

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
FACULTAD DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA
GONZALEZ"

FACTORES DE RIESGO PARA SEPSIS NEONATAL
TEMPRANA EN PACIENTES PRETERMINO DE LA
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES
DEL HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA
GONZALEZ

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO PEDIATRA
P R E S E N T A:

DRA. MA. DE LOURDES HEREDIA GARCIA



ASESOR:

DRA. MARIA DEL CARMEN DOMINGUEZ TREJO

MEXICO, D. F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

7831

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

**FACTORES DE RIESGO PARA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA
EN PACIENTES PRETERMINO DE LA UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL GENERAL DR.
MANUEL GEA GONZALEZ**

INVESTIGADORES:

Investigador Responsable:
DRA MARIA DEL CARMEN DOMÍNGUEZ TREJO.
Médico adscrito de Neonatología

Investigador Principal.
DRA HEREDIA GARCIA LOURDES.
Residente del tercer año de Pediatría.

Investigador Asociado :
DR ANTONIO LAVALLE VILLALOBOS
Subdirector de Pediatría

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Ma de Lourdes
Heredia Garcia
FECHA: 3/09/04
FIRMA: [Firma manuscrita]

SEDE

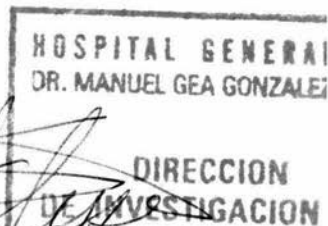
HOSPITAL GENERAL DR MANUEL GEA GONZALEZ
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

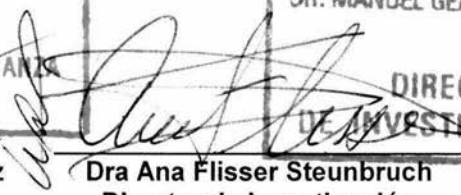
Marzo 2004


AUTORIZACIONES





Dr Francisco Javier Rodríguez Suárez
Director de Enseñanza




Dra Ana Flisser Steunbruch
Director de Investigación


Dra María de Carmen Domínguez
Médico Adscrito de Neonatología
y Asesor de Tesis


Dr Antonio Lavallo Villalobos
Subdirector del Servicio de Pediatría


SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

INDICE

TITULO	1
INDICE.....	4
RESUMEN.....	5
ANTECEDENTES.....	7
MARCO TEORICO.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
JUSTIFICACIÓN	14
HIPÓTESIS	16
OBJETIVOS.....	17
DISEÑO	18
MATERIAL Y METODOS	19
RESULTADOS	27
ANÁLISIS	30
CONCLUSIÓN	33
REFERENCIAS	35
ANEXOS.....	39

RESUMEN

OBJETIVO: Comparar a un grupo de pacientes pretérmino con factores de riesgo para desarrollar sepsis neonatal temprana contra un grupo de pacientes pretérmino sin factores de riesgo, determinando la prevalencia, incidencia y el factor más importante para el desarrollo de sepsis neonatal temprana en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

MATERIAL Y METODO: Se estudiaron dos grupos de pacientes recién nacidos pretérmino de 28 a 36.6 semanas de gestación ingresados en el área de Neonatología del Hospital General Dr Manuel Gea González, en un período comprendido del 1o de Marzo del 2002 al 01 de Febrero del 2003. Los datos se obtuvieron en forma retrospectiva. El análisis estadístico se realizó mediante prueba de Chi cuadrada, y razón de momios.

RESULTADOS: La edad promedio en ambos grupos fue de 34+3 y 35+2. El primer grupo (grupos de casos) lo constituyeron 75 pacientes; 39 pacientes del sexo masculino y 36 del sexo femenino, los cuales tenían factores de riesgo (ruptura prematura de membranas de > 18 horas, corioamnioitis, fiebre y leucocitosis materna) para desarrollar sepsis neonatal temprana. El segundo grupo (grupo control) lo conformaron 75 pacientes pretérmino; 50 pacientes del sexo masculino y 25 del sexo femenino sin factores de riesgo. En el grupo control no se presentó sepsis neonatal temprana. En el grupo de casos 37 pacientes presentaron sepsis neonatal temprana siendo los factores de riesgo con mayor significancia estadística la ruptura prematura de membranas de >18 hrs ($p < 0.001$), RR 3.34. Líquido amniótico fétido $p 0.004$, RR 3.5. Corioamnioitis $p 0.002$, RR 2.92. Leucocitosis materna $p 0.005$ RR 3.53. El inadecuado control prenatal también mostró significancia estadística $p >0.002$ RR

6.67. Los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación glomerular tienen un valor predictivo importante como diagnóstico presuntivo de sepsis neonatal temprana ($p < 0.02$). La leucopenia y trombocitopenia mostraron una razón de momios de 7.48 y $p = 0.004$. La leucocitosis y fiebre materna no presentaron significancia estadística. En los casos de sepsis 8 hemocultivos fueron positivos los gérmenes fueron *Klebsiella pneumoniae*, *E. Coli* , *Staphylococcus aureus* y *Enterobacter cloacae*.

