



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

“INFECCIÓN ATÍPICA EN NEONATOS Y COMORBILIDAD ASOCIADA”

T E S I S

para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA

PRESENTA

DRA. DIANA CRISTINA CHICAIZA QUISHPE

DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO

Profesora Titular del Curso de Especialización en Neonatología

DR. GABINO YESCAS BUENDIA

Asesor de Tesis



CIUDAD DE MÉXICO

2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

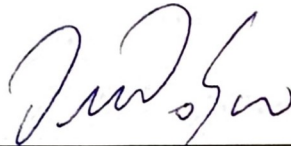
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

INFECCIÓN ATÍPICA EN NEONATOS Y COMORBILIDAD ASOCIADA



DRA. VIRIDIANA GOÑBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO
Profesora Titular del Curso de Especialización en Neonatología
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. GABINO YESCAS BUENDÍA
Asesor (a) de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

AGRADECIMIENTOS

Esta obra se ha llevado a cabo gracias a la colaboración de mi gran asesor de tesis, una persona comprometida con su labor, a la institución donde realizo mi formación académica, al apoyo incondicional de mis padres, a Eduardo, mi inigualable compañero de vida, al hermoso país de México y a su gente.

INDICE

| | |
|--|-----------|
| Resumen | 5 |
| Introducción | 7 |
| Antecedentes bibliográficos | 8 |
| Epidemiología | 8 |
| Características microbiológicas | 9 |
| Ureaplasma urealyticum | 9 |
| Mycoplasma hominis | 13 |
| Chlamydia trachomatis | 15 |
| Repercusión perinatal de infecciones atípicas | 20 |
| Tratamiento | 21 |
| Justificación. | 24 |
| Objetivos | 25 |
| Hipótesis | 26 |
| Material y Métodos | 27 |
| Resultados | 31 |
| Discusión | 33 |
| Conclusiones | 36 |
| Bibliografía | 37 |
| Tablas y gráfica | 40 |

RESUMEN

Introducción: Las infecciones perinatales son factores de riesgo importantes para la morbimortalidad perinatal. Los microorganismos de comportamiento atípico más relevantes son: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, entre otros.

El objetivo del presente trabajo fue conocer la prevalencia de infección por microorganismos atípicos en los recién nacidos hospitalizados en el Instituto Nacional de Perinatología (INPER), los factores de riesgo, las principales manifestaciones clínicas, tratamiento empleado y evolución final.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo durante el periodo de enero 2020 a diciembre 2021. Se incluyeron todos los recién nacidos asistidos en el INPER que hubieran desarrollado patología respiratoria, principalmente, con sospecha para neumonía e infección atípica, separando a los pacientes en 2 grupos: Grupo 1 (infección atípica positiva) y Grupo 2 (sin infección atípica).

Resultados: Se incluyeron 228 casos de recién nacidos con sospecha de infección atípica, de los cuales se reportaron un total de 93/228 (40.7%) casos positivos para el Grupo 1 y 135/228 (59.3%) casos negativos para el grupo 2. No se encontró diferencias significativas para el sexo y vía de nacimiento entre los dos grupos. En los casos de infección atípica positiva el peso al nacer promedio fue de 1515 +- 669 gramos, una edad gestacional promedio de 32.2 sdg, siendo pequeños para la edad gestacional un 47.3% de los casos y con restricción del crecimiento intrauterino un 33.3% de los casos. De las comorbilidades maternas, se presentó infección por SARS Cov2 en 18.3%, ruptura de membranas >18 horas en 18.3%, cultivo positivo para *Ureaplasma* en 24.7% y corioamnionitis histológica en 31.2% de los casos sin existir diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. La displasia broncopulmonar estuvo presente en el 80.6% de los casos con infección atípica, siendo mayor que los casos sin infección atípica, con una diferencia estadísticamente significativa. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en las características hematológicas.

Conclusión: La presencia de infección atípica se documentó en el 40.7% de la serie estudiada, en el 80.6% de los casos con DBP y en el 19.4% de los pacientes con dependencia a oxígeno. El principal germen identificado fue *Ureaplasma urealyticum*, seguido en frecuencia por *Chlamydia trachomatis*. La eosinofilia no se encontró como dato hematológico asociado a infección atípica.

ABSTRACT

Introduction: Perinatal infections are important risk factor for perinatal morbidity and mortality. The most relevant microorganisms with atypical behavior are: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, among others.

The objective of this study was to determine the prevalence of infection by atypical microorganisms in newborns hospitalized at the National Institute of Perinatology (INPER), risk factors, main clinical manifestations, treatment and final evolution.

Material and methods: A retrospective and descriptive study was performed from January 2020 to December 2021. All newborns attended at INPER who developed respiratory symptomatology with suspected pneumonia and atypical infection, were included and classified in two groups: Group 1 (positive atypical infection) and Group 2 (without atypical infection).

Results: 228 cases of newborns with suspected atypical infection were included, of which a total of 40.7% were positive cases and 59.3% were negative. No significant differences were found for sex and route of birth between the two groups. In cases of positive atypical infection, the average weight was 1515 +- 669 grams, an average gestational age of 32.2 sdg, being small for gestational age 47.3% of cases and intrauterine growth restriction 33.3% of cases. Of the maternal comorbidities, SARS Cov2 infection was present in 18.3%, membrane rupture >18 hours in 18.3%, positive culture for *Ureaplasma* in 24.7%, and histological chorioamnionitis in 31.2% of the cases without significant statistical differences between both groups. Bronchopulmonary dysplasia was present in 80.6% of the cases with atypical infection, being higher than the cases without atypical infection, with a statistically significant difference. There was no statistically significant difference between the two groups in hematologic characteristics.

Conclusion: The presence of atypical infection was documented in 40.7% of the series studied, in 80.6% of the cases with BPD and in 19.4% of the patients with oxygen dependence. The main germ identified was *Ureaplasma urealyticum*, followed in frequency by *Chlamydia trachomatis*. Eosinophilia was not found as hematological data associated with an atypical infection.

INFECCION ATIPICA PULMONAR EN NEONATOS Y COMORBILIDAD ASOCIADA

INTRODUCCIÓN

El advenimiento en las mejoras de las unidades de cuidados intermedios e intensivos en la atención neonatal, ha generado mayor sobrevivencia en recién nacidos de alto riesgo, principalmente en aquellos con prematuridad extrema. La mejoría en la atención neonatal, tanto por personal médico como de enfermería, además de grandes avances en la infraestructura tecnológica, técnicas de abordaje diagnóstico y terapéutico han colaborado en la disminución de morbilidad y mortalidad.

De la morbilidad neonatal, la coexistencia de infecciones es un problema vigente tanto en países de primer mundo como en aquellos en vías de desarrollo, con un riesgo de mortalidad elevada tanto para infecciones tempranas, tardías o comunitarias. Por otra parte, existen enfermedades infecciosas de comportamiento no habitual, definidas como infecciones atípicas (IA) pulmonares asociadas a la prematuridad y a la enfermedad pulmonar crónica (EPC) o displasia broncopulmonar (DBP).

Los microorganismos atípicos tienen el potencial de colonizar tempranamente al neonato durante su paso por el canal vaginal. Posteriormente, se desarrolla una infección neonatal caracterizada por un cuadro clínico respiratorio inespecífico y de evolución insidiosa a partir de la 2-3ª semana de vida en adelante. Esta infección no presenta una asociación con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o datos indirectos de sepsis, pero sí con mayor morbimortalidad neonatal.

Los microorganismos relacionados con este comportamiento y las características epidemiológicas y clínicas de esta infección deben ser conocidas en forma amplia en nuestro medio. La falta de sospecha, el retraso en el diagnóstico y no brindar un tratamiento oportuno puede conducir a desenlaces adversos a largo plazo. Con base a este hecho, la presente investigación tiene una gran importancia para nuestra institución y nuestro medio nacional.

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

EPIDEMIOLOGÍA

Los microorganismos de comportamiento atípico de mayor importancia perinatal y neonatal son: *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, Adenovirus, Citomegalovirus, Virus Sincitial Respiratorio, Paraneumovirus y *Pneumocystis carinii*, siendo los de mayor importancia por su frecuencia y coinfección los tres primeros mencionados^{1,2}.

Las especies de *Ureaplasma* se han considerado colonizadores frecuentes del tracto genital femenino dando como resultado infecciones urogenitales diversas en la mujer, desde infecciones de vías urinarias, cervicovaginitis, enfermedad pélvica inflamatoria, infertilidad, uretritis no gonococcica. Mientras que en los hombres produce uretritis e infección de vías urinarias².

Ureaplasma sp, tiene una tasa de colonización cervicovaginal en mujeres sexualmente activas hasta en el 82%, aunque en los 80-90's la prevalencia era hasta de 95-97% de los casos. En el caso de las mujeres sexualmente inactivas la colonización es menor, 40%^{1,2}. La repercusión fetal y neonatal tiene un amplio espectro de presentación: nacimiento prematuro, corioamnioitis histológica, muerte fetal in utero, dependencia a oxígeno en forma prolongada, DBP y muerte neonatal³.

A pesar que diversos microorganismos han sido implicados en la infección atípica para neonatos, la asociación entre la colonización por *Ureaplasma urealyticum* en neonatos y el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica aún no se ha establecido con suficiente fortaleza estadística. *Ureaplasma* ha sido implicado en la patogenia de la corioamnioitis y como resultado, con el parto prematuro y bajo peso al nacer³.

Hacia 1988, tres grupos de estudio publicaron cohortes que relacionaban la colonización respiratoria con especies de la familia Mycoplasmatales: *Ureaplasma* y *Mycoplasma* con el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica en recién nacidos prematuros. A pesar de las diferencias entre los grupos de estudio, se mostraron algunos datos de importancia: la colonización era inversamente proporcional a la edad gestacional del neonato, la infección podía presentarse en neonatos con membranas corioamnióticas íntegras, lo que sugería la adquisición in utero, persistiendo en algunos lactantes hasta su egreso. Posteriormente, existen más de 30 estudios con reportes inconsistentes, diversos metaanálisis y controversia de la asociación de colonización por *Ureaplasma* y el desarrollo de EPC, sin instaurar medidas terapéuticas efectivas de profilaxis o prevención de la infección^{3,4,5}

Ch. trachomatis es considerado igualmente como un patógeno bacteriano de gran importancia, en ocasiones considerado como el más frecuente en el mundo. La infección por *Ch. trachomatis* excede los 4 millones de casos anuales, con una prevalencia del 5% en adolescentes con vida sexual activa. Mientras que la colonización por *Mycoplasma* se estima del 5-75% y *Ureaplasma* del 25-90% tanto para población sajona, como negra y afroamericana^{6,7,8}.

Existen diversos factores relacionados con colonización o infección por *Ureaplasma* sp: nivel socioeconómico bajo, adolescencia, promiscuidad sexual y raza negra⁵.

La transmisión vertical de *U. urealyticum* se ha documentado en un rango del 45-66% en neonatos a término y hasta en 58% de neonatos prematuros. La identificación de microorganismos como *U. urealyticum* en cultivo de placenta, líquido amniótico y órganos fetales internos en presencia de funisitis, neumonía y una respuesta específica de inmunoglobulina M (IgM) son evidencia sólida de que la infección fetal puede ocurrir in utero^{5,6,7,8}.

Algunos autores demostraron mediante cultivos endotraqueales la identificación de *Ureaplasma* en el 14% de casos, en las primeras 12-14h después del nacimiento de neonatos con peso < 2500g, nacidos por cesárea, con integridad de membranas corioamnióticas, sugiriendo la transmisión in utero. La persistencia de la infección por *Ureaplasma* se ha documentado por el aislamiento del microorganismo en el tracto respiratorio inferior y hasta en LCR después de varias semanas^{7,8}.

En el Instituto Nacional de Perinatología (1990- 2003) se han publicado varios trabajos en los últimos años, demostrándose la presencia de *Ch. trachomatis* como el principal microorganismo en conjuntivitis neonatal persistente o recurrente (> 80% de casos), en displasia broncopulmonar (55-59% de los casos), mientras que *U. urealyticum* se aisló en el 10% de casos de DBP y VSR en < 1% de casos de DBP. Por otra parte en el trabajo realizado por Carrera et al en 2015, reportaron que la conjuntivitis y neumonía fueron enfermedades relacionadas con gérmenes atípicos. En esta serie estudiada se evidenció una incidencia elevada de neumonía presentándose en el 85% de casos y siendo *Ch. trachomatis* el microorganismo más frecuentemente aislado (75%)⁹.

