

Doctor Ricardo Kogan A., Pediatra Neumólogo

Jefe de Unidad Broncopulmonar Hospital Exequiel González Cortéz

Profesor Asociado de Pediatría U. De Chile – UFT

Doctor Julio Maggiolo M., Pediatra Neumólogo

Hospital Exequiel González Cortéz

NEUMONÍA ATÍPICA

Definición

Neumonía atípica (NA) se define como neumonía que se aparta de la evolución clínica y radiológica, que habitualmente presentan las bacterias clásicas o los virus. En la NA predomina la tos como síntoma característico, existe una disociación entre la severidad de los síntomas y los hallazgos en el examen pulmonar, que suelen ser variables y tardíos en su aparición. Los agentes etiológicos principales causantes de neumonía atípica en pediatría son: *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*. En ocasiones se usa esta terminología para *Legionella pneumophila* y *Chlamydia psittaci* muy infrecuentes en pediatría; patógenos que no serán considerados en éste capítulo y que a nuestro juicio se apartan del perfil característico de atípicos.

NEUMONÍA POR MYCOPLASMA PNEUMONIAE (MP)

Microbiología

Mycoplasma pneumoniae (MP) presenta 13 especies que infectan al ser humano pero sólo 4 han sido establecidas como patógenas. Es la bacteria más pequeña conocida tanto en las dimensiones celulares, 1-2 nm en longitud, y 0.1-0.2 nm de ancho, como en el genoma, tienen vida libre, es pleomorfo, procariotas que carecen de pared celular y están rodeadas por una membrana celular triple que contiene esteroides que determina antigenicidad, además permite la adherencia al epitelio respiratorio, crecen en medios carentes de células, contienen DNA y RNA, requieren muchos nutrientes para su crecimiento. Los *Mycoplasmas* son anaerobios facultativos, tienen una forma de vida estrictamente parasitaria, exigentes y

de crecimiento lento, crecen bien en medios anaerobios y fermenta la glucosa, en agar forman colonias con una zona central densa y una región periférica de menor densidad en forma de moras.

Los MP producen enzimas como nucleasas y proteasas, encuentran los nutrientes en células eucarióticas, teniendo capacidad para lisar eritrocitos a través de la elaboración de peróxido de hidrógeno.

Los Mycoplasmas son bacilos cortos, abastionados, que poseen en un extremo una organela, la proteína principal denominada adhesina (P1) es responsable de la fijación a las membranas celulares del epitelio respiratorio. El MP se divide por fisión binaria en un tiempo de duplicación de 6 horas, lo cual explica el lento proceso de cultivo (5 a 20 días). Por carecer de pared celular estos patógenos no son afectados por los betas lactámicos y no se visualizan en la tinción de Gram.

El MP tiene gran afinidad por el epitelio respiratorio, se adhiere a las células ciliadas, causa destrucción tisular, elabora productos citotóxicos como peróxido de hidrógeno y anión superóxido. La parálisis ciliar explica la tos irritativa que acompaña a la enfermedad por días o semanas. Otras propiedades biológicas que determinan virulencia son competencia por el consumo de nutrientes, la variación antigénica evita las defensas del huésped, la secreción de enzimas como fosfolipasas, ATPasas, hemolisinas, proteasas y nucleasas originan alteración tisular localizada y alojamiento intracelular que establecen estados crónicos latentes y evade mecanismos inmune identificándose en LCR Y Suero lo que corrobora su diseminación.

El MP ha sido considerado un organismo extracelular, no obstante su estructura genómica sugiere que ha estado sometido a un proceso genético reductivo característico de bacterias intracelulares, induciendo estrés oxidativo, daño de la membrana del huésped y obtención de nutrientes en el interior de la célula. Esto sería un proceso adaptativo, lo que explica el hallazgo de MP en forma prolongada en secreciones respiratorias, aun después de una terapia exitosa y contribuye a la permanencia del patógeno en tejidos no respiratorios.

PATOGENIA

El Mycoplasma se incorpora por vía canalicular, broncogénica descendente, uniéndose a las células del tracto respiratorio mediante la adhesina P1, que permite la unión a células del huésped, además de otras proteínas de adherencia, permitiendo la colonización de

membranas mucosas y de la superficie celular, esta citoadherencia es el paso inicial en el proceso de virulencia del patógeno, ocurriendo ciliostasis y exfoliación de las células infectadas. La citotoxicidad es producida por peróxido de hidrógeno, llevando a estrés oxidativo. Luego de opsonización de MP por complemento o anticuerpos, ocurre activación macrofágica y liberación de citoquinas pro-inflamatorias que infiltran el pulmón con una respuesta mononuclear, CD4, células T, B, células plasmáticas con proliferación de linfocitos y producción de anticuerpos y liberación de TNF alfa, interferón, IL 1, IL 5 e IL 6 y quemoquina IL8 (poderoso activador de neutrófilos). Estos procesos inmunológicos pueden frenar la enfermedad, reforzando los mecanismos defensivos o exacerbando el cuadro a través de lesiones secundarias a daño inmunológico. La reacción autoinmune ocurre como consecuencia de la homología de la secuencia de aminoácidos de adhesinas de MP a una variedad de tejidos humanos, antígeno I de glóbulos rojos, CD4 y complejos inmunes y por la activación policlonal de células T o B. En el curso de la infección se producen anticuerpos neutralizantes y autoanticuerpos que incluyen aglutininas contra pulmón, cerebro y músculo liso, que explican el compromiso sistémico. Se estimula proceso inmunopatológico que involucra daño epitelial y disfunción ciliar mediante la generación de IgE específica o citoquinas inflamatorias, especialmente interleuquinas tipo 2 (IL-6). Cuando es más intensa la respuesta inmune mediada por células y citoquinas, más severo el daño tisular. La inmunidad del huésped no bloquea de manera eficiente la adherencia celular del MP, lo que explica las altas tasas de reinfección. Las adhesinas tienen homología de secuencia con las proteínas estructurales del hospedero, este mimetismo explica la aparición de eventos autoinmunes que se expresan principalmente en manifestaciones extrapulmonares. La invasión directa y diseminación está probada como mecanismo de daño a distintos sitios del organismo. Actualmente se sabe que la localización intracelular es mediada, probablemente, por fusión del organismo con células del huésped a través de las membranas que contienen colesterol y que protegen al MP de anticuerpos y antibióticos. La variación antigénica de las adhesinas de superficie puede explicar la habilidad de MP para producir infección crónica y estado de portador en sanos. Los procesos inmunopatológicos que desencadena la infección por Mycoplasma son responsables de la aparición de cuadros generalmente moderados en edades menores a 5 años (faringitis, traqueobronquitis) y más severos posteriormente por la hiperrespuesta inmune (neumonías).

EPIDEMIOLOGÍA

El MP causa entre el 20 al 40% de los cuadros de neumonía en pediatría; la incidencia es mayor entre escolares mayores de 5 años y disminuye en la adolescencia. Es preciso destacar la neumonía por MP en menores de 5 años e incluso en lactantes (10%). Nuestros estudios han demostrado un 28% de neumonía por MP en pacientes ambulatorios. La infección ocurre endémicamente con aparición de brotes epidémicos cada 4 o 5 años. En Chile la MP ocurre frecuentemente en primavera; no se debe olvidar que el número de casos de infección no neumónica por MP es 10 o 20 veces más alto, la distribución de la infección es mundial y los niños representan un reservorio asintomático de infección para brotes familiares. La transmisión es de persona a persona por gotitas infectadas. También está descrita la posible transmisión transplacentaria, originando neumonía congénita. Las reinfecciones pueden ocurrir a lo largo de la vida por la falta de protección inmune que sigue a las infecciones iniciales. La mortalidad es baja, sin embargo, algunos casos pueden evolucionar como neumonía grave y/o con manifestaciones severas extrapulmonares, situaciones que han aumentado con la aparición de resistencia a macrólidos en algunos países. Los brotes familiares son de aparición lenta debido al prolongado período de incubación (2 a 3 semanas), ello también ocurre entre niños de jardines infantiles, colegios y otros lugares cerrados que facilitan la diseminación del microorganismo. La portación faríngea se presenta en cifras entre 2 y 15 %, dependiendo si se trata de contactos intrafamiliares con pacientes índices de infección por MP en brotes epidémicos o en niños sin contacto en período habitual.