CONCLUSIONES : Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de sepsis neonatal temprana en pacientes pretérmino son la ruptura prematura de $>$ de 18 horas, la corioamnioitis materna, siendo un apoyo diagnóstico con gran valor predictivo los reactantes de fase aguda, así como los datos de leucopenia y trombocitopenia en el recién nacido.

ANTECEDENTES

La incidencia de sepsis neonatal es muy variable desde 1 a 5 por cada 1000 nacidos vivos reportados por Wietzeny McCracken en 1977 (1) hasta de 0.8 a 8 de cada 1000 nacidos vivos reportada por Garner et al (2) con una mortalidad entre 15 al 50% además de un incremento en la morbilidad neurológica en los pacientes sobrevivientes. Por esta razón la importancia del estudio de factores de riesgo, su valor diagnóstico y el tratamiento oportuno.

Se han estudiado varios factores de riesgo tratándose de relacionar con la presencia de sepsis en el recién nacido los que han tenido mayor validez son los datos de corioamnioitis materna, la ruptura prematura de membranas, la colonización materna por estreptococo del Grupo B, el nacimiento pretérmino, el bajo peso al nacer y los datos histológicos de fusinitis y corioamnioitis (3,4,5)

Identificar a los pacientes con sepsis al nacimiento es difícil en los prematuros los síntomas clínicos son demasiado inespecíficos, mientras que en los datos de laboratorio pueden estar alterados por otras patologías asociadas a la prematurez. Lo cual retrasa el diagnóstico y el tratamiento. Se han utilizado estudios para valorar parámetros clínicos como la frecuencia cardíaca en pacientes con sepsis y sospecha de sepsis y se ha encontrado incremento en la frecuencia cardíaca normal hasta 24 horas previas al deterioro clínico súbito por lo que este parámetro podría ser una estrategia de monitoreo para los pacientes con riesgo de sepsis (6)

Los primeros estudios realizados con la finalidad de instituir rangos de referencia para el conteo de neutrófilos en pacientes infectados y no infectados se realizó en 1974 por Manroe et al (4), quien determinó las percentilas para los rangos máximos y mínimos de conteo total de neutrófilos inmaduros/ maduros (relación banda/neutrófilo) en diferentes días de vida extrauterina, sin encontrar diferencias relacionadas con la edad

gestacional. Schelunka et al (7) extendió los estudios en 1992 encontrando valores de neutropenia de 5000 cel/mm³ y neutrofilia 25000cel/mm³ , así como asociación importante entre los cambios degenerativos intracelulares en los neutrófilos y la presencia de sepsis neonatal temprana, también encontró que el conteo alterado de neutrófilos se asocia a otras patologías no infecciosas como hipertensión materna, asfixia severa y hemorragia intraventricular.

Martius et al (3) estudio un grupo de pacientes menores de 35 semanas de edad gestacional, determinando datos de corioamnionitis en las madres, vigilando síntomas clínicos de infección en el recién nacido, en quienes tomó además hemocultivos, cultivo de líquido cefalorraquídeo, cultivos periféricos y parámetros de laboratorio. Encontrándose una frecuencia de 19% de sepsis comprobada, 23 % de sospecha de sepsis y 58% sin sepsis, los principales gérmenes aislados fueron *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella sp*, *estafilococo epidermidis* y *aureus*. Con una mortalidad de 10.5%. El factor más importante asociado con la presencia de sepsis neonatal fue un período de latencia mayor de 12 horas y una fuerte asociación con datos histológicos de fusinitis y corioamnionitis.

MARCO TEÓRICO

La corioamnioitis es la principal causa de prematuridad, sepsis neonatal temprana y morbi-mortalidad. Por lo que se han realizado diversos estudios para definir los mecanismos fisiopatológicos que correlacionan la infección del tracto genitourinario y la ruptura prematura de membranas con la consecuente presentación de un parto prematuro que tendrá mayor riesgo de desarrollar sepsis neonatal temprana (8).

La causa de ruptura prematura de membranas (RPM) se considera multifactorial, anteriormente se atribuía a un estrés físico que debilitaba las membranas. Gibbs et al (9) en un estudio de revisión menciona que a nivel molecular, la ruptura prematura de membranas aparece como resultado de la disminución en la síntesis de la colágena alterando su estructura y acelerando su degradación con la posible asociación de cambios celulares ocurridos en el corion.