MICROORGANISMOS ATÍPICOS

1. *Ureaplasma urealyticum*

CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS

Ureaplasma spp. se descubrió por primera vez en 1954 en cultivos de agar de exudados uretrales de pacientes masculinos con uretritis no gonocócica. Los *Ureaplasmas* humanos se describieron inicialmente como pertenecientes al género *Mycoplasma*, sin embargo, actualmente forman parte de la familia *Mycoplasmataceae*, clase *Mollicutes*, orden *Mycoplasmatales*⁵⁻⁸.

El genoma de los *Ureaplasmas* contiene 1020 genes, de los cuales 515 genes son uniformes entre los diferentes serotipos. *U. urealyticum* tiene un genoma más amplio (0.84–0.95 Mbp) que *U. parvum* (0.75–0.78 Mbp). El pequeño tamaño del genoma les da una capacidad biosintética limitada por lo que requieren medios de cultivo enriquecidos con plasma para el crecimiento in vitro⁹. Su genoma codifica factores de virulencia como: gen ABM que codifica el antígeno de bandeado múltiple (ABM) cuyo dominio C-terminal desencadena la respuesta inmunitaria en el huésped. Uno de los genes más importantes es el gen *tetM*, en el serotipo 9, el cual le confiere resistencia a las tetraciclinas¹⁰.

A partir de 2005 a *Ureaplasma* se subdividió en 2 especies separadas y 14 serovares, que se han agrupado de acuerdo con los reportes de secuenciación de la fracción 16s de RNAr: *U. urealyticum* y *U. parvum*. *U. parvum*, es conocido como biovar 1 y contiene los serovares 1,3,6 y 14 y *U. urealyticum* o biovar 2 que contiene los serovares 2,4,5 y del 7-13.

Los *Ureaplasmas* han evolucionado para perder la pared celular de peptidoglicano. Esta característica los hace pleomórficos, resistentes a los betalactámicos y dependientes de células eucariotas. Son los microorganismos de auto-replicación y vida libre más pequeños capaces de colonizar epitelios y mucosa respiratoria humana en forma prolongada. Forman pequeñas colonias (7–15 μ m diámetro) que pueden distinguirse de *Mycoplasma* spp. por la producción de la enzima ureasa, que hidroliza la urea para producir el 95% de sus requerimientos energéticos. Otro miembro de la misma familia es *Mycoplasma* spp., que comprende 3 especies, *M. hominis*, *M. genitalium* y *M. fermentans*, generadores de infección en tracto genital femenino.

Los *Ureaplasmas* se han identificado por inmunofluorescencia o inhibición de hemaglutinación en neonatos infectados. Quinn et al. han mostrado títulos de inmunoglobulinas elevados para serotipos 4, 7 y 8, en comparación con los títulos de los serotipos 3 y 6 con elevaciones leves en neonatos normales. Los títulos altos para serotipos 4 y 8 se han encontrado en neonatos fallecidos tras infección respiratoria a los 7-20 días de edad.

Ureaplasma puede aislarse de la superficie mucosa de la vagina o el cuello uterino del 40 al 98% de las mujeres sexualmente activas. Se consideran organismos comensales dentro del tracto genital inferior femenino debido a su alta prevalencia y los estudios demuestran que no hay diferencias en las tasas de colonización endocervical de *Ureaplasma* entre mujeres en edad reproductiva con y sin síntomas de infección genital. Sin embargo, otros han informado que *Ureaplasma* spp. puede causar infecciones del tracto urogenital inferior, como vaginitis sintomática, cervicitis, vaginosis bacteriana, infecciones pélvicas y de tracto urinario.

Se considera desde la década de los 90's. como el principal agente de importancia perinatal en el mundo, con tasas de colonización cervicovaginal del 90-98% en poblaciones sajonas, en Europa y EUA, en México las tasas de colonización oscilan de 16.5 a 21.5% en población de mujeres embarazadas.

Con base a lo cual se ha establecido que en EUA y Europa el 90-95% de los neonatos prematuros, proceden de una madre seropositiva o colonizada por *U. urealyticum*, con asociación en un 90-95% con bajo peso y con presencia de ventilación prolongada y desarrollo de DBP^{4,5}.

La colonización por *Ureaplasma* y *Mycoplasma* se limita esencialmente a las superficies mucosas porque los organismos están íntimamente unidos al epitelio. Poseen moléculas de adherencia que son esenciales para la fijación del microorganismo. Estas moléculas de adherencia son altamente inmunogénicas y diversas, lo que permite la unión a múltiples tipos de células, incluidos eritrocitos, neutrófilos, espermatozoides y células ureterales y epiteliales, y es probable que sean responsables de provocar la respuesta inflamatoria

asociada con la patogenicidad. Finalmente, los productos secretores, incluido el amoníaco de los micoplasmas y la urea de los ureaplasmas, pueden causar un efecto citotóxico local que exacerba aún más la respuesta inflamatoria.

Las tasas de transmisión vertical no están influenciadas por la ruta de parto, pero parecen aumentar en los casos de corioamnionitis, lo que da un mayor peso a la infección ascendente como una ruta de transmisión. Aunque los lactantes prematuros tienen más probabilidades de ser colonizados por Ureaplasma, los lactantes de muy bajo peso al nacer tienen el mayor riesgo de colonización.

FISIOPATOGENIA

U. urealyticum, igualmente presenta algunas características de patogenicidad que permiten colonización prolongada de epitelios respiratorios, rompen los cilios y alteran la funcionalidad de la IgA secretora. Los factores de virulencia de los ureaplasmas incluyen: proteasa IgA, ureasa, fosfolipasas A y C y producción de peróxido de hidrógeno. Estas sustancias permiten evadir las defensas de la mucosa al producir una degradación de la IgA y lesionar las células mucosas por la producción adicional de amoníaco, la degradación de los fosfolípidos de la membrana celular y con la síntesis de prostaglandinas y la peroxidación de membranas⁵⁻⁸.

Se ha considerado para la mayoría de las poblaciones sajonas de EUA y de Europa como la especie microbiana más frecuente y relacionada con parto pretérmino, con la potencial colonización de líquido amniótico y riesgo de aborto, muerte fetal o morbilidad pulmonar aguda y crónica neonatal.

Casell et al. han propuesto tres mecanismos relacionados en forma potencial con el desarrollo de DBP para recién nacidos⁵⁻⁸.

1. Inflamación pulmonar aguda con evidencia histológica de bronconeumonía, demostrado en modelo murino, pero no confirmado en autopsias humanas.
2. Establece que la fosfolipasa A2, liberada por *Ureaplasma urealyticum*, causa inhibición del surfactante pulmonar, lo cual agrava la enfermedad respiratoria aguda, con el desarrollo progresivo a DBP.
3. Las citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-1 y TNF-alfa) más elevadas detectadas en los aspirados traqueobronquiales de lactantes de muy bajo peso al nacer colonizados por *U. urealyticum* en los días 1 y 7 de vida en comparación con los neonatos no colonizados.

MORBILIDAD NEONATAL.

El síndrome de dificultad respiratoria neonatal y la enfermedad pulmonar crónica o DBP es una morbilidad común en los nacidos prematuramente. Muchas investigaciones y controversias rodean el papel de los micoplasmas genitales en el desarrollo y la progresión de estas entidades. Muchos estudios han encontrado una asociación entre *U. urealyticum* y bajo peso, prematuridad, dependencia a ventilación mecánica y enfermedad pulmonar crónica en el recién nacido. Incluso en la era post-surfactante, esta asociación persiste.

Los bebés que mueren con neumonía por *Ureaplasma* comparten características histológicas, incluyendo fibrosis moderada a severa, aumento de miofibroblastos, acumulación de elastina desordenada y un mayor número de células inmunorreactivas del factor de necrosis tumoral α (TNF-A) y del factor de crecimiento transformante β 1 (TGFB1)⁵⁻⁸.

Inatomi et al, observaron que el riesgo de DBP moderada-grave se incrementó cuatro veces en los lactantes menores de 29 semanas de gestación con aspirado gástrico positivo para *Ureaplasma*, además de mantenerse con ventilación mecánica por más de 2 semanas. Estos estudios sugieren que el uso de modos de asistencia respiratoria no invasiva pueden ser benéficos en estos pacientes.

CLINICA

El cuadro clínico asociado a la infección por *U. urealyticum* en neonatos es inespecífico. Suele asociarse a episodios de apnea, taquipnea, fatiga e intolerancia durante la alimentación, distensión abdominal, ictericia, dificultad respiratoria progresiva con aumento en los requerimientos de oxígeno suplementario en los casos más severos. Además, pueden presentar neumonía intersticial asociada a DBP, por lo que se debe descartar la etiología microbiana atípica que coadyuve a la severidad de la DBP misma⁵⁻⁸.

Sepsis temprana

Los bebés de < 1000g tienen mayor riesgo de infección cuando la madre está colonizada por *U. urealyticum*, se considera hasta con un 90% de riesgo de infección. La tasa de transmisión vertical varía del 18 al 55% para los neonatos a término y del 29% a 55% para los prematuros. A partir de la colonización por la exposición fetal a una infección intrauterina ascendente por *Ureaplasma*, el microorganismo puede generar infección corioamniótica, con potencial diseminación linfohematógena a través de placenta hacia el área umbilical, con colonización de piel, membranas mucosas, tracto respiratorio y la diseminación hemática y a sistema nervioso central⁵⁻⁸.

Neumonía congénita

El *Ureaplasma* puede aislarse en las secreciones orofaríngeas y endotraqueales neonatales, además en sangre materna y cordón umbilical. Se puede obtener la muestra en los primeros 30 minutos después del parto y las primeras 24h de vida logrando aislar el microorganismo hasta en el 40% de casos.

La neumonía congénita está acompañada generalmente de corioamniotitis— causada por *Ureaplasma urealyticum* y se ha aislado de los pulmones afectados en ausencia de bacterias, hongos, virus y de *Chlamydias*. *Ureaplasma* se ha identificado en las membranas fetales mediante inmunofluorescencia y en lesiones pulmonares por microscopía electrónica⁵⁻⁸.

DIAGNOSTICO

La sospecha clínica puede complementarse con estudios de laboratorio e imagen. Con respecto a los hallazgos radiográficos, es característica la presencia de infiltrados intersticiales difusos con áreas de atelectasia. En tanto que, los resultados de la biometría

hemática completa no ofrecen datos característicos, ni con diferencia significativa con respecto a otras infecciones especialmente de tipo viral. El diagnóstico definitivo de la infección por *U. urealyticum* se fundamenta en el aislamiento del microorganismo en cultivo. Los medios de cultivo como el caldo 10B y agar A8 son ideales para el crecimiento de Ureplasmas ya que contienen urea, la cual es hidrolizada y utilizada como sustrato para la generación de ATP. El color del caldo cambiará de amarillo a rosa indicando el cambio de pH debido a la actividad ureasa en ausencia de turbidez. Las colonias de Ureaplasma son visibles con un microscopio estereoscópico dentro de 2-3 días en agar A8 y se identifican por su apariencia marrón característica en presencia del indicador de CaCl₂. Dado que estos organismos son susceptibles a la desecación y son sensibles a los cambios de temperatura, las muestras deben ser inoculadas directamente en caldo 10B o agar A8. La técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) es más sensible que el cultivo identificando la presencia de genes que codifican el antígeno de bandeado múltiple, la ureasa o genes de ARN 16S⁷⁻⁸.

2. Mycoplasma

CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS

Los Mycoplasmas son patógenos ubicuos que infectan animales, plantas, insectos y al ser humano, siendo éste último el hésped primario. Contiene propiedades biológicas únicas semejantes a su “hermano” el Ureaplasma. Mycoplasma significa “forma de hongo”, se encuentran dentro de la clase Mollicutes (mollis= suave, cutis = piel). Esta clase está compuesta por cuatro órdenes, cinco familias, ocho géneros y 183 especies. Dieciséis de las especies se han aislado en humanos, siendo las tres principales especies: *M. hominis*, *M. genitalium* y *M. pneumoniae*^{14,15}.

