasia broncopulmonar. Es de hacer notar que de los pacientes que no desarrollaron displasia, el germen implicado en dos casos fue el virus sincicial respiratorio, uno por ureaplasma en asociación a clamidia, uno por clamidia en asociación a virus sincicial y dos por clamidia como germen único. De estos 6, dos eran de término, con peso mayor de 2000 gramos y se fueron de alta sin tratamiento. En dos casos con clamidia, la toma de la muestra fue en la primera semana de vida, lo cual permitió el aislamiento temprano del germen y el posterior inicio de tratamiento. Todos estos pacientes sin displasia broncopulmonar tuvieron un peso mayor de 1700 gramos. (Tabla 13) De los demás pacientes que si recibieron tratamiento, este se instauró en un promedio de 29.2 días, tomando en cuenta que la edad promedio para la toma de la primera muestra fue a los 23 días de vida.

Se podría concluir diciendo que la infección por microorganismos atípicos es real y deberá sospecharse en todo paciente prematuro cuya madre tenga antecedentes de esterilidad, abortos, u óbitos, en asociación a evolución respiratoria insidiosa, y cuadros de neumonía temprana y atelectasias cambiantes. Es importante hacer notar que la recuperación temprana de dichos gérmenes en los primeros días o semanas de vida haría que el tratamiento se inicie tempranamente disminuyendo así la morbilidad asociada a dicha patología. Una recolección temprana de los resultados de dichos cultivos, así como una adecuada comunicación con el servicio de infectología, una vez tomada la muestra, beneficiara la terapéutica establecida en los pacientes para no solo tratar el agente bacteriano, si no también a estos microorganismos atípicos.

BIBLIOGRAFÍA

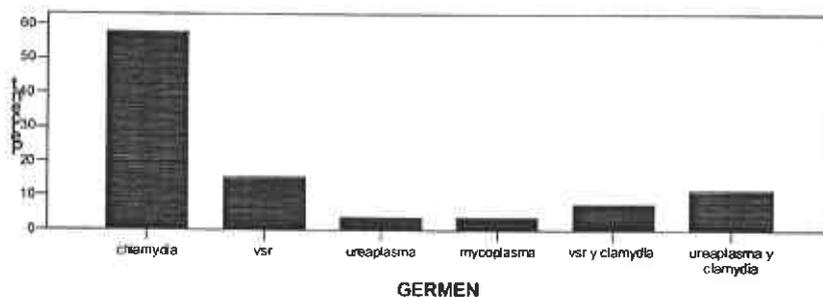
1. Report of the Committee on Infectious Diseases. Red Book 2000. 25th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics;2000. 483-87.
2. Rosenman, Marc B.; Mahon, Barbara E.; Downs, Stephen M.; Kleiman, Martin. Oral Erythromycin Prophylaxis vs Watchful Waiting in Caring for Newborns Exposed to Chlamydia trachomatis. Arch Pediatr Adolesc Med 2003; 157:363-71.
3. Numazaki, Kei; Asanuma, Hideomi; Niida Yuichi; Chlamydia trachomatis infection in the early neonatal period. BMC Infect Dis 2003, 3:2.
4. Ying, C., Wang B., Zheng D. The effect of Chlamydia trachomatis infection in pregnant women on pregnant outcome and neonates. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 1999,Jun;34 (6) 348-50.
5. Vaz FA et al. Chlamydia trachomatis infection in the neonatal period: clinical and laboratory aspects. Experience of a decade:1987-1998. Rev Assoc Med Bras 1999 Oct-Dec;45 (4):303-11.
6. López Hurtado, et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis in newborn infants with respiratory problems. Rev Latinoam Microbiol 1999 Oct-Dec,41(4) 267- 72.
7. Hannaford, Kristy et al. Role of Ureaplasma urealyticum in lung disease of prematurity. Arch Dis Child 1999;81; 162-67.
8. Lacour A , Galletto, et al. Colonization by Ureaplasma urealyticum and chronic lung disease in premature infants under 32 weeks of gestation. Arch Pediatr. 2001 Jan;8 (1) 39-46.
9. Castro-Alcaraz, et al. Patterns of colonization with Ureaplasma urealyticum during neonatal intensive care hospitalizations of very low birth weight infants and the development of chronic lung disease. Pediatrics, 2002 Oct 110 (4) e45.
10. Kotecha, S. et al. Pulmonary Ureaplasma urealyticum is associated with the development of acute lung inflammation and chronic lung disease in preterm infants. Pediatr Res. 2004 Jan, 55 (1)61-8.
11. Saez-Llorens, Xavier M.D., et al. Safety and Pharmacokinetics of an Intramuscular Humanized Monoclonal Antibody to Respiratory Syncytial Virus in Premature Infants and Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. Pediatr Infect Dis J 1998; Vol 17:787-91.
12. Meissner, H. Cody M.D., et al. Risk of Severe Respiratory Syncytial Virus Disease, Identification of High Risk Infants and Recommendations with Palivizumab. Pediatr Infect Dis J 2004;Vol23:284-85.
13. Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología y Junta Directiva de la Sociedad Española de Neonatología. X. Carbonell E., J. X. Carbonell E. Virus Respiratorio Sincitial, Prevención y Tratamiento. En Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. 331-335.
14. Viera, RA, et al. Clinical and laboratory study of newborns with lower