La frecuencia de sepsis de adquisición perinatal en los recién nacidos es del 1-2% incrementándose hasta un 15.2% en los casos de parto prematuro (<37 semanas); si estos se relacionan con corioamnioitis o ruptura prematura de membranas mayor de 24 horas su frecuencia es de 10.7% y un 9.7% tienen relación con la bacteremia materna posparto (10). La frecuencia de corioamnioitis en parto pretérmino con membranas intactas es del 0 al 6%(11) por lo que hay riesgo de sepsis aunque se reporten membranas íntegras. La corioamnioitis materna clínicamente es inespecífica ya que puede manifestarse con fiebre y leucocitosis o bien ser un hallazgo histológico de placenta. Los efectos provocados por la fiebre materna en el feto se desencadenan por un mecanismo de conducción del calor por piel, líquido amniótico y la pared uterina, además de un mecanismo de conversión entre la circulación fetal y materna a través de la placenta generando variación en la temperatura fetal incrementando el estrés neonatal,

manifestándose por taquicardia o desaceleraciones cardíacas lo que se traduce en un mayor requerimiento metabólico y respiratorio (7).

El líquido amniótico es un líquido estéril, la ruptura de membranas establece una vía ascendente para el ingreso de bacterias de la porción inferior del aparato genital hacia la cavidad amniótica. Otros mecanismos son el movimiento retrógrado de las trompas de Falopio dentro de cavidad peritoneal y la introducción de gérmenes patógenos durante un procedimiento invasivo. La infección de vías urinarias y vulvovaginitis, incrementan el riesgo de infección en el neonato mencionándose el acceso de la bacteria al líquido amniótico permaneciendo en un estado latente sin mostrar sintomatología materna, o el ascenso a través de cérvix atravesando el corioamnios, colonizando el líquido y dando manifestaciones tempranas de infección (9).

La identificación de microorganismos patógenos de la flora vaginal después de la ruptura prematura de membranas o sin ella apoya el concepto de la patogénesis de la RPM. En una recopilación de 5 estudios en 1995, se menciona el aislamiento de gérmenes aerobios en un 38% y anaerobios en un 8% . Streptococo Grupo B y E.coli fueron los más frecuentes(10). Sperling et al(12) encontró un incremento significativo de anaerobios gram negativos en los pacientes pretérmino con peso menor a <2.500 kgs.

En el Instituto Nacional de Perinatología se realizó un estudio para determinar los niveles de IL-6 en líquido amniótico y el riesgo de sepsis temprana en pacientes pretérmino sin presentar RPM, demostrándose que una concentración de IL-6 de más de 1250 pg/ml esta significativamente asociada a sepsis neonatal temprana (13).

La respuesta celular , humoral y fagocitaria del recién nacido pretérmino se encuentra alterada en el sistema de complemento y los niveles de neutrófilos haciéndolo más susceptible a las infecciones incrementando la mortalidad (14).

Los signos clínicos primarios son inespecíficos se ha establecido la taquicardia fetal más de 180 latidos por minuto durante el trabajo de parto como primer indicador de sepsis (15), las distermias ocurren en dos terceras partes de los neonatos con sepsis. El 10% de los neonatos con fiebre de 37.7° durante los primeros cuatro días presentan un hemocultivo positivo. A nivel pulmonar la dificultad respiratoria, cianosis, taquipnea, retracción xifoidea ocurre en un 50% de los niños con sepsis. Convulsiones, lesiones de la piel son posibles manifestaciones de sepsis temprana. La acidosis láctica y el incremento en los requerimientos de glucosa son marcadores de sepsis en pacientes prematuros. Por lo tanto en ausencia de datos clínicos no se puede descartar la presencia de sepsis, siendo estudiados otros marcadores de laboratorio útiles en el diagnóstico temprano de sepsis neonatal. (15)

Manroe (4) estableció en un estudio realizado en 1977 los criterios usados para diagnóstico de sepsis como: Relación banda/neutrófilo cuenta total de leucocitos y cuenta de plaquetas así como la Proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular. Otros estudios han demostrado la importancia de la relación B/N como indicador de sepsis alcanzando una sensibilidad del 94% con una especificidad de 70% (16).

Siendo la proteína C reactiva, la cuenta de neutrófilos totales y los niveles de polimorfonucleares índices de predicción de infección neonatal (15).

Otros que actualmente se estudian son la IL2, factor de necrosis tumoral, la IL-6, y el factor estimulante de colonias de granulocitos demostrándose una alta especificidad. Búscher et al (14) mostró la importancia de las citoquinas como instrumento predictivo de infección neonatal temprana en especial la IL6 la cual se encontró elevada en las madres con coriamnioitis demostrada histológicamente, reportándose en un 5.4% de los casos sepsis con una certeza del 94% en neonatos sin sintomatología clínica.

El hemocultivo tiene una especificidad del 98% es utilizado como guía en la utilidad del tratamiento antibiótico pero no se demuestra utilidad como estudio predictivo de

sepsis (16). El cultivo de líquido cefalorraquídeo es positivo solo en un 25%, mientras que los cultivos de piel y conducto auditivo externo tienen una especificidad de 56% y 82% . Por tanto en todo paciente con sospecha de sepsis por factores de riesgo se debe realizar hemocultivo, LCR, urocultivo y aspirado de tráquea dentro de los tres primeros días(17).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Cuáles factores de riesgo perinatales influyen de manera directa para el desarrollo de sepsis temprana en pacientes pretérmino ?