El Mycoplasma es una bacteria muy pequeña, constituida por una triple membrana, carente de pared celular, razón por la cual no se tiñe al gram y es resistente a betalactámicos. El período de incubación comprende 2 a 3 semanas. Dentro de sus componentes estructurales destaca la adhesina P1, proteína de membrana que es necesaria para su adherencia al epitelio respiratorio.

La neumonía por Mycoplasma alcanza hasta un 40% del total de las neumonías en niños. Tradicionalmente se ha postulado que se presenta preferentemente en escolares y adolescentes. En el área perinatal genera enfermedades diversas del tracto genitourinario: vaginitis bacteriana, enfermedad pélvica inflamatoria, uretritis no gonocócica, parto prematuro e infecciones corioamnióticas en el feto y una elevada proporción de infertilidad en la población femenina.

PATOGENIA

La evolución clínica dependerá de la virulencia del agente y de la respuesta inmune del hospedador. Aunque se ha descrito su transmisión vertical a partir del contacto con secreciones cervicovaginales, también puede atravesar membranas corioamniótica causando infección fetal¹⁴⁻¹⁷.

Una vez inhalado o aspirado, se une al epitelio respiratorio donde progresivamente desencadena un proceso inflamatorio. La bacteria se adhiere a las células epiteliales de la mucosa respiratoria a través de un organelo especializado. El contacto estrecho con la célula huésped garantiza el intercambio de nutrientes para su crecimiento y proliferación. Los radicales peróxido y superóxido producen stress oxidativo celular. Una ADP-ribosiltransferasa conocida como toxina del síndrome de distress respiratorio adquirido en la comunidad (CARDS) se une a la proteína A del surfactante y penetra en la célula huésped por endocitosis. Esta toxina produce ciliostasis, fragmentación nuclear y estimula la producción de citoquinas y una reacción inflamatoria celular aguda produciendo daño en la vía aérea. La cantidad de toxina producida se correlaciona con la severidad de la enfermedad. Otro factor importante de virulencia del Mycoplasma es la presencia de lipoproteínas con potentes propiedades inflamatorias: MALP-2, P48 y M161Ag. Estas lipoproteínas modulan la respuesta inmune del huésped vía receptores tipo Toll, cuya estimulación se relaciona con la producción de citoquinas que promueven la migración de linfocitos y neutrófilos y la inflamación en el tejido pulmonar. Mycoplasma también puede estimular linfocitos B y T e inducir la formación de autoanticuerpos que reaccionan con variados tejidos del huésped. La bacteria puede ser opsonizada por el complemento o anticuerpos. Los macrófagos activados migran hacia el sitio de la infección. Neutrófilos, linfocitos T CD4+, linfocitos B y células plasmáticas infiltran el pulmón y una intensa respuesta inmune humoral produce anticuerpos contra varias proteínas y lípidos inmunogénicos. La producción de anticuerpos puede estar ausente en pacientes inmunocomprometidos. La localización intracelular del Mycoplasma puede ser responsable de la protección de la bacteria frente a anticuerpos y antibióticos, lo que sumado a la inmunomodulación del huésped, permite que se establezcan infecciones persistentes y fenómenos autoinmune^{16,17}.

CUADRO CLINICO

Los síntomas se desarrollan gradualmente en días a semanas. En lactantes la infección puede alcanzar hasta el 10% del total de infecciones respiratorias del tracto inferior^{16,18}.

En un estudio descriptivo realizado en el hospital clínico de la Universidad Católica de Chile entre los años 2000 y 2005, los síntomas referidos por los pacientes con mayor frecuencia fueron fiebre, compromiso del estado general y tos productiva. Las manifestaciones extrapulmonares ocurren entre el 25 y 50% de los casos e incluyen anemia hemolítica, artritis, miocarditis, pericarditis, nefritis intersticial, uveitis y conjuntivitis. Es altamente probable que los mecanismos patogénicos de las manifestaciones extra respiratorias estén en relación a reacciones de tipo inmune.

DIAGNOSTICO

Se debe considerar esta posibilidad diagnóstica ante infección perinatal materna o neonato con dependencia crónica al oxígeno en cualquiera de sus formas. Deben realizarse estudios complementarios: biometría hemática, estudios de gabinete y pruebas específicas con cultivos o inmunoserología dirigida. La biometría hemática no muestra características específicas, aunque se ha descrito casos de leucopenia con linfopenia.

En la radiografía de tórax los hallazgos son variables. En relación al compromiso radiológico, se ha descrito clásicamente un patrón reticular intersticial difuso, sin poder distinguirla de infección por bacterias típicas. En un estudio se observó más frecuentemente: opacidades lineares perihiliares (60%), infiltrados reticulonodulares (40%) y consolidación segmentaria o lobar (28%). Otros autores han determinado a la consolidación como el hallazgo más común^{16,17}.

Existen varios métodos para detectar la infección incluyendo cultivo, serología y estudio molecular. El cultivo celular se realiza en diversas instituciones y está al alcance de cualquier laboratorio de investigación, requiere un tiempo prolongado de incubación, tiene sensibilidad variable de 55-80% y una disponibilidad limitada. La serología fue por muchos años el método diagnóstico de elección. Se basa en la detección de anticuerpos IgM que generalmente aparecen 7 a 10 días después de la infección y anticuerpos IgG que se pueden encontrar después de 3 semanas de la infección. La presencia de anticuerpos IgM indica infección reciente, pero pueden persistir por varios meses. La producción de anticuerpos puede estar ausente en pacientes inmunocomprometidos. Actualmente los test de amplificación de ácidos nucleicos son cada vez más utilizados, pueden ser obtenidos de una muestra nasofaríngea o faríngea y entregan resultados en forma rápida y con una alta sensibilidad (90-95%), lo que constituye una ventaja sobre la serología, ya que disminuye el uso excesivo de antibióticos. Sin embargo, al igual que el cultivo, la correlación clínica es fundamental para interpretar un resultado positivo como infección^{16,17}.

3. Chlamydia trachomatis

CLASIFICACION Y CARACTERISTICAS

C. trachomatis es una bacteria gramnegativa, no móvil, de un tamaño de 0.2–1.4 μm , de vida intra y extracelular con una vida dentro de las células cilíndricas de los epitelios humanos.

La prevalencia de *Chlamydia* en mujeres embarazadas en países desarrollados oscila entre el 3 y el 14%. La *Chlamydia* no tratada puede provocar enfermedad inflamatoria pélvica, una de las principales causas de infertilidad en el mundo, además de provocar coriomionitis causando parto prematuro. La *Chlamydia* se puede transmitir a los bebés a partir de madres infectadas durante el parto vía vaginal, lo que lleva a complicaciones neonatales, como conjuntivitis y neumonía (CDC, 2015). El tratamiento con antibióticos durante el embarazo es seguro y efectivo. En 2012, tanto los CDC como el colegio estadounidense de obstetras y ginecólogos recomendaron la detección de rutina de todas las mujeres embarazadas en la primera visita prenatal^{9,10}.

Con base a la elevada prevalencia de infección por *C. trachomatis* en mujeres en edad reproductiva, los investigadores estiman que anualmente más de 100,000 recién nacidos en los Estados Unidos están expuestos durante el proceso de parto.

La detección y el tratamiento de la infección por *Chlamydia* en las mujeres embarazadas sigue siendo benéficos para disminuir la transmisión a parejas, infecciones neonatales y morbilidad infecciosa después del embarazo.

VIA DE TRANSMISION

C. trachomatis se transmite principalmente a los recién nacidos al momento de nacer a través de la exposición a la microbiota genital de una madre infectada durante el paso a través del canal de parto. También se ha descrito en un 25% de casos infección en neonatos nacidos por cesárea previa ruptura temprana de membranas amnióticas. En los últimos años se ha demostrado que este microorganismo es capaz de generar subcorionitis con ruptura de membranas y posterior sellado de las membranas amnióticas provocando infección fetal y neonatal posterior^{9,10}.

SEROTIPOS IMPLICADOS EN LA INFECCION NEONATAL

C. trachomatis contiene variantes serológicamente distintas. Se reconocen 19 serotipos de *C. trachomatis* (A, B/Ba, C, D/Da, E, F, G/Ga, H, I/Ia, J, K, L1, L2, L2a y L3) según los epítomos específicos de la proteína principal de la membrana externa (MOMP) codificada por el gen *omp1*. Este gen codifica estructuras de proteínas conservadas que contienen cuatro dominios espaciados uniformemente cuyas secuencias varían entre los diferentes serovares. La clasificación de los aislados de *C. trachomatis* sobre la base de los dominios variables de MOMP se correlaciona con la inmunotipificación usando anticuerpos monoclonales específicos de MOMP 6. Los serovares A, B, Ba y C son reconocidos como agentes etiológicos del tracoma, los serovares D – K están relacionados con infecciones oculogenitales y los serovares L1 – L3 se asocian comúnmente con linfogranuloma venéreo⁹⁻¹¹.

Al igual que las bacterias gramnegativas, tienen una membrana externa que contiene lipopolisacárido y proteínas de membrana, pero su membrana externa no contiene peptidoglicano detectable a pesar de la presencia de genes que codifican proteínas para su síntesis. Aunque las clamidias contienen DNA, RNA y ribosomas, durante el crecimiento y la replicación, obtienen compuestos de fosfato de alta energía de la célula huésped. En consecuencia, se consideran parásitos energéticos⁹⁻¹¹.

CICLO VITAL

El ciclo de vida tiene una duración de 48 a 72 horas aproximadamente, en donde la forma infecciosa o Cuerpo Elemental (CE), se adhiere y entra a la célula del huésped rodeada de una membrana. Se produce una inhibición de la fusión fagolisosomal que permite la diferenciación primaria de CE a Cuerpo Reticular (CR). Posteriormente, los CR se dividen varias veces por fisión binaria que provoca la diferenciación secundaria de CR a CE; y finalmente, por exocitosis o lisis celular se liberan los CE para infectar células vecinas. Sin embargo, *C. trachomatis* es capaz de persistir en el huésped gracias a la producción de interferón- γ (INF γ), que mediante la inducción de la enzima indolamina triptófano-degradantes 2,3-dioxigenasa (IDO), reduce los niveles intracelulares de triptófano y frena la replicación de CR. Estos CR no son infecciosos, pero permanecen viables denominándose Cuerpos Aberrantes. Durante este estado, los genes que codifican para proteínas implicadas en la replicación, generación de energía, y producción de componentes estructurales de *C.*

trachomatis, son inactivados y en contraste, el gen que codifica para HSP60 se incrementa y es liberado al medio extracelular como respuesta a tensiones externas⁹.

FISIOPATOGENIA

Estas bacterias atípicas poseen un ciclo vital especial, además de permitir una colonización de epitelios y de mucosa respiratorias y genitourinaria prolongadas y evadir la inmunidad local .

C. trachomatis es una bacteria intracelular obligada. Produce tanto infección aguda como crónica y persistente capaz de mantener una inflamación crónica responsable de secuelas que acompañan a estas infecciones. Su pared celular contiene una membrana externa con LPS. El ciclo vital dura 48-72h. Tiene dos formas del microorganismo, los cuerpos elementales (partícula infectante) y los cuerpos reticulados. Permite un parasitismo intracelular , al ser incapaz de generar suficiente ATP, deben incorporar ATP de la célula hospedera . Con capacidad de inactivar la inmunidad celular al ser deglutida y envuelta en el fagosoma , impide la liberación de vesículas lisosomales y evade la acción de otros macrófagos y de inmunoglobulinas.

La inflamación crónica está mediada por FNT-Alfa , IL-10, IL—1 beta, IL-18 e IL-33, la activación principal de IL-8 puede estar relacionada con células del sincitio trofoblasto , en riesgo de limitar sus funciones y alterar la placentación y la continuidad de la gestación.