CLÍNICA

La neumonía por MP tiene características especiales, luego de una larga incubación se inicia gradualmente con malestar general, cefalea, mialgias, fiebre de magnitud variable, tos inicialmente seca y luego productiva, con moderada cantidad de expectoración mucosa, frecuentemente paroxística, que origina molestia importante para el paciente, pudiendo acompañarse de odinofagia, coriza y ocasionalmente otalgia. La tos es el signo central en la evolución clínica, haciéndose cada vez más mortificante (Tabla 1 y 2). El examen físico muestra habitualmente un paciente que no se aprecia grave, sin disnea, al examen pulmonar se pueden auscultar crepitaciones en áreas comprometidas, con mayor frecuencia basales, en ocasiones sibilancias espiratorias; el murmullo vesicular está disminuido y en casos de atelectasia asociada, se puede constituir un síndrome de condensación. Es posible, en

algunos casos, identificar aumento doloroso de ganglios cervicales, faringe eritematosa sin exudado, miringitis bulosa, disfonía, conjuntivitis o rash cutáneo. Es importante destacar la frecuente disociación clínico-radiológica con escasos hallazgos al examen físico y radiología bastante expresiva. La evolución de la enfermedad es con fiebre moderada que no se prolonga más allá de 5 a 7 días, mientras que la tos persiste por un período largo de tiempo (2 a 3 semanas). El tratamiento oportuno disminuye considerablemente la duración de los síntomas. El perfil clínico y radiológico puede parecerse a la NA por *Chlamydia pneumoniae* (CP) y también en ocasiones a *S. pneumoniae* (SP), constituyéndose como un síndrome condensante típico (10-20%). La neumonía por MP tienen una evolución desfavorable en pacientes que presentan compromiso bilateral extenso, derrame pleural o insuficiencia respiratoria, requiriendo incluso hospitalización en cuidados intensivos. Pacientes con anemia de células falciformes, S. de Down o inmunosupresión pueden evolucionar con neumonía grave, sin embargo, en la mayoría de los casos la evolución es satisfactoria. En caso de coinfección (CP y SP los más frecuentes), el cuadro clínico puede ser severo con hospitalizaciones prolongadas y mayores riesgos de complicaciones. EL MP es responsable ocasionalmente de secuelas pulmonares tales como bronquiectasias y bronquiolitis obliterante.

CUADRO CLÍNICO Y ORIENTACIÓN ETIOLÓGICA EN NEUMONÍAS (Tabla 1)

	BACTERIA	VIRAL	MYCOPLASMA
EDAD	Cualquiera	Principalmente <2 años	3 a 15 años
ESTACIÓN	Todo el año	Invierno	Primavera
PRESENTACIÓN	Súbita	Variable	Insidiosa
FIEBRE	Alta	Variable	Variable
TAQUIPNEA	Común	Común	Poco frecuente
TOS	Escasa	Frecuente	Frecuente Intensa
SINTOMAS ASOCIADOS	Dolor Torácico	Coriza Conjuntivitis	Exantema Artralgias Otalgia
EXAMEN PULMONAR	Evidencias de Consolidación Soplo Tubario, Crépitos.	Siempre obstrucción y A veces consolidación	Signología obstructiva Sibilancias/o condensación

	Broncofonía		Crepitaciones Localizadas
--	-------------	--	---------------------------

MANIFESTACIONES CLINICAS DE NEUMONIA POR MYCOPLASMA P (Tabla 2)

MUY FRECUENTE	FRECUENTE	REGULAR FRECUENCIA	POCO FRECUENTE
Tos	Cefalea	Mialgias	Conjuntivitis Odinofagia
Fiebre	Decaimiento	Sibilancias	Rush Cutáneo Otalgia
	Expectoración		Vómitos Coriza
	Crepitaciones		Adenopatías Faringitis

MANIFESTACIONES EXTRAPULMONARES

Un porcentaje variable, según series de pacientes estudiados (10 a 20%), pueden cursar con compromiso extrapulmonar, que ocurre antes, durante o después de la infección pulmonar por MP o en ausencia de síntomas respiratorios. Se describirán las más frecuentes.

- a) Cutáneas: Ocurren entre el 15 y 20 % de los pacientes y son autolimitadas. Erupciones maculosas, morbiliformes, papulovesiculares, urticarias, eritema nodoso, eritema multiforme mayor (Steven-Johnson) y exantema buloso.
- b) Neurológicas: Constituyen la primera causa de patología extrapulmonar. Se describen casos de encefalitis, meningitis, meningoencefalitis aséptica, mielitis transversa, síndrome de Guillain Barrè, neuropatía periférica, síndrome cerebeloso y confusión mental. Hay evidencia de que la invasión directa y la autoinmunidad son responsables de la patogenia del compromiso neurológico.
- c) Hematológicas: Anemia hemolítica por aglutininas frías por hemólisis autoinmune, CID, púrpura trombocitopénico, anemia aplástica.
- d) Articulares: Artritis mono o poliarticular (primera causa en frecuencia de acuerdo a nuestros datos en Chile).

e) Cardiacas: Miocarditis, pericarditis, arritmias e insuficiencia cardiaca.

f) Renales: Nefritis aguda, nefropatía por IgA.

g) Oculares: Conjuntivitis, uveítis anterior, iriditis, retinitis hemorrágica (muy raras).

RADIOLOGÍA: la radiografía de tórax revela habitualmente una condensación segmentaria que compromete a lóbulos inferiores (uni o bilateral) y/o regiones perihiliares centrales, la imagen característica es no homogénea, irregular, intersticial, alveolo intersticial o alveolar, en ocasiones atelectasias. A veces, se aprecia condensación lobar o multilobar de mayor extensión, derrames pleurales de escasa magnitud, infiltrados intersticiales difusos o nodulares, adenopatías hiliares, engrosamiento peribroncovasculares o abscesos, los que son raros (Figura 1, 2 y 3). Nuestros estudios muestran imágenes intersticiales en el 22,6%, mixto 28% y alveolar 41%. El compromiso bilateral se observó en el 48% de los casos, el 10% presentó compromiso pleural, ninguno requirió drenaje pleural. También la experiencia local nos sugiere que el 20% de las imágenes pulmonares producidas por MP son indistinguibles de aquellas que corresponden a neumonía clásica neumocócica o al patrón radiológico de CP. Los hallazgos radiológicos pueden persistir de dos a seis semanas, dependiendo de la precocidad del tratamiento antibiótico.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

TÉCNICAS CLÁSICAS DE DIAGNÓSTICO

El cultivo y la serología mediante fijación del complemento (FC), tienen limitaciones para ser usadas en la práctica clínica. El aislamiento requiere medios de cultivo nutricionalmente complejos y aunque la especificidad del procedimiento es de 100%, su sensibilidad varía entre 60% y 70%. MP crece lentamente en los medios de cultivo, es un organismo fastidioso, siendo necesarias 2-6 semanas para que se desarrollen colonias visibles, lo cuál hace que la mayoría de los laboratorios no lo realicen. La FC es una técnica que mide una mezcla de IgM e IgG, los antígenos que se usan están relacionados con una variedad de microorganismos y tejidos, lo que causa reacciones inespecíficas y origina falsos positivos. Dado que suele existir un nivel de IgG alto en la población, producto de infecciones anteriores, la FC requiere la toma de muestras pareadas de suero para demostrar seroconversión.

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

La detección de IgM es el procedimiento de laboratorio más empleado actualmente en pediatría para el diagnóstico de neumonía por MP. Aunque su sensibilidad es dependiente de la respuesta inmune humoral y del momento de toma de la muestra, en general, la IgM aparece entre los 7 y 10 días de iniciado el cuadro clínico y rápidamente asciende, siendo por ello un pilar fundamental en el diagnóstico de infección por este microorganismo, con una sensibilidad $\geq 80\%$. Sin embargo, algunos pacientes, especialmente menores de 2 años, suelen no desarrollar IgM antes de las 2 semanas de iniciada la enfermedad, limitando la sensibilidad de este procedimiento diagnóstico. La IFI para determinar IgM considera positivo títulos de 1/32, es una técnica clásica para el diagnóstico, pero requiere personal entrenado para su lectura. Los EIA son técnicas fáciles de implementar en los laboratorios clínicos y permiten la detección de IgM e IgG separadamente, lo que facilita la diferenciación entre una infección activa y una infección anterior. Se ha demostrado que la IgM en niños alcanza valores de sensibilidad entre 89-92%, Por otra parte, la especificidad de la detección de IgM mediante ELISA varía entre 25 y 90%, dependiendo del Kit comercial utilizado.