JUSTIFICACION

La sepsis neonatal en el recién nacido pretérmino sigue siendo una de las principales causas de ingreso para vigilancia y tratamiento en la unidad de cuidados intensivos intermedios e intensivos neonatales. En el Hospital General Dr. Manuel Gea González se reportó en un periodo de 1997 al 2000 una frecuencia total de 2.18% constituyendo el 33.4% de mortalidad en el área de neonatología. En pacientes prematuros se reporta del 1.31% con una mortalidad del 17% *

Se han publicado un número importante de estudios que identifican los factores de riesgo más importantes para la aparición de sepsis neonatal, así como la identificación de parámetros clínicos y de laboratorio determinantes para el diagnóstico, los cuales han sido puntos de controversia que varían en cada institución. Los criterios clínicos y de laboratorio aislados no son significativos en los pacientes de término o pretérmino en los cuales es necesario la revaloración de cultivos, ya que los factores de riesgo relacionados a procesos invasivos y los agentes causales son diferentes.

El manejo integral de un paciente pretérmino con factores de riesgo y con presencia de datos clínicos requiere de inicio de antibióticos tempranos ya que presenta un sistema inmunológico inmaduro lo que hace sea más susceptible de infecciones. Solo algunos pacientes en un porcentaje mínimo presentan datos clínicos típicos de septicemia en los primeros días de vida y el resto presenta datos clínicos inespecíficos dentro del rango de bacteremia severa o choque séptico lo que hace que este sea una causa de mayor morbilidad o mortalidad en el recién nacido de pretérmino. De ahí la importancia de reconocer los factores predisponentes para sepsis temprana en estos pacientes con la finalidad de evitar un inadecuado diagnóstico y solo dar un manejo adecuado de acuerdo a los hallazgos clínicos y de laboratorio que permitan el diagnóstico preciso de sepsis.

Siendo el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" un centro de atención de paciente embarazadas que cuentan con un alto riesgo para presentar partos prematuros, por antecedentes de un inadecuado control prenatal, presencia de infecciones genitourinarias sin control y ruptura prematura de membranas es importante estudiar estos factores para no abusar del diagnóstico y de esta manera normar conductas que beneficien la evolución de nuestros pacientes de una manera objetiva.

* Registros de morbimortalidad. Dpto. Estadística. Hospital General Dr Manuel Gea González.

HIPOTESIS

Si los antecedentes de coriamnioitis, ruptura prematura de membranas son predisponentes para desarrollar sepsis en recién nacidos pretérmino, entonces aquellos recién nacido pretérmino con dichos factores de riesgo presentaran en mayor proporción sepsis neonatal comparados con aquellos recién nacido pretérmino que no tengan dichos factores de riesgo.

OBJETIVOS

1. Comparar a un grupo de pacientes pretérmino con factores de riesgo para desarrollar sepsis neonatal temprana contra un grupo de pacientes pretérmino sin factores de riesgo para desarrollar sepsis neonatal temprana.

2. Determinar la prevalencia e incidencia de sepsis neonatal temprana en los pacientes pretérmino de ambos grupos de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

DISEÑO

El diseño del estudio fue:

- a) Abierto. Ya que todos los médicos y químicos, participantes conocen las variables.
- b) Observacional. Se observara el padecimiento sin hacer modificaciones.
- c) Retrospectivo. Los datos se obtendrán de los expedientes.
- d) Longitudinal. Ya que los datos se obtendrán más de una vez del mismo paciente y se relacionan entre sí.
- e) Analítico ya que se compara una población que tiene el fenómeno con otro que no la tiene
- f) Casos y controles

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se formaron dos grupos de pacientes recién nacidos pretérmino de 28 a 36.6 semanas de gestación ingresados en el área de Neonatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

El tamaño de la muestra se calculó, con un porcentaje de sepsis neonatal en el recién nacido pretérmino expuesto del 0.06, un porcentaje de sepsis en el recién nacido de pretérmino no expuesto del 0.006 con intervalo de confianza del 0.006 con una confianza del 95% y poder de 95%. Con un total de 303 pacientes divididos en dos grupos. Dividiéndose el estudio en dos fases por ser un estudio programado para dos años. Integrándose en la primera fase dos grupos de 75 pacientes siendo un total de 150.

Criterios de Inclusión.

- Recién nacido pretérmino de 28 a 36.6 semanas de gestación durante el período comprendido 1 Marzo del 2002 al 01 de febrero del 2003.
- Recién nacido pretérmino nacidos en el Hospital General Dr. Manuel Gea González.
- Recién nacido pretérmino con peso de 800 a 1200 grs.

Criterios de exclusión.

- Recién nacido con malformaciones congénitas
- Recién nacido con enfermedades metabólicas
- Recién nacido con cardiopatía congénita al nacimiento
- Recién nacido obtenido por presencia de preeclampsia severa, enfermedades inmunológicas maternas e isoimmunización materna

Criterios de eliminación.

- Recién nacido que fueran trasladados de otra Institución
- Recién nacido pretérmino que falleciera antes de las 72 horas de vida extrauterina.

