



11219

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.

**NEUMONÍA NEONATAL: DESCRIPCIÓN CLÍNICA,
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
CON RELACION AL ESTUDIO POSTMORTEN**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

INFECTOLOGÍA

P R E S E N T A

DRA. MARGARITA CASTREJON RODRIGUEZ

**TUTORES: DR. JOSE LUIS ARREDONDO GARCÍA.
M en C. GABRIEL ARTEAGA TRONCOSO.
DR. FEDERICO JAVIER ORTÍZ IBARRA.**

MÉXICO, D.F.

Enero 2000

829282



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.

**NEUMONÍA NEONATAL: DESCRIPCIÓN CLÍNICA,
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
CON RELACION AL ESTUDIO POSTMORTEN**

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

INFECTOLOGÍA

P R E S E N T A

DRA. MARGARITA CASTREJON RODRIGUEZ

TUTORES:

DR. JOSE L. ARREDONDO GARCIA

M en C GABRIEL ARTEAGA TRONCOSO

DR. FEDERICO J. ORTIZ IBARRA

MÉXICO, D.F. Enero 2000

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

La Autoridad

DIRECCION DE ENSEÑANZA

DEDICATORIAS

A DIOS:

Por su presencia en mi vida en todo momento y por permitirme dar un paso más.

A MI MADRE:

Pilar de mi existencia, y por enseñarme a conocer el amor a DIOS.

A MI PADRE:

Por dar un poco de su tiempo para que yo existiera, y porque lo amo.

A MIS HERMANOS:

Por ser parte de mi esencia y por su constante confianza en mí.

A MIS SOBRINOS:

Por formar parte de mi vida, y por enseñarme a conocer otra cara del amor.

A ARACELI:

Por su apoyo y cariño incondicional, y por enseñarme el verdadero significado de una amiga.

A GABRIEL:

Por su valioso tiempo e incondicional apoyo le extiendo mi infinito agradecimiento.

INDICE.

RESUMEN	4
INTRODUCCION	5
MARCO TEORICO	
CONTENIDO	
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
JUSTIFICACION	9
ANTECEDENTES	11
OBJETIVOS	15
PACIENTES Y METODOS	16
RESULTADOS	20
DISCUSION	25
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFIA	30
ANEXOS	36

RESUMEN

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo en el INPer durante el periodo de enero de 1987 hasta diciembre de 1999. Se incluyeron aleatoriamente 84 expedientes de recién nacidos con diagnóstico histopatológico postmortem de neumonía divididos en cuatro grupos de acuerdo a la vía de transmisión. Se obtuvieron los datos de los expedientes clínicos de madres e hijos. Se identificaron los resultados del estudio de la necropsia incluyendo placenta y cordón umbilical, estudios bacteriológicos y hematológicos, los factores predisponentes, el agente causal, cuadro clínico, momento del diagnóstico, el tratamiento utilizado y antecedentes de patología materna. La validez estadística fue evaluada con la prueba de Ji cuadrado ($P < 0.05$). Los datos obtenidos fueron procesados en el programa SPSS 8.0. Los gérmenes en orden de frecuencia fueron *Staphylococcus coagulasa negativo* 37.5%, *Escherichia coli* 18.75%, *Klebsiella pneumoniae* 18.75%, *Enterobacter cloacae* 12.5%, *Staphylococcus epidermidis* 6.25% y *Enterococcus faecalis* 6.25%. Las manifestaciones clínicas que destacaron en todos los niños fueron dificultad respiratoria y apneas. La infección materna más frecuente fue cervicovaginitis asociada a vaginosis bacteriana, así como infección de vías urinarias. El tratamiento antimicrobiano utilizado de primera elección fue ampicilina/amikacina. La importancia de obtener marcadores de susceptibilidad de la neumonía neonatal permitirá contar con una mejor aproximación de todos los pacientes con riesgo, eliminando el sesgo de selección de todos los niños con neumonía neonatal temprana donde se establecerá un esquema de tratamiento diferente de acuerdo a los riesgos inherentes.

INTRODUCCION

Una de las vías de infección más frecuente en el neonato es el pulmón, siendo la neumonía una de las patologías más comunes durante el periodo neonatal, el proceso morboso es capaz de causar complicaciones y secuelas severas, y aún la muerte¹. Se ha encontrado evidencia de neumonía en los neonatos que mueren en las primeras horas de vida y en alrededor del 20% de los mortinatos². Además, el ejemplo cada vez más frecuente es el uso de procedimientos invasivos en niños que requieren de cuidados intensivos lo que ha aumentado la posibilidad de infección pulmonar, de tal manera que la morbimortalidad neonatal de aquellos pacientes asistidos en unidades de terapia intensiva o de cuidados intermedios ha aumentado a menor edad gestacional, ocupando un lugar importante en la prevalencia de infecciones del recién nacido pretérmino, específicamente en casos de neumonía cuya presencia depende de varios factores de riesgo, maternos y postnatales de difícil control^{3, 4, 5, 6}.

En la actualidad, el diagnóstico de neumonía neonatal sigue siendo un problema, desde su sospecha clínica ya que la signología es inespecífica hasta el aislamiento del agente etiológico causal, el cual a pesar del avance en los procedimientos de diagnóstico no se logra identificar en la mayoría de los casos. Asimismo, la introducción de nuevos procedimientos microbiológicos e inmunológicos ha permitido ampliar la lista de los posibles microorganismos presentes en la neumonía del recién nacido^{7, 8, 9}. Cuando son identificados casos de neumonía en el servicio de atención, pueden utilizarse uno de dos acercamientos generales: 1) el empírico, y 2) el tratamiento dirigido

El método dirigido es utilizado cuando el médico conoce con certeza la identidad de los agentes causales a través de los resultados obtenidos mediante la recuperación del agente patógeno, en tales casos, es usado el o los fármacos que específicamente tienen actividad sobre los microorganismos involucrados, sin embargo, si la causa es indeterminada el médico hace una suposición e instituye

el tratamiento empírico al más probable de los patógenos implicados. Con esto es obvio que existe un número de beneficios relacionados con el tratamiento dirigido incluyendo la reducción de los costos y de las reacciones medicamentosas adversas y de una mayor precisión en la selección de los antibióticos idóneos.

Las principales razones por las que la terapia empírica es con frecuencia necesaria es debido a que las pruebas diagnósticas disponibles para su uso de rutina no son las ideales. Por lo general estas pruebas pueden ser clasificadas en la categoría de clínica o de invasiva/cuantitativa. La categoría clínica es demasiado sensible y se basa en la información obtenida de la historia clínica, el examen físico, y los exámenes de laboratorio y de gabinete. La metodología invasiva/cuantitativa incluye las técnicas broncoscópicas, aspiración de líquido pleural y en algunos casos biopsia pulmonar los que requieren de experiencia especial con apoyo de laboratorio, y por lo general son más costosas¹⁰.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad, el diagnóstico de esta patología sigue siendo un problema, desde que las manifestaciones clínicas de la neumonía neonatal son inespecíficas, hasta el establecimiento del agente etiológico, el cual a pesar del avance en los procedimientos de diagnóstico, no se logra identificar en la mayoría de los casos. Muchos de los recién nacidos con infección neumónica latente presentan dificultad respiratoria, el cual es difícil distinguir de una enfermedad de membrana hialina, edema agudo pulmonar, atelectasia y hemorragia pulmonar por lo que requiere de un alto índice de sospecha para su oportuno diagnóstico ante cualquiera de los antecedentes de riesgo perinatal previamente referidos.