AMPLIFICACIÓN DEL DNA (PCR)

Las técnicas de amplificación de los ácidos nucleicos, por su sensibilidad, especificidad y por entregar resultados en forma rápida, tienen un gran potencial para el diagnóstico de MP. Constituyen, además, la mejor alternativa de diagnóstico en niños inmunocomprometidos y en lactantes bajo 12 meses de edad, en los cuales hay una menor respuesta inmune humoral a este organismo. Sin embargo, la existencia de portación de MP en el tracto respiratorio superior podría ser un factor limitante, especialmente en períodos epidémicos. En nuestro país, el MP ha sido aislado de la faringe en 2% de niños sanos. La portación en niños de 1-4 años fue de 1,9% y en niños de 5-14 años de 2,5%. Se ha documentado un aumento de la portación faríngea de MP durante los períodos de mayor incidencia del microorganismo. Asimismo, se ha observado un 15% de portación en niños con contactos intrafamiliares de casos de infecciones respiratorias por MP. Las nuevas técnicas de amplificación de los ácidos nucleicos, como aquella basada en secuencia de ácidos nucleicos (NASBA) y PCR convencional (Figura 4), anidada o en tiempo real, resultan atractivas para evaluar el diagnóstico. Por una parte, NASBA es intrínsecamente más sensible que las técnicas de amplificación convencionales al amplificar ARN y por otra parte,

permite la medición de la carga microbiana presente en la muestra. La PCR en tiempo real permite detectar una infección activa; en ella la acumulación de DNA amplificado es detectado y cuantificado a medida que la reacción avanza.

PATOLOGÍA

La baja severidad y mortalidad de las NAC por MP es responsable de la escasa información sobre hallazgos patológicos en esta enfermedad. En casos mortales de pacientes previamente sanos se revela neumonía alveolar difusa con formación de membranas hialinas, compromiso de hígado, bazo y cerebro. Otras evidencias muestran miocarditis y fibrosis intersticial pulmonar. En biopsias pulmonares, se observa compromiso traqueal, bronquiolar y de tejidos peribronquiales con exudado purulento. Las paredes bronquiales y bronquiolares tienen células metaplásicas, monocitos (plasmocitos), engrosamiento de tabiques peribronquiales e hiperplasia de neumocitos tipo II. También existe descamación del epitelio ciliado que explica la intensa tos como síntoma principal de la neumonía.

TRATAMIENTO

La terapia antimicrobiana acorta de manera importante la evolución de la neumonía por MP, reduciendo la intensidad y frecuencia de la tos, bajando la fiebre y mejorando el estado general. También evita parcialmente la diseminación del agente en los contactos al disminuir el número de microorganismos por unidad de volumen de esputo. La carencia de pared celular hace al MP refractario al tratamiento con beta-lactámicos, respondiendo adecuadamente al uso de macrólidos. El MP puede residir de manera intracelular, lo que explica la dificultad para su erradicación, manteniéndose en secreciones bronquiales bastante tiempo después del tratamiento. Se desconoce el efecto de la terapia antibiótica sobre las manifestaciones extrapulmonares, sin embargo, se utiliza siempre, aunque no haya compromiso pulmonar. La resistencia a macrólidos es excepcional en nuestro medio, debida a disminución de afinidad de antibióticos por los ribosomas. Sin embargo en los últimos 10 años ha ocurrido un alarmante aumento de la resistencia, reportado en diferentes estudios especialmente en Asia. La nueva realidad ha significado en algunas ocasiones asociación con evolución refractaria y prolongada de la enfermedad y en brotes epidémicos han aparecido un mayor número de complicaciones y severidad. Las mutaciones A20636/, A20646 y A20676 constituyen el 98% de los casos de resistencia. Los factores involucrados son el progresivo aumento del uso de macrólidos que desencadena un fenómeno de presión selectiva, la mayor densidad demográfica en algunas zonas geográficas, con aumento en el

número de viajes entre países vecinos de gran población. La aparición de resistencia origina un desafío en el manejo del paciente grave y/o refractario, que requiere administración de fármacos que siempre significan controversia; como el uso de quinolonas, doxiciclina e incluso corticoides. En nuestro país existe escasa vigilancia e información de resistencia, no obstante la experiencia clínica publicada muestra buena respuesta a macrólidos en población pediátrica. Los test de sensibilidad no se realizan para el manejo individual del paciente. La Tabla 3 presenta el esquema de tratamiento en la infección por MP y en la Tabla 4 se indican los criterios de hospitalización.

TRATAMIENTO EN INFECCIÓN POR MYCOPLASMA PNEUMONIAE (Tabla 3)

MEDICAMENTOS
Antibióticos:
- Eritromicina Oral 50 mg/ kg / d en 4 dosis, 10 a 14 días
- Claritromicina Oral 15 mg/ kg /d en 2 dosis,10 a 14 días
- Azitromicina Oral 10mg / kg / d en 1 dosis lejos de las comidas por 5 días
En caso de resistencia o refractariedad clínica se usa:
- Ciprofloxacino Oral 20 mg/kg/d en 2 dosis diarias por 10 días.
- Doxiciclinas en mayor de 8 años 100 mg en 1 dosis o 50 mg cada 12 horas por 10 a14días
BRONCODILATADORES
Se usan beta adrenérgicos en caso de obstrucción de vía aérea (7 a10 días)
KINESIOTERAPIA
Se utilizan maniobras kinésicas frente a hipersecreción bronquial y / o atelectasias.
PACIENTES HOSPITALIZADOS
Medicamentos
Antibióticos: según indicado en pacientes ambulatorios. En paciente grave Ciprofloxacino ev 10 mg/k/d por 10 a 14 días
- Broncodilatadores en obstrucción de vía aérea.
- Corticoides sistémicos a dosis habituales en casos graves con severa obstrucción y manifestaciones neurológicas (metilprednisolona).
Kinesioterapia: En hipersecreción bronquial y / o atelectasias.
Drenaje Pleural: Sólo si se asocia derrame importante.

INDICACIONES DE HOSPITALIZACIÓN EN INFECCION POR MYCOPLASMA PNEUMONIAE (Tabla 4)

- Paciente grave con aspecto tóxico desde el ingreso
- Mala respuesta a tratamiento ambulatorio inicial (Persistencia de la fiebre , disnea o aumento significativo de la tos)
- Compromiso bilateral extenso
- Progresión clínico - radiológica
- Insuficiencia respiratoria
- Derrame pleural importante, abscesos, necrosis.
- Manifestaciones extrapulmonares

PREVENCIÓN

El uso de antibióticos profilácticos en un miembro de la familia, expuesto a MP, demuestra disminución de la enfermedad clínica sin evitar la seroconversión. Existe la opinión de algunos autores que debería usarse antibióticos en contactos de caso índice intrafamiliar sólo cuando se inician los síntomas. Esta visión nos parece acertada y la recomendamos para nuestros pacientes. No ha habido éxito en la utilización de vacunas protectoras contra MP y en los últimos años, el entusiasmo por ellas ha declinado.

PRONÓSTICO

La neumonía por MP, en la mayoría de los casos, es de evolución satisfactoria con tratamiento adecuado, sin embargo, puede haber casos graves hospitalizados con requerimiento de oxígeno o apoyo ventilatorio. Dependiendo del órgano o sistema afectado, las manifestaciones extrapulmonares también pueden tener necesidad de manejo más estricto y específico, especialmente neurológica o cardíaca. En relación a pacientes con asma, puede gatillar obstrucción aguda de la vía aérea o empeoramiento clínico de síntomas crónicos del asma. Existen reportes de secuelas pulmonares luego de neumonías por MP, en TC de tórax se pueden ver imágenes en mosaico, engrosamiento peribroncovascular, bronquiectasias, bronquiolitis obliterante e incluso fibrosis pulmonar.