DEFINICIÓN DE VARIABLE:

Independientes.		Dependientes.	
Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)	Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
Edad materna	Nominal	Sepsis neonatal	Nominal
No de gestas	Nominal		
Control prenatal	Ordinal		
Ruptura de membranas	Nominal		
Sexo	Nominal		
Temperatura	Nominal		
Fiebre materna	Nominal		
Taquicardia fetal	Nominal		
Leucositosis Materna	Nominal		
Leucositosis neonatal	Nominal		
Leucopenia neonatal	Nominal		
Proteína C reactiva	Nominal		
Relación B/N			
Apnea	Nominal		
Taquipnea	Ordinal		
Bradipnea	Nominal		
Hipertermia	Nominal		
Hipotermia	Nominal		
Bradicardia	Nominal		
Distensión abdominal	Nominal		
Hipotensión	Nominal		
Infección de vías urinarias	Nominal		
Cervicovaginitis	Nominal		
Corioamnioitis	Nominal		

Se definió como caso de sepsis neonatal temprana aquel paciente que presentará datos de respuesta inflamatoria sistémica dentro de las primeras 72 horas de vida extrauterina y que tuvieran antecedentes de factores de riesgo como , ruptura prematura de membranas y corioamnioitis materna.

Nuestras variables independientes fueron:

RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS DE > 18 HORAS

Salida de líquido amniótico antes del trabajo de parto, comprobada con vaginoscopia o reacción colorante en papel nitrazina.

Escala de medición: nominal, dicotómico.

CERVICOVAGINITIS

Presencia de leucorrea, fetidez exudado vaginal positivo.

INFECCIÓN DE VIAS URINARIAS

Disuria, polaquiuria, reporte de leucocitosis, nitritos, eritrocitos. Urocultivo positivo.

Escala de medición: Nominal y dicotómica.

FIEBRE MATERNA

Temperatura axilar mayor de 38°C.

Escala de medición: Nominal, dicotómico.

RELACION BANDA / NEUTROFILO (B/N)

B/N rango > 0.30

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

APNEA NEONATAL

Cese de la respiración por 20 segundos, acompañada de bradicardia y cianosis.

Escala de medición: ordinal, dicotómica.

TAQUIPNEA NEONATAL

Incremento en el número de respiraciones por minuto por arriba de la percentila 90 para la edad.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

BRADIPNEA NEONATAL

Decremento en el número de respiraciones por minuto por debajo de la percentila 10 para la edad.

Escala de medición: nominal, dicotómica.

HIPOTERMIA NEONATAL

Temperatura axilar por debajo de 36.5°C.

Escala de medición: nominal, dicotómico.

HIPERTERMIA NEONATAL

Temperatura axilar por arriba de 38°C.

Escala de medición: Nominal, dicotómico.

CONTROL PRENATAL ADECUADO

Se define como el acudir al médico los primeros tres meses una vez por mes posteriormente una visita cada dos meses con un aproximado de 9 visitas al médico como mínimo.

DISTENSIÓN ABDOMINAL

Aumento de perímetro abdominal dos centímetros más con respecto al perímetro abdominal al nacimiento.

Escala de medición: Nominal, dicotómico.

HIPOTENSION

Tensión arterial por debajo de percentil 10 para la edad.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

CORIOAMNIOITIS

Integrada por presencia de ruptura prematura de membranas de > 18 horas, fiebre materna de >38C, líquido amniótico fétido y leucocitosis materna > 15000 cel/mm³.

LEUCOCITOSIS FETAL

Recuento sanguíneo de leucocitos > 30 000 cel /mm³.

NEUTROPENIA

Recuento sanguíneo de neutrófilos < 2000cel/mm³.

PROTEINA C REACTIVA (PCR)

- Reactante de fase aguda de la inflamación cuyo valor no debe ser > 0.8 md/dl.

SISTEMA DE CAPTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se obtuvieron los datos mediante historia clínica neonatal y hoja de captación de datos, de los expedientes de pacientes pretérmino (28 a 36.6SDG) que cumplieron con los criterios de inclusión (Anexo 1).

VALIDACIÓN DE DATOS

Se utilizó análisis descriptivo para las variables nominales, medidas de tendencia central y de dispersión (promedio, mediana y desviación estándar).

La estadística inferencial se calculó como medida de la fuerza de asociación Razón de Momios, como intervalos de confianza al 95%, como prueba de hipótesis se utilizará X^2 o prueba exacta de Fisher en valores esperados menores de 5.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

Título Segundo, Capítulo III De la investigación en menores de edad o incapaces, Artículos 34-39.

RESULTADOS

De julio del 2001 a octubre del 2002 se atendieron 5690 recién nacidos en la unidad tocoquirúrgica de los cuales 510 (8.9%) fueron pacientes pretérmino, de los cuales ingresaron a la Unidad de Cuidados intensivos neonatales un total de 410 pacientes (80%). A la Unidad de cuidados intermedios un total de 100 pacientes (20%).

