

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUÍMICAS
CARRERA DE BIOQUÍMICA
MENCION MICROBIOLOGÍA
HOSPITAL OBRERO Nro.1**



**DETERMINACIÓN DEL PORCENTAJE DE
INFECCIÓN POR MYCOPLASMA PNEUMONIAE EN
SECRECIONES RESPIRATORIAS DE PACIENTES
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL OBRERO Nro.1 DE
LA CIUDAD DE LA PAZ, DURANTE EL PRIMER
SEMESTRE DEL AÑO 2005**

ELABORADO POR :

UNIV : TELMA VANIA GOMEZ VELASCO

(Tesina para obtener el título de licenciatura en Bioquímica)

**La Paz – Bolivia
2006**

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUÍMICAS
CARRERA DE BIOQUÍMICA
MENCION MICROBIOLOGÍA
HOSPITAL OBRERO Nro.1**



**DETERMINACIÓN DEL PORCENTAJE DE
INFECCIÓN POR MYCOPLASMA PNEUMONIAE EN
SECRECIONES RESPIRATORIAS DE PACIENTES
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL OBRERO Nro.1 DE
LA CIUDAD DE LA PAZ, DURANTE EL PRIMER
SEMESTRE DEL AÑO 2005**

ELABORADO POR :

UNIV : TELMA VANIA GOMEZ VELASCO

ASESOR :

JUAN E. CALLISAYA Msc

(Tesina para obtener el título de licenciatura en Bioquímica)

**La Paz – Bolivia
2006**

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|--|-----------|
| RESUMEN..... | 1 |
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 3 |
| 1.1. ANTECEDENTES..... | 6 |
| 1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 9 |
| 1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 9 |
| 1.4. MARCO TEÓRICO..... | 10 |
| 1.4.1. NEUMONÍA..... | 10 |
| 1.4.2. CLASIFICACIÓN..... | 12 |
| 1.4.2.1. Neumonía lobar. | 12 |
| 1.4.2.2. Bronconeumonía..... | 12 |
| 1.4.2.3. Neumonía intersticial..... | 12 |
| 1.4.2.4. El absceso del pulmón..... | 12 |
| 1.4.3. NEUMONÍA ATÍPICA..... | 13 |
| 1.4.4. <i>MICOPLASMA PNEUMONIAE</i>..... | 15 |
| 1.4.4.1. Antecedentes históricos..... | 15 |
| 1.4.4.2. Descripción del microorganismo. | 16 |
| 1.4.4.3. Morfología y fisiología..... | 19 |
| 1.4.4.4. Estructura genómica y evolución..... | 19 |
| 1.4.4.5. Epidemiología..... | 21 |
| 1.4.4.6. Taxonomía..... | 23 |
| 1.4.4.7. Transmisión..... | 24 |
| 1.4.4.8. Patogénesis..... | 25 |
| 1.4.4.9. Inmunología..... | 28 |
| 1.4.4.10. Manifestaciones clínicas..... | 30 |
| 1.4.4.10.1. Manifestaciones respiratorias..... | 30 |
| 1.4.4.10.2. Manifestaciones extrarespiratorias..... | 32 |
| 1.4.4.10.2.1. Dermatológicas..... | 32 |
| 1.4.4.10.2.2. Hematológicas..... | 32 |
| 1.4.4.10.2.3. Articulares..... | 33 |
| 1.4.4.10.2.4. Cardiacas..... | 33 |
| 1.4.4.10.2.5. Gastrointestinales..... | 34 |
| 1.4.4.10.2.6. Neurológicas..... | 34 |

| | |
|--|----|
| 1.4.4.11. Diagnostico..... | 35 |
| 1.4.4.11.1. Pruebas microbiológicas..... | 35 |
| 1.4.4.11.1.1.Recolección, transporte y conservación de muestras..... | 36 |
| 1.4.4.11.1.2.Aislamiento del <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 37 |
| 1.4.4.11.1.3. Medio de cultivo..... | 38 |
| 1.4.4.11.1.4.Tinción de gram..... | 39 |
| 1.4.4.11.2. Pruebas serológicas..... | 39 |
| 1.4.4.11.2.1.Crioaglutininas..... | 39 |
| 1.4.4.11.2.2Anticuerpos específicos..... | 40 |
| 1.4.4.11.3.Exámenes paraclínicos de "rutina"..... | 41 |
| 1.4.4.11.3.1.Cuadro hemático..... | 41 |
| 1.4.4.11.3.2.Otras técnicas..... | 41 |
| 1.4.4.12. Tratamiento..... | 42 |
| 1.4.4.13.Prevenion..... | 44 |
| 1.5. JUSTIFICACIÓN..... | 45 |
| 2. OBJETIVOS. | 46 |
| 2.1. OBJETIVOS GENERALES. | 46 |
| 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 46 |
| 3. DISEÑO METODOLOGICO..... | 47 |
| 3.1. TIPO DE ESTUDIO..... | 48 |
| 3.2. UNIVERSO Y MUESTRA..... | 48 |
| 3.3. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE LOS DATOS..... | 48 |
| 3.4. VARIABLES Y SU MEDICIÓN..... | 49 |
| 3.4.1. VARIABLE DE RESULTADO..... | 49 |
| 3.4.2. VARIABLES DESENCADENANTES..... | 49 |
| 3.5. METODOLOGIA..... | 50 |
| 3.5.1. Métodos y técnicas..... | 51 |
| 3.5.1.1. Toma de muestra..... | 51 |
| 3.5.1.2. Preparación de los medios de cultivo..... | 52 |
| 3.5.1.3. Procesamiento de la Muestra..... | 53 |
| 3.5.1.3.1. Aislamiento de <i>M. pneumoniae</i> en Caldo..... | 53 |
| 3.5.1.3.2. Aislamiento de <i>M. pneumoniae</i> en Agar..... | 54 |
| 3.5.1.3.3. Prueba de hemólisis..... | 54 |

| | |
|-------------------------------------|----|
| 3.5.1.3.4. Tinción gram | 54 |
| 3.5.1.4. Análisis de resultado..... | 55 |
| 4. RESULTADOS..... | 56 |
| 4.1. Resultado General..... | 56 |
| 4.2. Resultados específicos..... | 57 |
| 5. DISCUSIÓN..... | 63 |
| 6. CONCLUSIÓN..... | 69 |
| 7. RECOMENDACIONES..... | 71 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA..... | 72 |
| 9. ANEXOS..... | 75 |

RESUMEN

Las infecciones del tracto respiratorio constituyen una de las causas más frecuentes de infección en nuestro país y en el mundo. *Mycoplasma pneumoniae*, patógeno de los seres humanos, que produce principalmente neumonía "atípica", se considera que es una importante causa de infección intra y extrahospitalaria, además al no existir en nuestro país estudios que reflejen la realidad sobre este tema, la presente investigación nos permitirá conocer la situación actual en la que se encuentra nuestra población y así proporcionar documentos de información actuales.

En esta investigación se recolecto datos personales de los pacientes internos y externos atendidos en el Hospital Obrero Nro1, mediante una boleta de solicitud de exámenes llenada por el medico, tomando en cuenta las variables genero, edad, tipo de muestra, pacientes internos y externos. Además este estudio nos proporcionara datos sobre el porcentaje de microorganismos asociados a infección por *M. pneumoniae* como también de otros microorganismos causantes de las infecciones respiratorias durante el primer semestre del año 2005. La identificación del microorganismo se realizo mediante el cultivo en medios selectivos como método de referencia para *M.pneumoniae* y métodos bacteriológicos estandarizados para las demás especies realizados en forma rutinaria por el personal de la sección.

En la presente investigación se analizo 314 muestras que fueron recolectadas por el especialista medico en los casos de: líquido pleural, secreción bronquial y tubo endotraqueal; el esputo e hisopeado faringeo se recolecto la sección de microbiología. Se tomo como universo a todas las muestras de secreciones respiratorias de pacientes mayores de 18 años hombres y mujeres diagnosticadas con neumonía e infecciones respiratorias altas y bajas, el tamaño muestral se realizo mediante un muestreo de tipo no probabilístico y por conveniencia.

Se determino que en el 5 % de la población estudiada, la causa de la infección respiratoria es debido a la presencia de *M. pneumoniae* donde las mujeres fueron las mayormente afectadas por este microorganismo en un porcentaje de 66,7% ,En relación al grupo etareo, el mayor número de aislamientos de *M. pneumoniae* ocurrió en el grupo de edad comprendido entre los 56 y mayores de 66 años, se determino también que la infección por *M. pneumoniae* afecto mayormente a pacientes atendidos en consulta externa (73,3 %) y que dicho microorganismo esta asociado en un 40% a *C. albicans* y en un 26,6 % a *S. aureus*. Además los patógenos más frecuentemente aislados fueron: *Staphylococcus aureus* con 27,7%, *Moraxella catarrhalis* con 13,4%, *Acinetobacter spp* 12,7% y *Candida spp* con 10,2% y por ultimo el tipo de muestra que presenta mayor porcentaje de infección por *M. pneumoniae* en nuestra investigación es: esputo con un 40%.

Desde esta perspectiva surge la necesidad de motivar a los profesionales en salud a realizar estudios en otras poblaciones para conocer el alcance del problema. Así también debemos implementar esquemas de diagnostico y tratamiento adecuado para el aislamiento y la identificación de este germen.

Palabras clave: *Mycoplasma pneumoniae*, neumonía, infección respiratoria.

INTRODUCCIÓN.

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) constituyen durante las dos últimas décadas, una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en la mayor parte del mundo (...). La mayoría de las muertes relacionadas con las IRAs se atribuye a infecciones agudas graves de las vías respiratorias inferiores. Sin embargo, debido a la gran variedad de agentes microbianos capaces de ocasionar cuales quiera de los síndromes respiratorios, no es fácil evaluar la función cuantitativa de cada microorganismo patógeno específico como causante de una IRA.

El término y el concepto de neumonía atípica, surgieron al comienzo de la era antibiótica, con el correr de los años y gracias al advenimiento de mejores técnicas para identificar agentes bacterianos y protozoarios exigentes, se ha vuelto cada vez más obvio que el síndrome de neumonía atípica puede ser causado por: Chlamydia, Legionella, Pneumocystis carini, Mycoplasma pneumoniae y probablemente muchos otros agentes.

Frente a pacientes con neumonía atípica es fundamental identificar al patógeno responsable de manera de instituir el tratamiento correspondiente. En la práctica diaria, en muchas oportunidades no se cuenta con la posibilidad de efectuar diagnóstico etiológico por métodos “rápidos” y, por lo tanto, se debe recurrir inicialmente a tratamientos empíricos (...).

Por otro lado, no existen estudios de relevancia desarrollados en nuestro país con el objetivo de estudiar el Mycoplasma pneumoniae, de tal forma, podría decirse que es un germen subestimado, que a medida que pasa el tiempo aumenta preocupantemente su incidencia en nuestra población.

No existen en Bolivia ni en el resto de América del Sur, estudios epidemiológicos extensos sobre él, por lo que se desconoce la magnitud del problema en nuestro medio, puesto que la enfermedad que ocasiona es raramente mortal, y además en la dificultad de estandarizar su diagnóstico, hayan colaborado en esto. Por otra parte, Mycoplasma pneumoniae ha sufrido, lo mismo que otros gérmenes, que luego de ser “estrellas” y merecer la atención de la comunidad científica (en la década del 60) han cedido ese espacio a otros, tal cual sucedió con la Legionella en los 80, la Chlamydia pneumoniae en los 90, provocando de esta manera la falta de atención de nuestras autoridades en

salud frente a este tipo de infecciones, que se reflejan en el mal estado de salud de la población que obviamente repercuten en el ámbito laboral y social.

El uso de técnicas diagnósticas especializadas en los últimos 10 años ha permitido observar que los organismos atípicos, en especial el *Mycoplasma pneumoniae*, desempeñan un rol más importante del que previamente se creía, como agente causal de infecciones respiratorias en la población. El diagnóstico de infección por *Mycoplasma pneumoniae* se sustenta principalmente en pruebas de laboratorio. Su cultivo es 100% específico, pero es laborioso, puede tardar hasta 5 semanas y presentar incluso menor sensibilidad que las pruebas serológicas más comúnmente utilizadas, como el Test de Fijación del Complemento (CFT).

La flora normal está constituida por numerosas bacterias aeróbicas y anaeróbicas Gram positivas y Gram negativas. Predominan los *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* no cápsulado, *Staphylococcus aureus*, *Branmhamella catarralis*, *Moraxella Catarralis*, *Streptococcus sp.*

Del género *Mycoplasma*, *M. pneumoniae* constituye una causa frecuente de infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad, siendo responsable del 10 -40% de las neumonías extrahospitalarias en la población.