MORBILIDAD RELACIONADA

C. trachomatis es una bacteria de vida intracelular y extracelular , con un ciclo vital largo. Las infecciones en el humano son diversas: infecciones de transmisión sexual con una prevalencia elevada, situándola entre las 3 más frecuentes del mundo. En el adulto incluyen cervicitis, uretritis , cervicovaginitis prolongada, leucorrea prolongada y enfermedad pélvica inflamatoria hasta en el 34- 45% de casos, que puede desencadenar abortos o infertilidad. Aunque la infección puede ser asintomática hasta en el 80% de casos^{11,12}. La infección neonatal se caracteriza por conjuntivitis y neumonía intersticial en forma tardía. No se ha corroborado la asociación con sepsis neonatal, aunque existen reportes aislados relacionados con neuroinfección y nefritis (estudios postmortem).

Conjuntivitis

Ch. trachomatis se replica en las células epiteliales de la conjuntiva, adquiridas al momento del nacimiento y causan un daño celular progresivo. La reacción inflamatoria consiste en leucocitos polimorfonucleares y la formación de pseudomembranas puede ocurrir a medida que el exudado se adhiere a la conjuntiva. Se forma una membrana de tejido de granulación (micropannus) si los bebés no reciben tratamiento dentro de las primeras 2 semanas del inicio de la enfermedad. Existen reportes sobre la resolución de la conjuntivitis espontáneamente durante los primeros meses de vida. Sin embargo, si la conjuntivitis es persistente se documentado la formación de pannus (neovascularización de la córnea) y cicatrices típicas del tracoma. Raramente se produce pérdida de visión, si el niño recibe tratamiento temprano, no se desarrollan secuelas oculares. En nuestro país se ha establecido su presencia hasta en

el 82% de casos de conjuntivitis persistente o recurrente con un 35% de asociación con neumonía^{18,20}. El diagnóstico de infección por *C. trachomatis* se realiza mediante estudios especiales: inmunofluorescencia, cultivo celular de células McCoy o macrófagos de peritoneo de ratón e inmunoensayo enzimático.

Neumonía

Ch. trachomatis se aísla frecuentemente de la nasofaringe de neonatos infectados durante el nacimiento por parto vaginal. La mayoría de estas infecciones son asintomáticas y pueden persistir hasta por varios meses. La neumonía atípica rara vez es mortal y en la mayoría de los recién nacidos el curso es relativamente benigno. En raras ocasiones se ha obtenido biopsias pulmonares que han mostrado congestión pleural, infiltrados de células mononucleares alveolares y bronquiolares con eosinófilos y agregados focales de neutrófilos. Esta se reconoce mayormente entre las 4 y 16 semanas de vida. El curso clínico es subagudo, acompañado de otitis media y en un 50% de conjuntivitis. En la mitad de los casos, la infección es asintomática con una evolución relativamente benigna. En lactantes pequeños y prematuros las manifestaciones iniciales son más severas y precoces con mayor incidencia de apneas y dificultad respiratoria, con dependencia prolongada de oxígeno para mantener normosaturación. Desde el punto de vista radiográfico pueden coexistir infiltrados intersticiales o densidades alveolares diversas con infiltrado micro-macronodular asociado a infiltrado intersticial, atelectasias persistentes, recurrentes o migratorias.

Desde el punto de vista hematológico el dato más frecuente lo constituye la presencia de eosinofilia: $>750 \text{ mm}^3$. En nuestra institución se ha establecido la presencia de infección atípica en neonatos con DBP hasta en el 59%, siendo *C. trachomatis* el principal agente atípico reportado^{1-3,9-12,18}.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO:

El "estándar de oro" para el diagnóstico de infecciones por *C. trachomatis* en la población neonatal y pediátrica es el aislamiento del microorganismo por cultivo de células epiteliales infectadas obtenidas a partir de secreción conjuntival, secreción nasofaríngea o lavado broncoalveolar. El cultivo celular McCoy para *C. trachomatis* implica la inoculación de una monocapa confluyente de células susceptibles con una muestra recolectada y transportada adecuadamente. Después de 48 a 72 horas de crecimiento, las células infectadas desarrollan inclusiones intracitoplasmáticas características las cuales se detectan mediante tinción con un anticuerpo monoclonal conjugado con fluoresceína que es específico para *C. trachomatis*. El cultivo celular es el único método por el cual se puede obtener un aislado clínico para las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos. Cuando el cultivo celular es realizado por personal de laboratorio calificado, la especificidad es casi del 100 por ciento, pero la sensibilidad es del 70 – 85%^{1,3,18-19}.

Otros métodos diagnósticos son:

- PCR para *C. trachomatis*
- Inmunofluorescencia - cultivo

TÉCNICA DE OBTENCIÓN DE LA MUESTRA :

Las muestras conjuntivales deben obtenerse del párpado evertido.

En un estudio publicado en el Boletín Médico del Hospital Infantil de México se tomó muestra de secreción conjuntival (conjuntiva palpebral o ocular), eliminando previamente secreción extraocular con solución salina isotónica, tomándose con hisopo de alginato de calcio y depositándose posteriormente en medio de tioglicolato con ulterior siembra en medios de cultivo especiales para bacterias grampositivas (Agar sangre) y gram negativas (Mc Conkey). Posterior a la información sobre la positividad con inmunofluorescencia directa y a partir de cultivo celular se indicó tratamiento con tetraciclina oftálmica en ungüento al 1% y eritromicina a dosis de 30 – 40 mg/kg/día durante 14 días intravenosa o vía oral. En estudio realizado en nuestra institución de los 99 pacientes con conjuntivitis neonatal, 62 mostraron curación completa de la infección con tratamiento conservador tópico y con eritromicina vía oral.

El diagnóstico serológico de la conjuntivitis por Chlamydia (en contraste con la neumonía) no es confiable debido a la presencia de anticuerpos IgG de transmisión materna y la apariencia poco confiable del anticuerpo IgM en esta infección.

Para descartar neumonía intersticial por gérmenes atípicos o por *C. trachomatis* debe tomarse muestra por lavado traqueobronquial, previa laringoscopia (con equipo humano de apoyo y de RCP en caso necesario). Para evitar el uso de equipo humano y de RCP adicionales en la toma de muestra, pudiera recurrirse a la toma de secreciones orofaríngeas, nasofaríngeas o el raspado nasofaríngeo (5-7 segundos) con hisopo de alginato de calcio.

Las muestras para la detección de Chlamydia deben recogerse de la nasofaringe y de la conjuntiva en neonatos y lactantes con neumonía por *C. trachomatis*. La probabilidad de obtener un cultivo positivo (ante casos de neumonía) se ve reforzada por la realización de lavado broncopulmonar o por la recolección de un aspirado nasofaríngeo en lugar de obtener una muestra con un hisopo. Los aspirados traqueales y las muestras de biopsia pulmonar, si se recolectan, deben analizarse para detectar *C. trachomatis* siguiendo la misma metodología para su identificación y de acuerdo a la muestra obtenida.

DIAGNÓSTICO

Se establece con base a la evaluación racional de: factores de riesgo maternos y neonatales, cuadro clínico de sospecha: conjuntivitis o neumonía, estudios de laboratorio asociados, estudio radiográfico compatible o sospechoso y nulo componente de sepsis. Posteriormente, se realiza la toma de muestras respectivas para su procesamiento microbiológico.

TRATAMIENTO

El tratamiento tópico exclusivo y único ante la conjuntivitis de inclusión no se recomienda, debido a que no elimina la colonización ni infección nasofaríngea o broncopulmonar concurrente. El tratamiento para la conjuntivitis por Chlamydia debe basarse en una prueba de diagnóstico positiva. Por el contrario, la terapia para la neumonía por Chlamydia debe

iniciarse con un diagnóstico presuntivo basado en hallazgos clínicos debido a la demora en la obtención de resultados.

REPERCUSION PERINATAL DE LAS INFECCIONES ATIPICAS

Mujer embarazada

Este tipo de infecciones atípicas tienen un potencial efecto adverso en la mujer embarazada capaz de generar aborto espontáneo y parto prematuro, muerte fetal y fiebre postparto. Además otro efecto prenatal lo constituye: cervicovaginitis, vaginosis, uretritis no gonocócica, infertilidad y enfermedad pélvica inflamatoria. Para *C. trachomatis*, la prevalencia asociada a enfermedad pélvica inflamatoria es variable, desde el 25- 35% y en México del 35- 45%.

Aborto espontáneo y parto prematuro

Ureaplasma y Mycoplasma (con menor prevalencia para *Ch. trachomatis*) se han aislado con mayor frecuencia en el endometrio de mujeres asintomáticas con la presencia potencial de estos microorganismos desde el momento de la implantación. A pesar de esta condición, el tratamiento antimicrobiano prenatal no ha generado una disminución en el nacimiento prematuro ni en los efectos adversos asociados produciendo dudas sobre el papel patogénico de estos microorganismos en el trabajo de parto prematuro.

Corioamnionitis

En el 22% de las mujeres con ruptura prematura de membranas (RPM) o trabajo de parto prematuro se ha demostrado la presencia de *U. urealyticum* en líquido amniótico. La infección intraamniótica es un factor de riesgo para la evolución a embarazo complicado y recién nacidos infectados. Ureaplasma y Mycoplasma tienen la propiedad de atravesar membranas placentarias y de provocar una reacción inflamatoria severa, cuadro asintomático en la mayoría de casos.

A diferencia de otras infecciones bacterianas, las infecciones atípicas no se acompañan de fiebre ni de estado toxiinfeccioso, tampoco se consideran una causa importante de amnionitis clínica, sin embargo, hay algunos reportes de sepsis neonatal asociada a Ureaplasma.

Muerte fetal.

La asociación de corioamnioititis e infección por Ureaplasma se han relacionado con muerte fetal y perinatal.

Quinn et al estudiaron 33 muertes perinatales en fetos nacidos muertos de 20 a 42 semanas gestacionales y 5 con muerte neonatal temprana (< 48h de vida). Demostraron el aislamiento de micoplasmas con títulos elevados de anticuerpos en los sueros de las madres y neonatos fallecidos.

Fiebre postparto

Ureaplasma urealyticum al igual que Streptococcus agalactiae, son reconocidos como agentes causales de fiebre puerperal, las cuales responden a tratamiento específico.

Neonato y lactante menor de 6 meses de edad.

Prematurez

El nacimiento prematuro es la entidad y factor de riesgo más frecuente asociado a mayor morbilidad y mortalidad infantil (hasta >60%) en la mayoría de países en vías de desarrollo. Afecta del 8-10% de todos los nacimientos. Se ha establecido además que los bebés prematuros tienen más de 40 veces la probabilidad de fallecer que aquellos con peso normal o nacidos a término. El aislamiento de U. urealyticum del corion y amnios es tres veces mayor en los bebés < 1500g al nacer y de < 32 semanas de gestación al nacer en comparación a aquellos nacidos de mayor peso y edad gestacional. Se ha establecido que las infecciones cervicovaginales por Ureaplasma podrían resultar en aumento en la concentración de fosfolipasa A2 y de prostaglandinas con el resultado del desarrollo de ruptura de membranas y de parto prematuro²⁰⁻²³.

Se ha establecido desde 1989 que Ureaplasma urealyticum es el agente microbiano más frecuente que coloniza o infecta a las mujeres sajonas con una tasa de prevalencia del 90-95% y con resultado de prematurez y de DBP en el 90% de casos²⁰⁻²³.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones de infección por gérmenes atípicos son inespecíficas, presentándose entre la semana 3 a 12 de vida, aunque el pico de infección es a partir de la semana 3 y 4 de vida. Los casos de conjuntivitis pueden presentarse tempranamente a partir de la primera semana de vida o como se reportó en nuestra institución a partir del tercer día de edad. Ch. trachomatis se ha identificado en el 25-50% de casos de conjuntivitis, aunque en nuestra serie estudiada del Instituto Nacional de Perinatología el 82% presentó conjuntivitis persistente por el mismo microorganismo con un 25% asociada a neumonía intersticial. Mientras que la presencia de infección atípica pulmonar se ha identificado en el 52-57% de pacientes neonatos a lactantes menores con diagnóstico de DBP, partiendo del diagnóstico de base de DBP para el estudio dirigido.