NEUMONÍA POR CHLAMIDÓPHILA PNEUMONIAE (CP)

MICROBIOLOGÍA

Son bacterias intracelulares que crecen por división binaria y utilizan el sistema energético de las células. La cepa serovariedad TWAR de CP se ha establecido por estudios de homología de DNA y la morfología única de su cuerpo elemental (CE) que tiene forma de pera y posee importancia funcional; en contraste con el cuerpo redondo de las otras especies. La CP es más homogénea que las otras dos especies (*C. Trachomatis* y *C. Psittaci*) y la proteína (adhesina) principal de la membrana externa es menos compleja. El pequeño extremo distal es el sitio de adherencia a la célula, produciéndose invasión celular (endocitosis) con adherencia a la base de las microvellosidades y varios mecanismos de entrada que dependen del tipo celular y ruta de infección (Figura 5).

ETIOPATOGENIA

La CP se caracteriza por un ciclo de desarrollo único con morfología diferente en la forma infecciosa y reproductiva: CE y CR. La CP tiene envoltura de gram negativo y estudios recientes han revelado que CP Y CT codifican para proteínas formando una completa vía para síntesis de peptidoglucano, incluyendo proteínas que se unen a penicilina, ello las haría medianamente sensibles a betalactámicos. Luego de la infección, CE (0,3 µm de diámetro) se une a la célula del huésped por un proceso de unión electrostática y entra a la célula por endocitosis, de esta manera, el CE permanece en la membrana del fagosoma que no se fusiona con el lisosoma. Los CE se diferencian en CR que se divide por fisión binaria, luego de 36 horas. Posteriormente, a las 48 horas ocurre la salida por citolisis o exocitosis de todo el cuerpo de inclusión dejando las células intactas. La CP puede entrar a un estado persistente después de la acción de citoquinas como interferón gama, tratamiento con antibiótico o restricción de ciertos nutrientes. En ese estado, la actividad metabólica está reducida, lo que explica su habilidad para causar infección subclínica. La CP ingresa por vía respiratoria, infecta leucocitos y macrófagos pulmonares, los cuales salen infectados a la circulación (marcador de infección crónica), luego ocurre infección endotelial de células del músculo liso, microactivación vascular vía NF-KB con expresión de moléculas de adherencia y citoquinas proinflamatorias (IL 1, IL 6 TNF alfa, IFN gama y proteínas procoagulantes. El ciclo de vida CP con forma intracelular favorece el desarrollo de infección crónica, por su habilidad para sobrevivir en monocitos y macrófagos permite la diseminación de la bacteria a distintos órganos del huésped. La presencia de CP estimula reacción inflamatoria y daño de

tejidos secundarios a la infección, por una parte causa actividad patogénica contra la célula del huésped y por otro lado respuesta inmunológica frente a antígenos extraños. Esto genera inflamación crónica a menudo acompañada de patología no infecciosa muy variada.

EPIDEMIOLOGÍA

La CP es un patógeno respiratorio común en el ser humano con amplia distribución geográfica y afecta a todas las edades. Las evidencias apuntan a que el microorganismo a pesar de haber sido reconocido recientemente, no es nuevo en originar enfermedad humana. Los datos publicados hasta hoy sugieren que la neumonía por CP es infrecuente en niños de edad preescolar y más frecuente en periodo escolar y adolescencia. La mayor incidencia ocurre en adultos mayores y en pacientes con comorbilidad (asma y EPOC). Prácticamente todas las personas se infectan en algún momento de la vida y la reinfección es habitual, la infección sería más común en países de clima tropical por motivos desconocidos y en varones. Se ha descrito alta seroprevalencia en nuestro país, es baja en menores de 5 años, pero aumenta progresivamente con la edad, llegando a 32% en niños chilenos entre 10 a 14 años (Tabla 5). No obstante, la real incidencia en Chile como agente etiológico de neumonía en niños es poco conocida. La investigación etiológica de neumonía en pacientes entre 1 mes y 14 años que realizamos en Santiago, publicada el año 2003, mostró un 2,7% de CP (3 casos en 108 neumonías de manejo ambulatorio). Estudios en diferentes países del mundo orientan a una incidencia entre el 5% y 20% como causa de neumonía en escolares y adolescentes. La transmisión de CP es probablemente de persona a persona por secreciones respiratorias, aunque falta evidencia directa. La diseminación de la infección es muy lenta, el intervalo entre caso y caso puede ser hasta de 30 días, lo cual explica que los brotes epidémicos se difundan lentamente. Algunas personas con infecciones asintomáticas juegan un papel esencial en la diseminación de la enfermedad y otros son transmisores ineficaces. Las infecciones por CP son endémicas y epidémicas con aumento en la incidencia de 2 a 3 años de duración o brotes cortos de 4 meses, los períodos de baja incidencia pueden durar 3 años. La portación asintomática ocurre en un 2% y 5% de adultos y niños, la mayoría de las infecciones respiratorias son leves o asintomáticas y sólo un pequeño porcentaje de infectados hace una neumonía.

PRESENCIA DE ANTICUERPOS IGG PARA CHLAMYDIA PNEUMONIAE POR EDAD		
SANTIAGO – CHILE (Tabla 5)		
Edad (años)	Muestras	Número de muestras de suero

		Seropositivos (IgG>1:32) n (%)
6 meses – 4 años	22	1 (4.5)
5 – 9 años	28	4 (14.3)
10 - 14	41	10 (31.7)
15 - 19	27	15 (37.0)
20 - 29	62	31 (50.0)
30 - 39	61	34 (55.7)
40 - 49	65	40 (61.5)
50 - 59	43	28 (65.2)
60 - 89	54	39 (72.2)

CLÍNICA

Las características clínicas pueden ser similares a las que presenta MP y en algunas ocasiones parecidas a una neumonía neumocócica. Sin embargo, con frecuencia, presenta sintomatología con algunas características que la distinguen de otros agentes patógenos respiratorios. Es de inicio gradual con odinofagia, ronquera, disfonía y fiebre moderada, remite días o incluso semanas, apareciendo después tos seca persistente, luego productiva y en ocasiones paroxística. De esa manera, el perfil evolutivo de la enfermedad adquiere una forma bifásica. En ocasiones se acompaña de cefalea y secreción nasal (compromiso rinosinusal), la auscultación pulmonar es variable, a veces crepitaciones aisladas y en otras oportunidades roncus y sibilancias. La neumonía por CP evoluciona con buena respuesta al tratamiento ambulatorio, pero con persistencia de la tos y el decaimiento durante semanas, los pacientes que se hospitalizan son pocos, habitualmente adultos mayores o a cualquier edad en pacientes portadores de enfermedad crónica.

RADIOLOGÍA

La radiografía de tórax presenta imágenes subsegmentarias aisladas, con relleno alvéolo-intersticial, no homogénea y de límites irregulares. En algunos casos, compromiso lobar o multilobar de mayor extensión, que generalmente evolucionan más grave, especialmente en co-infección con Mycoplasma. (Figuras 6 y 7). El derrame pleural es excepcional y escaso.

DIAGNOSTICO ESPECÍFICO

La Inmunofluorescencia indirecta (MIF) es una técnica usada para el diagnóstico serológico de CP, aunque su verdadera utilidad es discutible. Algunos kits comerciales emplean antígenos en los cuales se ha removido el LPS (antígeno común entre especies de *Chlamydia* y *Chlamydothrix*) para disminuir las reacciones cruzadas entre las especies. Los puntos de cortes de infección aguda por CP son la presencia de IgM en título $\geq 1:16$, o el aumento de al menos 4 veces en el título de IgG en muestras pareadas de suero, agudo y convaleciente. Títulos de IgG $\geq 1:512$, únicos o sostenidos son considerados infecciones anteriores. Ningún procedimiento serológico permite superar, por el momento, dos problemas importantes de la serología para CP: la lenta aparición de anticuerpos para esta especie y la alta seroprevalencia en la población adulta, producto de infecciones pasadas, o incluso de infecciones asintomáticas actuales. Existen dos patrones serológicos: primoinfección que se presenta habitualmente en niños y en el patrón de reinfección por este agente que se presenta en adultos. En la primoinfección, la IgM aparece a partir de la tercera semana y la IgG entre 7-8 semanas post infección, mientras que en la reinfección, generalmente, no hay respuesta en IgM y la IgG aparece entre las 3 y 5 semanas post infección. La serología proporciona, resultados en forma retrospectiva con escasa aplicación a la clínica como técnica de diagnóstico. Las técnicas de amplificación de los ácidos nucleicos (PCR) son una alternativa rápida y sensible para el diagnóstico de CP, (Figura 12), siendo la muestra de aspirado nasofaríngeo la más utilizada para el diagnóstico. Se ha demostrado mayor sensibilidad de la PCR anidada con respecto a la PCR convencional para el diagnóstico de CP en muestras respiratorias. Por otra parte, se ha reportado portación respiratoria asintomática en 2% a 5% de niños y adultos lo que enfatiza la necesidad de analizar críticamente los resultados microbiológicos en cada paciente. Como ocurre con MP, las técnicas moleculares que permiten cuantificar la carga microbiana en las muestras clínicas tienen un gran potencial para la diferenciación entre portación e infección. Actualmente se está usando cultivo celular con una correlación variable con PCR.