Es intención de esta investigación dar a conocer por primera vez, el porcentaje de infección de *M. pneumoniae* y su relación con las variables grupo etareo, género, tipo de muestra, porcentaje en pacientes internos y externos, además de conocer los microorganismos asociados a este germen, realizando todo este análisis con la revisión de registros y diagnóstico bacteriológico de muestras de secreciones respiratorias de pacientes asistentes al hospital obrero N°1 de la ciudad de La Paz, con la supervisión del encargado de la sección de microbiología Juan Callisaya Msc. quien también colaboró con la investigación dotando el medio de cultivo específico para el desarrollo del germen.

ANTECEDENTES.

La infección respiratoria es responsable de 4 millones de muertes cada año en el mundo, de las cuales el 70% son neumonías. Si bien las infecciones de las vías respiratorias superiores generalmente son benignas, transitorias y remiten espontáneamente, continúan aumentando en nuestro medio, además en América se calcula una incidencia de 3 - 4 infecciones de las vías respiratorias bajas al año, por cada 100 habitantes. El Boletín semanal del sistema nacional de información en salud (SNIS) de Bolivia

emitido en mayo del 2004 en su notificación epidemiológica de las infecciones respiratorias agudas realizada en base, a los nuevos datos de registros en los formularios SNIS – 302 de los establecimientos de salud, indican un incremento con relación a los 2 años anteriores en los meses de febrero (89303 IRA's), marzo (117978 IRA's) y abril (134785 IRA's) del 2004.
(VER ANEXO N°1)

La incidencia va disminuyendo a medida que va aumentando la edad. Se calcula que el 18% de las muertes por enfermedad en países en vías de desarrollo, se deben a infecciones del tracto respiratorio en su mayoría neumonías. La mortalidad es mayor en las neumonías bacterianas que en las virales. Habitualmente la incidencia es estacional, siendo más frecuentes en los meses fríos y a lo largo de todo el año. Puesto que en nuestro medio no existen investigaciones acerca de infecciones de tracto respiratorio causados por *Mycoplasma pneumoniae*, nos basaremos en información internacional como herramienta que anteceda a esta investigación.

Según el Dr. Delgadillo en su estudio, “Infección por *Mycoplasma*” se presenta una serie de 46 pacientes, (sintomatológica, signología) a los cuales se les diagnosticó neumonía por *Mycoplasma* en el hospital La victoria al sur oriente de Bogotá, Colombia en periodo comprendido entre 1989 y 1993 de las cuales se determinó que el período epidémico se ha presentado de inicio lento y duración prolongada (2 años o más) en niños y adultos jóvenes. La frecuencia de la neumonía por *Mycoplasma* varía de acuerdo con la población estudiada y puede ir desde un 4% en población abierta, hasta el 25-75% en poblaciones cerradas (guarderías, internados, instituciones militares, reformatorios entre otras). La tasa de infección es más alta en niños escolares y adultos (6 a 40 años); diferentes estudios han encontrado al *Mycoplasma pneumoniae* como el agente etiológico del 51% de las neumonías en niños de 5 a 9 años y el 74% entre los 9 y los 15 años, disminuyendo a 21 % en pacientes mayores a 18 años además fue la primera causa de traqueobronquitis y enfermedad respiratoria con sibilancias. Así también la gran mayoría de infecciones asociadas a *M. pneumoniae* que comprometen el tracto respiratorio bacterianas son: *Streptococo*, *pneumoniae*, *H. Influenza*, *M. tuberculosis*, *Fúngicas* (*H. Capsulatum*, *Coccidioides immitis*).

Además las bacterias relacionadas más frecuentemente con neumonía atípica provocada por *Mycoplasma pneumoniae*, en la población son el *S. pneumoniae* y *Staphilococcus aureus* causando de esta manera un estado crónico de infección por estos agentes. En la investigación realizada por Medina C., Lissy sobre la “Identificación microbiología de agentes bacterianos presentes en pacientes internos con neumonía en el Hospital Luis Uribe de la Oliva durante el periodo de septiembre 1997 – febrero 1998” se identificó las siguientes especies:

Streptococo alfa hemolítico del grupo viridans (23,3 %), *Candida albicans* (22,3 %), *Klebsiella pneumoniae* (13,6 %), *S. pneumoniae* (11,6 %), *S. pyogenes* (7,8 %), *Moraxella catarrhalis* (5,8 %), *S. aureus* (5,8%) y finalmente presencia de enterobacterias en casos de neumonías como *Enterobacter aerogenes* (4 casos),

Escherichia coli (4 casos) y P. aureginosa (1 casos). Con respecto al tipo de muestra, se determino que el microorganismo de mayor frecuencia en muestras de esputo fue Estreptococo alfa hemolítico (23,7%) y Candida albicans (23,7%); en muestras de lavado bronquial también se determino una mayor frecuencia Estreptococo alfa hemolítico (21,7%), Candida albicans (17,4%) y S. aureus con una frecuencia de (17,4%), y 1 caso de K. pneumoniae en liquido pleural. En cuanto al grupo etareo mas afectado corresponde al rango comprendido entre 50 – 70 años, que presento el 33,8 % de bacterias con respecto al total de agentes encontrados. Del total de los casos estudiados hubo un discreto predominio de mujeres con 53 % con respecto a varones 46,9 %.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Dentro de las infecciones respiratorias, las neumonías atípicas se consideran un importante problema de salud, el principal problema radica en los procedimientos y políticas adoptadas por nuestras autoridades en salud, las mismas que son inoportunas o en cierto caso inadecuadas, frente a este tipo de infecciones que se encuentran afectando a nuestra población de manera desapercibida, a pesar de los avances actuales en los métodos de estudio hoy en día continua siendo un tema de controversia la determinación del agente etiológico, frente, a la frecuencia de infecciones respiratorias, el 30% de los casos de neumonías pueden pasar sin conocer el verdadero agente causal, esto por falta de confirmación diagnóstica del cultivo en medios específicos además por que el desarrollo demora de 7 a 14 días por lo tanto los afectados son los pacientes que reciben tratamientos empíricos e inadecuados.

En el Hospital Obrero N°1 y otros centros de la Caja Nacional de Salud, no se conoce la incidencia de este microorganismo y por tanto se está realizando un tratamiento inadecuado del mismo lo que repercute en un estadía prolongada del paciente, gastos de internación, mayor riesgo de infección intrahospitalaria y posible complicación del cuadro por la dosificación indiscriminada con los antimicrobianos que como se sabe causa selección de mutantes resistentes, infecciones por hongos, desequilibrios de la biota normal del intestino y de vías respiratorias.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es el porcentaje de infección por Mycoplasma pneumoniae en pacientes asistentes al Hospital Obrero N°1?

MARCO TEORICO.

NEUMONÍA.

Neumonía es la lesión inflamatoria infecciosa del parénquima pulmonar con extensión y compromiso variable de los espacios alveolares, vía aérea central (bronquiolos terminales y respiratorios) y el intersticio circundante(...)

Es así como puede afectar en especial al alvéolo (neumonía alveolar) o al intersticio

(neumonía intersticial) ó ambos. La intensidad y el tipo de compromiso dependen del agente etiológico. Esto, junto a la edad del paciente y su condición inmunológica, determina en gran medida la fisiopatología, manifestaciones clínicas y radiológicas de la infección respiratoria.

Neumon

a es la inflamación aguda del parénquima pulmonar de diversas etiologías y de duración variable, caracterizada por una exudación inflamatoria localizada en las porciones distales del bronquiolo terminal incluyendo sacos alveolares y alvéolos con presencia de un infiltrado agudo en la radiografía de tórax o hallazgos auscultatorios compatibles con neumonía (...).

La infección prácticamente siempre es de origen endógeno, siendo las principales fuentes de infección la orofaringe y los senos paranasales, donde los sacos de aire de los pulmones se llenan de pus y de otro líquido dificultando que el oxígeno llegue a la sangre. Si no hay suficiente oxígeno en la sangre, las células del cuerpo no pueden funcionar bien. Debido a eso y a la diseminación de la infección por el cuerpo, la neumonía puede causar la muerte.

La magnitud de la infección depende de la frecuencia del contacto, del volumen aspirado, como también de la virulencia de la bacteria por un lado y por el otro lado de los mecanismos de defensa del huésped. Aunque es una definición aparentemente simple, se ve complicada por algunos aspectos como:

Existe un grupo de pacientes que aunque provienen de un ambiente extrahospitalario por su patología de base que produce inmunodepresión severa se pueden ver afectados por neumonías causadas por patógenos oportunistas.

El patrón etiológico de la neumonía que acontece al anciano residente en instituciones de larga estancia tiende a parecerse al de la neumonía nosocomial.

Existen ciertas infecciones pulmonares que aunque se generan en la comunidad, no se consideran como neumonía comunitaria grave, como es la tuberculosis.

CLASIFICACIÓN.

La respuesta del huésped se puede definir por los hallazgos radiológicos y patológicos, pero la terminología puede ser confusa porque se aplica de manera diferente en las distintas situaciones. Sin embargo, hay cuatro términos descriptivos de uso común:

Neumonía lobar.

Hace referencia a la afectación de una región definida del pulmón, el exudado polimorfonuclear, formado como respuesta a la afectación, se coagula en los alvéolos y se hace sólido. La infección puede extenderse a los alvéolos colindantes hasta quedar limitado por barreras anatómicas existentes entre los distintos segmentos o lóbulos del pulmón. Por tanto, es posible que se llegue a la consolidación completa de un lóbulo. Un ejemplo clásico es la neumonía producida por el neumococo(...).

Bronconeumonía.

La inflamación se limita a las vías respiratorias de conducción, sobre todo, a los bronquios terminales y respiratorios. Un ejemplo típico es la neumonía por estafilococo.

Neumonía intersticial.

La inflamación predomina en los tabiques que separan los alvéolos, produciendo una imagen radiográfica en forma de red. Esto ocurre en las neumonías por Mycoplasma

pneumoniae, Pneumocystis carinii y virus.

El absceso del pulmón.

Denominado a veces neumonía necrotizante, es una situación en la que hay cavilación y destrucción del parénquima pulmonar.

El resultado común a todas estas situaciones es la dificultad respiratoria que se produce como consecuencia de la interferencia con el intercambio gaseoso en los pulmones y de los efectos sistémicos de la infección en cualquier parte de la anatomía.

El conjunto de características clínicas, radiológicas y analíticas de las neumonías, permite la agrupación de la mayoría de los pacientes en dos grandes apartados:

Neumonía típica

Neumonía atípica

NEUMONÍA ATÍPICA.

El término y el concepto de neumonía atípica surgió al comienzo de la era antibiótica. A principios de la década de 1940, se introdujeron en la práctica clínica las sulfonamidas y luego las penicilinas. En ese entonces se observó que algunos casos de neumonía no respondían a estos antibióticos y que estas neumonías eran las que no podían ser atribuidas por la tinción gram o el cultivo a una etiología bacteriana conocida. El término primaria indicaba que no se podía determinar ningún agente causal.

Con el correr de los años, gracias al advenimiento de la virología y de mejores técnicas para identificar agentes bacterianos y protozoarios exigentes, se ha vuelto cada vez más obvio que el síndrome de neumonía atípica puede ser causado por virus influenza, adenovirus, virus sincitial respiratorio, citomegalovirus, chlamydia, legionella, pneumocystis carinii, Mycoplasma pneumoniae y probablemente muchos otros agentes. La neumonía atípica es la infección del

[HYPERLINK "http://es.wikipedia.org/wiki/PulmÃ³n"](http://es.wikipedia.org/wiki/Pulm%C3%B3n) \o "Pulmón"
parénquima pulmonar

producida por un agente infeccioso desconocido. La puerta de entrada del agente infeccioso suele ser la vía aérea (...). Los síntomas característicos son tos, dolor torácico y fiebre, aunque no siempre aparecen. Muchos pacientes con neumonía son tratados por el

[HYPERLINK "http://es.wikipedia.org/wiki/MÃ©dico_de_cabecera"](http://es.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9dico_de_cabecera) \o "Médico de cabecera"

médico de cabecera

y no se ingresan en los

[HYPERLINK "http://es.wikipedia.org/wiki/Hospital"](http://es.wikipedia.org/wiki/Hospital) \o "Hospital"
hospitales

. Esto es lo que se denomina neumonía ambulatoria (en realidad el término más adecuado sería neumonía extrahospitalaria).

Pese a la identificación de múltiples causas, las neumonías atípicas comparten dos características unificadoras. La primera consiste en un patrón no lobular en parche o intersticial en la radiografía de tórax; la otra es la imposibilidad de identificar el microorganismo causal en la tinción

de gram o el cultivo de esputo como se hace habitualmente. Dado que los

microorganismos son tan difíciles de identificar en el momento en que el paciente acude para recibir atención médica, es poco probable que el término neumonía atípica desaparezca del léxico de enfermedades infecciosas o pulmonares en el corto plazo.
MYCOPLASMA PNEUMONIAE.

Antecedentes históricos.