TRATAMIENTO

El tratamiento está dirigido hacia el sitio afectado. Ante conjuntivitis, el tratamiento tópico exclusivo y único no se recomienda debido a que no elimina la colonización ni infección nasofaríngea o broncopulmonar concurrente. El tratamiento para la conjuntivitis por Chlamydia debe basarse en una prueba de diagnóstica positiva. Por el contrario, la terapia para la neumonía por Chlamydia podría iniciarse como prueba terapéutica ante la sospecha clínica debido a la demora en la obtención de resultados de la prueba. Se debe considerar esta infección ante la asociación de:

1. Factores de riesgo maternos por infección de transmisión sexual (ITS) con germen identificado o de repetición, factor laboral de riesgo (sexoservidora, promiscuidad sexual,

cuadro de cervicovaginitis crónica, leucorrea crónica existente o infección por alguna bacteria atípica a nivel genitourinario).

2. Cuadro de conjuntivitis neonatal persistente o recurrente.

3. Datos de neumonía intersticial: polipnea, dificultad respiratoria, desaturación, dependencia de oxigenoterapia para mantener normoxemia, dificultad para retiro de oxígeno/CPAP o ventilación mecánica, apnea, hipersecreción traqueobronquial con alteraciones hematológicas compatibles con eosinofilia persistente o intermitente, alteración gasométrica compatible con normoxemia con hipercarbia (y acidosis respiratoria), además de patrón radiográfico compatible con infiltrado intersticial.

O 4. Ante datos de DBP con mismos datos acompañantes del punto 3 con o sin cambios radiográficos de DBP.

Siendo importante considerar la terapia antimicrobiana en forma conjunta a la terapia contra la patología(s) de base que requiera el neonato-lactante.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

Ante la confirmación de positividad para algún(os) microorganismos atípicos, debe indicarse de inmediato el tratamiento con macrólido por 14 días (21 días en raras ocasiones).

Conjuntivitis por *C. trachomatis*: el tratamiento clásico es eritromicina vía oral (VO) a 30 mg/kg/día en 4 dosis durante 14 días, pero se ha descrito riesgo de estenosis hipertrófica de píloro en lactantes menores de 6 semanas. Otros macrólidos que podrían utilizarse son azitromicina VO 20 mg/kg/día en 1 dosis durante 3-5 días o claritromicina VO 15 mg/kg/día en 2 dosis durante 14 días aunque se disponen de pocos estudios sobre su uso en neonatos. En nuestro centro hospitalario, el tratamiento recomendado es azitromicina o claritromicina VO por su práctica posología y fácil de emplear y el riesgo del uso de la eritromicina en neonatos. Puede ser necesario realizar un segundo o hasta un tercer ciclo de tratamiento en caso de fracaso terapéutico (se ha descrito hasta un 20-30% de fracasos posteriores al tratamiento con eritromicina). No se recomienda realizar tratamiento tópico exclusivo.

El tratamiento tópico es con eritromicina tópica ocular, aplicada cada 8 horas en conjuntiva, adicional al tratamiento sistémico vía oral o intravenoso por 14 días. Se ha reportado por algunos autores el requerimiento ocasional en casos de DBP severa con infección positiva a gérmenes atípicos hasta por 21 días^{18,19,24-27}.

Neumonía.

Se debe considerar Claritromicina, Eritromicina ó Azitromicina.

El tratamiento con Eritromicina 12.5 mg/kg/día cada 6 h durante 14 días o 20 mg/kg/día de azitromicina por vía oral o IV una vez al día durante tres días por lo general resuelve la neumonía. Sin embargo, puede ser ocasional y necesario un segundo curso. Como en los recién nacidos la Eritromicina puede causar estenosis hipertrófica del píloro (EHP), todos los recién nacidos tratados con Eritromicina o Azitromicina deben controlarse para detectar

signos y síntomas de este cuadro y sus padres deben ser asesorados en relación con los riesgos potenciales.

Clarithromicina a 7.5mg/kg/dosis cada 12h, por 14 días resuelve igualmente el problema de infección atípica por estos microorganismos hasta en el 85-90% de casos²⁰⁻²⁷.

Debe evitarse coexistencia con procinético como cisaprida por la alteración potencial en el ritmo al causar prolongación del intervalo QT.

PREVENCION

La profilaxis de bebés nacidos de madres con infección por *C. trachomatis* no tratada no está indicada, porque se desconoce la eficacia de dicha profilaxis. Los neonatos deben ser monitoreados para detectar en forma oportuna signos de infección y para la administración de un tratamiento apropiado. Si no se puede asegurar un estudio microbiológico y/o seguimiento adecuado, se puede considerar la prueba terapéutica.

JUSTIFICACION

Las infecciones en la mujer embarazada representan una de las principales causas de la morbilidad perinatal y neonatal. Las infecciones cervicovaginales y las adquiridas in utero o congénitas son factores de riesgo importantes para la morbilidad perinatal como ruptura prematura de membranas, parto pretérmino, sepsis, neumonía, prematuridad, síndrome de dificultad respiratoria, dependencia a ventilación mecánica, displasia broncopulmonar, pérdidas gestacionales recurrentes. Los gérmenes de importancia perinatal son diversos, siendo especialmente relevantes para este estudio, aquellos con potencial repercusión pulmonar neonatal: *Ch. trachomatis*, *U. urealyticum* y *M. hominis*.

En la mujer son varios los factores de riesgo conocidos para infección por gérmenes atípicos: antecedentes de enfermedad de transmisión sexual, nivel socioeconómico bajo, múltiples parejas sexuales, cervicovaginitis recurrente, infección de vías urinarias, enfermedad pélvica inflamatoria, embarazo ectópico, obstrucción tubaria, esterilidad e infertilidad.

La contaminación por gérmenes atípicos en el neonato sucede con mayor frecuencia durante el parto; la adquisición de la infección por cesárea es rara y ocurre usualmente después de la ruptura prematura de membranas.

En el neonato las manifestaciones clínicas en general son inespecíficas y se presentan entre la cuarta y duodécima semana de vida, aunque existen reportes a partir de la segunda semana. La conjuntivitis se presenta del 25% a 50% de los casos. La neumonía del 25 - 35% de los casos, sin embargo, pueden estar presentes hasta en el 30-90% de casos de neonatos prematuros sometidos a ventilación mecánica y con DBP. En nuestro medio nacional (INPer) se ha documentado del 52-57% de casos de neonatos-lactantes con DBP.

Desde el punto de vista hematológico la mayoría de los datos son normales a excepción de la eosinofilia, con frecuencia en recién nacidos con infección por atípicos, principalmente para *C. trachomatis*.

Debemos determinar las características epidemiológicas y clínicas de la infección por gérmenes atípicos y su prevalencia en neonatos asistidos en el Instituto Nacional de Perinatología a fin de mantener una investigación dirigida a su diagnóstico temprano y disminuir la morbilidad asociada.

OBJETIVOS

Objetivo general

Conocer la prevalencia de infección por gérmenes atípicos en los recién nacidos hospitalizados en el Instituto Nacional de Perinatología durante el 1° de enero de 2020 a 31 de diciembre del 2021.

Objetivos específicos

Determinar las características epidemiológicas de los neonatos afectados con infecciones atípicas: edad, peso, sexo, vía de nacimiento, frecuencia de presentación, factores de riesgo presentes, características de distribución, principales manifestaciones clínicas, radiográficas y hematológicas en el neonato de alto riesgo, comorbilidad presente, tratamiento empleado y evolución final.

Determinar los gérmenes atípicos con mayor frecuencia de aislamiento.

HIPOTESIS

1.Ho. La infección atípica (IA) pulmonar no se presenta en los neonatos con DBP o con patología pulmonar .

Ha. La IA se presenta en más del 40% de los casos de neonatos-lactantes que desarrollaron DBP ó con dependencia a FiO₂ /fase de ventilación no invasiva o ventilación mecánica.

2.Ho. Ch. trachomatis no está presente en los casos de sospecha de IA en neonatos-lactantes con DBP

Ha. Ch. trachomatis se reporta positivo con > 45% de frecuencia en casos de DBP y es el principal microorganismo atípico relacionado con IA en los casos de DBP

3.Ho. No se muestra un cuadro clínico específico relacionado a IA en pacientes con datos de DBP o dependencia a fase II/fase III

Ha. La presencia de eosinofilia es el dato más frecuente en casos de IA , de los neonatos afectados.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, de casos – controles durante el periodo de Enero de 2020 a Diciembre del 2021 en el cual se incluyeron todos los casos de recién nacidos asistidos en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer), en las unidades del propio instituto (UCIN, UCIREN, AC), desde el momento del nacimiento y que hubieran desarrollado: conjuntivitis o patología respiratoria de afección pulmonar con sospecha para neumonía e infección atípica:

1. Sospecha definida por 3 o más de los siguientes datos: dependencia a oxígeno (O₂) prolongada >7 -10 días, dificultad para descenso de FiO₂ o para el retiro de O₂ adicional por más de 3 días, con o sin datos previos de conjuntivitis del 4-5° día de vida, eosinofilia > 700/mm³, con o sin atelectasia persistente o recurrente, datos radiográficos de infiltrado intersticial o infiltrado mixto: micronodular e intersticial, sin coexistencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en dicho momento.
2. Ante pacientes con DBP (dependencia a FiO₂ o a cualquier modalidad de ventilación mecánica o ventilación no invasiva durante los 28 días de vida), con o sin datos hematológicos de eosinofilia y/o radiográficos de DBP.

A los pacientes seleccionados se les tomó la muestra respectiva: conjuntiva, y/o por raspado nasofaríngeo (hisopado) - toma de secreciones orofaríngeas o lavado broncoalveolar depositadas en medios respectivos: 2SP, Caldo urea, caldo arginina y medio de transporte para VSR.

Las muestras recolectadas fueron transportadas y procesadas en los laboratorios de virología-microbiología (C. Trachomatis, VSR, U. urealyticum y M. Hominis respectivamente). Los resultados fueron tomados de la libreta de reporte respectivo de dichas áreas y corroborados en el expediente electrónico de cada caso.

Se incluyeron todos los casos de neonatos con sospecha de infección atípica, cuyas muestras fueron tomadas y enviadas a procesamiento, que tuvieran expediente completo para la recolección de variables .

Se excluyeron los casos cuyas muestras se reportaron inadecuadas o insuficientes o cuyos datos o variables no se encontraran en el expediente respectivo .

El abordaje de cada neonato se llevó a cabo por personal médico: adscrito y/o médicos residentes de neonatología de 4° y 5° año de subespecialidad desde el momento del nacimiento y hasta el egreso hospitalario de cada neonato. Con base a criterios de abordaje de las Normas de Neonatología Institucionales y de acuerdo a criterios médicos internacionales.

La muestra estudiada se clasificó en Grupo 1 en caso de positividad para algún microorganismo atípico y Grupo 2 para los casos negativos.

Los datos y/o variables fueron recolectados por un médico residente de 5° año de neonatología (tesista) en forma directa del expediente escrito y/o del expediente electrónico con base al resultado de microbiología-virología .

Dichos datos se anotaron en una hoja Excel para su procesamiento posterior mediante un sistema de análisis estadístico EpiInfo versión 7.2.

Se realizó análisis exploratorio, descriptivo, con variables de distribución central, mediante frecuencia, desviación estándar, para variables dicotómicas la prueba de X² y para variables continuas la prueba t student.

Definición operativa.

Infección atípica o Infección Atípica Pulmonar o Neumonía atípica (IA).

La positividad para algún microorganismo atípico reportada a partir de las muestras de aspirado traqueobronquial u orofaríngeas se consideró como infección atípica pulmonar (IA) o neumonía intersticial por gérmenes atípicos. Se consideró Grupo 1 en caso de positividad para algún microorganismo atípico y Grupo 2 para los casos negativos. Se consideró como cuadro clínico respiratorio o pulmonar los siguientes signos o síntomas: hipersecreción traqueobronquial, apnea, desaturaciones, dificultad al retiro de oxígeno /fase ventilatoria ventilación mecánica o ventilación no invasiva y sin coexistencia de sepsis o SRIS, acompañada de infiltrado mixto o intersticial asociado a DBP.

Las definiciones conceptuales se basaron en los criterios establecidos en las Normas de Neonatología de la Institución y normas internacionales.