ASOCIACION DE DE CP CON OTRAS ENFERMEDADES

Desde hace tiempo se asocia asma e infección respiratoria baja por CP, está demostrado que la infección aguda puede gatillar crisis asmáticas al igual que otros patógenos respiratorios como MP y virus. Las reinfecciones o persistencia pueden ser causa de exacerbaciones de episodios de cuadros de asma. En esos casos, el tratamiento con

macrólidos mejora la evolución clínica y los parámetros funcionales, la hipótesis es que la infección crónica origina hiperreactividad e inflamación en niños susceptibles. Existen numerosos estudios que relacionan a CP con enfermedad isquémica (ateroesclerosis) Infarto agudo, EPOC, Artritis, Pericarditis, Tiroiditis, Esclerosis múltiple, Alzheimer, Eritema Nodoso, Guillain-Barré o Cáncer pulmonar.

Se ha demostrado un alza de anticuerpos y evidencia del agente en placas ateromatosas, mediante PCR y Microscopía electrónica, sin embargo, el rol de CP en estas patologías aún no está suficientemente aclarado.

TRATAMIENTO

Se usan principalmente macrólidos o doxyciclinas (mayores de 8 años) y cefalosporinas, con terapias prolongadas para evitar recaídas. Existe buena respuesta en la mayoría de los casos. Nuestra sugerencia en niños mayores de 5 años es usar eritromicina oral 50 mg/kg/d cada 6 horas por 2 a 3 semanas; o claritromicina oral 15mg/kg/d cada 12 horas durante 2 a 3 semanas; azitromicina oral 10mg/kg/d una toma diaria por 5 días, asociado a cefuroximo oral 20 a 30 mg/kg/d cada 12 horas por 2 a 3 semanas. En niños menores de 5 años cefuroximo oral solo 20 a 30 mg/kg/d cada 12 horas por 2 a 3 semanas. Cefuroximo se usará ev 100mg/k/d en paciente Hospitalizado Grave asociado a macrólido oral.

RESUMEN

La Neumonía Atípica es una entidad originada por Mycoplasma Pneumoniae (MP), y Chlamydomphila Pneumoniae (CP), MP bacilo pequeño, libre pleomorfo, sin pared celular, que produce enzimas y dispone de organelo que se fija al epitelio respiratorio, CP con homología del DNA diferente a otras Chlamydias y cuerpo elemental característico en forma de pera. Estos patógenos tienen en común clínicamente la presencia de tos frecuente, tormentosa, fiebre moderada y un perfil evolutivo insidioso, gradual, habitualmente no grave. MP Y CP son adquiridas en la comunidad con contagio por gotitas.

La Radiología presenta principalmente infiltrados intersticiales, aunque en un porcentaje menor existe una gran variedad de imágenes mixtas con infiltrados retículo- nodulares, atelectasias, incluso sombras lobares (MP y CP) El diagnóstico se hace en laboratorio con PCR y serología (Elisa e IFI) en MP; y PCR en CP. El examen pulmonar presenta habitualmente Crepitaciones y/o sibilancias.

MP y CP pueden desarrollar complicaciones extrapulmonares y/o evolución grave relacionada con eventos inmunológicos complejos: En MP Presencia de citoquinas, CD4, células T y B e Interferón; en CP Citoquinas, TNF alfa, IFN gama y HSP 60.

El tratamiento de NAC por MP incluye Macrólidos, ante mala respuesta, resistencia o evolución grave se puede usar Ciprofloxacino o Doxiciclina (mayores de 8 años) con o sin corticoides. En CP se indica en mayores de 5 años Macrólidos asociado a Cefuroximo y en menores de 5 años sólo Cefuroximo.

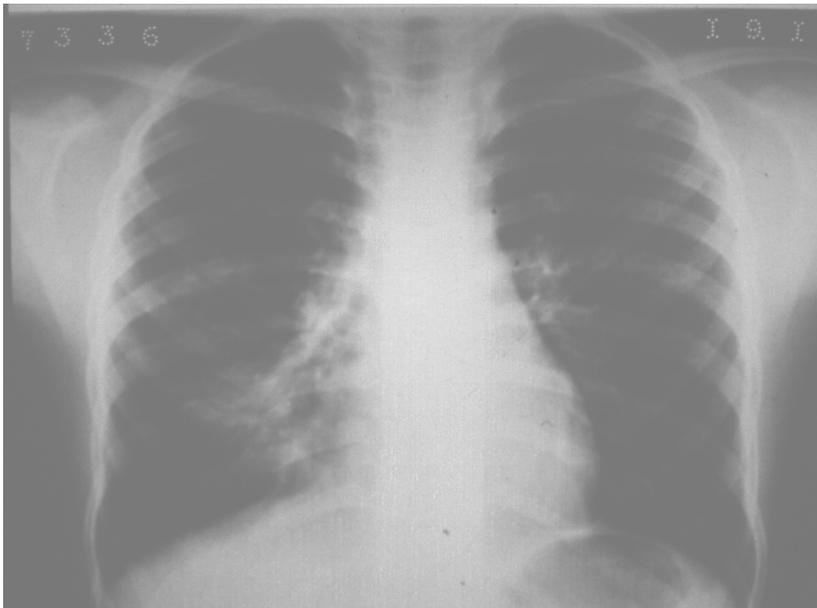
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- **Abramo C., Leinonen M., McCracken G.H.** "Mycoplasma Pneumoniae treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory disease: clinical spectrum, pathophysiology, epidemiology, and children". *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:98-104.
- **Averibrich Diana, Hidalgo- Grauss Carlos.** Macrolide Resistance in Mycoplasma J. Neumoniae Israel,2010.*Emerging Infectious Diseases* vol. 17 , N° 6 Junio 2011.
- **B de Barbeyac, C Bébéar.** Historire Naturelle des infections à Chlamydia Physiopathologie des infections à Chlamydia: Conséquences diagnostiques et therapeutic *Archives de Pèdiatrie* 12 (2005) 526 – 531.
- **Dowel S.F., Peeling R.W., Boman J.** "Standardizing Chlamydia pneumoniae assays: recommendations from the Centers for Disaese Control and Preventions (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada)". *Clin Infect Dis* 2001;33: 492-503.
- **Hammerschlag M. R.** "Pneumonia due to Chlamydia Pneumoniae in children: Epidemiology, diagnosis, and treatment". *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 384-90.
- **Hong Bae Ki, Choi Hwa Eun.** Macrolide Resistance of Mycoplasma pneumoniae, South Korea, 2000 – 2011. *Emerging Infectious Diseases*. Vol. 19, No. 19. August 2013.
- **Kim C.K., Chung C.Y., Kim J.S., Kim W.S.** Late abnormal findings on highresolution computed tomography after Mycoplasma pneumonia". *Pediatrics* 2000; 105:372-8.