El primer mycoplasma fue aislado en 1898 por Nocard y Roux en animales con pleuroneumonía bovina contagiosa. Dos años después, Dujardin y Beaumetz describieron las características morfológicas de sus colonias con aspecto de “huevo frito”. Elford demostró en 1929 la existencia de microorganismos viables de 125 a 150 nanómetros, motivo por el cual muchos consideraron al microorganismo “el agente Eaton” encontrado en personas enfermas con neumonía atípica; pero fue hasta 1962 cuando Chanock y Cols lograron no sólo aislar y cultivar el Mycoplasma sino también demostrar que producía la mayoría de los casos de neumonía atípica primaria en reclutas.(...)

En 1944, Eaton describió un agente que pasaba a través de los filtros virológicos y causaba áreas focales de neumonía cuando era inoculado en varias especies de roedores. Se pensó por dos décadas que era un virus, recibiendo la denominación de “agente Eaton”. La evidencia que este agente era un mycoplasma provino de diferentes investigadores; Clyde evidenció su crecimiento en cultivos tisulares; Goodburn y Marmion observaron que el “agente Eaton” era igual al germen causante de la pleuroneumonía bovina; y finalmente en 1962, Chanock fue el primero en lograr el crecimiento del organismo en medios artificiales libres de células y demostrar que producía la mayoría de los casos de neumonía atípica primaria en reclutas militares. El microorganismo fue denominado *Mycoplasma pneumoniae*.

Descripción del microorganismo.

El nombre genérico *Mycoplasma* se deriva del griego "MYCO" que quiere decir filamento o micelio y del latín "PLASMA" que se refiere a la plasticidad y pleomorfismo del mismo.

Los micoplasmas son los procariotes más pequeños y más simples capaces de autoduplicación.(...)

La propiedad única que caracteriza a los micoplasmas es la ausencia de una pared celular. Pertenece a la clase Mollicutes (Molli, Blando; Cutes, piel), grupo que contiene pequeños microorganismos procarióticos limitados por una membrana celular trilaminar. Una de las principales propiedades diferenciales de los micoplasmataceae es el requerimiento de colesterol que es incorporado en la membrana celular. (...) Aunque durante cierto tiempo se supo que formaban parte de la flora normal de las vías respiratorias y genitourinarias humanas, solo recientemente se ha demostrado que los micoplasmas causan una enfermedad específica en el hombre, una neumonía que debido a sus diferencias con la neumonía bacteriana originalmente se denominó neumonía primaria atípica.

Por su pequeño tamaño (150 – 250 nm) y su membrana deformable los micoplasmas también son capaces de atravesar filtros que tienen poros que retienen bacterias. Por eso cuando fueron descubiertos, se pensó que eran virus. Sin embargo, su habilidad para crecer en medios carentes de células y el hecho de que contengan DNA y RNA los ubica claramente fuera de esta clase de microorganismos. (...) Además poseen ribosomas pero no mitocondrias, su capacidad de biosíntesis es muy limitada, incluyendo la imposibilidad de sintetizar precursores de ácidos nucleicos. La forma de reproducción es esencialmente por división binaria.

Los estudios de homología de DNA, han fracasado en demostrar cualquier relación significativa entre los micoplasmas y las bacterias conocidas.

Características que definen a los micoplasmas

Generales

Procarióticos.

Tamaño pequeño 150 – 250 nm

Sin pared celular

Membrana celular de tres capas.

Casi todos son anaerobios.

Requerimientos exigentes para crecer.

Colonias en agar con forma de huevo frito.

Diferenciación de bacterias y formas L

Esteroles de la membrana

Sin homología de DNA con bacterias conocidas

Bajo contenido de Guanina + Citosina

Genoma de bajo peso molecular ($4,5 \times 10^8 - 1 \times 10^9$ d).

Sin reversión a formas con pared.

Diferenciación de virus

Contienen DNA y RNA

Vida autónoma: Crecimiento libre de células en medios definidos in Vitro.

Parasitismo extracelular in vivo

El pequeño tamaño de estos microorganismos sugeriría que requieren muchos nutrientes exógenos para su crecimiento. Estos nutrientes incluyen vitaminas, aminoácidos, precursores de ácidos nucleicos y mas especialmente, lípidos. Estos últimos son provistos por la adición de suero o colesterol al medio de crecimiento. El metabolismo de los carbohidratos no fermentadores obtiene la energía del metabolismo de aminoácidos (arginina). Las colonias de *Mycoplasma pneumoniae* crecen en colonias que se parecen a moras, otra característica del crecimiento in Vitro de los micoplasmas incluyen la absorción de eritrocitos de cierto numero de especies animales y la hemólisis de eritrocitos en agar sangre a través de la elaboración de peróxido de hidrogeno.

Figura 2. Microfotografía de colonias de *M. salivarium* con típica formación en “huevo frito”.

Figura 3. Microfotografía de *M. pneumoniae* formando colonias con “aspecto de mora”.

La mayoría de las especies que afectan al hombre se encuentran localizando las mucosas pero una de ellas que es *M. pneumoniae* produce una patología demostrada en el aparato respiratorio. Otras dos especies como *M. hominis* y *Ureaplasma urealyticum* se sospecha que participan en diversos procesos en el área urogenital.

Morfología y fisiología.

Mycoplasma pneumoniae es un bacilo corto (alrededor de 10×200 nm) que posee en un extremo una organela responsable de la fijación del microorganismo a las membranas

celulares. La proteína principal de esta organela (PI) ha sido purificada y se ha sugerido que este péptido sería útil como antígeno para una vacuna. Esta proteína también conferiría a *M. pneumoniae* su afinidad por el epitelio respiratorio. *M. pneumoniae* es procariótico y está circundado por una membrana trilaminar que contiene esteroides. Se divide por fisión binaria con un tiempo de duplicación de más de 6 horas. Este largo proceso de duplicación hace que el cultivo sea un proceso lento 5 a 20 días en contraste con lo observado para otras bacterias. Las colonias de *Mycoplasma pneumoniae* difieren en su morfología de las de otros micoplasmas. No tiene halo externo y crecen en forma de moras.

Estructura genómica y evolución

El tamaño de su genoma y la composición de sus bases constituyen propiedades inusuales de los micoplasmas. Proporcionalmente a su tamaño, las especies de *Mycoplasma* tienen genomas que van de 600 a 2300 kb. El *M. pneumoniae* posee un genoma de 816 kb. El pequeño tamaño de su genoma impone requerimientos nutricionales complejos, así como la dependencia de fuentes externas de precursores biosintéticos tales como aminoácidos, nucleótidos, ácidos grasos y esteroides. Los micoplasmas evolucionaron a través del tiempo a partir de bacterias gram-positivas con genomas promedio de 2500-2700 kb(...). La composición de las bases del ácido desoxirribonucleico (ADN) micoplásmico es también excepcional. Poseen un bajo contenido de dominios guanina-citosina, a semejanza de sus ancestrales bacterias gram positivas. Presentan además diferencias en la composición de sus codones, resaltando el uso del codón TGA para codificar el triptófano a una frecuencia 10 veces mayor a la usual (...).

Debido a la limitada capacidad de codificación de su genoma, los micoplasmas carecen de muchas vías enzimáticas características de la mayoría de bacterias; no poseen por ejemplo el mecanismo para la síntesis de novo de las purinas, un ciclo funcional del ácido tricarbóxico, ni un sistema de transporte de electrones mediado por citocromo. Por otro lado, la regulación de las propiedades estructurales y funcionales de las adhesinas micoplásmicas parece llevarse a cabo a través de eventos recombinantes, lo que podría burlar la respuesta inmune del huésped. De esta manera, la diversidad genética de la adhesina junto con el estado inmune de la población, podrían explicar los patrones epidemiológicos de *M. pneumoniae* reportados a lo largo de los años. Los micoplasmas evolucionaron de bacterias; específicamente a partir de una rama del árbol filogenético que contenía bacterias gram positivas con ADN bajo en contenido guanina-citosina. Comparten entonces un ancestro común con los bacilos, clostridios, enterococos, lactobacilos, estafilococos y estreptococos; de este modo las señales de expresión génica y muchos otros aspectos de la biología molecular del *Mycoplasma* serían similares a los de aquellas bacterias gram-positivas.

Epidemiología.

La mayor parte de los casos de infección respiratoria por micoplasmas ocurren en forma aislada o como brotes familiares. En poblaciones cerradas tales como los campos de reclutamiento militar o las escuelas de pupilos, los micoplasmas pueden causar miniepidemias y representar del 25 al 75 % de las neumonías en estos contextos. Estudios serológicos basados en la epidemiología de todo el mundo han documentado la alta incidencia de infección respiratoria por micoplasmas. En los Estados Unidos se

estima que cada año ocurre por lo menos un caso de neumonía por micoplasma cada 1000 hab.

Esto significa más de 2 millones de casos por año. La incidencia de infección respiratoria no neumónica por micoplasma puede ser 10 – 20 más alta. Si bien las tasas más elevadas de ataque se observan en personas de entre 5 a 20 años la neumonía por micoplasma es posible a cualquier edad. Algunos estudios han comunicado una incidencia pico en el otoño en climas templados. Esto no es sorprendente dada la incidencia pico vinculada con la edad y el hecho de que el final del verano y el otoño representan el tiempo de volver al colegio. Sin embargo la mayoría de los estudios muestran poca o ninguna preponderancia estacional en los casos esporádicos. Parecería haber una incidencia vinculada con la edad de la infección respiratoria causada por *M. pneumoniae*. Los niños menores de tres años desarrollan una infección respiratoria principalmente superior mientras que los individuos entre 5 a 20 años tienden a desarrollar bronquitis y neumonía. En los adultos mayores la neumonía es relativamente común.

La infección por *Mycoplasma pneumoniae* suele mostrar un patrón epidemiológico endémico en áreas urbanas, aunque suelen ocurrir brotes epidémicos a intervalos más o menos regulares. Estos brotes pueden manifestarse cada 3 a 7 años, comenzando en el otoño, instalándose lentamente, y persistiendo en la comunidad por varios meses. Durante estos brotes la incidencia de la infección puede aumentar 3 a 5 veces. (...) La prevalencia de la infección varía según los diferentes autores, métodos utilizados, áreas geográficas y edades, pero podría decirse que cerca del 30% de los menores de un año, 60% de 2 a 9 años y más del 90% de los adultos presentan anticuerpos (principalmente IgG) anti- *Mycoplasma pneumoniae*. Se utilizó radioinmunoprecipitación encontraron anticuerpos anti- *Mycoplasma pneumoniae* en 28% de los lactantes de 7 a 12 meses de edad, 55% de 13 a 24 meses, 67% de 25 a 60 meses y 97% en los 3 mayores de 17 años. Utilizando fijación de complemento encontraron serología positiva en el 70% de niños y adolescentes. Estudiando 235 niños sanos de 0 a 18 años de edad utilizando ELISA, nosotros encontramos serología positiva en 10,5% entre 0 y 2 años, 23,8% entre 3 y 5, 23,8% entre 6 y 12 y 31,2% entre 13 y 18.

En el ámbito rural no existen estudios epidemiológicos de magnitud pero parecería que el *Mycoplasma pneumoniae* sigue un patrón epidémico de un año de presencia seguido de varios años de ausencia del mismo. La influencia del sexo en la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, si existe, aparenta ser mínima. Se encontró mayor incidencia en varones en los menores de 5 años y mayor incidencia en mujeres entre 30 y 39 años, pero no hubo diferencias en los demás grupos etáreos. (...)

El papel de la edad en la infección por *Mycoplasma pneumoniae* es tema de constante estudio. Clásicamente se acepta que la enfermedad es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes. Sin embargo, cada vez es mayor la evidencia que la enfermedad puede presentarse con similar frecuencia en adultos mayores. La presión epidémica y cambios en ciertos hábitos de la población tendría importancia en disminuir la edad de presentación.

Taxonomía.

Los micoplasmas están taxonómicamente separados de otras bacterias, habiendo sido asignados a su propia clase, Mollicutes (mollis, suave; cutis, piel), la cual posee tres familias principales: Mycoplasmataceae, que abarca los organismos que infectan y

colonizan humanos y animales; Spiroplasmataceae, los micoplasmas vegetales; y Acholeplasmataceae, la mayoría de los cuales son aislados de aves. Una cuarta familia, Anaeroplasmataceae, está conformada por anaerobios estrictos que han sido aislados de ganado y aves, siendo desconocida su capacidad de infectar al ser humano. La familia Mycoplasmataceae está compuesta por seis géneros reconocidos, dos de los cuales son responsables de infección humana: *Mycoplasma* y *Ureaplasma*; el género *Mycoplasma* tiene al menos 13 especies que infectan al humano.

Transmisión.