VARIABLES ESTUDIADAS.

Peso: expresado en gramos

Género: variable dicotómica o nominal (masculino / femenino)

Edad gestacional: expresada en semanas de gestación

Vía de nacimiento: dicotómica (cesárea o vaginal)

Pequeño para edad gestacional: con peso al nacer debajo de 2 desviaciones estándar según curvas internacionales Intergrowth. Variable dicotómica (presente o ausente).

Retraso crecimiento intrauterino: Todo aquel feto cuyo percentil de crecimiento sea < 10%. Variable dicotómica (presente o ausente).

Morbilidad materna. Toda aquella condición de enfermedad materna presente durante el embarazo o hasta el primer mes postnatal.

Adolescente : aquel ser humano con < 18 años de edad. Variable dicotómica (presente o ausente).

Edad materna avanzada: aquel ser humano con > 35 años de edad . Variable dicotómica (presente o ausente).

Diabetes: Aquella paciente con secreción anormal de insulina y con determinación de glucemia > 110mg/dl en ayuno, con PTG positiva y Hb glicosilada > 6.5. Variable dicotómica (presente o ausente).

Hipertensión arterial : Aquella persona con cifras de TA mayores o igual a 120/80 en > 2 determinaciones con diferencia de 8h. Variable dicotómica (presente ó ausente)

Preeclampsia: Aquella persona con cifras de TA > 149/90 , asociadas a manifestaciones de proteinuria > 3g/dl con o sin manifestaciones neurológicas: acúfenos, fosfenos ,cefalea, edema distal. Variable dicotómica (presente o ausente)

Ruptura de membranas: La presencia de ruptura de membranas corioamnióticas >18 horas antes del inicio de trabajo de parto.

Corioamnioitis : Reporte determinado por estudio placentario y de membranas corioamnióticas compatible con corioamnioitis. Variable dicotómica (presente o ausente).

Infección por SARS Cov 2: Infección respiratoria o pulmonar producida por coronavirus SARS COV 2, determinada por PCR a partir de muestras nasofaríngea. Variable dicotómica (positiva o negativa)

Infección materna por Ureaplasma: Infección cervicovaginal o urinaria secundaria a Ureaplasma urealyticum durante la gestación . Variable dicotómica (positiva o negativa).

Morbilidad neonatal: Neonato menor de 32 SEG: Aquel recién nacido de < 32 semanas al nacer . Variable dicotómica (presente o ausente)

PCA con cierre farmacológico: Persistencia de conducto arterioso con repercusión hemodinámica y acorde a valoración cardiológica. Variable dicotómica (presente o ausente)

Sepsis: Aquella infección sistémica producida por un microorganismo bacteriano o fúngico en hemocultivo (1-2) y que se acompaña de manifestaciones clínicas y sistémicas de infección: de tipo neurológico (apnea, irritabilidad, hipoactividad, convulsiones), cardiopulmonar (taquicardia, polipnea, apnea, dificultad respiratoria, desaturación de oxígeno), abdominal (rechazo de la alimentación, distensión abdominal, rectorragia, vómito, hematoquecia), hematológicas leucopenia, leucocitosis, neutropenia, bandemia, rel.BN: >0.2, plaquetopenia), manifestaciones dérmicas: petequias, cambios vasomotores, llenado capilar >2", hipotermia, hemodinámicas: hipotensión arterial, oligoanuria, con fiebre o hipotermia. Variable dicotómica (presente o ausente). O bien en relación a datos de

Síndrome de Respuesta inflamatoria sistémica inespecífica (SRIS). 2 o más datos asociados. Con hemocultivo positivo. (presente o ausente)

Enterocolitis necrosante (ECN): Patología caracterizada por inflamación intestinal con neumatosis y datos clínicos de distensión abdominal, dibujo de asas intestinales, con o sin

acidosis metabólica y estado radiográfico acompañado de neumatosis intestinal o portal o aire libre subdiafragmático , acorde a estadios de Bell. Variable dicotómica (presente o ausente).

Hemorragia periventricular (HIV): Presencia de hemorragia intracerebral, periventricular, acorde a la clasificación de Papille (I,II,III,IV), y determinada por estudio ultrasonográfico. Variable dicotómica (presente o ausente).

Retinopatía de la prematurez (ROP): Enfermedad caracterizada por datos variables de repercusión oftalmológica y acorde a valoración especializada (I,II,III) . Variable dicotómica (presente o ausente).

Leucomalacia periventricular (LMPV): Determinada acorde a valoración ultrasonográfica . Variable dicotómica (Presente o ausente)

Infeccion por sars cov 2: infección documentada de acuerdo a estudio por PCR vs SARS COV 2 , de muestra nasofaríngea. Variable dicotómica (positiva o negativa)

Displasia broncopulmonar (DBP): Enfermedad pulmonar caracterizada por la presencia de neonato dependiente de FiO₂ para mantener normoxemia durante 28 días de vida . Y clasificado como leve, moderado o severo en relación a dependencia de FiO₂ y de acuerdo a clasificación de A.Jobe y E. Bancalari. Variable dicotómica (presente o ausente para cada estadio).

RESULTADOS

Durante el período de estudio de 2 años, se incluyeron 228 casos de recién nacidos con sospecha de infección atípica, de los cuales se reportaron un total de 93/228 (40.7%) casos positivos para el Grupo I y 135/228 (59.3%) casos negativos asignados al grupo II.

En relación a las características epidemiológicas de la población estudiada se reportaron los siguientes hallazgos:

Del Grupo I recién nacidos estudiados positivos se encontró al sexo masculino con una frecuencia de 47/93 casos (50.5%) y al femenino en 46/93 casos (49.5%), siendo la mayor vía de nacimiento por cesárea 83/93 (89.2%) de los casos, con un peso al nacer promedio de 1515 +- gramos, una edad gestacional promedio de 32.2 sdg, siendo pequeños para la edad gestacional en un 44/93 (47.3%) de los casos y con restricción del crecimiento intrauterino en 31/93 (33.3%) de los casos. Tabla 1 (p < 0.05 solo para femenino y peso y pequeño para edad gestacional en relación a Gpo I vs Gpo II)

En relación a las características maternas de los recién nacidos positivos para IA: la edad materna promedio fue de 28 años, con 35 madres en edad de riesgo (10.75% adolescentes y 26.88% con edad materna avanzada), con comorbilidades como infección por SARS Cov2 en 18.3%, diabetes en 9.67%, hipertensión arterial sistémica 10.75%, preeclampsia 20.4%, ruptura de membranas >18 horas 18.3%, cultivo positivo para Ureaplasma en 24.7% y corioamnionitis histológica en 31.2% de los casos. Comparado con el grupo II, resultados semejantes.

Tabla 1 (p < 0.05, para RPM >18h y corioamnionitis citopatológica en relación a Gpo I vs Gpo II)

De los casos del Grupo I con IA: (Ureaplasma, Mycoplasma y Chlamydia) se reportó la siguiente frecuencia de aislamiento: U. urealyticum en 62/93 (66.7%), Chlamydia 18/93 (19.3%) y Mycoplasma hominis en 3/93 (3.2%). Además de existir coinfección o infección polimicrobiana atípica: Ureaplasma más Chlamydia en 8/93 (8.6%) y Ureaplasma más Mycoplasma en 2/93 (2.1%). Tabla 2 y gráfico 1

En relación a la comorbilidad neonatal en <32 semanas de gestación, que representan el 45.16% de los casos positivos a IA: el 35.71% presentó persistencia de conducto arterioso que ameritó cierre farmacológico, coinfección con SARS Cov2 en un 38%, sepsis en un 81%, enterocolitis necrosante en un 21.4%, hemorragia intraventricular en un 45.2%, retinopatía del prematuro en un 50%, leucomalacia periventricular en un 2.4%. (Tabla 3, p < 0.02.) Con mayor porcentaje de frecuencia en relación al grupo II y diferencias estadísticamente significativas para todas las variables, excepto para LMPV.

En relación a la presencia de DBP, se presentó en el Grupo I IA en 75/93 (80.6%) con mayor frecuencia de los casos en comparación al grupo Sin IA 96/135 (71.1%) de los casos (p < 0.05). Con mayor frecuencia de presentación de casos de DBP severa en el Grupo I (IA) 38/93 (40.8%) en relación al grupo II 41/135 (30.3%) de los casos (p < 0.05). Tabla 4

Las características hematológicas reportaron características semejantes entre ambos grupos al momento de la sospecha y diagnóstico de IA y de la 3^a-6^a semana de vida del Grupo II sin IA. $P > 0.05$, sin diferencias estadísticas. Tabla 4

Los eosinófilos presentaron un rango de 0 a 6600. Se clasificó la eosinofilia en leve (700 – 999 cel/mm³), moderada (1000 – 2999 cel/mm³) y severa (>3000 cel/mm³). Del grupo I (IA) se encontró con : Eosinofilia leve en 9/93 (9.6%), eosinofilia moderada 19/93 (20.4%) y severa 1/93 (1.07%) de los casos .

Los datos de oxigenoterapia y de tratamiento ventilatorio ante el tratamiento con macrólido para los casos positivos a IA, nos muestran los siguientes hallazgos:

Todos los casos positivos a IA , independiente del microorganismo identificado, recibieron tratamiento con macrólido por 14 días. Con un promedio de inicio de tratamiento con macrólido a los 35 días +- 19 días (7-135 días de edad). Del grupo II sin IA hubo 51 casos que se inició tt con macrólido como pba. Terapéutica , sin contar con reporte final microbiológico ni de PCR y que al tener reporte negativo ameritó suspensión de tratamiento con macrólido, al haberse descartado IA. Datos de Tabla 5

En relación al tratamiento ventilatorio establecido , para los neonatos-lactantes al momento del inicio de tratamiento con macrólido , se mostró una disminución del requerimiento o bien el retiro de la fase de VM o VNo invasiva en 38/93 casos y de requerimiento menor de FiO₂ y/ o paso a oxígeno ambiental en 40/93 casos. Con una mejoría clínica observada en la mayoría de casos del 6-7° día de tratamiento en adelante. Tabla 5 y Tabla 6.

DISCUSIÓN

La presencia de infección atípica se documentó en el 40.7% de los casos de la serie estudiada, lo cual correlaciona con algunos autores que establecen una prevalencia de presentación del 25- 90%, principalmente en neonatos prematuros. En nuestro medio nacional, se ha establecido una prevalencia de 52-65% para los casos de DBP^{1,2,26,27}.

Cabe mencionar que no hay predominio en relación al sexo de los neonatos y la vía de nacimiento, sin embargo, se ha establecido por la mayoría de autores que la vía vaginal es la principal vía de adquisición perinatal de este tipo de microorganismos. Aunque en los últimos años, la vía de nacimiento por vía cesárea asociada o no a ruptura prematura y prolongada de membranas es una vía de adquisición factible, toda vez que estos microorganismos tienen una capacidad de patogenicidad elevada para desarrollar ruptura de membranas y subcorionitis subclínica con sellado de membranas y manifestaciones in utero de infección fetal. En este estudio hubo un predominio de nacimientos vía cesárea hasta en el 89.3% de los casos con presencia de IA, datos semejantes a aquellos cuyo reporte fue negativo 86.7%, siendo el menor porcentaje restante obtenido por vía vaginal. Sigue existiendo una mayor frecuencia de presentación de casos con RPM >18h y de corioamnioitis citopatológica en los casos de IA en relación al grupo sin IA, con diferencias estadísticas. Dichos reportes muestran datos que han sido consistentes con los 2 trabajos previos de nuestra institución de 2003 y 2017 . 26,27

El grupo de edad más afectado en los casos con IA, correspondió al de muy bajo peso al nacer y de menos de 32 semanas de gestación y pequeños para edad gestacional en relación al grupo II ($p < 0.05$). Datos consistentes a lo reportado en infecciones atípicas y pacientes con DBP.