La neumonía congénita o intrauterina con frecuencia provoca mortinatos y neonatos severamente enfermos al nacimiento, con información de infección sistémica grave y asfixia que se acompaña de la presencia de cordón umbilical teñido de meconio y/o con líquido amniótico meconial ocurriendo la muerte en las primeras horas de vida. Muchos de los casos de neumonía neonatal son una consecuencia de la infección intra o extrauterina previa debido a que los neonatos quedan expuestos al riesgo durante la labor de parto, esto puede representar la forma temprana de invasión bacteriana ocultando la posibilidad de infección nosocomial.

Debido a que el esquema antimicrobiano de primera elección para todo recién nacido potencialmente infectado establece el uso de ampicilina/amikacina, el objeto final del estudio permitirá contar con una mejor aproximación de todos los pacientes con neumonía neonatal permitiendo establecer el esquema de tratamiento más idóneo de acuerdo a los riesgos de cada individuo.

Finalmente, la importancia en la determinación de los factores epidemiológicos relacionados a la neumonía neonatal, tanto maternos como fetales permitirá identificar los marcadores preventivos ante la sospecha de los casos sugestivos

de infección, así como también para el análisis periódico en la variación de los mismos, y con base a este conocimiento permitirá definir las estrategias de control futuras para disminuir la morbi-mortalidad neonatal relacionada a la neumonía¹².

JUSTIFICACION

Mundialmente, se reporta la ocurrencia de aproximadamente 15 millones de defunciones cada año en niños menores de cinco años; sugiriendo la posibilidad de que cada niño que se encuentra dentro de este grupo etario muera por neumonía cada dos segundos. De estas defunciones, el 97% corresponden a países en vías del desarrollo, la frecuencia de neumonía neonatal en recién nacidos sanos de término se ha calculado en menos del 1%, a diferencia de los recién nacidos pretérmino o de término enfermos, en los que la tasa de incidencia aumenta hasta el 10% e incluso es mayor¹⁰.

Asimismo, el 20% de los casos corresponden a la neumonía congénita y cerca del 50% es adquirida en el hospital^{2, 11, 12}. Otros reportes han señalado cifras aun más elevadas en período ebdomadal alcanzando de un 15 a 38%, y en 20 al 32% en recién nacidos vivos independientemente de la edad gestacional¹³.

El recién nacido con neumonía es considerado un paciente de alto riesgo, ya que se incrementan en mucho las posibilidades de complicaciones y muerte^{14, 15, 16, 17}.

La neumonía congénita ocupa en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Instituto Nacional de Perinatología (INPer) el tercer lugar de morbilidad (30/469 casos admitidos) y el noveno lugar en mortalidad (2/112 defunciones)²⁰. Se han realizado estudios en los cuales el diagnóstico de neumonía se determinó por manifestaciones clínicas, por alteraciones en la biometría hemática y por las imágenes radiológicas observadas en los casos sugestivos clínicamente^{4, 18, 19}.

Por otro lado, en las necropsias con estudio histopatológico realizadas en los recién nacidos fallecidos por neumonía se ha observado que en la presentación de muerte neonatal temprana de niños pretérmino, la neumonía ocupó el cuarto lugar en frecuencia entre los principales diagnósticos de defunción, y para el recién nacido de término, la asociación de sepsis y neumonía ocupó el tercer lugar. (Depto. de Análisis y Estadística del INPer)²⁰.

Con el propósito de establecer los marcadores epidemiológicos de susceptibilidad de la neumonía neonatal a través de la identificación de las características histopatológicas, clínicas y su relación con los antecedentes maternos la propuesta de este estudio permitirá establecer algunas diferencias en la patogénesis observada en los grupos de asignación.

ANTECEDENTES

El comportamiento epidemiológico de las neumonías en países subdesarrollados se ha atribuido a numerosas causas las cuales incluyen: 1) Los factores sociales, nutricionales y ambientales, 2) la falta de reconocimiento como problema mayor de salud pública por médicos y autoridades, 3) la ausencia de los programas nacionales adecuados de control, y, sobretodo, 4) la baja frecuencia con que se establece un diagnóstico etiológico preciso ^{4,18}

En México, la mortalidad general durante 1997 fue de 440 437 defunciones, de las cuales 44 377 fueron en niños menores de un año y relacionadas a neumonía fueron 5 307 casos (11.9%) que ocupa el tercer lugar general en mortalidad infantil con una tasa de 199.2 x 100 000 habitantes.

Existen antecedentes maternos potencialmente relacionados al feto o al neonato que hacen a estos ser individuos de alto riesgo para adquirir infecciones intrauterinas y por lo tanto, susceptible de sufrir infección pulmonar ^{1, 5, 21}.

En los grupos poblacionales de nivel socioeconómico bajo es frecuente la neumonía congénita, relacionándose ésta a un deficiente, o peor aún, falta de control prenatal, diferencias en la flora de colonización genital, deficiencia de los sistemas antibacterianos del líquido amniótico, así como pobre higiene personal ⁴. Por otro lado, las infecciones maternas con probabilidad de participación sistémica pueden ocasionar infección transplacentaria al feto, dentro de las que se mencionan: la sífilis, tuberculosis e infección urinaria alta; además de la corioamnioitis secundaria o por ascenso de microorganismos del tracto genital materno a través de membranas coriales, así mismo, es capaz de inducir trabajo de parto prematuro, o bien, reducir la contractilidad uterina conllevando a un trabajo de parto prolongado. Con relación a la ruptura prematura de membranas (RPM) se ha observado asociación significativa entre los agentes infecciosos recuperados del tracto genito-urinario materno y los agentes causales de la neumonía congénita, no obstante, además se han recuperado gérmenes en

líquido amniótico con membranas íntegras en aproximadamente un 10% de los embarazos normales de término ^{15, 16., 23}.

La flora bacteriana de colonización genital materna es heterogénea con una diversidad de gérmenes invasivos y sólo unos cuantos son capaces de causar infección neumónica en el producto. En la neumonía congénita los agentes infecciosos que colonizan el cuello uterino y la vagina materna, pueden contaminar el líquido amniótico por vía ascendente ante la RPM, clínica o subclínica favorecida por algunas bacterias condicionando corioamnioitis con sintomatología materna inespecífica pasando frecuentemente inadvertida ^{1,24, 25}.

La inmadurez de los pulmones predispone al recién nacido a la infección en dos formas: la disminución en la función del aparato muco-ciliar que hace que la eliminación del moco y de los microorganismos patógenos adheridos a las vellosidades sea la óptima; en segundo lugar en el pulmón que se observa un número insuficiente de macrófagos alveolares que sirven para fagocitar a las bacterias de su interior ^{26, 27, 28}.

Existen evidencias que muestran como en los casos de infección por *Streptococcus* del grupo B (SGB) para que este produzca infección invasiva deberá penetrar la barrera muco-cutánea. Esto es facilitado por su habilidad de adherirse a las células epiteliales, ya sea por disrupción física o por la exposición a altas cargas bacterianas. Por el contrario, la IgA secretoria y la fibronectina pueden disminuir la adherencia bacteriana a la mucosa, sin embargo, los efectos de estos factores en infección *in vivo* por SGB aún no ha sido caracterizada²⁹.

Las cepas de SGB tipo III, y no las I o II se adhieren mejor a las células epiteliales del estrato celular bucal de neonatos que de adultos³⁰. Esto puede jugar un papel importante en la virulencia del agente patógeno debido a la presencia en la pared celular de moléculas de ácido lipoteicoico que pueden mediar la adherencia de las cepas tipo III³¹; las diferencias en la adherencia

también pueden resultar en una disminución de la IgA secretoria en la saliva de niños recién nacidos.

Los neonatos adquieren la mayoría de los anticuerpos IgG de la madre por transferencia transplacentaria. Antes de las 32 semanas de gestación, las concentraciones de IgG fetal total son <50% de los valores maternos, las concentraciones en los niños de término son usualmente mayores que los de sus madres³². En niños de término los anticuerpos específicos anti-SGB tipo III de cordón umbilical fueron ligeramente menores que los observados en los sueros de sus madres^{33,34}. Anticuerpos maternos fueron predominantemente IgG pero en otros estudios fueron IgM³⁵. Los anticuerpos específicos anti-SGB en el suero de niños menores de 34 semanas de gestación son generalmente menores que los niños de término³⁶.