La infección por *M. pneumoniae* se disemina de un paciente a otro a través de las gotitas respiratorias producidas por la tos. Por lo general la enfermedad es introducida en las familias por un niño pequeño y en algunos estudios, la mayoría de los adultos que estaban infectados eran padres de niños de corta edad. De manera opuesta a lo que ocurre en la mayoría de infecciones respiratorias virales, clínicamente manifiestas 1 a 3 días post infección, los micoplasmas tienen un periodo de incubación de aproximadamente 2 a 3 semanas.

El tamaño de las partículas inhaladas es importante para determinar hasta que distancia avanzaran a lo largo de las vías respiratorias; solo aquellas partículas menores de 5 μm de diámetro alcanzan los alvéolos. Con menor frecuencia la diseminación se realiza a través de la sangre desde otras zonas previamente infectadas. Los individuos sanos son sensibles a una determinada gama de patógenos que poseen adhesinas, los que les permite unirse de forma específica al epitelio respiratorio, además las personas con defensas alteradas (por ej, inmunodeprimidos) pueden desarrollar infecciones producidas por microorganismos que no son patógenos para los individuos sanos. Por lo tanto una anamnesis cuidadosamente que demuestre varias semanas entre los casos dentro de una familia puede dar una clave importante sobre la etiología. En situaciones experimentales el periodo de incubación pareció ser menor de 7 a 10 días pero es posible que esto se haya debido al uso de grandes inóculos para inducir la enfermedad.

Patogénesis.

La capacidad de adherirse a los epitelios, y la acción directa que esto pueda producir sobre las células o por mecanismos inmunológicos, son los principales determinantes de patogenicidad de estos procariotes. Este mecanismo de adherencia lo realizan los micoplasmas, para obtener de las células del huésped los nutrientes necesarios, así como los factores de crecimiento que micoplasmas son incapaces de sintetizar.

El mecanismo preciso de producción de la enfermedad es desconocido. Se ha postulado que luego de la adhesión los aniones peróxido y superóxido son introducidos en las células, resultando en inhibición de la catalasa de la célula huésped. Esto lleva a daño oxidativo progresivo de componentes vitales de la célula, entre los que se encuentra los lípidos de membrana.

Muchos micoplasmas patogénicos desarrollan organelas periféricas polares prominentes y especializadas que median su unión a las células objetivo del huésped. Estas estructuras periféricas son complejas, compuestas de una red de proteínas interactivas - denominadas adhesinas y de proteínas accesorias de adherencia (Figura 4).

Estas

ltimas cooperan estructural y funcionalmente para movilizar y concentrar las adhesinas

en la organela permitiendo la colonización micoplásmica de membranas mucosas y de la superficie de células eucarióticas. Parece que la citoadherencia es el paso inicial en el proceso de virulencia de los micoplasmas patogénicos; esta interacción se realizaría a través de los glucolípidos sialoconjugados y sulfatados de las células mucosas (Figura 5).

El *M. pneumoniae* presenta gran afinidad por el epitelio respiratorio, se adhiere a la base de las células epiteliales ciliadas, actúa localmente causando destrucción tisular y parece producir la mayoría de sus cambios fisiológicos y citolíticos mientras permanece en el extracelular. Elabora productos citotóxicos como peróxido de hidrógeno y anión superóxido, y su acumulación es la probable causa de la toxicidad celular. La parálisis de los cilios respiratorios, es otra consecuencia de la infección por *M. pneumoniae*, podría explicar la tos irritante que frecuentemente persiste por días o semanas después de la recuperación de la enfermedad aguda.

Otras propiedades biológicas de los micoplasmas que han sido implicados como determinantes de virulencia son:

Competencia por el consumo de nutrientes o precursores biosintéticos, lo que altera la función y mantenimiento del huésped.

Existencia de capas o estructuras de material pseudocapsular y superficie densa en electrones, que incrementa la integridad de la superficie micoplásmica y le confiere propiedades inmunoreguladoras.

Variación antigénica y de fase de alta frecuencia, que determina la diversidad de superficie y posiblemente evite las defensas inmunes del huésped.

Secreción o introducción de enzimas micoplásmicas, como fosfolipasas, ATPasas, hemolisinas, proteasas y nucleasas en el ambiente celular del huésped, que conduce a una alteración tisular localizada, así como desorganización y aberraciones cromosómicas.

Alojamiento intracelular, que a través del secuestro de micoplasmas, establece estados crónicos o latentes, y evade mecanismos inmunes micoplasmicidas y farmacoterapias selectivas.

Inmunología.

Los micoplasmas estimulan activamente varios componentes del sistema inmune, actuando como activadores policlonales de células B y células T e induciendo varias citoquinas, además pueden causar coronamiento de linfocito, incluyendo el factor estimulante de las colonias granulocito-macrófago e interferón.

En el curso de la infección micoplásmica se producen varios tipos de anticuerpos, algunos de los cuales tienen función neutralizante; sin embargo, otros parecen ser autoanticuerpos que incluyen aglutininas contra pulmón, cerebro y músculo liso, que podrían explicar en parte el compromiso sistémico. Las autoaglutininas mejor estudiadas son las isohemaglutininas frías, capaces de aglutinar eritrocitos a 4°C (11).

El *M. pneumoniae* podría estimular un proceso inmunopatológico en los pulmones, que probablemente involucre daño epitelial y cause disfunción ciliar mediante la generación de IgE específica o citoquinas inflamatorias.

Los resultados de estudios *in vitro* han demostrado que cuando una línea celular humana es infectada por *M. pneumoniae* se libera un grupo de interleuquinas (IL),

principalmente tipo 2. En un modelo murino, la infección respiratoria por *M. pneumoniae* fue asociada con hiperactividad bronquial y supresión de interferón γ (IFN γ). En otro modelo similar, especies vivas y muertas de *M. pneumoniae* generaron en el tracto respiratorio citoquinas pro-inflamatorias (factor de necrosis tumoral α), citoquinas tipo 1 (IFN γ) y tipo 2 (IL-6) y quimiosinas α (IL-8) y β (proteína inflamatoria tipo 1a del macrófago). En modelos humanos, los niveles de IL-2 e IL-4, así como la relación IL-4/IFN γ en lavado bronquioalveolar fueron significativamente mayores en niños con infección por *M. pneumoniae* que en los controles, lo que sugiere un predominio de la respuesta mediada por citoquinas semejantes a las tipo 2. Existe también evidencia clínica y experimental que sugiere que la respuesta inmune individual a *M. pneumoniae* podría variar, y que la severidad de la enfermedad podría estar relacionada al grado de respuesta. El nivel de inmunidad mediada por células del huésped podría alterar entonces el patrón patológico de la enfermedad: a más vigorosa la respuesta inmune mediada por células y citoquinas, más severo el daño tisular. La inmunidad del huésped probablemente no bloquee de manera efectiva la adherencia celular del micoplasma, lo que explicaría en parte las altas tasas de reinfección observadas en los pacientes. Las adhesinas presentan una extensa homología de secuencia con las proteínas estructurales de mamíferos, este mimetismo molecular explicaría la posibilidad de los micoplasmas de provocar eventos autoinmunes. Los micoplasmas podrían servir como mitógenos de células B y células T e inducir enfermedad autoinmune a través de la activación de células T autoreactivas o células B policlonales. Se ha demostrado además que un superantígeno derivado del *Mycoplasma arthritidis* patógeno de roedores, induce manifestaciones crónicas de enfermedad y artritis, sugiriéndose que puedan existir en micoplasmas de origen humano moléculas semejantes al superantígeno capaces de provocar patología autoinmune y otras inflamatorias.

Manifestaciones clínicas.

Manifestaciones respiratorias.

La neumonía es la manifestación clínica más significativa de infección por *Mycoplasma pneumoniae*. Aunque se reconoce que sólo 3 a 10% de los infectados desarrollan neumonía, hasta el 30 % de las neumonías en la población general pueden ser debidas a este microorganismo. El período de incubación, que varía de 1 a 3 semanas, probablemente dependa en gran medida de la magnitud del inóculo. La enfermedad suele comenzar con decaimiento, fiebre y cefalea. La tos suele presentarse entre el 3^o y 5^o día, incrementándose progresivamente; habitualmente es improductiva pero puede ser productiva y presentar expectoración; puede durar 3 a 4 semanas. Otros síntomas de la infección pueden ser escalofríos, dolor torácico, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. La coriza sólo suele presentarse en niños pequeños. También se pueden agregar los síntomas propios de otras manifestaciones respiratorias distintas de neumonía (otitis, faringitis, traqueó bronquitis, etc).

Aunque se ha descrito disociación clínico radiológica, los signos auscultatorios pueden corresponder a un síndrome de condensación clásico, incluyendo rales crepitantes y broncofonía. La presencia de sibilancias en niños pequeños no es excepcional, pudiendo presentarse hasta en el 40%. Habitualmente se considera que el derrame pleural es raro en la neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*; sin embargo, derrames de escasa magnitud pueden ser demostrados hasta en el 20% de los pacientes.

La fiebre suele ser de 38.3 - 38.8 °C y puede asociarse con una sensación de escalofríos. Al contrario de lo que sucede en la neumonía debido a *Streptococcus pneumoniae*, los

escalofríos verdaderos son raros. En comparación con la influenza, que también puede presentarse como un síndrome de neumonía atípica, es raro que haya mialgias o síntomas gastrointestinales tales como náuseas y vómitos (...).

La enfermedad suele seguir un curso benigno y autolimitado; aunque excepcionalmente se puede ver complicada por derrame pleural masivo, fibrosis pulmonar, bronquiolitis obliterante y síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

Manifestaciones extrarrespiratorias.

La infección por *Mycoplasma pneumoniae* ha sido asociada con numerosas manifestaciones extrarrespiratorias. Su presentación, en general, ocurre dentro de los 21 días del comienzo de la enfermedad respiratoria, aunque en algunos casos no hay antecedentes de patología respiratoria previa. Según Ponka, hasta el 30% de las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* pueden tener manifestaciones extrarrespiratorias, y el 17% de éstas no tienen compromiso respiratorio.

Dermatológicas.

Aunque los informes muestran gran variación, se puede aceptar que alrededor del 10% de los pacientes con infección por *Mycoplasma pneumoniae* presentan alteraciones dermatológicas, siendo la más frecuente exantema maculopapular eritematoso de tipo rubeoliforme. Las manifestaciones dermatológicas graves como eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson no son muy frecuentes.

Hematológicas.

La presencia de anemia hemolítica grave ha sido asociada en varias oportunidades con infección por *Mycoplasma pneumoniae*. En general, la gravedad de la anemia se correlaciona con el título de crioaglutininas, por lo que los casos con mayor compromiso pulmonar o asociados con síndrome de Stevens-Johnson son los que usualmente presentan mayor anemia. La magnitud de la hemólisis puede reducir la concentración de hemoglobina en un 50%. Otras manifestaciones hematológicas asociadas a *Mycoplasma pneumoniae*, aunque muy poco frecuentes, incluyen trombocitopenia, aplasia medular y coagulación intravascular diseminada.

Articulares.

El compromiso articular durante la infección por *Mycoplasma pneumoniae* es poco frecuente y suele ser monoarticular, afectando a grandes articulaciones. También se han descrito casos de artritis migratoria y poliarticular. En general el compromiso articular es transitorio, resolviéndose durante la fase aguda de la enfermedad respiratoria.

Cardíacas.

El compromiso cardíaco durante la infección por *Mycoplasma pneumoniae* es excepcional. Las manifestaciones más frecuentemente descritas son la miocarditis y la pericarditis. En la mayoría de los casos los síntomas respiratorios eran previos a que se

diagnosticara la carditis.
Gastrointestinales.

Es frecuente que manifestaciones gastrointestinales inespecíficas tales como anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal acompañen a la enfermedad respiratoria por *Mycoplasma pneumoniae*. El compromiso hepático durante la neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* ha sido excepcionalmente descrito. El hallazgo más común ha sido el aumento de transaminasas. Cuando se efectuaron biopsias éstas mostraron hepatitis reactiva inespecífica.

La pancreatitis aguda ha sido descrita en varios pacientes con infección por *Mycoplasma pneumoniae* en los que no se encontró otra causa posible. Sin embargo muchos de estos pacientes no tenían síntomas respiratorios y el diagnóstico se realizó por fijación de complemento. El aumento del título de anticuerpos fijadores de complemento para *Mycoplasma pneumoniae* en algunos pacientes con pancreatitis pudo haberse debido a reacción cruzada entre el antígeno glicolípido empleado en dicho test y tejido pancreático dañado. Esta hipótesis no ha sido confirmada ni refutada aún.
Neurológicas.

La incidencia de compromiso neurológico en pacientes con infección debida a *Mycoplasma pneumoniae* es poco frecuente. La meningoencefalitis o meningitis aséptica es la presentación más frecuente. Con menor frecuencia se ha reportado mielitis transversal, neuropatía, ataxia cerebelosa y síndrome de Guillain-Barré. La presentación de varias de estas entidades en el mismo paciente es posible. Aproximadamente el 80% de los pacientes tienen antecedentes de haber sufrido patología respiratoria recientemente.
Diagnóstico.