- **Kogan R., Astudillo P., Maluenda J., Cortés C.** “Clinical and epidemiologic characteristics of Mycoplasma Pneumoniae infections in Santiago-Chile”. Eur Resp J 2002; 20: S337.
- **Kogan R., Martínez M.A., Rubilar L, Puppo H., Girardi G. and Castro-Rodriguez J.A.** “Comparative randomized trial of Azithromycin versus Erythromycin and Amoxicillin for treatment of community acquired pneumonia in children”. Pediatric Pulmonol 2003;35:91-8.
- **Kicinski P., Wisniewska-Ligier M.** Pneumonia Caused by Mycoplasma pneumoniae and Chlamydothila pneumoniae in Children – Comparative Analysis of Clínical Picture. Advances in Medical Sciences vol. 56 (1) 2011 pp. 56-63.
- **Kurz Herbert, Gopfrich Hubert.** Role of Chlamydothila pneumoniae in children Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia in Vienna -Austria. Pediatric Pulmonology 44:873-876 2009.
- **Lu Aizen, Wang Libo.** Combined Treatmñent for Child Refractory Mycoplasma pneumoniae Pneumonia with Cprofloxacin and Glucocorticoid. Pediatric Pulmonology 46:1093-1097 – 2011.
- **Martinez M.A., Diomedi A., Kogan R., Borie C.** Taxonomía e importancia clínica de las nuevas familias del orden Chlamydiales”. Rev. Chil. Infect. 2001; 18: 203-11.
- **Michelow Ian C. Katz Kathy.** Systemic Cytokine Profile in Children with Community – Acquired Pneumonia. Pediatric Pulmonology 42: 640-645-2007.
- **Mulholland S., Gavranich J.B.** Antibiotic for community- acquired lower respiratory tract infections Secondary to Mycoplasma pneumoniae in Children (Review). The Cochrane library 2010 issue 7.
- **Lung David Christopher, Lam Shu Yan David.** Rapid Defervescence after Doxycycline Treatment of Macrolide – Resistant Mycoplasma pneumoniae Associated Community – acquired Pneumonia in Children.Pediatric Infectious Disease Journal Publish Ahead of Print 2013.
- **Paul M. de los Ángeles, Vega-Briceño Luis, Sánchez Ignacio.** Características Clínicas de la Enfermedad Respiratoria Causada por Mycoplasmas pneumoniae en niños hospitalizados. Revista Chilena Infectología 2009-26 (4) 343-349.

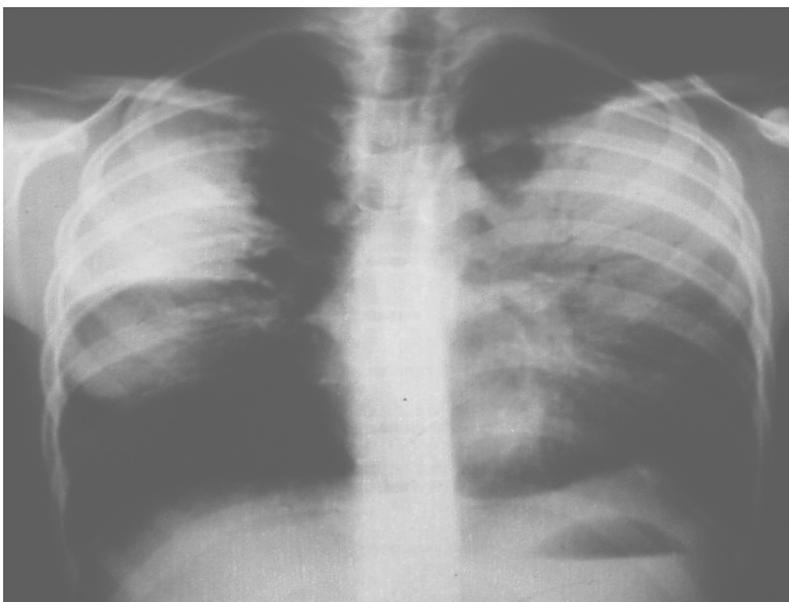
- **Shen Yuelin, Zhang Jin.** Combination Therapy With Immune - Modulators and Moxifloxacin on Fulminant Macrolide – Resistant. *Mycoplasma Pneumoniae* Infection: A Case Report. *Pediatric Pulmonology* 48:519-522 (2013).

FIGURA 1



Neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* en escolar de 9 años.
Se observa imagen alvéolo-intersticial basal perihiliar en HT.

FIGURA 2



Neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* en niña de 6 años.
Se observa imagen de extensa consolidación lobar bilateral,
Similar a la que se presenta en infección por *Streptococo pneumoniae*.

FIGURA 3

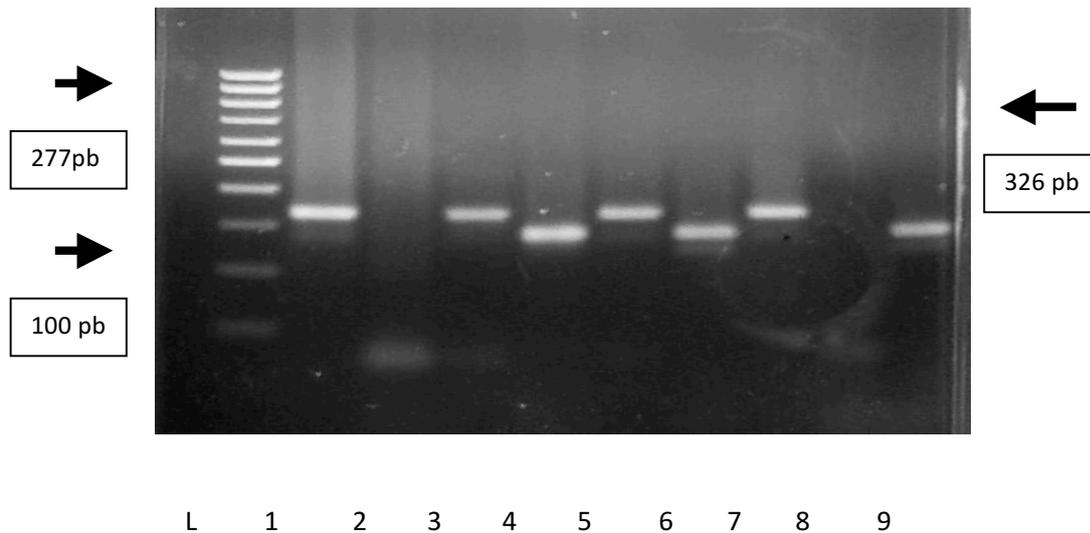


Neumonía por *Mycoplasma* Bilateral basal con Derrame
Pleural izquierdo y drenaje en escolar de 7 años.

FIGURA 4

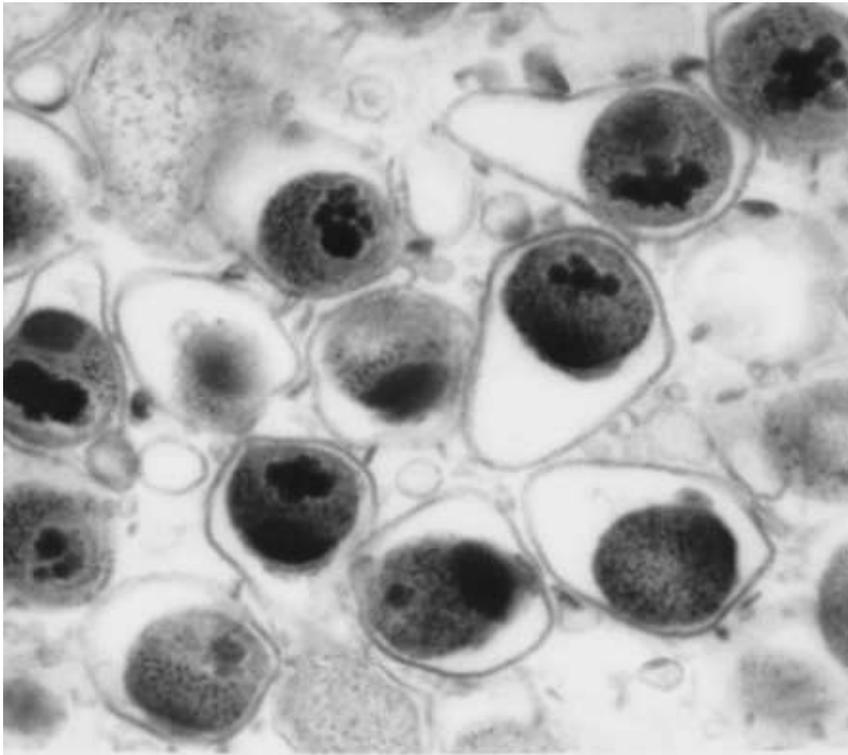
Diagnóstico de *Mycoplasma pneumoniae*

Para el diagnóstico de *Mycoplasma pneumoniae* se amplifica mediante PCR convencional simple 277 pb del gen 16S rRNA, con partidores descritos por TJhie et al, siguiendo un protocolo previamente descrito (Martínez).