La variación en la virulencia de las cepas, las defensas en la mucosa, los niveles del complemento y la cantidad de fagocitos pueden ser factores adicionales de susceptibilidad^{35, 37}. Por otra parte, entre los factores de riesgo que favorecen el desarrollo de neumonía congénita se observa la asfixia, el sufrimiento fetal agudo previo, con y sin patología infecciosa materna. La asfixia condiciona una evolución severa con desarrollo de hipertensión pulmonar y la muerte³⁸.

Tomando en cuenta la cantidad de fuentes de infección y las vías por las cuales este padecimiento es adquirido la lista de agentes infecciosos que pueden causarlo es mucho mayor. Por ejemplo en los casos de adquisición transplacentaria, los gérmenes involucrados pueden ser: los virus de la rubeola, citomegálico y herpes simple; *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis* y las enterobacterias que colonizan el tracto genital materno como son: *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Streptococcus* del grupo B, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Listeria monocytogenes*, y otras bacterias no habituales como la *Chlamydia trachomatis* y *Ureaplasma urealyticum*^{1,11,13,21, 23, 25,26}

Por otra parte, la neumonía adquirida postnatalmente, se manifiesta durante el primer mes de vida, ya sea en la comunidad o en el hospital, en esta segunda las fuentes de infección incluyen contactos humanos o el empleo de procedimientos invasivos de la vía aérea, así como la misma estancia en unidades de cuidados especiales del recién nacido, siendo causa de una importante alteración en el patrón de colonización de la vía aérea, aunado al daño que causan las cánulas endotraqueales directamente en el aparato mucociliar; así como el obstáculo mecánico que representa el epitelio respiratorio y la presencia de inmadurez del sistema inmunitario y del epitelio respiratorio. En estas circunstancias, el recién nacido, sobretodo el prematuro, hospitalizado y sometido a este tipo de intervenciones se convierte en población susceptible de infecciones principalmente pulmonares ^{3, 4, 39, 40, 41}

La neumonía adquirida de manera nosocomial involucra gérmenes que colonizan al personal de salud, así como al equipo e instrumentos y los que se encuentran dispersos en el medio ambiente, dentro de estos se observan la presencia de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, enterobacterias, hongos y algunos virus como el Sinsicial respiratorio⁴².

El diagnóstico se realiza de manera clínica, de laboratorio, radiológico e histopatológico postmortem. El diagnóstico clínico se basa en una historia de parto prolongado, con excesiva manipulación obstétrica, ruptura prematura de membranas, o la presencia de líquido amniótico fétido, ya que estos antecedentes se han asociado con infección neonatal, incluyendo sepsis y neumonía ^{9, 43, 44}. El problema de la identificación precisa es muy compleja, debido a que existen diversos procesos patológicos pulmonares que pueden simular una neumonía, como la enfermedad de membrana hialina, atelectasia, edema y hemorragia pulmonar, entre otros; además sobre este tipo de patologías puede agregarse una neumonía, haciéndose más difícil la evaluación radiológica y el diagnóstico presuntivo ^{4, 14, 45, 46}

OBJETIVOS:

Generales

Conocer los marcadores epidemiológicos de susceptibilidad a la neumonía congénita, intrauterina, adquirida transparto y nosocomial a partir de los hallazgos histopatológicos, clínicos y su relación con los antecedentes maternos en los recién nacidos que fallecieron por neumonía neonatal.

Específicos

Conocer el comportamiento clínico, diagnóstico y tratamiento de los casos de neumonía neonatal en recién nacidos que fallecieron en el INPer durante el periodo de enero 1987 a diciembre de 1999.

Proponer la estandarización en la clasificación para los diferentes tipos de neumonía neonatal con base en la vía de transmisión y tiempo de presentación.

PACIENTES Y METODOS

Descripción de la población: Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de 84 recién nacidos fallecidos en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer), con diagnóstico histopatológico de neumonía neonatal durante el periodo enero de 1987 a diciembre de 1999. La población infantil que es atendida generalmente es no caucásica y es representativa de la Ciudad de México y de los estados circunvecinos.

Los casos admitidos para el estudio fueron seleccionados aleatoriamente de la base de datos proporcionada por el Comité de Mortalidad Perinatal (COMOPER). Durante el periodo de estudio, el soporte de esta información ha sido proporcionada anualmente y procesada por el Departamento de Análisis y Estadística del INPer.

Inicialmente, el diagnóstico de neumonía neonatal fue basado en la interpretación clínica de cada niño, una vez realizado el exámen físico y la historia clínica completada, con o sin valoración de la imagen radiológica. La confirmación de los casos de neumonía neonatal que fue utilizada en este estudio se determinó por los hallazgos histopatológicos observados a partir de las respectivas necropsias.

Criterios de inclusión: Todos los recién nacidos que fallecieron por neumonía y que contaron con el diagnóstico histopatológico. *De exclusión:* Recién nacidos con malformaciones congénitas y patologías maternas autoinmunes.

Asignación de grupos: Para este estudio, la neumonía neonatal fue convencionalmente definida como la inflamación del estroma pulmonar con infiltración intersticial, ingurgitación vascular, líquido intraalveolar con presencia de neutrófilos y de fagocitos alveolares; además de la presencia o no de colonias bacterianas, membranas hialinas y hemorragia multifocal diseminada.

La variable dependiente fue subdividida en cuatro diferentes formas de presentación clínica cuando se conjuntan dos o más alteraciones según la vía de transmisión y de los antecedentes maternos observados para cada caso asignando a los mismos a diferentes grupos de análisis.

Grupo 1: Los casos de neumonía congénita en donde el agente infeccioso involucrado fue adquirido a través de la vía hematógena-transplacentaria confirmado a partir de los hallazgos histopatológicos convencionales, además de la determinación de hemorragia multifocal diseminada, con membranas hialinas, y los antecedentes materno-fetales: sin RPM, y edad del producto al diagnóstico de infección de 0 a 24 horas.

Grupo 2: Los casos de neumonía intrauterina asociada a la infección del líquido amniótico por ruptura prematura de membranas de 18 horas de latencia o mayor confirmado a través de los hallazgos histopatológicos con hemorragia focal no diseminada con presencia de colonias bacterianas, además de infección genital materna y edad del producto al diagnóstico de infección de 0 a 24 horas.

Grupo 3: La forma neumónica adquirida durante el parto fue asociada a ruptura prematura de membranas, con infección genital materna y asfixia neonatal, manifestándose clínicamente a partir de las 24 horas de vida o mayor.

Grupo 4: La neumonía adquirida en etapa postnatal o nosocomial se relacionó a los procedimientos invasivos que fueron utilizados para la atención del caso sugestivo y a la manipulación del personal, manifestándose clínicamente posterior a las 72 horas de vida.

Tamaño de la muestra: Se seleccionaron al azar a las muestras que conformaron los grupos asignados realizando un muestreo preliminar de los expedientes clínicos de los recién nacidos fallecidos por neumonía neonatal con diagnóstico histopatológico. La selección de los casos fue obtenida mediante tabla de

números aleatorios. Para calcular el número de unidades experimentales que integraron cada grupo se utilizó la ecuación propuesta por Sheaffer para tamaño de muestra estratificado⁴⁷.

$$n = \frac{\sum_{i=1}^L \frac{N_i^2 p_i q_i}{w_i}}{\frac{N^2 B^2}{Z^2} + \sum_{i=1}^L N_i^2 f_i q_i}$$

Donde: n= Tamaño de la muestra

L= Número de estratos

N_i= Número de casos en el i-ésimo grupo

p_i= Proporción de positividad del grupo con relación al total

q_i= 1 - p

N= Tamaño de la población total

B= Medida de bondad con relación al error de estimación, 0.05

Z= Coeficiente de confiabilidad, α=0.05. Z= 1.96

W_i= Peso específico en el i-ésimo estrato.