El diagnóstico se basa fundamentalmente en reconocimiento clínico del síndrome. Fuera de la adecuada anamnesis y examen físico del paciente, el estudio para el diagnóstico de *Mycoplasma pneumoniae* incluye la pobre correlación clínico-sintomatológica, hallazgos pulmonares y radiográficos, así como una serie de exámenes complementarios que apoyan o corroborar el diagnóstico dentro de estos:
El aislamiento y la identificación de un posible microorganismo patógeno en el sitio de la infección es ideal para establecer la causa de las IRA. Varios pasos son cruciales para hacer un diagnóstico correcto y preciso: selección, recolección y transporte (si fuera necesario) adecuados del espécimen o especímenes, así como la selección de los medios de cultivo y procedimientos apropiados para el aislamiento e identificación.
Pruebas microbiológicas.

Recolección, transporte y conservación de muestras.

Para el aislamiento de *M. pneumoniae* se utilizan muestras de las vías respiratorias tales como esputos, secreciones bronquiales, aspiraciones traqueales, lavados broncoalveolares, hisopeados faríngeos, obtenida en el curso de la enfermedad. Las muestras pueden ser conservadas a 4°C durante varios días, pero deben ser enviadas en medios de transporte para evitar la desecación.

Diferentes clases de hisopos, como los de punta de algodón, dacrón o alginato de calcio, son apropiados para recoger especímenes de las vías respiratorias superiores para el diagnóstico de la mayoría de las bacterias (...). Se exceptúan los hisopos usados para la detección de estreptococo del grupo A, pues este microorganismo es sumamente resistente a la desecación y permanecerá viable hasta 48 horas en un hisopo seco. Los hisopados de garganta (exudado faríngeo) sirven para recuperar estreptococos β -hemolíticos, especies de *Haemophilus* y *C. diphtheriae*. Se recomiendan hisopados nasofaríngeos para obtener especímenes de *B. pertussis* y especies de *Neisseria*. Para el diagnóstico de infecciones de las vías respiratorias inferiores, los especímenes deben incluir esputo y líquido pleural.

Las muestras recogidas en hisopos deben colocarse en un medio de transporte, es satisfactorio el uso de 2 ml de caldo tripticosa soya con 0,5 de albúmina bovina. Los micoplasmas son muy susceptibles a la desecación; las muestras o hisopos deben colocarse en medio de transporte o utilizarse de inmediato. Generalmente se incorpora penicilina al medio de transporte para inhibir el desarrollo bacteriano. Las muestras de tejido y esputo se envían directamente al laboratorio. Las muestras pueden mantenerse durante 24 a 48 horas a 4°C con poca pérdida de su título. Los micoplasmas son únicos en el sentido de que soportan muy bien el congelamiento y descongelamiento, siempre que el medio contenga proteínas.

Aislamiento del *Mycoplasma pneumoniae*.

Los micoplasmas son exigentes en cuanto a sus requerimientos para crecer. Por esto y por la relativa infrecuencia de solicitudes de cultivo, la mayoría de los laboratorios de microbiología de los hospitales no están preparados para cultivar micoplasmas. El medio de cultivo contiene fuentes de esteroides y precursores preformados de ácidos nucleicos. Se inoculan medios líquido y sólido. El aislamiento de *Mycoplasma pneumoniae* aprovecha el hecho de que este micoplasma fermenta glucosa para producir ácido, que puede ser detectado por un cambio de color en un indicador de tinción (...). Sobre agar *Mycoplasma pneumoniae* produce una colonia en forma opuesta a la de aspecto en "huevo frito", se requiere 1-2 semanas de cultivo para lograr resultados definitivos. Aunque existen métodos que usan indicadores de pH y de tinciones que proveen resultados supuestamente más rápidos, aun estos requieren por lo menos 4-5 días

.

Medio de cultivo.

Los medios utilizados son los de Chanock, medio E, medio SP-4 con el agregado de glucosa, arginina, y acetato de talio a pH 7.5. Las muestras deben sembrarse diluidas para evitar la acción de las sustancias inhibitorias. El medio se incuba hasta 30 días en aerobiosis y el crecimiento se demuestra por el cambio de color del indicador de pH. La siembra directa o resiembra de los medios líquidos a medios sólidos con agar, permite desarrollar a los pocos días colonias pequeñas

. Las placas de agar se incuban a 37°C aeróticamente en un recipiente sellado y se examina microscópicamente a los 2, 5, 10, 15 y 21 días para detectar la presencia de colonias típicas. Los cultivos difásicos deben transferirse a placas de agar (...). Casi todas las muestras positivas muestran típicas colonias pequeñas en agar y esferulas y producción de ácido en medio líquido a los 10 a 12 días. Aunque algunas muestras pueden hacer sepositivas después de intervalos mas largos (30 días).

Tinción de gram.

El examen de esputo mediante la tinción Gram puede ser solo útil si no es posible identificar grandes cantidades de bacterias en el esputo purulento. Como carece de una pared celular el microorganismo no puede ser detectado con la tinción gram y es demasiado pequeño para ser observado por microscopia estándar.

En consecuencia ha habido un interés considerable en el desarrollo de pruebas diagnósticas rápidas con alta sensibilidad y especificidad para *M. pneumoniae*. Estos ensayos se ubican en tres categorías: detección de inmunoglobulinas específicas para *M. pneumoniae* en el suero y detección de antígenos específicos de *M. pneumoniae* o secuencia de nucleótidos de micoplasma directamente de muestras clínicas.

Pruebas serológicas.

Crioaglutininas.

Durante mucho tiempo se constituyeron en un medio de diagnóstico ampliamente difundido. Son autoanticuerpos de tipo IgM que aglutinan eritrocitos humanos a 4°C. No son específicos y pueden estar presentes en pacientes con otras enfermedades, especialmente infecciones virales. Están presentes con un título igual o superior a 1/32 en 33% a 76% de los pacientes con infección por *Mycoplasma pneumoniae*. Aparecen entre 7 y 10 días del comienzo de la enfermedad y desaparecen en 2 a 3 meses. En general la magnitud de la respuesta de crioaglutininas es proporcional al grado de compromiso pulmonar.

Anticuerpos específicos.

La presencia de anticuerpos específicos contra *Mycoplasma pneumoniae* puede ser puesta de manifiesto a través de numerosas técnicas: fijación de complemento, ensayo de inmunofluorescencia, inhibición metabólica, radioinmunoprecipitación, hemoaglutinación indirecta, inmunofluorescencia, radioinmunoensayo. La fijación de complemento puede mostrar falsos positivos por reacciones cruzadas con otros antígenos. El resto de las pruebas son más sensibles y/o específicas pero son técnicamente más complejas, más caras o no están comercialmente disponibles. Sólo el ELISA reúne excelente especificidad y sensibilidad junto con rapidez y bajo costo. La pesquisa de IgM anti-*Mycoplasma pneumoniae* a través de ELISA permite investigar la infección aún con una muestra de suero. Pero se debe recordar que el aumento de IgM en esta infección suele verificarse en la tercer semana, lo que habitualmente coincide con el período de incubación.

Exámenes paraclínicos de "rutina".

Cuadro hemático.

La infección por *Mycoplasma pneumoniae* no suele presentar alteraciones de laboratorio. El recuento de leucocitos en sangre periférica suele ser normal; eventualmente pueda aparecer leucocitosis. Aunque se ha descrito neutrofilia, no suelen

aumentar los neutrófilos inmaduros (núcleo en cayado), es frecuente la trombosis y aumento de la VSG (velocidad de eritrosedimentación), anemia hemolítica en ocasiones correlacionada con niveles altos de crioprecipitinas. Los valores de la química sanguínea suelen ser normales en ausencia de complicaciones(...).

Otras técnicas.

La aplicación de la técnica de reacción en cadena de polimerasa a la identificación de *Mycoplasma pneumoniae* en aspirado nasofaríngeo y lavado bronco alveolar ha mostrado resultados muy promisorios pero su empleo es aún limitado. Su costo es alto, aún no se cuenta con un equipo estándar aprobado y los resultados de diversos centros que han empleado la técnica todavía muestran una gran variabilidad.

Tratamiento.

El tratamiento antibiótico del paciente con neumonía en la comunidad depende de la edad, su situación inmunológica y la gravedad del cuadro clínico. Ya se han visto las situaciones en que será ingresado para su tratamiento en el hospital pero aproximadamente el 80-90% de los casos deben ser diagnosticados y tratados en régimen ambulatorio. El tratamiento se hará de forma empírica teniendo en los parámetros mencionados posteriormente se hace un diagnóstico de presunción y se decide si es necesario instaurar tratamiento antibiótico y con qué preparado se tendrá mayor garantía de curación (...). En las neumonías por encima de los 10 años, dada la mayor incidencia de bacterias intracelulares *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* se debe iniciar el tratamiento en ausencia de una sospecha diagnóstica en otro sentido, con un macrólido.

Mycoplasma pneumoniae es sensible, in vitro, a macrólidos, tetraciclinas, cloranfenicol y varios aminoglucósidos. Por carecer de pared celular es resistente a penicilina y cefalosporinas. Las drogas más ampliamente probadas para el tratamiento de la neumonía por *M. pneumoniae* son la eritromicina y las tetraciclinas. Aunque la eritromicina es más activa in vitro, ambas muestran la misma efectividad en estudios clínicos.

Por este motivo se utilizó la eritromicina como la droga de primera elección a una dosis promedio de 30 a 50 mg/kg/día durante 7-10 días (en niños) y de 2 gramos día en adolescentes y adultos. In vivo la eritromicina y las tetraciclinas no eliminan los gérmenes de las vías aéreas, ni reducen la presencia de microorganismos en las secreciones corporales, tienen resistencia cruzada al cloramfenicol aminoglucósidos y se han reportado casos de resistencia a la eritromicina, clindamicina y lincomicina.

Aunque las tetraciclinas son muy activas contra *M. pneumoniae*, su uso está contraindicado en niños pequeños debido a los efectos adversos de este fármaco sobre los dientes y los huesos en crecimiento. Por otra parte la eritromicina es mal tolerada por individuos a causa de sus efectos colaterales sobre el aparato gastrointestinal, estos incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea (...). La eritromicina también eleva los niveles de teofilinas, una consideración a tener en pacientes asmáticos que puedan estar tomando esta droga.

Los hallazgos radiográficos pueden tardar una semana o más en resolverse aun con el tratamiento apropiado. Además que los estudios han demostrado que los microorganismos pueden seguir siendo cultivables a partir del esputo durante varias semanas después de finalizado el tratamiento clínicamente eficaz esto puede deberse de

que pese, a que *M. pneumoniae* causa enfermedad respiratoria como parásito intracelular, también posee la capacidad de residir a nivel extracelular. Esta residencia intracelular puede hacer difícil erradicar el microorganismo un vivo como lo hace en los cultivos celulares..

En las dos últimas décadas han aparecido nuevos antibióticos macrólidos y relacionados (roxitromicina, claritromicina, azitromicina, telitromicina) que se han mostrado efectivos contra *Mycoplasma pneumoniae*. La efectividad de las quinolonas fluoradas dentro de ellas, la ciprofloxacina y la lomefloxacina ha sido comprobada, pero, al igual que las tetraciclinas, su empleo está contraindicado en niños y su costo es 30 veces más alto al de la eritromicina. El tratamiento reduce la duración de fiebre, tos, disminuye el número de días de hospitalización y el tiempo necesario para la resolución de las alteraciones radiológicas.

Prevención.

En general para los pacientes adolescentes, niños y adultos se requieren limitación de la actividad física inicialmente, y aunque su manejo es ambulatorio, es importante estar alerta y educar a los familiares sobre las señales de alarma

. Durante la década del 60 y principios de la del 70 se realizaron muchos esfuerzos para desarrollar una vacuna contra el *Mycoplasma pneumoniae*. Este interés estuvo relacionado con la posibilidad de que aparecieran epidemias en colegios y unidades militares. Los intentos efectuados mostraron diferente grado de éxito. Sin embargo estudios posteriores que mostraron que la reinfección es común y que la sensibilización puede tener un papel en la patogénesis hicieron que fuera cauteloso los ensayos de vacunas. Hasta el momento no se dispone de una vacuna efectiva y segura contra *Mycoplasma pneumoniae*.

JUSTIFICACIÓN.

La presente investigación esta referida al estudio del porcentaje de infección por *Mycoplasma pneumoniae* en muestras de pacientes que asistieron al Hospital Obrero con diagnóstico presuntivo de infección respiratoria, lo que permitirá diseñar esquemas de diagnóstico adecuado para el aislamiento y la identificación de este germen, y de esta manera adaptar medidas terapéuticas adecuadas, las mismas que se encuentran en directo beneficio con el paciente. La motivación para esta investigación esta basada en la conciencia que los profesionales debemos asumir, puesto que después de una revisión exhaustiva de investigaciones realizadas en nuestro medio, nos encontramos con un panorama muy pobre en información que permita, conocer la realidad actual de nuestra comunidad sobre todo en muestras de pacientes mayores a 18 años de edad con respecto a la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, el cual esta siendo preocupantemente subestimado por nuestras autoridades en salud.