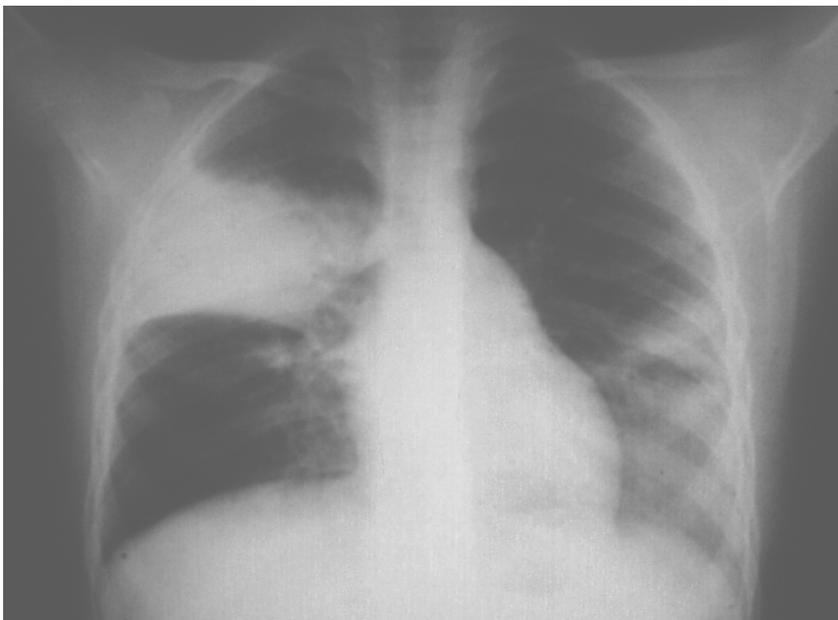
Electroforesis en gel de agarosa de los productos de amplificación mediante PCR simple de *Mycoplasma pneumoniae* (gen 16S rRNA) y gen de la β -globina humana. Canales 1,3, 5, 7 β -globina positiva. Canal 2 muestra negativa para *M.pneumoniae*. Canales 4 y 6, muestras positivas para *M.pneumoniae*. Canales 8 y 9, controles negativo y positivo para *M.pneumoniae*. L, marcador de peso molecular de 100 pb.

FIGURA 5



Chlamydia pneumoniae

FIGURA 6



Escolar de 10 años con Neumonía bilateral por *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*.

FIGURA 7



Escolar de 11 años con Neumonía sub-segmentaria en LSD por *Chlamydophila pneumoniae*.

Doctor Ricardo Kogan A.

Doctor Julio Maggiolo M.

NEUMONÍA POR CHLAMYDIA TRACHOMATIS (CT)

DEFINICIÓN:

Neumonía afebril del 1er trimestre producida por *Chlamydia trachomatis*, bacteria que infecta al RN en el canal del Parto.

MICROBIOLOGÍA

Las CT son bacterias Gram negativas, intracelulares obligadas que se replican por fisión binaria. Poseen DNA, RNA y pared celular, procariotas, presentan una membrana trilaminar externa que contiene lipopolisacáridos y proteínas de membrana. Poseen un ciclo de desarrollo bifásico en el cual se alteran el corpúsculo elemental (CE), forma extracelular infectiva y el cuerpo reticulado (CR) intracelular y replicativo.

El proceso infeccioso se inicia con el CE mide 0,3 μm y tiene una gruesa pared celular que le permite sobrevivir fuera de la célula. Las Chlamydias se adhieren específicamente al epitelio columnar para ingresar a la célula por fagocitosis y quedar incorporadas en un fagosoma que escapa de la fusión fagolisosomal, al cabo de dos o tres horas, el CE se diferencia en el CR intracelular que mide 0,7 μm , tiene una delgada pared celular y es metabólicamente activo entre 3 y 25 horas post infección. Los CR se dividen activamente por fisión binaria. La membrana del fagosoma crece permanentemente para albergar a esta microcolonia denominada inclusión. Al cabo de 25 horas, los CR cesan de multiplicarse y se diferencian en CE. Finalmente, entre 48 y 72 horas post infección, los lisosomas se fusionan con la inclusión, liberando su contenido enzimático que causa su lisis y la de la célula huésped, liberándose una gran población de partículas infecciosas que van a continuar el proceso infeccioso por contigüidad. El parasitismo intracelular de la CT se debe a que la cantidad de ATP es insuficiente para mantener el crecimiento. (Figura 1)

ETIOPATOGENIA

En lactantes con NC se infectan las células del epitelio cilíndrico del tracto respiratorio, la consecuencia inicial a la infección consiste en una respuesta de polimorfonucleares, luego infiltración tisular con linfocitos, macrófagos, plasmocitos y eosinófilos, Se ha sugerido que la patogenia de la enfermedad por Chlamydias es parcialmente autoinmune a través de antígenos sensibilizantes. Pueden inducir citoquinas, resultando producción de interferón gama (INF), éste inhibe la replicación de las Chlamydias, lo que acortaría la duración de la infección. El daño es mediado por hipersensibilidad dada la analogía entre las proteínas del hospedero y las del microorganismo.

EPIDEMIOLOGÍA

La transmisión de CT ocurre principalmente a través del canal de parto en madres con infección cérvico-uterina, sin embargo, hay casos descritos en partos por cesárea (RPM) y en período postnatal por la infección del RN con madre o personal de atención infectados (contagio mano-ojo). La tasa de RN con enfermedad sintomática de madres infectadas es baja, 30-50% de los pacientes presenta conjuntivitis y sólo 5-30% desarrolla una neumonía. Inicialmente el niño es inoculado en los ojos, nasofaringe o ambos y secundariamente, puede ocurrir la infección en el pulmón, la prevalencia varía entre 2-20 %. Este microorganismo compromete principalmente el aparato urogenital del hombre y la mujer, produciendo uretritis, epididimitis y prostatitis en el varón y cervicitis, uretritis, salpingitis e inflamación aguda pélvica en la mujer. También se asocia a rotura de membrana en el embarazo de pretérmino, parto prematuro, bajo peso al nacer, muerte fetal e infección ovular. El compromiso del aparato genital femenino origina la conjuntivitis y neumonía en los primeros meses de vida. Las infecciones maternas por CT son más comunes en familias con malas condiciones sociales y económicas, con un grado importante de promiscuidad sexual, menores de edad y mujeres solteras sin uso de anticonceptivos orales. En EE.UU. la portación en mujeres sexualmente activas es de 4 a 5%, en mujeres con riesgo de 25 a 37%. Datos nacionales señalan una portación de 4,7% de mujeres en control ginecológico habitual en Atención Primaria.

CLÍNICA

Los síntomas se inician entre las 4 y 16 semanas de vida, el curso es subagudo con obstrucción nasal, taquipnea moderada, tos generalmente paroxística que interfiere el sueño

y la alimentación, haciéndose en ocasiones emetizante. En la mitad de los casos existe conjuntivitis bilateral de magnitud variable con descarga inicialmente acuosa y luego mucopurulenta, con inflamación de párpados, quemosis, incluso con pseudomembranas adherentes y hemorragias, ocasionalmente puede haber compromiso óptico. El curso es afebril, buen estado general y evolución benigna. La auscultación habitualmente es normal, en ocasiones puede revelar crepitaciones o estertores húmedos medianos sin sibilancias. Sin tratamiento la evolución es lenta con duración de semanas a meses. En lactantes menores desnutridos, en prematuros o recién nacidos de bajo peso, la neumonía por CT puede ser grave, con apneas, insuficiencia respiratoria, requerimiento de apoyo ventilatorio y en casos extremos fatal. En seguimiento de pacientes que han padecido neumonía por CT en los primeros 6 meses de vida se ha demostrado mayor frecuencia de enfermedad obstructiva de la vía aérea. Se describen manifestaciones extrapulmonares habitualmente no graves.

RADIOLOGÍA y LABORATORIO

Se aprecian imágenes intersticiales retículo-micronodulares difusas finas en ambos campos pulmonares, e hiperinsuflación (Figura 2). En algunas ocasiones existe dificultad para diferenciar radiológicamente las lesiones por CT de aquellas originadas por otros cuadros respiratorios neonatales o de lactantes menores. En el laboratorio destaca el hemograma, habitualmente con eosinofilia, VHS y PCR normales y aumento de inmunoglobulinas séricas.

DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO

El diagnóstico de conjuntivitis producida por CT puede ser realizado por aislamiento en cultivos, la muestra se toma en el párpado evertido, debe incluir células epiteliales ya que la CT es una bacteria intracelular. En niños con neumonía la muestra para cultivo debe ser nasofaríngea, en pacientes intubados se toma por aspirado traqueal, el cultivo es el Gold Standard para CT en conjuntivitis y neumonía, la especificidad y sensibilidad es de 100% con adecuada muestra y transporte oportuno, la muestra es inoculada en cultivo tisular a la 48 o 72 horas confirmándose la CT con identificación microscópica usando fluoresceína conjugada con anticuerpos monoclonales específicos. Las técnicas inmunológicas tienen valores de especificidad de aproximadamente 90% a 95% y la sensibilidad en muestras nasofaríngeas varía entre 33% y 99%. Estudios iniciales demostraron que niños con neumonía neonatal desarrollan títulos de IgM $\geq 1:32$, con microinmunofluorescencia (MIF) con una buena especificidad, sin embargo, se desconoce la sensibilidad de la serología y

faltan estudios que comparen la serología con las técnicas moleculares para el diagnóstico microbiológico de esta bacteria. Por otra parte, las técnicas moleculares (PCR) (Figura 3) han sido progresivamente bien evaluadas para el diagnóstico de neumonía neonatal. La detección de antígenos incluye anticuerpos fluorescentes directos y test de inmunoensayo enzimático, la sensibilidad y especificidad es alta para muestras conjuntivales (97-98 %), sin embargo es baja para aspirado nasofaríngeo, reflejando el escaso número de organismo y la variación en la calidad de la muestra.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

En la conjuntivitis de inclusión no se recomienda tratamiento tópico por la difícil aplicación y el fracaso para eliminar la portación nasofaríngea. La terapia de elección en neumonía es con Eritromicina: 50 mg/kg/d por 4 veces durante 14 días; Claritromicina: 15mg/kg/d por 2 veces durante 14 días o Azitromicina: 10mg/kg/d por 1 vez durante 5 días. El tamizaje prenatal, el tratamiento de las mujeres infectadas y sus parejas son medidas eficaces para evitar la transmisión a los hijos. La educación sexual, dirigida a familias con factores de riesgo es fundamental para disminuir la incidencia de esta patología.

RESUMEN

La Neumonía por *Chlamydia trachomatis* es originada por una bacteria gramnegativa intracelular (CT) que posee un ciclo de desarrollo bifásico en el cual se alternan el corpúsculo elemental, forma extracelular infectiva y el cuerpo reticulado intracelular y replicativo, se infecta el epitelio cilíndrico luego infiltración tisular con linfocitos, macrófagos y especialmente neutrófilos y eosinófilos, eosinófilos; ocurren fenómenos autoinmunes a través de antígenos sensibilizantes, se inducen citoquinas con producción de interferón gama y síntesis de HSP-60. La transmisión ocurre principalmente en el canal del parto en madres con infección cérvico – uterina, el 30 a 50 % de los RN hace compromiso conjuntival y sólo entre el 5 a 30% Neumonía.

Los síntomas se inician entre las 4 a 16 semanas de vida, el curso es sub-agudo con rinorrea, taquipnea moderada, tos paroxística, de curso afebril, benigno- salvo en prematuros que puede presentarse grave- y en la mitad de los casos conjuntivitis. La auscultación pulmonar muestra escasos estertores medianos o crepitaciones. En la radiología se aprecian imágenes retículo-micronodulares difusas finas en ambos campos

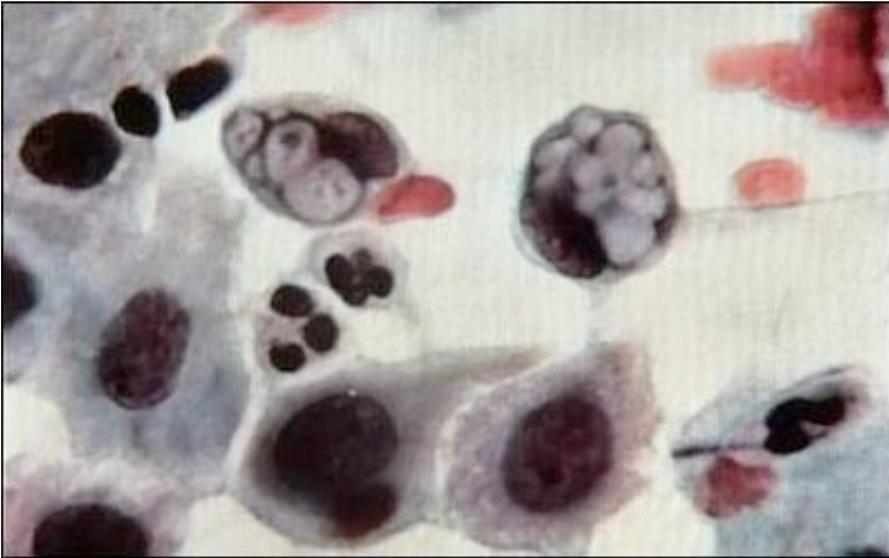
pulmonares, el hemograma tiene con frecuencia eosinofilia y existe aumento de inmunoglobulinas séricas.

El diagnóstico de laboratorio se realiza con cultivo de muestra de aspirado nasofaríngeo , Microinmunofluorescencia (MIF) y PCR. El tratamiento es con Macrólidos, Eritomicina, Claritromicina o Azitromicina a dosis habituales. La prevención es educación sexual y el tratamiento oportuno de mujeres infectadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- **B de Barbeyac, C Bébéar.** Histoire Naturelle des infections à Chlamydia Physiopathologie des infections à Chlamydia: Conséquences diagnostiques et thérapeutic Archives de Pédiatrie 12 (2005) 526 – 531.
- **Hammerschlag Margaret R.** Chlamydia and Chlamydiales: Beyond Chlamydia Trachomatis. Concise Reviews of Pediatric Infectious Diseases The Pediatric Infections Disease Journal. Vol. 26, number 7 – 2007.
- **Martinez M.A., Diomedi A., Kogan R., Borie C.** Taxonomía e importancia clínica de las nuevas familias del orden Chlamydiales”. Rev. Chil. Infect. 2001; 18: 203-11.
- **Rours GI JG, Hammerschlag MR.** Chlamydia Trachomatis Respiratory Infection in Dutch Infants. Arch. Dis. Child 2009 04 - 705: 707.
- **Martins J., Ribeiro L.** Infección por Chlamydia trachomatis en el primer año de vida. Anales de Pediatría (Barc.) 2011; 74(5): 298-302.

FIGURA 1



Chlamydia trachomatis

FIGURA 2

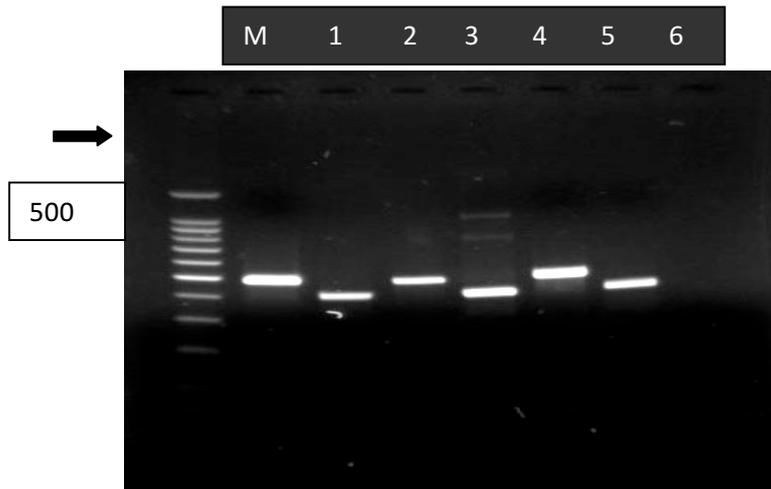


Neumonía por *Chlamydia trachomatis* con infiltrado intersticial bilateral micronodular en lactante de 45 días con tos paroxística, afebril y conjuntivitis.

FIGURA 3

Diagnóstico de *Chlamydia trachomatis*

El diagnóstico de *Chlamydia trachomatis* se efectúa mediante PCR anidada para el gen *omp1* (Martínez y cols).



Electroforesis en gel de agarosa al 1,5% teñido con bromuro de etidio que muestra los fragmentos correspondientes a los segmentos variables 1 y 2 (canales 1,3 y 5) y segmentos variables 3 y 4 (canales 2, 4 y 6) del gen *omp1* de *C. trachomatis*. M, marcador de peso molecular (100 pb).