Predictores de infección. La información materna y neonatal fue recabada de los expedientes clínicos y computarizada en una base de datos. Datos maternos: El control prenatal (CONTROL), la edad de la madre (EDAMAD), el número de gestaciones (GESTA), partos (PARA), cesáreas (CESA), abortos (ABORTO), patología materna (PATMAD), resolución del embarazo (TEREMB), tiempo de ruptura prematura de membranas (RPM), muertes neonatales previas (MNEON), características del líquido amniótico (LIQAM) y características histopatológicas de la placenta (PLACENTA) y cordón umbilical (FUNIS). Datos del recién nacido: La edad gestacional (EDAGES) fue determinada por fecha de última menstruación de la madre y por la valoración del recién nacido por Capurro y Ballard, la edad pretérmino (PRETERM) fue definida por edad gestacional ≤ 36 semanas la calificación Apgar valorada al minuto y a los cinco minutos de vida (APGAR), sexo

(SEXO), peso al nacimiento en gramos (PESO), edad al diagnóstico de infección en días (EDXIN), manifestaciones clínicas (MACLIN), uso de antibióticos (ATB), estancia hospitalaria en horas (ESTHOSP), hallazgos en la biometría hemática (BH), clasificación de acuerdo al peso al nacimiento: hipotrófico, eutrófico e hipertrófico (ANTRO), hallazgos histopatológicos a la necropsia (NECROPSI) y aislamiento microbiológico en sangre (CULTHEM).

Análisis estadístico: Se efectuó el análisis estadístico descriptivo de las variables presentando las medidas de tendencia central para las variables continuas y discretas, y el número de casos y los porcentajes para las variables categóricas. La comparación de los promedios en los grupos de análisis fue realizada con una serie de análisis de varianza de una vía (ANOVA-ONEWAY) utilizando el procedimiento de comparación de medias por segmento (Tukey) con significancia estadística $\alpha=0.05$ para las variables con distribución normal y con la prueba de Kruskal-Wallis en aquellas variables con distribución no gaussiana. Se efectuó análisis univariado para determinar las variables que tuvieron asociación estadísticamente significativa entre las complicaciones de la madre y del neonato cuando estas fueron subdivididas en grupos de sexo, y de pretérmino y de término usando la prueba *t-student*, Ji-cuadrada y prueba exacta de Fisher cuando hubo correspondencia ($P \leq 0.05$).

RESULTADOS

En el INPer de enero de 1987 a diciembre de 1999 fueron realizados 383 estudios postmortem con diagnóstico histopatológico de neumonía neonatal en el Instituto Nacional de Perinatología. Un total de 84 recién nacidos fueron obtenidos aleatoriamente observando las manifestaciones clínicas y los antecedentes maternos, hallazgos histopatológicos de la placenta, así como los datos observados en la necropsia.

Efectos adversos en el neonato. En el cuadro 1 se observa el análisis descriptivo de las variables clínicas en los casos de muerte neonatal por neumonía durante el período estudiado, dividiéndose a los recién nacidos en grupos por sexo, la edad gestacional observó una mediana de 27 semanas para el grupo de masculinos y 28 semanas para el grupo femenino, con un promedio de 27.5 semanas encontrándose dentro del rango a la percentila de 25% (26 semanas) y de 75% (32 semanas) para el grupo masculino, mientras que en el grupo femenino a la percentila 25% (25 semanas) y al 75% (32 semanas) no determinando significancia estadística ($P>0.05$). El peso al nacimiento demostró que el promedio de 1071.5 ± 535.2 gr observado en los niños y en las niñas de 1157.8 ± 679.5 gr no permitió establecer las diferencias en ambos grupos ($P=0.525$). La talla observada en el grupo de los niños fue de 35.3 ± 5.01 cm y en el grupo de niñas de 35.2 ± 5.5 cm ($P=0.943$).

Por otro lado, la calificación de Apgar al minuto de vida para los niños observó una mediana de 1 encontrándose en los percentiles 25%= 1 y en el percentil 75= 3, mientras en el grupo de las niñas el resultado fue de 1 y en los percentiles 25%= 1 y en el 75%= 3 ($P=0.738$), así mismo en la valoración de Apgar a los 5 minutos para el grupo de los niños la mediana fue de 4 dentro de los percentiles 25%= 1 y en 75%= 6 ($P=0.418$).

La edad al diagnóstico de infección en días demostró un promedio de 3.4 ± 2.7 días en los niños, mientras que en el grupo de las niñas fue de 5 ± 1.4 días ($P=0.468$). Finalmente, con relación a la estancia hospitalaria, la cual fue cuantificada en horas desde el momento del nacimiento hasta el momento de la muerte del recién nacido fue de 40.02 ± 69.2 hr para el grupo de los niños, mientras en el grupo de las niñas fue de 46.41 ± 96.5 hr ($P=0.727$).

En el cuadro 3 demuestra la relación entre las variables independientes y las frecuencias observadas en los casos de neumonía neonatal en los recién nacidos de muy bajo peso y recién nacidos de bajo peso al nacimiento, al análisis de éstas la estancia hospitalaria fue en los niños con peso igual o menor a 1500 gr de 32.3 ± 63.1 horas, mientras en el grupo con peso mayor a 1500 gr el promedio fue de 64.71 ± 77.1 horas con un valor de $P=0.097$.

De acuerdo a las vías de transmisión de la neumonía neonatal y al comportamiento clínico de los 84 neonatos estudiados, las más frecuentes fueron: dificultad respiratoria con presentación de apneas (63.1%); piel marmórea, cianosis, fenómenos vasomotores y petequias (28.6%), acidosis metabólica e hipoglucemia (40.5%) y hepatomegalia y esplenomegalia (35.7%). La presentación de estas manifestaciones clínicas fueron observadas en mayor proporción en el grupo asignado como neumonía intrauterina observando diferencias estadísticas en las frecuencias observadas con los demás grupos de asignación ($X^2_{(G=9)}=3.33$, $P=13.2755$). Cabe señalar que, a pesar de que en 53 casos la presentación de los signos de dificultad respiratoria y apneas fueron determinados de manera aislada se destaca la presencia de estas manifestaciones en todos los casos (Cuadro 4).

Antecedentes gineco-obstétricos: (Cuadro 3) Las consultas de control prenatal tomando como mínimo 6 visitas que sirvieron para validar un buen control prenatal observó 24 madres de niños con muy bajo peso al nacimiento (35.8%) y con más de 6 visitas 43 casos (64.2%), mientras que en los niños de bajo peso fueron 6 y 8

observaciones, respectivamente ($P=0.623$). En cuanto a la presencia de las diferentes patologías en las madres se destacó la presencia de cervicovaginitis asociada a vaginosis bacteriana, estando presente en 22 madres de niños de muy bajo peso (32.8%) y en 4 de niños de bajo peso (5.9%), siendo un porcentaje total de 30.9 con esta patología (26/84 casos); la primera patología de presentación más frecuente fue la infección de las vías urinarias, única o asociada con cervicovaginitis presentándose en 32 madres de niños de muy bajo peso al nacer (47.8%) y en sólo 8 madres de niños de bajo peso (11.9%), además se observaron 15 casos sin patología aparente ($P=0.339$). Sin embargo, se observaron 54 casos con patología materna en el grupo de muy bajo peso al nacer determinando diferencias estadísticas una vez que los casos fueron comparados, con y sin patología materna, y con relación a los grupos de peso ($X^2_{(G=1)} = 0.00393$; $X^2_c = 0.2007$, $P < 0.05$).