No existieron diferencias entre ambos grupos en relación a morbilidad materna prenatal. En este aspecto la correlación encontrada con factores de riesgo maternos han sido establecido para factores de promiscuidad sexual, actividades laborales de riesgo (secretariado, milicia, sexoservicio, agentes de ventas, trabajo migratorio intermitente), infecciones de transmisión sexual previa asociado o no a cervicovaginitis o infección de vías urinarias (IVU) por Mycoplasma o Ureaplasma , amenaza de aborto o amenaza de parto prematuro. De los cuales solo IVU y la infección previa por Ureaplasma fueron los antecedentes prenatales que si se encontraron aunque con una frecuencia baja en el grupo de IA, aunque sin diferencias estadísticamente diferentes con el Grupo II.

En relación a los microorganismos identificados con IA para el grupo I, se identificó a Ureaplasma urealyticum como el microorganismo más frecuente 62/93 casos (66.7%) de casos , seguido por Ch. trachomatis con 18/93 (19.3% de casos) y Mycoplasma hominis con menor frecuencia 3.2% o polimicrobiana en 10/93 (10.7%) de casos. Reporte semejante a lo reportado por diversos autores, aunque en los 2 trabajos publicados por nuestra institución y en tesis de subespecialidad previas, el microorganismo más prevalente en casos de DBP es Ch. Trachomatis con un 52-57% hasta un 65% de frecuencia^{26,27}.

En este sentido en nuestra institución se han establecido pautas de abordaje para el control de infecciones maternas y de repercusión perinatal, la existencia de un tamizaje infectológico cervicovaginal, establecido en el control prenatal desde la primer consulta en mujeres embarazadas, buscando agentes microbianos atípicos: Chlamydia, Ureaplasma, Mycoplasma, además de otros agentes de importancia perinatal (Neisseria gonorrhoeae, T. pallidum, L. monocytogenes o Streptococcus del Gpo B.), lo cual ha permitido identificación temprana, tratamiento oportuno de los casos positivos, con control periódico de dichos casos en un intento de evitar nacimiento prematuro y con repercusión pulmonar.

Por otra parte ha existido un desabasto en los reactivos para procesamiento de muestras de secreciones orofaríngeas o traqueobronquiales para determinación de infecciones atípicas, principalmente para Chlamydia trachomatis. Lo cual genera retraso en la identificación y el inicio de terapéutica específica. Esto puede generar una menor identificación de los casos por este microorganismo de los casos estudiados. Condición que debe resolverse a la brevedad.

De la morbilidad neonatal, los casos de sepsis temprana, PCA, ECN, HIV, leucomalacia, se presentaron con mayor frecuencia en el grupo con IA relación al grupo sin IA $p < 0.05$ y $p < 0.02$

En relación al abordaje de IA, en el 80.6% de casos manifestaron positividad para DBP en relación a los casos de IA negativa con un 70.1% ($p < 0.05$), siendo los casos de DBP severa los más frecuentes con positividad para IA ($p < 0.05$).

La eosinofilia, uno de los datos hematológicos más frecuentes relacionados con IA, principalmente por Ch. trachomatis, no mostró una mayor prevalencia ni concentración en células/mm³ en relación a los casos negativos a IA ($p < 0.05$).

Alteraciones clínicas con fiebre, sepsis o SRIS, alteraciones hematológicas (leucocitosis, leucopenia, bandemia, B/N > 0.2 , plaquetopenia, no se presentaron con mayor frecuencia en casos de IA en comparación a los del Grupo sin IA. Lo cual establece que no hay alteraciones hematológicas específicas que acompañen a esta IA por los gérmenes estudiados. Tabla 4

Todos los casos fueron tratados con macrólido por 14 días.

En relación a la evolución de la dependencia a FiO₂ y a la modalidad ventilatoria, hubo una disminución significativa del requerimiento de FiO₂ y de la modalidad ventilatoria (fase III, fase I y paso a aire ambiente) en aquellos casos con IA tratados con macrólido y medicación adyuvante con DBP (diuréticos, aporte hidro-calórico-nutricional de 160-180 ccxkgxdía con aporte calórico 130-150 cal /kgxdía y proteico $> 3\text{g/kgxdía}$) $p < 0.05$. Tabla 5 y 6

Con base a los resultados, podemos apoyar la hipótesis nula (1^a): la IA está presente en más del 40% de los casos de DBP

Se apoya la hipótesis nula (3ª) en el sentido de que no hay un cuadro clínico-hematológico característico que permita identificar IA en pacientes con DBP o VNI o VM.

La 2ª Hipótesis nula se apoya y se demostró que en esta población, *Ch. trachomatis* no fue el microorganismo más frecuente identificado en casos de DBP, siendo *U. urealyticum* el más frecuente.

CONCLUSIONES

1. La infección atípica pulmonar se presentó en el 40.7% de casos de neonatos con enfermedad pulmonar, principalmente con DBP .
2. El principal germen identificado fue *Ureaplasma urealyticum*, seguido en frecuencia por *Chlamydia trachomatis*.
3. Los datos más frecuentemente relacionados con IA son : aquellos relacionados con DBP en el 80.6% de casos y en el 19.4% con casos de dependencia a oxígeno, dificultad para retiro de FiO₂ o de fase ventilatoria II ó III, además de la presencia de desaturación, hipersecreción orofaríngea o traqueobronquial.
4. No hubo correlación al momento de la IA con sepsis ó SRIS de los casos positivos.
5. Eosinofilia no se encontró como dato hematológico asociado a IA.
6. El tratamiento con macrólido intervino para disminuir el requerimiento de FiO₂ y de dependencia a ventilación mecánica en los casos con IA.
7. Debe mantenerse la investigación de IA en casos de neonatos – lactantes con DBP ó con dependencia a FiO₂ o dificultad al retiro de ventilación no invasiva e invasiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Stagno S, Brasfield D, Brown MB, Cassell GH, Pifer LL, Whitley RJ; Tiller RE. Infant Pneumonitis Associated with Cytomegalovirus, Chlamydia, Pneumocystis, and Ureaplasma: A Prospective Study .Pediatrics (1981) 68 (3): 322–329. <https://doi.org/10.1542/peds.68.3.322>
2. Brasfield DM, Stagno S, Whitley RJ, Cloud G, Cassell G, Tiller RE. Infant Pneumonitis Associated With Cytomegalovirus, Chlamydia, Pneumocystis, and Ureaplasma: Follow-up . Pediatrics (1987) 79 (1): 76–83. <https://doi.org/10.1542/peds.79.1.76>
3. Biernat -SudilskaI A, Talaga- Cwiertnia K , Gajda P, Ascending Vaginal Secretion Epithelium Count as a Prognostic Indicator of High Abundance of Ureaplasmas in Women with a Normal Nugent Score M. Polish Journal of Microbiology2022, 71, 1, 19–26 <https://doi.org/10.33073/pjm-2022-001>
4. Seong Jin Choi, M.D., Soon Deok Park, M.S., In Ho Jang, M.S., Young Uh, M.D., And Anna Lee, M.D. The Prevalence Of Vaginal Microorganisms In Pregnant Women With Preterm Labor And Preterm Birth. Clinical Microbiology. Annal Of Laboratory Medicine. 2012; 32:194-200
5. Emma L. Sweeney, Samantha J. Dando, Suhas G. Kallapur, Christine L. Knox. The Human Ureaplasma Species as Causative Agents of Chorioamnionitis. Clinical Microbiology Reviews. 30:349 –379.
6. Amy P. Murtha, Md, James M. Edwards, Md. The Role Of Mycoplasma And Ureaplasma in Adverse Pregnancy Outcomes. Obstetrics and Gynecology Clinics Of North America. (2014) 615–627
7. Viscardi RM. UREAPLASMA SPECIES: Role in neonatal morbidities and outcomes.. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition 2014;99:F87-F92.
8. Judith Rittenschober – Böhm, MD., Thomas Waldhoer, Stefan M. Schulz, David C. Kasper, Armin Witt MD. VAGINAL UREAPLASMA PARVUM SEROVARS AND SPONTANEOUS PRETERM BIRTH. American Journal Obstetrics & Ginecology. 2019;220:P594.E1-594.E9.
9. S. Carrera-Muiños, C. Michel-Macías, L.A. Fernández-Carrocerá, G. Cordero-González, E. Yllescas-Medrano Y 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): 34 – 38.
10. Courtney Olson-Chen. Kripa Balaram. David N. Hackney. Chlamydia trachomatis and adverse pregnancy outcomes: Meta- analysis of Patients with and without infection. Maternal and Child Health Journal. Febrero 2018.
11. Toni Darville, MD. Chlamydia trachomatis infections in neonates and young children. Pediatric infectious diseases. 2005. 16:235-24
12. Tomi T. Kanninen, Johanna Quist-Nelson, Giovanni Sisti, Vincenzo Berghella. Chlamydia Trachomatis Screening In Preterm Labor: A Systematic Review And

- Meta-Analysis. *European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology*. 2019. 242 – 24
13. Andrea Sepúlveda, Alex Castet, Pablo Bertrand. Atypical Pneumonia: Mycoplasma and Chlamydia Pneumoniae. Making An Accurate Diagnosis And Deciding When To Treat. *Neumología Pediátrica*. 2015; 10 (3): 118 – 123
 14. Benedikt M. Huber. Patrick M. Meyer sauteur. Wendy w.j. unger. Paul hasters 4arcel r. Eugster. Simone brandt. Guido v. Bloemberg. Giancarlo Natalucci. Christoph Berger. Vertical transmission of Mycoplasma pneumoniae infection. Novel insights from clinical practice. *Neonatology* 2018;114:332–336
 15. Paul M, Vega-Briceño L, Potin M, Ferrés M, Pulgar D, García C. Características Clínicas de la Enfermedad Respiratoria causada por Mycoplasma Pneumoniae en Niños Hospitalizados. *Revista Chilena De Infectología*. 2009; 26: 343-349
 16. Candler P, Dale R. Three Cases Of Central Nervous Syndromes Complications Associated to Mycoplasma Pneumoniae. *Pediatric Neurology*. 2004;31:133-138
 17. James D Cherry. Anemia and Mucocutaneous Lesions Due To Mycoplasma Pneumoniae Infections. *Clinical Infectious Disease*. 1993; (17):S47 – S51.
 18. Yescas BG, Udaeta – Mora E, Arredondo GJL, Guerra IF, Chavez GC., Joachim – RoyH. Conjuntivitis Neonatal Por Chlamydia Trachomatis. *Boletín Médico Hospital Infantil De México*. 1993, 50, 8: 570 – 575.
 19. J. Martins, C. Ribeiro Luís, T. Correia De Aguiar, J.M. Garrote Marcos Y M. João Rocha Brito. Infección Por Chlamydia Trachomatis en el Primer Año De Vida. *Anales de Pediatría*. 2011;74(5):298—302
 20. Douglas R. Fredrick. Conjunctivitis Beyond the Neonatal Period. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Fourth Edition)*. 2012;490 – 494.
 21. Nieves Martín-Begué, Marie Antoinette Frick, Silvia Alarcón, Charlotte Wolley-Dod, Pere Soler-Palacín. Protocolos Diagnósticos Y Teraéuticos. Conjuntivitis Neonatal: Diagnostico Y Tratamiento. *Acta Estrabologica*, Volumen XLVI, Julio – Diciembre 2017, 2:159 - 164
 22. Waites Kb, Balish Mf, Atkinson Tp. New Insights Into The Pathogenesis And Detection Of Mycoplasma pneumoniae Infections. *Future Microbiol* 2008;3: 635-648.
 23. T Prescott Atkinson, Ken B. Waites. Mycoplasma Pneumonia Infections In Childhood. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2014; 33: 92-94.
 24. Bradley Js, Nelson Jd. *Nelson´s Pediatric Antimicrobial Therapy*. 20th Edition. American Academy Of Pediatrics.2014.
 25. Marcela López-Hurtado, Gabriel Arteaga-Troncoso, Irma E. Sosa-González, Maria De Jesus De Haro-Cruz, Veronica R. Flores-Salazar & Fernando Martín Guerra-Infante (2016). Eosinophilia in Preterm Born Infants Infected With Chlamydia Trachomatis. *Fetal And Pediatric Pathology*, 35:3, 149-158
 26. Yescas BG. Guerra IF, Flores S, González SJ. Bronchopulmonary Dysplasia and Pulmonary Infection by C. trachomatis . *J. Perinat Med* 2003 , 31 : suppl 1 : 243
 27. Amjad Ahmadi, Rashid Ramazanzadeh, Koroush Sayehmiri, Fatemeh Sayehmiri and Nour Amirmozafari. Association of Chlamydia trachomatis infections with preterm

delivery; A systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2018. 18:240

ANEXO 1

TABLAS Y GRAFICAS.