En este estudio se incluyeron 150 pacientes de pretérmino por reunir los criterios de inclusión. La captación de datos se realizó mediante un cuestionario establecido para reconocer factores de riesgo condiciones y manifestaciones clínicas del paciente de sepsis neonatal temprana.

Se formó un grupo de 75 pacientes con factores de riesgo para desarrollar sepsis neonatal temprana: Recién nacido pretérmino con antecedente de ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas, coriamnioitis, fiebre y leucocitosis materna (Grupo de casos o Grupo I). Se incluyó además un grupo de 75 pacientes prematuros sin factores de riesgo para desarrollar sepsis neonatal (Grupo Control o Grupo II).

La edad materna promedio para el Grupo I fue 23.86 ± 5.3 para el grupo II 24.75 ± 6 . La vía de obtención y el tipo de trabajo de parto no mostró significancia estadística ni mostró ser un factor predisponente de sepsis neonatal. Pero el antecedente de un mal control prenatal sigue siendo un factor asociado importante para favorecer la presencia de factores de riesgo y por tanto favorecer la posibilidad de sepsis en los pacientes pretérmino. (Tabla I, Gráfica 2)

La coriamnioitis materna, y la vulvovaginitis no mostró diferencia estadística como factor de riesgo para sepsis neonatal temprana estando presente en el 41%, y 54% respectivamente. Es importante mencionar que la ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas mostró una significancia estadística importante siendo una de las

principales factores de riesgo para la presencia de sepsis neonatal temprana en los pacientes pretérmino con relación de momios de 3.35 y Chi cuadrada con $p < 0.001$.

El antecedente materno de infección de vías urinarias no presentó diferencia estadísticamente significativa. Las características del líquido amniótico como factores de riesgo para presentar sepsis neonatal temprana fue estadísticamente significativa ($p < 0.005$) cuando las características del líquido era fétido, con una razón de momios de 5.24. Presentándose en el Grupo de casos 35 (33%) pacientes con sepsis y una relación estadísticamente significativa de 0.005 en presencia de líquido amniótico fétido. En cuanto al líquido amniótico meconial y su relación con sepsis temprana no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.2$). La leucocitosis materna estuvo presente en el 26% ($n=20$) del grupo I, y en 9% ($n=7$) en el Grupo II. No mostrando diferencia estadísticamente significativa (Tabla 2).

Del grupo casos 39 (52%) pacientes fueron del sexo masculino y 36 del sexo femenino (48%). Del grupo control 51(68%) pacientes masculinos y 24(32%) pacientes del sexo femenino. No hubo diferencias estadísticamente significativa en cuanto al sexo (Tabla 3). La edad promedio de los pacientes en el grupo I fue de 34 ± 3 semanas de gestación y para el grupo II 35 ± 2 semanas de gestación. Del grupo de casos 37(49%) pacientes desarrollaron sepsis neonatal temprana. Del grupo control ninguno presentó sepsis neonatal (Gráfica I). Dentro de los parámetros hematológicos neonatales considerados como predictivos de sepsis neonatal la leucocitosis fetal no mostró significancia estadísticamente significativa. Siendo la leucopenia y la trombocitopenia con una relación de momios de 7.58 (< 1.97) y $p < 0.004$ los parámetros más asociados para el desarrollo de sepsis neonatal (tabla III).

La leucocitosis no mostró significancia estadística en el desarrollo de sepsis. Los parámetros hemáticos que mostraron significancia estadística fueron la leucopenia y la trombocitosis con una relación de momios 7.58 (< 1.98) y $P < 0.004$.

La PCR fue positiva en 32 (86%) de los 37 pacientes con sepsis neonatal siendo estadísticamente significativa ($p < 0.005$) en el diagnóstico sepsis neonatal.

La velocidad de sedimentación glomerular (VSG) no mostró diferencia estadísticamente significativa como predictor de sepsis ya que fue positiva en el 14 % de los pacientes del grupo de casos y en un 12% de los pacientes del grupo II (Tabla 4).

De los 37 (49%) casos de sepsis se reportaron 8 hemocultivos positivos de los cuales los gérmenes aislados fueron en un 5.3%(n=4) *Enterobacter cloacae*, en un 2% (n=2) *Klebsiella pneumoniae* en un 1.3% (n=1) y en 1.3% (n=1) *Staphylococo aureus*. (Tabla 1, Gráfica 3)

En cuanto al uso de antibióticos es importante mencionar que se utilizó antimicrobianos en 53 (68%) pacientes que tenían factores de riesgo para desarrollar sepsis temprana , de estos el 17 (25%) cumplió un esquema mínimo de 72 horas, 28 (52%) cumplió un esquema de 14 días y 9 cumplió esquema de 21 días.

DISCUSIÓN

La prevalencia de sepsis neonatal en el recién nacido de pretérmino encontrada en el Hospital Gea Gonzalez en un total de 300 pacientes fue del 16% siendo relativamente alta con respecto a los estudios realizados por Martius et al, quien reporta una prevalencia del 12%. (3).