La ruptura prematura de membranas (RPM) menor de 6 horas de latencia no estuvo presente en las madres de los niños con muy bajo peso al nacer y en los mayores de 1500 gr, la RPM con tiempo de latencia 6 a 17 horas estuvo presente en 12 madres, siendo observado en 10 casos de niños menores de 1500 gr, con relación al tiempo de latencia mayor o igual a 18 horas se presentó en 19 madres, en 15 de infantes de muy bajo peso y en 4 de bajo peso, y la integridad de las membranas ovulares estuvo presente en un total de 49 madres ($P=0.933$). Por otro lado, la fiebre ocurrida transparto estuvo presente en 24 madres que estuvieron asignadas en el grupo de los niños de muy bajo peso al nacer y en 6 en los niños de más de 1500gr, obteniendo suficiente evidencia para establecer que las frecuencias observadas en las madres con y sin fiebre transparto difieren estadísticamente ($P=0.04$). Las madres que sufrieron un proceso de preeclampsia fueron determinadas en 6 ocasiones observando diferencias estadísticas en los grupos de peso ($P < 0.05$), también se observaron a las madres con incompetencia ístmico-cervical en donde fue necesario la colocación de cerclaje, siendo un total de 10 casos los que ameritaron esa maniobra de intervención ($P > 0.05$).

La placenta y el cordón umbilical fueron estudiados simultáneamente por histopatología observando corioamnioítis, subcorionitis y villitis en 79 de las placentas estudiadas y sólo en 5 de estas estructuras no fue determinada ninguna alteración ($P=0.382$), así mismo en el cordón umbilical se observó funisitis en 26 casos a diferencia de los 53 casos sin lesión aparente ($P=0.661$); también es importante considerar las características del líquido amniótico resaltando la apariencia anormal de aspecto meconial en 44 de los 84 casos estudiados ($P>0.05$).

En la relación de las vías de transmisión de neumonía neonatal con la patología materna observada, la condición patológica más frecuente fue la cervicovaginitis asociada a vaginosis bacteriana e infección urinaria (59.5%). En el grupo de neumonía intrauterina, un total de 33 casos se observó la presentación de cervicovaginitis comparado con los 13 casos presentados en el grupo de neumonía congénita. La infección de las vías urinarias fue determinada en un total de 18 casos observando que el 66.7% (12/18 casos) correspondió al grupo de neumonía intrauterina (Cuadro 2). Estos hallazgos no permitieron establecer las diferencias estadísticas entre las frecuencias de presentación patológica materna. Sin embargo, al comparar únicamente al grupo de neumonía congénita *versus* la neumonía intrauterina se observaron diferencias estadísticas entre ambos grupos ($X^2_{(Gf=3, \alpha=0.05)} = 0.352$, $X^2c=0.594$).

Alteraciones hematológicas: Los hallazgos en la biometría hemática de los neonatos fallecidos por neumonía neonatal observan promedios en la cuenta de leucocitos de $13.02 \pm 5.4 \times 10^3$ cs./mm³, neutrófilos 61.2 ± 10.9 mm³, formas celulares inmaduras 7.5 ± 3.7 y la cuenta de plaquetas $123.7 \pm 106.4 \times 10^3$ /mm³. A pesar de los claros índices de infección entre estos la leucopenia, bandemia, trombocitopenia y presencia de granulaciones tóxicas con relación a los grupos de neumonía neonatal sólo las cifras mayores de neutrófilos en el grupo de neumonía nosocomial permitió establecer las diferencias estadísticas, con un valor de $P=0.006$ (Cuadro 5).

Agentes etiológicos: Con respecto a los agentes etiológicos aislados por cultivo en sangre de los pacientes con neumonía neonatal sólo hubo una tasa de recuperación de gérmenes en un 19.04%, dentro de los que destacan: *Staphylococcus epidermidis* en un caso de neumonía nosocomial, *Staphylococcus coagulasa negativo* 6 aislamientos (37.5%), *Escherichia coli* en 3 casos (18.8%), *Klebsiella pneumoniae* en 3 (18.8%), *Enterococcus faecalis* 1 (6.25%) y *Enterobacter cloacae* en 2 de los casos (12.5%), siendo un total de 16 aislamientos ($P < 0.05$). Dentro de los grupos de neumonía neonatal de tipo intrauterino hubo el mayor número de aislamientos con 8 lo que representa el 50% de estos aislamientos (Cuadro 6).

Terapia antimicrobiana: Con relación al esquema antimicrobiano propuesto por la Norma de Neonatología para el tratamiento con Ampicilina y Amikacina de primera elección en el recién nacido infectado, en la figura 1 se muestran los esquemas antimicrobianos utilizados siendo este el esquema más frecuente representando el 60.7% de todos los casos; sin embargo, entre los otros antibióticos utilizados se observó el uso de Dicloxacilina, Penicilina G sódica cristalina, vancomicina y cefotaxima en un 11.9%; en el 27.4% no se instaló tratamiento antibiótico debido a la corta estancia hospitalaria con presentación de la muerte temprana.

DISCUSIÓN

Este estudio muestra algunas de las características clínicas que son observadas en los casos de neumonía neonatal. Cabe señalar que, el tamaño de la muestra calculado para definir las diferencias en las proporciones observadas de cada grupo fue de $n=1538$.

Como hemos mencionado anteriormente esta sintomatología fue muy ambigua, destacando en todos los niños datos de dificultad respiratoria y apneas, además de la información inespecífica, pudiendo relacionarse con datos de sepsis neonatal, tales como: acidosis metabólica e hipoglucemia (40.5%), hepatomegalia y esplenomegalia (35.7%), y piel marmórea, cianosis, fenómenos vasomotores y petequias (28.6%).

En nuestro estudio la relación hombre/mujer mostró que la frecuencia de neumonía neonatal fue mayor para los niños hasta 1.5 veces más que en las niñas, tales resultados son similares a lo reportado en la literatura¹⁰.

En el presente estudio el grupo más afectado fue el asignado como grupo de neumonía intrauterina mostrando un 63.1% en el total de los casos. La mayoría de los niños murieron dentro de las primeras 24 horas de vida (89.3%), y en el 84% tuvieron antecedentes de patología materna. Sin embargo dentro del 16% restante que no presentaron patología materna aparente sólo el 18.2% (4/22) fueron identificados en los casos de neumonía congénita y el 15.1% (8/53) dentro del grupo de neumonía intrauterina.

El estudio de la placenta y del cordón umbilical se realizó en todos los casos, mostrando alteraciones histopatológicas en un 94.04%, dentro de estas fueron: corioamniotitis, subcorionitis, villitis y funisitis. El estudio histopatológico de estas estructuras debe ser considerado en todo recién nacido en el cual se sospecha

infección, ya que certifica la presencia de corioamnioítis con relación a la severidad del cuadro neumónico¹⁵.

De los agentes etiológicos que se consideran más frecuentes en este grupo de edad causantes de sepsis y de neumonía, los datos de la literatura médica mencionan que las enterobacterias que colonizan el tracto genital materno, así como el *Streptococcus* del grupo B, *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* y el *Staphylococcus* coagulasa negativo son los frecuentemente aislados en casos sugestivos. La tasa de recuperación bacteriológica observada en el estudio (19.04%) permitió establecer cierto comportamiento de aislamientos en los casos de neumonía congénita (22.7%), intrauterina (15.1%) y nosocomial (75%) destacando la identificación de *Staphylococcus* coagulasa negativo (37.5%) en relación con el resto de los agentes infecciosos, los cuales fueron *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* y *Enterobacter cloacae* (62.5%).