La publicación de artículos en diferentes partes del mundo, indican la existencia de neumonías atípicas causadas por *Mycoplasma pneumoniae* tanto en niños, adultos y ancianos con altas tasas de incidencia conociendo esta información es que se plantea realizar el estudio en este hospital que nos permita conocer el porcentaje de infección por este patógeno dentro de las neumonías atípicas determinándose su porcentaje de infección según grupo atareo, sexo, tipo de muestra, porcentaje en pacientes internos y externos como también conoceremos los microorganismos asociados a este germen. Además este estudio proporcionara información de los microorganismos mas frecuentes en las infecciones respiratorias en adultos. Así mismo los resultados de esta investigación, permitirán adoptar medidas profilácticas y preventivas para un adecuado

tratamiento de los casos, a vez que servirán de base para posteriores estudios ya de tipo analítico o estadístico.

OBJETIVOS.

OBJETIVOS GENERALES.

Determinar el porcentaje de infección por *Mycoplasma pneumoniae* en secreciones respiratorias de pacientes asistentes al Hospital Obrero de la ciudad de La Paz, durante el primer semestre del año 2005.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Determinar el porcentaje de infección por *Mycoplasma pneumoniae*, según las variables edad, sexo, tipo de muestra, pacientes externo e internos y microorganismos asociados.

Determinar el porcentaje de infección de microorganismos presentes en infecciones respiratorias.

Determinar el porcentaje de infección por microorganismos presentes en infecciones respiratorias según tipo de muestra.

DISEÑO METODOLOGICO.

TIPO DE ESTUDIO.

El estudio es de tipo descriptivo, transversal y prospectivo ya que se estudiarán las variables en forma simultánea, durante 6 meses, siendo este el periodo de recolección de los datos que nos permitió determinar el porcentaje de infección por *Mycoplasma pneumoniae* en las neumonías según las variables de edad, sexo, tipo de muestra, pacientes externos e internos y microorganismo asociados a infecciones por *M. pneumoniae* además la presencia de otras especies bacterianas en las infecciones respiratorias según tipo de muestra.

UNIVERSO Y MUESTRA.

El presente estudio tomo como universo a todas las muestras de secreciones respiratorias de pacientes internos y externos asistentes al Hospital Obrero N°1, durante

el primer semestre del año 2005.

Las unidades de análisis serán las todas las muestras de secreciones respiratorias de pacientes mayores de 18 años hombres y mujeres diagnosticadas con neumonía e infecciones respiratorias altas y bajas, el tamaño muestral se realizo mediante un muestreo de tipo no probabilístico y por conveniencia.

INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE LOS DATOS.

Para la recolección de información se utilizo libros de microbiología, infectología, revistas, revisiones de Internet, conferencias y otros documentos referidos al tema.

El estudio hará uso de una fuente secundaria de información como lo es una hoja de recolección de datos (VER ANEXO 2), solicitudes de exámenes, historias clínicas y de los resultados de los análisis.

VARIABLES Y SU MEDICIÓN.

Para la determinación del porcentaje de infección por *Mycoplasma pneumoniae*, se realizo un cultivo en medios específicos como método de referencia, tomando en cuenta a todas las muestras de secreciones respiratorias de pacientes internos y externos, recibidas en el laboratorio de microbiológica del Hospital obrero N°1.

VARIABLE DE RESULTADO.

El porcentaje de infección por *Mycoplasma pneumoniae* en secreciones respiratorias de pacientes asistentes al Hospital Obrero N°1

VARIABLES DESENCADENANTES.

Las variables desencadenantes en esta investigación son la edad, genero, tipo de muestra, pacientes externos e internos y microorganismo asociados a infecciones por *M. pneumoniae*, además el presente estudio nos permitirá determinar los microorganismos mas frecuentes asociados a infecciones respiratorias.

METODOLOGIA.

El primer paso para la realización de esta investigación fue la revisión de información bibliografica, con respecto a estudios relacionados a infecciones respiratorias realizados en Bolivia posteriormente se realizó la solicitud de permiso para la realización de la presente investigación dirigida al jefe del laboratorio del hospital obrero N°1, una vez concluido esto se empezó la parte practica con la preparación de medios de cultivo, por consiguiente la recolección de datos personales de pacientes, a través de las boletas solicitud de examen además de la recolección de las muestras mediante un hisopeado

faringeo, y recepción de muestras de esputo, secreción endotraqueal, líquido pleural, secreción bronquial, en cuanto al traslado de las muestras no se usó ninguna solución conservadora, puesto que las mismas fueron procesadas de inmediato. En el procesamiento de las muestras se realizó el cultivo en un medio específico (Caldo MICOPLASMA Suplemento Selectivo P), en un tiempo de 2 a 3 semanas y posteriormente la resiembra de colonias sospechosas (Agar MICOPLASMA Suplemento Selectivo P) para obtener resultados definitivos. El cultivo de las especies relacionadas a infecciones respiratorias, se realizó de acuerdo a técnicas de rutina estandarizadas por el personal de la sección de microbiología del Hospital Obrero por. La tinción gram, se utilizó para descartar la presencia de otros microorganismos que desarrollaron por contaminación del medio por último se realizó la evaluación de resultados y tratamiento.

Métodos y técnicas.

Toma de muestra.

Para la presente investigación se realizó la recolección de muestras de hisopado faringeo realizado por el personal de la sección de microbiología del laboratorio tomando en cuenta el método apropiado para obtener una muestra, enfocando la cavidad oral abierta para guiar el hisopo hacia la parte posterior de la faringe, se instruyó al paciente para que respire profundamente y se pueda deprimir la lengua con suavidad con un baja lengua, luego se extendió el hisopo entre los pilares amigdalinos y detrás de la úvula, teniendo la precaución de no tocar las paredes laterales de la cavidad bucal, haciendo el paciente diga “ah” sirvió para levantar la úvula y ayudar a reducir el reflejo de arcadas, el hisopo se movió hacia atrás y hacia adelante a través de la parte posterior de la faringe para obtener una muestra adecuada. Una vez recogida la muestra, se colocó de inmediato el hisopo en un tubo estéril con gotas de solución fisiológica o a la siembra inmediata en nuestro medio específico.

En cuanto a los demás tipos de muestra, en el caso del esputo fueron tomados por los pacientes, quienes recolectaron las muestras con la previa explicación de los pasos que se deben seguir para la obtención de una muestra representativa y no contaminada. Por consiguiente las muestras de líquido pleural, secreción bronquial y tubo endotraqueal fueron recolectadas por el médico especialista las cuales fueron enviadas al laboratorio de acuerdo a las normas de bioseguridad y transporte de la muestra. De esta manera las muestras fueron recolectadas por el personal de microbiología.

Preparación de los medios de cultivo.

El medio de cultivo empleado para esta investigación fue de la línea comercial OXOID el cual tiene origen en Hampshire – England el año 2004 y presenta las siguientes características:

Suplemento selectivo liofilizado para el aislamiento de *Mycoplasma pneumoniae*.

Contenido por vial.

Suero de caballo
Extracto de levadura (25% p/v)
Acetato de Talio
Glucosa
Rojo fenol
Cloruro de azul de metileno
Penicilina
Mycoplasma Caldo Base CM 403
6 ml
3 ml
0.008 g
0,3 g
0,0012 g
0,0003 g
12,000 U
0,146 g

Preparación del medio.

Se añadió asépticamente 20 ml de agua destilada estéril a 1 vial y mezclando con suavidad a hasta disolver. Añadimos el contenido del vial reconstituido a 1 ml de Micoplasma agar Base (CM 401). Esterilizamos a 121°C durante 15 minutos. Dejamos reposar y añadimos asépticamente 2 ml de suplemento a cada mililitro de agar base. Esta preparación nos permitió obtener 10 tubos que contienen 3 ml de medio cada uno. Este procedimiento fue repetido varias veces, según la necesidad, hasta completar el tiempo de recolección previamente planificado, lo cual requirió 33 viales del medio Suplemento selectivo liofilizado – P *Mycoplasma pneumoniae*, pues también se requirió de 1 vial de dicho suplemento para la preparación del medio agarizado Micoplasma – P selectivo en el cual se realizó la resiembra con el fin de obtener colonias aisladas.

Procesamiento de la Muestra.

Aislamiento de *M. pneumoniae* en Caldo.

Tras la recepción de las muestras de secreciones respiratorias (esputo, hisopado faríngeo, secreción bronquial, líquido pleural, secreción endotraqueal) en el laboratorio, se procedió al sembrado mediante la inoculación de una asada bacteriológica de 5 (l de volumen, en tubos con 3 ml de caldo MICOPLASMA Suplemento Selectivo – P. Luego se realiza la incubación a 37°C.

Se espera el desarrollo durante 2 a 3 semanas observando día a día el cambio de viraje del indicador (Rojo fenol) a amarillo, que demuestra la presencia de *M. pneumoniae* que constituye el primer factor de identificación tentativa de dicho germen.

Aislamiento de *M. pneumoniae* en Agar.

Ante la presencia de colonias sospechosas se realizó la resiembra directa de los medios líquidos a medios sólidos con agar MICOPLASMA Suplemento Selectivo – P, el cual permitió el desarrollo a partir de los 15 días de típicas colonias pequeñas en forma de moras densas observada al microscopio siendo este el 2º factor de identificación tentativa de *Mycoplasma pneumoniae* el cual se verificó con una prueba de hemólisis el cual se describe a continuación.

Prueba de hemólisis.

La prueba de hemólisis nos permitió verificar la presencia de *M. pneumoniae*, usamos el agar de la placa de aislamiento original en la cual se transfirió una capa de sangre al 8% en agar salino y en un lugar oscuro por 24 horas en la cual se observó una zona de hemólisis que rodea a la colonia, a través de la producción de peróxido de hidrógeno.

Tinción gram

Si bien la tinción gram no es mencionada como prueba de identificación tentativa de *M. pneumoniae*, pudo ser útil para descartar la presencia de otro microorganismo que desarrolló en nuestro medio por contaminación. Ya que *M. pneumoniae* carece de pared celular el microorganismo no puede ser detectado por la tinción de gram, además es demasiado pequeño para ser observado por microscopía óptica.

Análisis de resultado.

Una vez recolectados los datos estos serán organizados y resumidos para el análisis que será realizado en el programa estadístico Epi INFO. En este paquete estadístico se construirán las siguientes medidas de resumen:

Porcentaje de infección por *M.pneumoniae* según sexo, edad, tipo de muestra, pacientes externos e internos y microorganismos asociados a la infección por este germen.

Porcentaje de microorganismos asociados a infecciones respiratorias.

RESULTADOS.

Resultado General.

La población estudiada estuvo comprendida por 314 muestras de pacientes con infecciones respiratorias, los cuales nos permitieron obtener los siguientes resultados.

EMBED Excel.Chart.8 \s

Fuente: Datos obtenidos de la investigación.

Como se observa en el gráfico N° 1 se determinó que en el 5 % de la población estudiada, la causa de la infección respiratoria es debido a la presencia de *M. pneumoniae* y el 95 % restante corresponde a otros microorganismos patógenos que ocasionan la infección respiratoria.

(Gráfico N°1)

Resultados específicos.

Fuente: Datos obtenidos de la investigación.

El total de la población que fue sometida al proceso de investigación en secreciones respiratorias es de 314 muestras de las cuales 15 resultaron positivas en el aislamiento de *M. pneumoniae*, se determinó de esta manera que el género femenino fueron las mayormente afectadas por este microorganismo en un porcentaje de 66,7% y el género masculino afectado en un 33%. (Gráfico 2).

EMBED Excel.Chart.8 \s

Fuente: Datos obtenidos de la investigación.

La población en estudio estuvo comprendida por pacientes internos y externos atendidos en el Hospital Obrero N°1, cuyo grupo etareo estaba comprendido por personas mayores de 18 hasta los 85 años. Se procedió a realizar intervalos de clase por conveniencia después de haber observado los resultados, con el fin de informar dichos resultados de manera didáctica.

(Grafico N° 6)

Grafico N°7. Porcentaje de infección por microorganismos patógenos asociados a infecciones respiratorias, en pacientes atendidos en el Hospital Obrero N°1, enero – junio, 2005

EMBED Excel.Chart.8 \s

Fuente: Datos obtenidos de la investigación.

El porcentaje de *Mycoplasma pneumoniae* con relación a los otros patógenos respiratorios fue de 4.8 % ocupando el sexto lugar entre los microorganismos aislados, siendo los patógenos más frecuentemente aislados: *Staphylococcus aureus* con 27,7%, *Moraxella catarrhalis* con 13,4%, *Acinetobacter spp* 12,7% y *Candida spp* con 10,2% (Gráfico 7).