El diagnóstico de sepsis neonatal en el paciente pretérmino resulta aún controversial por los síntomas tan inespecíficos, además de que estos pacientes a su ingreso a la terapia intensiva requieren de múltiples tratamientos invasivos para su estabilización, como lo es la intubación temprana y la colocación de catéteres umbilicales dentro de las primeras horas de vida. Implicando factores de riesgo externo para el desarrollo de sepsis neonatal. Además de que como ya es sabido su respuesta celular, humoral y fagocitaria se encuentra alterada haciéndolos más susceptibles a las infecciones como lo demostrado en el estudio realizado por Figueroa D(14). En nuestro estudio comprobamos que uno de los factores con más asociación fue la ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas coincidiendo con estudio realizados en los que se reporta una incidencia del 1% de sepsis en neonatos nacidos de madres con ruptura prematura de más de 18 horas(3,4,5) incrementándose hasta el 5% se encuentran datos de corioamnioitis como lo reportado por Jeffrey et al(25). El antecedente de corioamnioitis no mostró diferencia estadísticamente significativa como predictor de sepsis en relación a los otros factores de riesgo estudiados aunque es importante mencionar que si tuvimos mayor incidencia en el grupo de casos la cual estuvo presente en un 41%.

El hemograma continua siendo una herramienta útil y de fácil acceso como apoyo diagnóstico y predictor, como lo mencionado en el estudio realizado por Monroe et al (4) y lo demostrado en nuestro estudio mostrando que la leucocitosis y la trombocitopenia tienen mayor especificidad como predictores de sepsis neonatal. La PCR es un estudio

de apoyo con alta sensibilidad hasta del 84% corroborándose lo reportado en estudio por Ainbender D et al. quien reportó una sensibilidad del 47% con especificidad del 83% en la PCR como marcador de sepsis. Con respecto a la VSG se observó al igual que en estudio previos no ser un marcador con alta especificidad pero si con alta sensibilidad ya que este marcador puede reportarnos falsos positivos por causas tales como asfixia, hemolisis, SDR, los cuales están asociados al paciente prematuro.

En cuanto a los gérmenes aislados en nuestra población encontramos como gérmenes más frecuentes *Enterobacter cloacae* 5.3%, *E coli* 1.3%, *Kliebsiella pneumoniae* 2.6% y *Staphylococo aureus* 1.3% coincidiendo con los reportados previamente en la literatura por Martius et al (3).

Así mismo es importante mencionar el uso de antimicrobianos en nuestros pacientes continua siendo controversial por lo antes mencionado, observándose que estos se utilizaron en 53 (68%) pacientes, los cuales cumplieron diferentes esquemas. En nuestro estudio los pacientes considerados con sospecha de sepsis por los antecedentes de factores de riesgo cumplieron 72 horas de esquema antimicrobiano, mientras que los pacientes con sepsis comprobada cumplieron esquema de 14 a 21 días . En el estudio realizado por Weinschenk et al (25) los pacientes con un cultivo positivo cumplieron esquema de antimicrobiano de 10 a 14 días, de pacientes con sospecha de sepsis cumplieron un esquema de 7 a 14 días, y los pacientes considerados con factores de riesgo sin ningún dato clínico y con cultivos y hemogramas negativos recibieron un esquema de 72 horas.

CONCLUSIÓN

La ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas es el factor de riesgo de mayor asociación para el desarrollo de sepsis neonatal temprana. Siendo los antecedentes de importancia madres jóvenes, con un inadecuado control prenatal que favorece infecciones genitourinarias no tratadas que precipitan el riesgo de partos prematuros. Al ser este un problema de salud pública importante, se deberá insistir en los programas para un control prenatal adecuado, favoreciendo la revisión médica periódica y con esto previniendo complicaciones de corioamnionitis materna, detectándose oportunamente y aplicando tratamiento.

En los paciente con ruptura prematura de membranas de más de 18 horas el uso de antimicrobianos maternos 72 horas antes de la interrupción del embarazo será una conducta recomendada a Médicos Gineco-obstetras para prevenir la sepsis neonatal de nuestros pacientes que ingresan a la unidad de terapia intensiva neonatal.

Dentro del protocolo de estudio a seguir en nuestros pacientes que ingresen a la terapia intensiva neonatal con sospecha de sepsis basados en nuestros resultados se realizara la toma de hemograma siendo la leucopenia , y trombocitopenia factores de alto valor predictivo, así como de los reactantes de fase aguda PCR, VSG, los cuales los hacen candidatos a manejo antibiótico previo al reporte de hemocultivo.

El hemocultivo es una guía diagnóstica para la decisión terapéutica adecuada. Siendo necesario su toma en todo paciente con sospecha de sepsis por factores de riesgo así como la realización de urocultivo, LCR y aspirado de tráquea dentro de los tres primeros días.