Ha sido siempre tema de controversia, determinar un diagnóstico preciso y definitivo de neumonía neonatal, estableciéndose en la mayoría de los casos sólo por sugestión clínica, debido a que los resultados obtenidos de laboratorio, del radiológico y en algunos casos por estudios más específicos como el cultivo de aspirado bronquial son con frecuencia imprecisos. Sherman y cols. (1984) demostraron una sensibilidad del 74% del aspirado directo de secreciones traqueales en neonatos con bacteremia, pero ninguno de los agentes infecciosos colonizadores de vías respiratorias altas se relacionó con los microorganismos aislados en hemocultivo⁴⁸. Harris y cols. (1976) demostraron que el aislamiento de los agentes colonizadores de las vías respiratorias altas fueron obtenidos en mayor proporción cuando la intubación es realizada después de las 12 horas de vida extrauterina⁴⁹.

En el presente estudio contamos con la evidencia histopatológica como diagnóstico definitivo de esta entidad, sin embargo fue necesario relacionarla con los aspectos clínicos, el hemocultivo y los antecedentes maternos (RPM, cervicovaginitis, vaginosis bacteriana e IVU) para establecer una aproximación en el diagnóstico que servirá para instaurar un tratamiento oportuno y curativo en los recién nacidos con neumonía neonatal. El hemocultivo que es realizado como parte integral en el estudio del neonato infectado permite identificar al agente etiológico, sin embargo en una buena cantidad de los casos el cultivo resulta negativo a pesar de los procedimientos en la toma de la muestra.

En relación con la edad al momento del diagnóstico determinamos un rango de tiempo que fue desde los primeros minutos hasta los 8 días de vida. Las manifestaciones clínicas que son observadas dependen del inicio y de la duración de los signos y de la vía de transmisión, así como de los agentes etiológicos involucrados. Sin embargo, debido a la diversidad y a los sitios de adquisición del agente etiológico la recuperación es poco factible.

Existen numerosos factores para hacer a un neonato susceptible de padecer neumonía, jugando un papel importante el factor materno, desde su edad, estado socioeconómico, patologías de fondo, así como un buen control prenatal. Nuestros resultados demostraron que el control prenatal fue inadecuado en un 37.5%. Consideramos importante una vigilancia más estrecha en la etapa prenatal, ya que la determinación de los datos que sugieren infección en la madre podrán prevenir patología materna reduciendo la incidencia de infecciones neonatales. Vaginosis bacteriana es predictor de efectos adversos durante la gestación los que incluyen parto pretérmino, infección intraamniótica y endometritis¹⁸.

Vaginosis bacteriana es frecuentemente asociada con cultivos positivos de líquido amniótico y corioamnioítis una vez ajustado por nivel de educación, RPM y duración de trabajo de parto³⁹.

Por otro lado, las manifestaciones clínicas en este grupo de edad como ya mencionamos anteriormente, son inespecíficas, en la neumonía congénita es frecuente la muerte antes del nacimiento, debido a la severidad y extensión de la infección *in útero*, y posterior al nacimiento las manifestaciones clínicas son sistémicas, datos de infección grave, asfixia o apnea presentándose la muerte antes de las 24 horas de vida, no permitiendo incluso la instalación de una terapia antimicrobiana y mucho menos la estabilización hemodinámica. En cuanto a los exámenes de laboratorio, contamos con parámetros de infección en la biometría hemática, y a pesar de que no son específicos para el diagnóstico de neumonía se ha demostrado que con síndrome de dificultad respiratoria la presencia de neutropenia o de una relación bandas/neutrófilos elevada en las primeras 72 horas de vida se asocia en 82% de los casos con infección bacteriana²⁴. Nuestro estudio destaca la presencia de leucopenia ($13.02 \pm 5.4 \times 10^3/\text{mm}^3$), plaquetopenia ($123.07 \pm 106.4 \times 10^3/\text{mm}^3$), bandemia (7.5 ± 3.7), así como la presencia de granulaciones tóxicas, estos son datos ya conocidos de sepsis que apoyan la identificación de los casos de neumonía nosocomial.

Las limitaciones de este estudio sólo permiten establecer las diferencias de los predictores con relación a los grupos de neumonía neonatal. Sin embargo, el análisis de cada uno de estos predictores, y la importancia de los datos obtenidos por laboratorio y de gabinete podrán orientar las estrategias de investigación encaminadas a definir la patogénesis en la que cursan cada uno de los diferentes casos de neumonía neonatal y así proponer e instaurar el tratamiento más idóneo.

CONCLUSIONES

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

1. La relación de fiebre transparto y preeclampsia con las frecuencias observadas en los casos de neumonía neonatal en los recién nacidos de muy bajo y bajo peso al nacimiento presentaron diferencias entre los valores observados y esperados ($P < 0.05$).
2. Las manifestaciones clínicas en los diferentes grupos de neumonía la dificultad respiratoria y las apneas estuvieron presentes en todos los niños, sin embargo, en un 63.1% presentaron estas manifestaciones en forma aislada, en el resto de los casos las manifestaciones clínicas fueron piel marmórea, cianosis, fenómenos vasomotores y petequias (28.6%) exclusivamente en el grupo de neumonía congénita e intrauterina; la acidosis metabólica asociada a hipoglucemia se presentó en el 40.5% y hepatomegalia con esplenomegalia principalmente.
3. Las alteraciones hematológicas más evidentes de infección fueron leucopenia, plaquetopenia, bandemia y presencia de granulaciones tóxicas en todos los grupos. Sin embargo, sólo se observó diferencias estadísticas con relación a la cuantificación de neutrófilos en el grupo asignado como neumonía nosocomial ($P < 0.05$).
4. La patología materna para los grupos de neumonía congénita e intrauterina destacó la presentación de cervicovaginitis asociada a vaginosis bacteriana (33.33%), así como la infección de vías urinarias para los mismos grupos encontrándose en un 22.7%.
5. Tuvimos un 19.04% de recuperación de agentes etiológicos (16/84), y de este porcentaje el 37.5% destacó el *Staphylococcus coagulasa* negativo en el grupo de neumonía intrauterina ($P = 0.055$).
6. El grupo de neumonía intrauterina representó el 63.09% (53/84), siendo además el tipo de neumonía más frecuente en los niños ≤ 1500 g.

BIBLIOGRAFIA

1. Dennehy PH. (1987) Respiratory infections in the newborn. *Clin Perinatol.*;14:667-682.
2. Gwatkin DR: (1980) How many die? A set of demographic estimates of the annual number of infant and child deaths in the world. *Am J Public Health*;70:1286-1289.
3. Sanghri KP, Tudehope DI.(1996) Neonatal bacterial sepsis in a neonatal intensive care unit: a 5 year analysis. *J Paediatr Child Health.* 32:333-338.
4. Palacios-Saucedo GC, Solórzano-Santos F, Arredondo García JL.(1990) Neumonía neonatal.*Infectología* 10:287-292.
5. Barton L, Hodgman JE, Pavlova Z. (1999)Causes of death in the extremely low birth weight infant. *Pediatr* 103:446-451.
6. Campbell JR.(1996) Neonatal pneumonia. *Seminars Respirat Infect* 11:155-162.
7. Aguilar R, Alvarado G, Morales R. (1986) Infección respiratoria aguda en niños, diagnóstico, etiología, tratamiento y mortalidad. *Diagnost* 1986;18:308-313.
8. Campbell S. (1988) Simple clinical signs for diagnosis of acute lower respiratory infections. *Lancet* 1988;2:742-743.
9. Harati M, Shann F, Spooner V, Meisner S, Carney M, De Campo J. (1991) Clinical signs of pneumonia in children. *Lancet* 1991;338:928-930.