Cuadro N°4. Porcentaje de infección por microorganismos patógenos asociados a infecciones respiratorias según tipo de muestra, en pacientes atendidos en el Hospital Obrero N°1, enero – junio, 2005

MICROORGANISMO AISLADO
ESPUTO
HISOPADO FARINGEO
LIQUIDO PLEURAL
SECRECIÓN BRONQUIAL
TUBO ENDO TRAQUEAL
TOTAL

Staphylococcus aureus

16(18,4%)

19(21,8%)

10(11,5%)

10(11,5%)

32(36,8%)

87

Moraxella catarrhalis

22(52,4%)

5(11,9%)

0

3(7,1%)
12(28,6%)
42

Acinetobacter spp.

2(5,0%)
1(2,5%)
2(5,0%)
12(30,0%)
23(57,5%)
40

Candida spp.

20(62,5%)
6(18,8%)
0
2(6,3)
4(12,5%)
32

Klebsiella pneumoniae

12(48,0%)
1(4,0%)
2(8,0%)
6(24,0%)
4(16,0%)
25

Streptococcus pyogenes

2(13,3%)
10(66,7%)
0
1(6,7%)
2(13,3%)
15

Mycoplasma pneumoniae

6(40,0%)
5(33,3%)
0
2(13,3%)
2(13,3%)
15

Candida glabrata

8(57,1%)
1(7,1%)
0
3(21,4%)
2(14,3%)

14

Enterobacter aerogenes

2(18,2%)

3(27,3%)

0

3(27,3%)

3(27,3%)

11

Escherichia coli

4(36,4%)

1(9,1%)

2(18,2%)

1(9,1%)

3(27,3%)

11

Klebsiella spp.

2(40,0%)

0

0

0

3(60,0%)

5

Enterobacter cloacae

0

0

0

1(25%)

3(75%)

4

Acinetobacter baumannii

0

0

0

0

3(100%)

3

Proteus mirabilis

1(50,0%)

0

0

0

1(50,0%)

2

Corynebacterium spp.

1(50%)

0

0

0

1(50%)

2

Candida albicans

1(100%)

0

0

0

0

1

Haemophilus influenzae

1(100%)

0

0

0

0

1

Klebsiella oxytoca

0

0

0

1(100%)

0

1

Pseudomonas aeruginosa

0

0

0

1(100%)

0

1

Streptococcus pneumoniae

1(100%)

0

0

0

0

1

Streptococcus spp.

0

0
1(100%)
0
0
1

TOTAL
101 (32,5%)
52(16,3%)
17(5,5%)
46(14,3%)
98(31,5%)
314

Para la determinación de los principales patógenos causantes de la infección respiratoria en esta investigación, se realizó el diagnóstico en 314 muestras con los métodos de rutina establecidos por los profesionales de planta a cargo de la sección de microbiología, en las cuales se determinó que existe un predominio de infección por *S. aureus* en muestras de hisopado faríngeo (21,8%), líquido pleural (11,5%) y tubo endotraqueal (36,8%), seguido por *Moraxella catarrhalis* (52,4%) en muestras de esputo y *Acinetobacter* spp. en secreción bronquial con un 30 %, entre otras.(Cuadro N°4)

DISCUSIÓN.

Se ha podido observar que *Mycoplasma pneumoniae* es un germen que frecuentemente provoca infección respiratoria aguda en nuestra población. Su diagnóstico se realiza sobre la base de contar con pruebas específicas, ya que el cuadro clínico puede presentarse de manera indistinguible de otros agentes etiológicos.

También se ha establecido que, a pesar de ser una infección de curso habitualmente benigno, y autolimitado, su tratamiento se justifica ya que reduce la duración de los síntomas. Desafortunadamente, reunir esta evidencia es muy difícil, ya que los estudios clínicos necesarios para ello enfrentan varios problemas: problemas con la población en estudio, dificultades en el diagnóstico y clasificación de pacientes; presencia de variables de confusión no siempre fáciles de controlar (sexo, nivel socioeconómico, edad, condiciones ambientales, infecciones concomitantes, tipo de muestra), dificultades en alcanzar diagnóstico etiológico, posibilidad de coinfección, dificultad en el seguimiento de los sujetos. A pesar de ello, es necesario hacer esfuerzos por responder estas preguntas, así como mantener una continua vigilancia que nos permita monitorear posibles cambios en su patrón epidemiológico.

En nuestra investigación, el porcentaje de infección por *Mycoplasma pneumoniae* en pacientes mayores a 18 años con síntomas de una infección respiratoria ascienden a cifras preocupantes, pues al no encontrarse estudios anteriores realizados sobre este microorganismo en nuestro país, tenemos la necesidad de discutir los resultados de esta investigación con datos obtenidos en poblaciones con características similares citados en la bibliografía mundial, tomando en cuenta que dichos estudios en su mayoría se encuentran dirigidos a poblaciones pediátricas.

Dentro de los estudios de infección respiratoria causadas por *M. pneumoniae* que se vienen realizando en diferentes partes del mundo, se analizaron las investigaciones que presentan mayor seriedad en su metodología de trabajo, como ser el estudio realizado por el Dr. FERRERO, Fernando y colaboradores en Buenos Aires, Argentina sobre “*Mycoplasma pneumoniae* en niños menores de 10 años” el año 2003 en el cual existe una frecuencia por *M. pneumoniae* que asciende a 15,2% en 197 niños analizados se asemejan a datos mundiales obtenidos por Denny y colaboradores que refieren 15% en Estados Unidos y CLAESSEON y colaboradores 10% en Suecia. Weissenbachery y colaboradores, en el Norte argentino estudiando niños con diagnóstico de infección respiratoria baja, encontraron que 5,9% de 268 pacientes presentaban *Mycoplasma pneumoniae*, aunque el estudio se llevó a cabo exclusivamente en menores de 5 años.

Las investigaciones mencionadas presentan datos no muy alejados de nuestros resultados, mostrando un porcentaje de infección en muestras de 314 pacientes atendidos en el hospital Obrero N°1 con un 4,8%, ya que nuestra investigación fue realizada en pacientes adultos, con un cultivo como método de diagnóstico.

Otros datos indican que un 10% de los pacientes afectados desarrollarán neumonía debido a la infección por *Mycoplasma pneumoniae*. Aunque su protagonismo entre la población mayor de 65 años se considera escasa, son pocos los estudios realizados a este respecto. Recientemente, Marrie (1993) entre 1.300 casos de NAC, encontró 64 casos de infección por *Mycoplasma pneumoniae*, de los cuales 6 (9.4%) correspondían a individuos mayores de 65 años. A este respecto conviene recordar que, aunque la mayoría de las neumonías causadas por *Mycoplasma pneumoniae* son bien toleradas por el paciente, casos descritos de insuficiencia respiratoria asociada y evolución fatal ya han sido descritas con anterioridad.

Otro estudio realizado por GARCÍA G., JUAN sobre “*Mycoplasma pneumoniae* en exacerbación de asma refractaria a tratamiento convencional en pacientes pediátricos de hospitales de Lima y Callao” se reporto que en la población de 64 pacientes el 67,2% de los pacientes tuvo resultado serológico Positivo para infección aguda por *Mycoplasma pneumoniae*, el 21,9% resultado Positivo Bajo y el 10,9% resultado Negativo. De los pacientes que presentaron resultado Positivo Bajo (21,9%), el 50% viró a Positivo en la segunda muestra, dando un total de 50 niños infectados, estos datos vinculan a *M.pneumoniae* con exacerbaciones asmáticas.

Según el estudio ya mencionado por Dr. FERRERO, Fernando en el cual se menciona que no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de infección aguda por *Mycoplasma pneumoniae* entre mujeres con respecto a hombres del mismo grupo etareo, y la bibliografía menciona que la influencia del sexo en la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, si existe, aparenta ser mínima. Foy y colaboradores sólo encontraron mayor incidencia en varones en los menores de 5 años y mayor incidencia en mujeres entre 30 y 39 años, pero no hubo diferencias en los demás grupos etareos, estos datos se asemejan a nuestros resultados en cuales se determino que existe un predominio del sexo femenino con un 66,7% en la infección por *Mycoplasma pneumoniae* en personas mayores a 35 años de edad.

El papel de la edad en la infección por *Mycoplasma pneumoniae* es tema de constante

estudio, clásicamente se acepta que la enfermedad es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes. Sin embargo, cada vez es mayor la evidencia que la enfermedad puede presentarse con similar frecuencia en adultos mayores.

La edad es una de las variables que más expectativa había generado en este estudio, ya que es habitual asociar la neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* con niños mayores, resultados obtenidos de la investigación realizada por FERRERO, Fernando muestran que la edad promedio de los pacientes con *Mycoplasma pneumoniae* está muy por debajo de lo establecido clásicamente. Esto concuerda con una investigación anterior donde encontramos que la proporción de niños seropositivos para *Mycoplasma pneumoniae* se incrementa significativamente a partir de los 45 años de edad. Las diferencias halladas respecto de la edad se originan en que los casos por *Mycoplasma pneumoniae* parecen distribuirse en forma casi uniforme a lo largo de las edades estudiadas, mientras que los casos debidos a otra etiología muestran tendencia a disminuir con la edad. Esto podría deberse a que las infecciones virales son más frecuentes en los primeros años de vida. Por otro lado, sería necesario valorar la trascendencia clínica de la diferencia hallada entre las edades de ambos grupos dada su escasa magnitud (3 vs. 45 años).

A pesar de los recientes avances tecnológicos, todavía es muy alto el porcentaje de neumonías adquiridas en la comunidad que permanecen sin ser filiadas etiologicamente (hasta el 50%), con lo que se dificulta el tratamiento correcto. Esta baja rentabilidad en el diagnóstico etiológico se debe en gran parte a la diversidad de microorganismos que pueden causar el cuadro clínico. Según un estudio realizado por M. SEGOVIA del servicio de microbiología del Hospital Morales Meseguer de la universidad de Murcia [España] informan que *S. pneumoniae* sigue siendo la bacteria con mayor frecuencia que produce neumonía en la comunidad, seguida de *Chlamydia* spp., *M. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, otras bacterias consideradas clásicamente como causante de patología respiratoria (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) y con mucha menor frecuencia otros patógenos como las enterobacteria y pseudomonas, o los anaerobios

En la tesis realizada por Medrano Francisco “Protocolo de neumonía adquirida en la comunidad”. Diagnóstico y tratamiento el año 1999. En una serie de 225 pacientes del Hospital Virgen del Camino, Pamplona-Navarra [España], se obtuvo el diagnóstico etiológico en el 45% de los casos, siendo los gérmenes más frecuentes el neumococo (10%), *Chlamydia* sp. (7%) y *M. tuberculosis* (7%), seguidos de *Legionella* sp. (4%), *Coxiella burnetti* (3%), *H. influenzae* (3%), *Mycoplasma pneumoniae* (1%), *S. aureus* (1%) y otros.

Por otro lado en un estudio realizado en Buenos Aires Argentina por el Dr. Caberlotto O. J. sobre “Neumonía adquirida en la comunidad en dos poblaciones hospitalarias” se encontró que en el Hospital General Manuel Belgrano se logró identificar al agente etiológico de NAC en 25 pacientes (48%) en muestras de esputo, los gérmenes hallados siendo los más frecuentes, ya sea como único agente o asociado a otro se encontró a *Mycoplasma pneumoniae* con 10 casos mostró una asociación en 3 casos con virus influenza A, y en 1 caso con *Legionella* spp y los 6 casos restante como único agente causal. Así también en la otra población del Servicio de Neumología del Hospital del Tórax se encontró a *M. pneumoniae* de 6 casos en 1 caso en asociación a *Streptococcus pneumoniae*, en otro caso asociado a *K. pneumoniae*, en otros dos casos a virus

influenza A, es de esta manera que los resultados no son muy comparativos con muestra investigación ya que nuestro principales asociaciones con *M. pneumoniae* son *Staphylococcus aureus* con 4 casos y *Candida albicans* con 5 casos considerando que en diferentes estudios internacionales existe una gran variabilidad sin tener un estudio de gran similitud.

En otro estudio realizado en nuestro medio como ser el de MEDINA C., Lissy. Identificación microbiológica de agentes bacterianos presentes en pacientes internos con neumonía en el Hospital Luis Uria de la Oliva durante el periodo de septiembre 1997 – febrero 1998. La Paz, [Bolivia].UMSA: FCFB. indican que la mayor frecuencia en 81 muestras de secreciones respiratorias fue correspondiente a *S. alfa hemolítico* del grupo Viridans con un 23,3%, seguido por *Candida albicans* con 22,3 %, *K. pneumoniae* con 13,0% , *estreptococo pneumoniae* con 11,65% y en menor frecuencia *S. beta hemolítico* del grupo A: *S. pyogenes* con 7,76%, *M. Catarrhalis* con 5,82% juntamente con *Stafilococo aureus* 5,82% , y otros en mucho menor frecuencia.