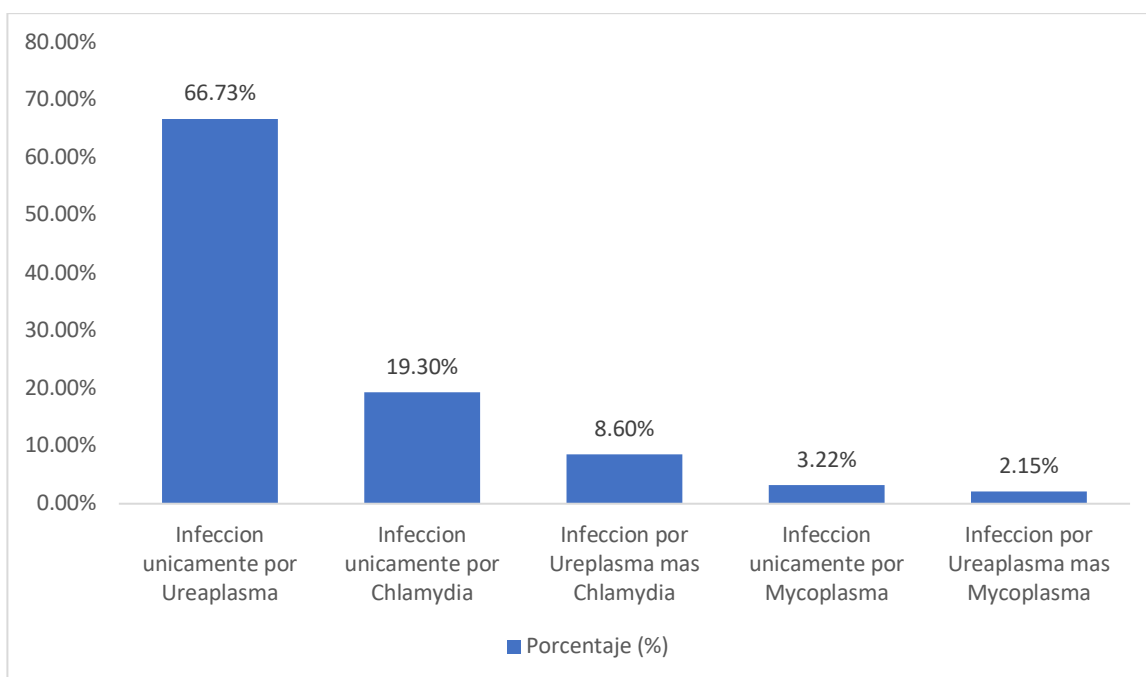
**Tabla 1.CARACTERISTICAS
GENERALES DE LA POBLACION
ESTUDIADA 2020-2021**

| | INFECCION MIC.ATIPICOS | INFECCION MIC. ATIPICOS |
|---|---------------------------|----------------------------|
| | POSITIVA N= 93 | NEGATIVA N=135 |
| SEXO | | |
| MASCULINO | 47 (50.5%) | 76 (56.3%) |
| FEMENINO | 46 (49.5%) | 59 (43.7%) * |
| PRODUCTO | | |
| UNICO | 70 (75.3%) | 105 (77.8%) |
| MULTIPLE | 23 (24.7%) | 30 (22.2%) |
| VIA DE NACIMIENTO | | |
| PARTO VAGINAL | 10 (10.7%) | 18 (13.3%) |
| CESAREA | 83 (89.3%) | 117 (86.7%) |
| PESO AL NACER +- DS (g) | 1515 +- 669 | 1723 +-659 * |
| EDAD DE GESTACION (semanas)+- DS | 32.1+- 3.1 | 33.2+-3.1 |
| PEQUEÑO PARA EDAD GESTACIONAL: | | |
| SI | 44 (47.3%) | 47 (34.8%) * |
| NO | 49 (52.7%) | 88 (65.2%) |
| RETRASO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO | 31 (33.3%) | 39 (28.8%) |
| MORBILIDAD MATERNA | | |
| EDAD (años) | 28 | 29 |
| ADOLESCENTE | 10 (10.7%) | 14 (10.4%) |
| EDAD MATERNA AVANZADA | 25 (26.8%) | 33 (24.4%) |
| DIABETES | 9 (9.6%) | 19 (14 %) |
| HIPERTENSION | 10 (10.7%) | 14 (10.4%) |
| PREECLAMPSIA | 19 (20.4%) | 35 (26 %) |
| RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS >18 HORAS | 17 (18.3%) | 18 (13.3%) * |
| CORIOAMNIONITIS CITOPATOLOGICA | 29 (31.2%) | 32 (23.7%) * |
| INFECCION POR SARS COV 2 | 17 (18.3%) | 35 (26 %) |
| MADRES CULTIVO POSITIVO UREAPLASMA | 23 (24.7%) | 35 (26 %) |

* P < 0.05. Pba X 2 para variables nominales o dicotómicas y T student para variables cuantitativas

TABLA 2. A. FRECUENCIA DE AISLAMIENTO DE GÉRMENES ATÍPICOS (N=93).DEL GRUPO I (IA).

| Germen identificado | Número(n) | Porcentaje(%) |
|--------------------------------------|-----------|---------------|
| infección por Ureaplasma urealyticum | 62 | 66.7% |
| Infección por Mycoplasma hominis | 3 | 3.2% |
| Infección por Chlamydia trachomatis | 18 | 19.3% |
| Infección Ureaplasma más Mycoplasma | 2 | 2.1% |
| Infección Ureaplasma más Chlamydia | 8 | 8.6% |
| TOTAL DE CASOS | 93 | 100 % |



GRAFICA 1. FRECUENCIA DE AISLAMIENTO DE GÉRMENES ATÍPICOS. EN PORCENTAJES.

**Tabla 3. CARACTERISTICAS
 GENERALES DE LA MORBILIDAD
 NEONATAL**

| MORBILIDAD NEONATAL | INFECCION MIC. ATIPICOS | INFECCION MIC. ATIPICOS |
|--|----------------------------|----------------------------|
| | POSITIVA N=93 | NEGATIVA N=135 |
| MENORES DE 32 SDG | 42 (45.2%) | 51 (37.8%) * |
| PCA CON CIERRE FARMACOLOGICO | 15 (35.7%) | 13 (9.6%) ** |
| SEPSIS | 34 (81 %) | 35 (26 %) ** |
| ECN | 9 (21.4%) | 8 (6 %) ** |
| HIV | 19 (45.2%) | 11 (8.1%) ** |
| ROP | 21 (50 %) | 14 (10.3%) ** |
| LMPV | 1 (2.4 %) | 0 |
| INFECCION POR SARS COV 2 | 16 (38 %) | 26 (19.2%) ** |
| *P < 0.05 para < 32 SEG, X2 ** P< 0.02 para el resto de variables, excepto para LMPV (leucomalacia periventricular) | | |

Tabla 4. DATOS CLINICOS DBP Y HEMATOLOGICOS DE LOS CASOS CON INFECCION ATIPICA (IA)

| | INFECCION MIC. ATIPICOS | INFECCION MIC.ATIPICOS |
|--------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| | POSITIVA N= 93 | NEGATIVA N=135 |
| DISPLASIA BRONCOPULMONAR | 75 (80.6%) | 96 (71.1%) * |
| LEVE | 24 (25.8%) | 35 (25.9%) |
| MODERADA | 13 (14 %) | 13 (9.6%) |
| SEVERA | 38 (40.8%) | 41 (30.3%) * |
| INDETERMINADO | 0 | 7 |
| DATOS DE LABORATORIO | | |
| HEMOGLOBINA | 12.9 | 13.3 |
| HEMATOCRITO | 37.88 | 38.3 |
| LEUCOCITOS | 15713 | 13598 |
| NEUTROFILOS | 5319 | 5077 |
| LINFOCITOS | 6904 | 5048 |
| MONOCITOS | 1514 | 1494 |
| % MONOCITOS | 9.9 | 10.46 |
| EOSINOFILOS | 718 | 711 |
| % EOSINOFILOS | 5.2 | 5.4 |
| % BANDAS | 2 | 1 |
| PROTEINA C REACTIVA >6mg/dl | 9 | 19 |
| | | |

*P< 0.05 X2.

Resto de variables sin diferencia significativa.

Tabla 5. DATOS DE OXIGENOTERAPIA / VENTILACION DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

| | INFECCION MIC . ATIPICOS | INFECCION MIC. ATIPICOS |
|---|-----------------------------|----------------------------|
| | POSITIVA N= 93 | NEGATIVA N=135 |
| RN QUE RECIBE TRATAMIENTO | 93 (100%) | 52 (38.5%) |
| TRATAMIENTO RECIBIDO | | |
| CLARITROMICINA | 89 (95.7%) | 49 (94.2%) |
| AZITROMICINA | 4 (4.3 %) | 2 (3.8%) |
| TOBRAMICINA OFT. | 1 (1.07%) | 0 |
| CLORANFENICOL OFT. | 0 | 1 (1.9%) |
| DIAS DE DURACION DEL TRATAMIENTO | 14 | 11 (5-11) |
| DIAS DE VIDA AL INICIAR EL TRATAMIENTO | 35 (7-135) | 27 (10-55) |
| SOPORTE RESPIRATORIO AL INICIAR EL TRATAMIENTO | | |
| FASE III | 24 (25.8%) | 7 (5.2%) * |
| FASE II | 19 (20.4%) | 12 (8.9%) |
| FASE I | 34 (36.5%) | 25 (18.5%) |
| AIRE AMBIENTE | 16 (17.2%) | 8 (5.9%) |
| FIO 2 AL INICIAR TRATAMIENTO | | |
| >60% | 1 (1.07%) | 0 |
| 30-60%% | 43 (46.2%) | 27 (51.9%) |
| 22-29% | 34 (36.5%) | 17 (32.7%) |
| AIRE AMBIENTE | 15 (16.1%) | 8 (15.4%) |
| SOPORTE RESPIRATORIO AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO | | |
| FASE III | 15 (16.1%) | 8 (5.9%) * |
| FASE II | 16 (17.2%) | 6 (4.4%) |
| FASE I | 27 (29 %) | 18 (13.3%) * |
| AIRE AMBIENTE | 35 (37.6%) | 20 (14.8%) * |
| FIO 2 AL FINALIZAR TRATAMIENTO | | |
| >60% | 4 (4.3 %) | 4 (7.7%) |
| 30-60%% | 27 (29 %) | 22 (42.3%) |
| 22-29% | 27 (29 %) | 6 (11.5%) |
| AIRE AMBIENTE | 35 (37.6%) | 20 (38.4%) |
| DIAS DE HOSPITALIZACION | 71 | 56 |
| DESENLACE | | |
| ALTA | 82 (88.2%) | 33 (63.4%) |
| ALTA CON OXIGENO SUPLEMENTARIO | 27 (29 %) | 33 (63.4%) |
| DEFUNCION | 7 (7.5%) | 19 (36.5%) |
| DEFUNCION DURANTE TRATAMIENTO DE ATIPICOS | 4 (4.3%) | 9 (17.3%) |

*P<0.05 x2

Tabla 6. EVOLUCIÓN DE LA ASISTENCIA VENTILATORIA CON TT MACRÓLIDO PARA IA n=93

| | | Inicio de tratamiento | Fin de tratamiento |
|---|---------------|-----------------------|--------------------|
| Fase ventilatoria | Aire ambiente | 16 | 35 |
| | Fase I | 34 | 27 * |
| | Fase II | 19 | 16 |
| | Fase III | 24 | 15 ** |
| FiO2 | Aire ambiente | 16 | 35 ** |
| | 22-29% | 33 | 27 * |
| | 30-60% | 43 | 27 |
| | >60% | 1 | 4 |
| Disminución de la asistencia respiratoria | Si: 41 | No:52 | |
| Disminución del FiO2 | Si: 40 | No: 53 | |

*< 0.05 X2

**< 0.02 X2