10. López FJ. (1997) Epidemiología de las infecciones respiratorias agudas en niños. Panorama regional, Benuigui Y, López FJ. Schumunis G, Yunes J. Infecciones respiratorias en niños. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud . 3-20.
11. McConnochie K, Hall C, Barker W. (1988) Lower respiratory tract illness in the first two years of life. Epidemiologic patterns and costs in a suburban pediatric practice. *Am J Public Health* 78:34-39.
12. Vandales S, Rascon P, De la Luz Kageyama M. (1997) Time-trends and causes of infant, neonatal and postneonatal mortality in México. 1998-1990. *Salud Pùb Méx.*39:48-52.
13. Jarvis WR. (1987) Epidemiology of nosocomial infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J.* 6:344-351.
14. Ghidini A, Hicks C, Lapinski RH; Lockwood CJ. (1997) Morbidity in the preterm infant with mature lung indices. *Am J Perinatol.* 14:75-78.
15. Yancey MK, Duff P, Kubilis P, Klark P, Frentzen BH. (1996) Risk factors for neonatal sepsis. *Obstet Gynecol.* 87:188-194.
16. Philip AES. (1994) The changing face neonatal infection: experience at a regional medical center. *Pediatr Infect Dis J.* 13:1098-1102.
17. Martínez-Tallo E, Hernández-Rastrello R, Ramírez Cabal JE. (1995) Parenteral nutrition infused by epicutaneous catheter: pulmonary complication. *Pediatr* 23:223-227.

18. Newton ER. (1993) Chorioamnionitis and intramniotic infection. *Clin Obstet Gynecol.* 36:795-808.
19. Coalson JJ, Gestermann DR, Winter VT, Delemos RA. (1991) Bacterial colonization and infection studies in the premature baboon with bronchopulmonary displasia. *Am Rev Respir Dis.* 144:1140-1146.
20. Anuario Estadístico INPer. Instituto Nacional de Perinatología. 1998. SSA.
21. Wagner MV, Chin VP, Poters CJ, Drexler B, Newman LA. (1989) A comparison of early and delayed induction of labor with spontaneous rupture of membranes at term. *Obstet Gynecol.* 74:93-97.
22. Adhikari M, Pillary T, Pillary DG. (1997) Tuberculosis in the newborn: An emerging disease. *Pediatr Infect Dis J.* 16:1108-1112.
23. Keiserling HL. (1997) Other viral agents of perinatal importance: varicela, parvovirus, respiratory syncytial virus and enterovirus. *Clin Perinatol.* 24:193-211.
24. Christensen RD, Thibeault DW, Hall RT. (1986) Neonatal bacterial and fungal pulmonary care. 2ª. Ed. *Connecticut: Appleton-Century-Crofts.* 575-621.
25. Solórzano-Santos F, Arredondo-García JL, Udaeta-Mora E, Ortiz-Ibarra FJ, Echániz Avilés G, Beltrán-Zúñiga M. (1989) Infección sistémica neonatal por *Listeria monocytogenes*. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 46:711-716.
26. Klein JO. (1990) Bacterial infections of the respiratory tract, En: Remington JS, Klein JO, eds: *Infections diseases of the fetus and newborn infant.* 3ª ed. Philadelphia: W.B. Sanders. 665-666.

27. Wilson CB. (1986) Immunologic basis for increased susceptibility of the neonate to infection. *J Pediatr*. 108:1-11.
28. Ford-Jones EL, Mindorff CM, Langley JM. (1989) Epidemiology study of 4684 hospital acquired infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 8:668-675.
29. Baker CJ, Edwards MS, Kasper DL. (1981) Role of antibody to native III polysaccharide of group B *Streptococcus* in infant infection. *Pediatr* 68:544-52.
30. Broughton RA, Baker CJ. (1983) Role of adherence in the pathogenesis of neonatal group B streptococcal infection. *Infect Immun* 39:837.
31. Neelson TJ, Mattingly SJ. (1968) Role of cellular lipoteichoic acids in mediating adherence of serotype III strains of group B *Streptococcus* to human embryonic, fetal and adult epithelial cells. *Infect Immun* 43:523-31.
32. Yeun CY and Hobbs JR. (1968) Serum levels in normal premature, postmature and "small-for-dates" newborn babies. *Lancet* 1:1167-70.
33. Hemming VG, Hall and Rhodes PG. (1976) Assessment of group B streptococcal opsonins in and rabbit serum by neutrophil chemiluminescence. *J Clin Invest* 58:1379-82.
34. Edwards MS, Fuselier PA, Rench MA, Kasper DL and Baker CJ. (1984) Class specificity of naturally acquired and vaccine-induced antibody to type III group B streptococcal capsular polysaccharide: determination with a radioimmunoprecipitin assay. *Infect Immun* 44:257-62.

35. Anthony BF, Concepcion NF, Wass CA, Heiner DC. (1984) Immunoglobulin G and M composition of naturally occurring antibody to type III and group B *Streptococcus*. *Infect Immun* 46:94-102.
36. Christensen KK, Christensen P, Duc, Hoger P, Kind C, Matsunaga T, Muller B, Seger RA. (1984) Correlation between serum antibody-levels against group B streptococci and gestational age in newborns. *Eur J Pediatr* 142:86-94.
37. Gotoff SP, Papierniak CK, Klegerman ME, Boyer KM. (1984) Quantitation of IgG antibody to the type-specific polysaccharide of group B *Streptococcus* type Ib in pregnant women and infected infants. *J Pediatr* 105:628-34.
38. Shang F. (1986) Etiology of severe pneumonia in children developing countries. *Pediatr Infect Dis J*. 5:247-252.
39. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD. (1997) Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. *JAMA* 278:989-995.
40. Mercer B, Arheart K. (1995) Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet* 346:1271-1279.
41. Parvez FM, Jarvis WR. (1999) Nosocomial infections in the nursery. *Semin Pediatr Infect Dis*. 10:119-129.
42. Ikeogu MO. (1989) Acute pneumonia in Zimbabwe: bacterial isolates by lung aspiration. *Arch Dis Chil*. 1266-1267.

43. Mulholland EK, Simoes EAF, Costales MOD, McGrath EJ, Manalac EM, Goves S. (1992) Standardized diagnosis of pneumonia in developing countries. *Pediatr Infect Dis J.* 11:77-81.
44. Singhi S, Dharwan SK, Walis BNS. (1994). Validity of clinical signs for the identification of pneumonia in children. *Ann Trop Pediatr* 4:53-58.
45. Preper CH, Van Gelderen WFC, Smith, Kristen GF, Mohrcken S, Gie RP. (1995). Chest radiographics of neonatos with respiratory failure caused by congenital syphilis. *Pediatr Radiology* 25:198-200.
46. Webber S, Wilkinson AR, Lindsell D, Hope PL, Dobson SRM, Isaacs D. (1990) Neonatal pneumonia. *Arch Dis Child* 65:207-11.
47. Farver TB, Chester T and Edson RK. (1985). An application of sampling theory in animal disease prevalence survey design. *Prev Veter Medic* 3: 463-73.
48. Sherman MP, Chance KH, Goetzman BW. (1984) Gram's strains of tracheal secretions predict neonatal bacteremia. *AJDC* 138:848-50.
49. Harris H, Wirtschaffer D, Cassady G. (1976) Endotracheal intubation and its relationship to bacterial colonization and systemic infection of newborn infants. *Pediatr* 56:816-22.

Cuadro 1. Análisis descriptivo de las variables clínicas en los casos de muerte neonatal por neumonía observados en el Instituto Nacional de Perinatología (1987-1999).

VARIABLES	MASC n=55	FEM n=29	Prom.+d.e.	Valor P
Edad gestacional ¹⁾	27	28	27.5	0.818
percentiles: 25%	26	25	26	
75%	32	32	32	
Peso (gr)	1071.5±535.2	1157.8±679.5	1101.3±586.3	0.525
Talla (cm)	35.3±5.01	35.2±5.5	35.3±5.2	0.943
Apgar al minuto ¹⁾	1	1	1	0.738
percentiles: 25%	1	1	1	
75%	3	3	3	
Apgar a los 5 minutos ¹⁾	4	4	4	0.418
percentiles: 25%	1	1	1	
75%	6	6	6	
Edad al diagnóstico (días)	3.4±2.7	5±1.4	3.9±2.4	0.468
Estancia hospitalaria (horas)	40.02±69.2	46.41±96.5	42.2±79.2	0.727

Valor P calculado a partir de la prueba t de student, P<0.05.