Sin embargo, pese a la similitud existente en las poblaciones estudiadas dentro de las instituciones pertenecientes a la caja nacional de salud (CNS), en nuestra investigación, los patógenos más frecuentemente aislados fueron : *Staphylococcus aureus* con 27,7%, *Moraxella catarrhalis* con 13,4%, *Acinetobacter spp* 12,7% y *Candida spp* con 10,2% donde *Mycoplasma pneumoniae* ocupa el sexto lugar en relación a los otros patógenos respiratorios con un 4.8 % entre otros microorganismos aislados.

Con relación al tipo de muestras podemos decir que los diferentes estudios realizados en nuestro medio y también en el internacional coinciden en que la muestra de esputo no es representativa del tracto respiratorio pues esta contaminada con flora microbiana oral y es inútil para la búsqueda de bacterias anaerobias, en este estudio se pudo comprobar que la flora microbiana oral perjudica en el diagnostico pero no en la fiabilidad del cultivo de *M. pneumoniae* pues se identifico en un 40% de las muestras de esputo, y *Moraxella catarrhalis* (52,4%) en muestras de esputo y además se pudo determinar que la muestras hisopado faringeo, liquido pleural y tubo endotraqueal presentan una un alto porcentaje de *S. aureus*, seguido por *Acinetobacter spp.* en secreción bronquial con un 30 %, entre otras. Además también debe tomarse en cuenta las muestras de secreción bronquial, tubo endotraqueal y liquido pleural son optimas para el diagnóstico pues presentan baja probabilidad de contaminación, pero se obtienen con técnicas invasivas pudiendo traer graves complicaciones para la integridad del paciente.

CONCLUSIÓN.

Esta investigación nos permitió determinar que el 5 % de nuestra población se encuentra con una infección respiratoria causada por *M. pneumoniae*. Las pruebas para el microorganismo tienen poca utilidad diagnóstica inmediata pero son útiles epidemiológicamente y en las infecciones familiares.

El estudio también determinó una mayor proporción en pacientes del sexo femenino (67% mujeres, 33% varones) y un predominio de infección por *M. pneumoniae* en pacientes correspondientes al grupo etario de 56 a 65 años de edad (33,3%).

Así también las muestras de esputo e hisopado faríngeo principalmente, nos permitieron obtener resultados favorables con respecto al cultivo de *Mycoplasma pneumoniae*, y la presencia de un número considerable de microorganismos asociados a las infecciones respiratorias.

La infección por *M. pneumoniae* presenta mayor proporción de infección en pacientes externos con 11 casos (73%) y pacientes internos con 4 casos (27 %). Así mismo las bacterias asociadas a la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, en la población estudiada son *C. albicans*, presente en 6 casos (40%) y *Staphylococcus aureus* presente en 4 casos (27 %).

La identificación de los principales patógenos causantes de la infección respiratoria en esta investigación, determinó que existe un predominio de infección por *Staphylococcus aureus* con 27,7%, *Moraxella catarrhalis* con 13,4%, *Acinetobacter* spp 12,7% y *Candida* spp con 10,2%. Así mismo se constata cada vez un mayor incremento de los "microorganismos atípicos" sobre todo *M. pneumoniae* 5%.

RECOMENDACIONES.

Debido a los brotes de infecciones respiratorias por *M. pneumoniae* que se produjeron en las diferentes poblaciones la idea de producir una vacuna protectora contra este microorganismo por los investigadores. Las vacunas indujeron respuestas a anticuerpos específicos, pero la protección contra la infección se limitó a no más del 50% de los receptores de vacunas. Se ha comprobado que las vacunas elaboradas con gérmenes vivos utilizando micoplasmas mutantes del tipo salvaje atenuados y sensibles a la temperatura no son más eficaces.

El examen de los efectos del uso profiláctico de antibióticos en miembros de una familia expuestos a micoplasma demostró una disminución de la enfermedad clínica en estos pacientes, pero no se evitó la seroconversión.

Pese al número y a la variedad de las pruebas desarrolladas recientemente para el diagnóstico rápido de la infección por *M. pneumoniae*. La mayor parte de los casos se observa en la práctica ambulatoria y la institución del tratamiento antimicrobiano sigue siendo empírica y basada en el reconocimiento clínico del síndrome.

No hace falta tratamiento antimicrobiano para la infección del tracto respiratorio superior por micoplasma y es probable que la etiología de este síndrome quede sin diagnosticar en la mayor parte de los casos. La neumonía debida a micoplasmas es autolimitada y casi nunca amenaza la vida del paciente. Sin embargo el tratamiento con antimicrobiano eficaces puede acortar en forma marcada la enfermedad y reducir la diseminación de infecciones en los contactos.

BIBLIOGRAFÍA

FERRERO, Fernando; OSSORIO, Maria; et al. *Mycoplasma pneumoniae* en niños con neumonía. Datos obtenidos en

HYPERLINK

"<http://www.clinicapediatrica.fcm.unc.edu.ar/difusion/publicaciones/art%20revision/revision%20-%20Mycoplasma%20pneumoniae%20en%20pediatria%20-%20Ferrero%20Fern.pdf>"

<http://www.clinicapediatrica.fcm.unc.edu.ar/difusion/publicaciones/art%20revision/revision%20-%20Mycoplasma%20pneumoniae%20en%20pediatria%20-%20Ferrero%20Fern.pdf>

. a 2000. 6 p

FERRERO, Fernando. MYCOPLASMA PNEUMONIAE. Facultad de medicina, Universidad de Buenos Aires. Hospital de Niños Pedro Elizalde. Datos obtenidos en: HYPERLINK

"<http://www.clinicapediatrica.fcm.unc.edu.ar/difusion/publicaciones/art%20revision/revision%20-%20Mycoplasma%20pneumoniae%20en%20pediatria%20-%20Ferrero%20Fern.pdf>"

<http://www.clinicapediatrica.fcm.unc.edu.ar/difusion/publicaciones/art%20revision/revision%20-%20Mycoplasma%20pneumoniae%20en%20pediatria%20-%20Ferrero%20Fern.pdf>

. 2003. 11 p.

BERNAOLA, Enrique. MANEJO DE LAS NEUMONÍAS EN EL AMBITO EXTRAHOSPITALARIO. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen del Camino: Pamplona - Navarra. Datos obtenidos en:

HYPERLINK <http://www.svnp.es/Documen/Neumonias.pdf>

<http://www.svnp.es/Documen/Neumonias.pdf>

. a. 2004. 16 p.

ORTIZ D., Lourdes. NOTIFICACIÓN DE INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS. Boletín del sistema nacional de información en salud. Ministerio de salud y deportes. Número 22. Datos obtenidos en:

HYPERLINK "http://www.sns.gov.bo/reloaa1/boletines_vigil/BOLETIN%2022-04.pdf"

http://www.sns.gov.bo/reloaa1/boletines_vigil/BOLETIN%2022-04.pdf

. a 2004. 3 p.

SALAS M. Arturo. CEPEDA V. Ernesto, NIETO.V.Javier, CASTAÑEDA V. Martha

Gabriela. "INFECCIÓN POR MYCOPLASMA PNEUMONIAE. PRESENTACIÓN DE 6 CASOS PROBABLE ORIGEN NOSOCOMIAL Hospital Regional de PEMEX Cd. Madero, México. vol 23 datos obtenidos en: ei0033<http://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2003/ei033e.pdf>. a. 2003. 5 p.

RUIZ G., Agustín. NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD: Rentabilidad diagnóstica de las técnicas de detección de antígeno y genoma bacteriano en muestras obtenidas por punción transtorácica aspirativa. Datos obtenidos en: HYPERLINK "http://www.tdx.cesca.es/tesis_urv/available/tdx-0602103-101117" http://www.tdx.cesca.es/tesis_urv/available/tdx-0602103-101117 . 86 p.. in il.

MIMS P., Roitt y WAKELIN, Williams. Microbiología medica. 2 ed. HANCOURT BRACE, Madrid [España]. 1999. 584 p.

GUERRERO, Juan; MENDIOLA, Gian y SOLÍS, Tania. Mycoplasma pneumoniae en exacerbación de asma refractaria de dos hospitales de Lima y Callao. Datos obtenidos en: HYPERLINK "http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/Paediatria/vol5_n2/pdf/a03.pdf" http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/Paediatria/vol5_n2/pdf/a03.pdf . Lima [Perú]. a. 2003. 83 p.

Wikipedia. Neumonía atípica. Datos obtenidos en: HYPERLINK "<http://es.wikipedia.org/wiki/Neumon%C3%ADa>" <http://es.wikipedia.org/wiki/Neumon%C3%ADa> . a. 2005

JOKLIK, Wolfgang K. Zinsser Microbiologia. 18 ed. Editorial Medica Panamericana. Bs. As. [Argentina]: 1992. reimp. 1992. 1454 p. in il . in bib.

MEDINA C., Lissy. Identificación microbiológica de agentes bacterianos presentes en pacientes internos con neumonía en el Hospital Luis Uria de la Oliva durante el periodo de septiembre 1997– febrero 1998. La Paz, [Bolivia].UMSA: FCFB. a. 1998. 45 p.

BASUALDO, Juan A; et al. Microbiología Biomédica. Edit. Atlante: Bs.As.[Argentina]. a.1996. 1188 p.. .in.il.in.bib

CARREAZO P, Jimmy. Fisiopatología de las infecciones por Mycoplasma pneumoniae. Médico Serumista. Centro Poblado Menor PanchiaCajamarca. dato obtenidos en: HYPERLINK "http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/Paediatria/vol5_n2/pdf/a06.pdf" http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/Paediatria/vol5_n2/pdf/a06.pdf . a.2003 . 108 p.

MANDELL G.L., Bennet; DOLIN Jer. Enfermedades infecciosas: Principios y Práctica. 5 ed. Buenos Aires [Argentina], Ed Panamericana, a 2003. 1945 p. in il. in bib.

MORENO B., Rodrigo. Limitaciones del examen clínico y de la radiografía de tórax en el diagnóstico de neumonía en adultos. Boletín Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Datos obtenidos en: Boletín escuela de medicina. a.1999.

MATURANA R., Roxana. Neumonía adquirida en la comunidad. Datos obtenidos en: HYPERLINK "<http://www2.udec.cl/~ofem/remedica/VOL2/neumon%C3%ADa/neumon%C3%ADa.htm>" <http://www2.udec.cl/~ofem/remedica/VOL2/neumon%C3%ADa/neumon%C3%ADa.htm> . Sección Broncopulmonar, Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Concepción. a. 2002.

American Lung Association. Neumonía. Datos obtenidos en: HYPERLINK "<http://www.lungusa.org/%20site/pp.asp?c=dvLUK9O0E&b=36870>" <http://www.lungusa.org/site/pp.asp?c=dvLUK9O0E&b=36870>

. a. 2005.

LENNETTE, Edwin H. Microbiología clínica. 4 ed. Buenos Aires [Argentina], Editorial Panamericana: 1995. 1408 p.

Martins ,Lúcia T.; Características de las bacterias que causan infecciones respiratorias agudas en los niños: aspectos etiológicos, cap. 6. datos obtenidos en:

<http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/aiepi1-1-6.pdf>.a. 2003. 125p. in il.in bib.

KONEMAN, Elmer W.; et al. Diagnostico microbiológico: Texto y Atlas color. 3 ed. Edit. Panamericana, Bs. As. [Argentina]. a. 1992. 909 p. in il. in bib

Primary Medical Center. Hablemos acerca de Tubo Endotraqueal. Datos obtenidos en :
http://www.ispch.cl/lab_sal/doc/mues_trac.pdf.a. 1995

BRIDSON, E.Y. OXOID MANUAL. 8 ed. Published by Oxoid Limited, United Kingdom [England]; 1998. p .

SEGOVIA, M. Mesa redonda: Diagnostico microbiologico de la neumonía atípica y etiología de la neumonia adquirida en la comunidad. Hospital Morales Meseguer.

Universidad de Murcia [España].datos obtenidos en :

HYPERLINK "[http://www seq.es/seq/0214-3429/16/supp1/13.pdf](http://www.seq.es/seq/0214-3429/16/supp1/13.pdf)"

[http://www seq.es/seq/0214-3429/16/supp1/13.pdf](http://www.seq.es/seq/0214-3429/16/supp1/13.pdf)

. 2003.p13.

MEDRANO, Francisco. Protocolo de neumonía adquirida en la comunidad.

Diagnóstico y tratamiento. Hospital Virgen del Camino, Pamplona-Navarra [España].

Datos obtenidos en:

HYPERLINK "<http://chospab.es/DIMERCA/servicios>"

<http://chospab.es/DIMERCA/servicios>

Generales/mediciaInterna/PROTOCOLOS/protocolos.htm.1999.