- Respiratory tract infections due to respiratory viruses. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003 May;13 (5):345-50.
15. Fodha I et al. Epidemiology and clinical presentation of respiratory Syncytial Virus infection in a Tunisian neonatal unit from 2000-2002. *Ann of Trop Pediatr* Sep 2004 (24) 219-225.
 16. Figueras Aloy, J. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33-35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Sep (9) 821-3
 17. Carbonell, Estrany X. et al. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:874-79.
 18. Carbonell, Estrany X. et al. Rehospitalization because of respiratory syncytial virus infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:592-7.
 19. Pedersen O. et al. Rehospitalization for respiratory syncytial virus infection in infants with extremely low gestational age or birthweight in Denmark. *Acta Paediatr* 2003;92(2) 240-42.
 20. Zaw, W.; McDonald J. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in ex preterm Infants in the Scottish Highlands: review of hospital admissions and an Analysis of hospital costs. *Scott Med J* 2003 Nov; 48 (4):108-10.
 21. Sampalis, JS. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalization among premature Canadian Infants. *J Pediatr* 2003; Nov;143 S:150-6.
 22. Bancalari, Aldo et al. Etiología viral en la infección respiratoria aguda baja en recién nacidos. *Rev.Chil Ped.* Vol 70 No 3, Mayo 1999.
 23. Yescas B. Gabino; Ríos Gutierrez, Fernando. Displasia Broncopulmonar e infección atípica. Tesis INPer, Feb 1992.
 24. Nelson, S. et al. Detection of *Ureaplasma urealyticum* in Endotraqueal Tube Aspirates from Neonates by PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, May 1998, Vol 36, No 5 p.1236-1239.

ANEXOS

Tabla 1. Porcentaje de muestras positivas
Frecuencia de VSR y gérmenes atípicos INPer 2004-2005