Prueba de homogeneidad de varianzas de Levene, α=0.05

¹⁾ Los valores son mostrados a partir de la mediana de la frecuencia y los percentiles, diferencias determinadas a través de la prueba de medianas (P<0.05).

Cuadro 2. Relación de las vías de transmisión de neumonía neonatal con la patología materna encontrada

Patología materna	Congénita	Intrauterina	Adquirida transparto	Nosocomial	Total	Valor P
Cervicovaginitis + vaginosis bacteriana	6	19	1	1	27	0.823
Infección urinaria	5	12	1	0	18	
Cervicovaginitis + infección urinaria	7	14	0	2	23	
Sin patología aparente	4	8	3	1	16	

(P>0.05)

Cuadro 3. Relación entre las variables independientes y las frecuencias observadas en los casos de neumonía neonatal en los recién nacidos de muy bajo y bajo peso al nacimiento.

VARIABLES INDEPENDIENTES	Peso al nacimiento		Total	Valor P
	≤1500 g. n=67	≥1500 g. n=14		
Consultas prenatales				
<6	24	6	30	0.623
≥6	43	8	51	
Patología materna*				
CV + VB	22	4	26	0.339
IVU	15	2	17	
CV + IVU	17	6	23	
Sin patología	13	2	15	
RPM*				
Sin RPM	41	8	49	0.933
<6 horas	1	0	1	
6-17 horas	10	2	12	
≥18 horas	15	4	19	
Fiebre transparto				
Presente	24	0	24	0.04
Ausente	54	6	60	
Preeclampsia				
Presente	4	2	6	0.05
Ausente	74	4	78	
Cerciaje				
Presente	10	0	10	0.208
Ausente	68	6	74	
Placenta				
Corioamnionitis	73	6	79	0.382
Normal	5	0	5	
Cordón umbilical				
Funisitis	25	1	26	0.661
Normal	53	5	58	
Líquido amniótico				
Meconial	41	3	44	0.904
Normal	37	3	40	

*CV + VB=Cervicovaginitis + vaginosis bacteriana, IVU= Infección vías urinarias, CV + IVU= Cervicovaginitis + infección vías urinarias; RPM= ruptura prematura de membranas ovulares.

Prueba de homogeneidad de varianzas de Levene (P<0.05).

Valor P calculado a partir de la prueba exacta de Fisher (P<0.05).

Cuadro 4. Relación del comportamiento clínico de 84 neonatos con neumonía neonatal y las diferentes vías de transmisión.

MANIFESTACIONES CLINICAS	Neumonía neonatal				Total	%
	Congénita	Intrauterina	Adquirida transparto	Nosocomial		
Dificultad respiratoria y apneas	12	38	2	1	53	63.1
Piel marmorada, cianosis, fenómenos vasomotores, y petequias*	5	22	0	0	27	28.6
Acidosis metabólica, e hipoglucemia*	8	21	4	1	34	40.5
Hepatomegalia y esplenomegalia*	8	21	0	1	30	35.7

*En todos los casos se observó dificultad respiratoria y apneas acompañada de otras manifestaciones clínicas. Valor P fue estadísticamente significativo, $X^2_{(3-9)}=3.33$, $P=13.2755$.

Cuadro 5. Relación de los hallazgos de laboratorio de 84 neonatos con neumonía neonatal y las diferentes vías de transmisión

BIOMETRIA HEMATICA	Neumonía neonatal				Total	Valor P
	Congénita n=12	Intrauterina n=22	Adquirida transporto n=5	Nosocomial n=4		
Hemoglobina (mg/dl)	15.3±2.1	15.8±1.5	16.4±2.1	14.3±2.6	15.6±1.9	0.293
Leucocitos (1x10 ³ /mm ³)	11.4±2.1	13.7±4.8	14±6.9	13±6.2	13.02±5.4	0.679
Neutrófilos (mm ³)	59.8±11.8 ^a	59.2±9.02 ^a	59.2±9.9 ^a	78.5±0.6 ^b	61.2±10.9	0.006
Linfocitos (mm ³)	34.5±15.9	37.5±7.9	35.6±11.6	21.5±1	34.9±11.4	0.078
Plaquetas (1x10 ³ /mm ³)	142.3±138.3	114.5±105.9	138.2±52.8	100.5±54.6	123.7±106.4	0.856
Bandas	8.7±4.4.03	6.7±3.5	8±4.7	7.8±2.9	7.5±3.7	0.54
Granulaciones tóxicas¹						
Presente	8	12	3	2	25	0.435
Ausente	3	10	2	2	17	

Valor P obtenido a partir de la prueba de ANOVA-ONEWAY

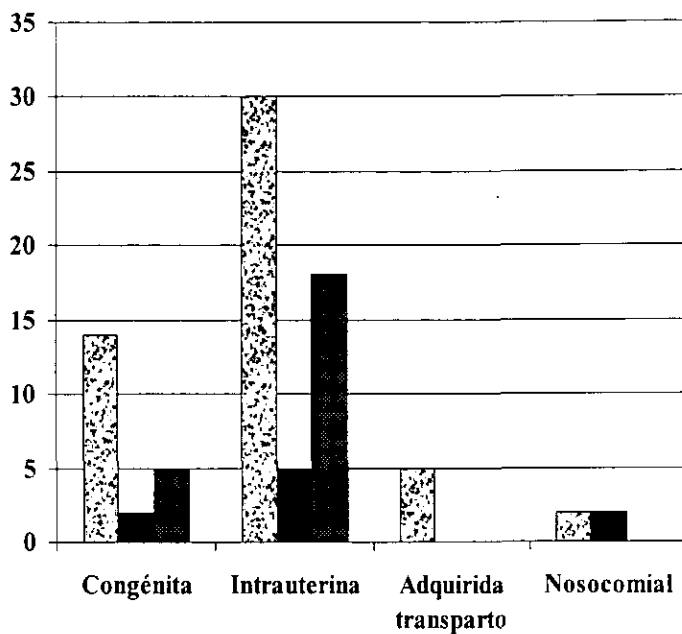
(a, b) literales desiguales en par de datos por columna difieren estadísticamente, $\alpha = 0.05$

¹ Valor P calculado por la prueba de Kruskal-Wallis (P<0.05)

Cuadro 6. Agentes etiológicos aislados de hemocultivo en 84 pacientes con neumonía neonatal

	Neumonía neonatal				Total	Valor P
	Congénita	Intrauterina	Adquirida durante el parto	Nosocomial		
	n=22	n=53	n=5	n=4		
<i>S. epidermidis</i>	0	0	0	1	1	0.055
<i>Staphylococcus</i> coagulasa negativo	1	3	0	2	6	
<i>Escherichia coli</i>	1	2	0	0	3	
<i>Klebsiela pneumoniae</i>	2	1	0	0	3	
<i>Enterococo faecalis</i>	0	1	0	0	1	
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	0	0	2	
Sin aislamiento	17	45	5	1	68	
TOTAL	5(22.7%)	8(15.1%)	0	3(75%)	84	

Valor P fue estadísticamente significativo, $\chi^2_{(G=1E)}=9.39$, $P=13.2755$.



Ampicilina-amikacina
 Otros*
 S/antibiótico

Figura 1. Esquemas antimicrobianos utilizados para el tratamiento de neumonía neonatal en el INPer. *Otros: Dicloxacilina, Penicilina G Sódica Cristalina, vancomicina, cefotaxima.