Muestras enviadas	224 muestras	100%
Muestras positivas	26 muestras	11.6%



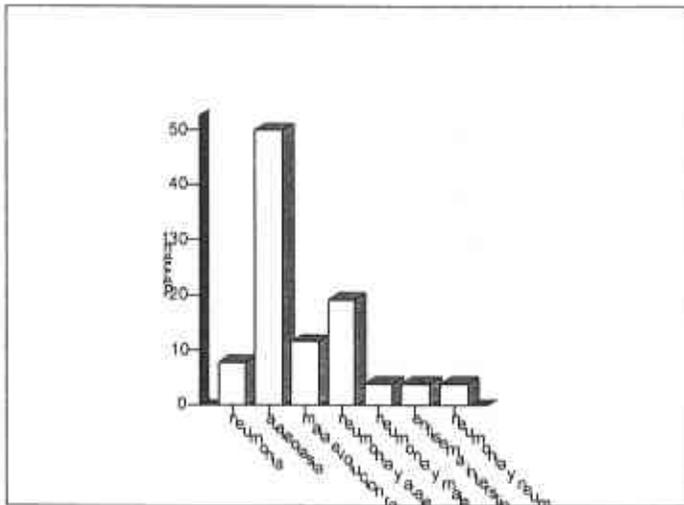
Grafica 1. Distribución por germen
Frecuencia de VSR y gérmenes atípicos INPer 2004-2005

Tabla 2. Edad gestacional y peso
Frecuencia de VSR y gérmenes atípicos INPer 2004-2005

	Edad gestacional	Peso
Media	32 semanas	1402.69 gramos
Desviación estándar	3.33 semanas	628.9 gramos

Tabla 3. Morbilidad Materna
Frecuencia de VSR y gérmenes atípicos INPer 2004-2005

Ninguna	19.2%
Abortos previos	3.8%
Antecedente de esterilidad	15.4%
Hijo con malformación	11.5%
Síndrome antifosfolipidos	3.8%
Toxicomania	3.8%
Incompetencia istmicocervical	3.8%
EMA, diabetes gestacional	3.8%
Preeclampsia severa	3.8%
Rh negativa no isoimmunizada	3.8%
Obitos, abortos	7.7%
Rh negativa isoimmunizada	3.8%
Polipo cervical	3.8%
Abortos e incompetencia istmicocervical	7.7%
Obito	3.8%



Grafica 2. Cuadro Clínico
Frecuencia de VSR y gérmenes atípicos INPer 2004-2005

Tabla 4. Distribución de pacientes que desarrollaron de enfermedad pulmonar crónica

Frecuencia de VSR y gérmenes atípicos INPer 2004-2005.

	Sin tratamiento	Claritromicina	Eritromicina	EPC leve	EPC moderada	EPC Severa
1	X			X		
2		X			X	
3	X			X		
4	X				X	
5	X				X	
6	X			X		
7		X		X		
8	X				X	
9						
10	X			X		
11	X			X		
12	X			X		
13		X			X	
14	X			X		
15	X				X	
16	X				X	
17			X		X	
18		X				X
19		X				X
20		X			X	
Total	65.4 %	30.8%	3.8%	34.6%	34.6%	7.7%

Tabla 5. Características de pacientes que no desarrollaron enfermedad pulmonar crónica

Frecuencia de VSR y gérmenes atípicos INPer 2004-2005.

Germen	EG	Peso	Días O ₂	Toma 1 muestra	Tratamiento
Ureaplasma/clamidia	37	2290g	34 d	8 días	No
Clamidia	36	2760g	13 d	2 días	No
VSR/ Clamidia	34	1700g	35 d	8 días	Si
VSR	35	2550g	24 d	3 días	No
VSR	33.2	1970g	30 d	25 días	No
Clamidia	34.4	2160g	12 d	2 días	Si

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
FRECUENCIA DE VIRUS SINCITAL Y GERMENES ATÍPICOS EN
PACIENTES EGRESADOS DEL INPER DEL 1 .01.04 -30.06.05**

Nombre: _____ Registro _____

F. nac: _____ sexo _____ EG: _____

Peso: _____

Edad materna _____ Infecciones maternas durante el embarazo _____

Cual _____

RPM _____ horas _____

Vía de nacimiento _____

Germen aislado

VSR	Micoplasma	Ureaplasma	Clamidia

SIMV _____

VNF _____

CC _____

Surfactante: profiláctico _____

Rescate _____

Edad en fecha de diagnóstico _____

Método diagnóstico: _____

Esquema antimicrobiano _____

Enfermedad pulmonar crónica: _____

Edad de diagnóstico: _____