Es importante además la realización del estudio citológico de la placenta para la búsqueda de leucocitos que confirmen diagnóstico de fusinitis y por lo tanto su valor como predictor de sepsis neonatal, esta medida ayudara a tener una mejor

complementación diagnóstica. Finalmente el uso adecuado de estas herramientas predictivas y diagnósticas permitirá una mejor utilización de recursos materiales así como humanos, permitiendo unificar criterios para evitar uso indiscriminado de antibióticos. El cual continua siendo controversial para el personal de salud.

BIBLIOGRÁFIA

- 1) Wientzen R Jr, Mc Cracken GH Jr, Patogénesis and management of neonatal sepsis and meningitis. *Curr Probl Pediatr.* 1977; 8:1-61
- 2) Garner A, Hodgman J.e Can fullterm and Neaterm Infants at risk for sepsis be managed safely without antibiotics? *J. of Perinat.* 19;8 1999.
- 3) Martius J, Roos T, et al . Risk factors with early-onset sepsis in premature infants. *Obst & Ginecol.* 85. 1999
- 4) Manroe B, Weinberg A. The neonatal blood caunt in health and disease reference values for neutrophilics cells. *J. Pediatr.*95;1. 1979
- 5) Ladfors L, Tessin I, Risk factors neonatal sepsis in offspring of women with prelabor rupture of the membranes at 34-42 weeks. *J Perinat Med.* 26.1998
- 6) Schelonka R, Bradley A et al. Peripheal leukocyte count and leucocyte indexes in healthy newborn term infants. *J Pediatr.* 1979
- 7) Griffin P, Moorfan R. Toward the early diagnosis of neonatal sepsis and sepsis-lake illness using novel heart rate analysis. *Pediatrics.* 107;1.2001

- 8) Vellmillion S, Kooba A, et al. Amniotic fluid index values after preterm rupture of the membranes and subsequent perinatal infection. *Am J Obst. And Gynecol.* 183;2 . 2000.
- 9) Gibbs R. Progress in pathogenesis and management of clinical intramniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 164:1317. 1991
- 10) Escobar G, Li D, et al . neonatal sepsis workups in infants >2000 grams at birth: a population-based study. *Pediatrics.*106;2. 2000.
- 11) Alexander J, Gildstrap L, et al , clinical Choriamnionitis and the Prognosis for very low birth weight infants. *Obstetrics & Gynecol.* 91;5.1998.
- 12) Towers C, Rummey P, et al. Incidence of intrapartum maternal risk factors for identifying neonates at risk for early-onset group B streptococcal sepsis: a prospective study. *Am J of Obste and Gynecol.* 181;5.1999.
- 13) Sperling RS, Mayhall et al. Intraamniotic infectious in low-bithweigh infants. *J Infectios Dis.* 157:113. 1990.
- 14) Figueroa D. Arredondo G et al. Amniotic fluid interleukin-6 and the risk of early-onset sepsis among preterm infants. 30;3 . 1999. 198-202
- 15) Ehl S, Gering B, et al , C-Reactive Protein is a useful marker for Guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 99;2. 1997.

- 16) Kühner S, Schmidt S. Changes in lymphocyte subsets during pregnancy and postpartum in cases of beginning eclampsia. *J Perinat Med.*28;2000.
- 17) García AP, Cooper T, Scheineider V, et al. Rapid detection of microorganism in blood cultures of newborn infant utilized an automated blood culture system. *Pediatrics.* 105:3.
- 18) Schuchat A, Zywicki S, et al. Risk factors and Opportunities for preventions of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics.* 105;1 . 2000.
- 19) Vermillion S, Soper D, et al. Neonatal sepsis after betamethasone administrations to patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J of Obstet and Gynecol.* 181;2 .1999.
- 20) Center of disease. Prevention of perinatal group B strep disease. A public health perspective. *MMWR* 45 (RRS) .1996
- 21) Williams W, Hault J. Infections and Preterm Birth. *Am J. Of Perinat.* 17;7.2000.
- 22) Remington JS, Klein JO. Obstetrics factors associated with infectious of fetus and newborns infants. *Dis of Fetus and Newborn.* 1241.1995
- 23) Pappof MD. Use of hematologic Data to evaluate Infections neonates. *Capítulo 17.*

24) Büscher U, Chen F et al, IL-1B, IL-6 and G-CSF in the diagnosis of early onset neonatal infections. *J. Perinatol Med.* 28;2000 383-388.

25) Weinshenker N, Farina A, Bianchi D. Premature infants respond to early-onset and late-onset with leucocyte activation. *Journal of Perinatology.* 137(3). Sept 2000.

ANEXOS

TABLA I

COMPARACION DE VARIABLES ENTRE AMBOS GRUPOS

VARIABLES	Grupo I n=75	Grupo II n=75	P <= 0.005	Razón de momios
Edad materna	23.86 + 5.3	24.75 + 6	P > 0.005	RM 0.82 (0.34-1.96) MH 0..24
Trabajo de parto a) espontáneo b) inducido	65 (86%) 10 (13%)	60 (80%) 15 (20%)	P < 0.005 P < 0.005	RM2.0 MH 3.0
Via de obtención a) Cesárea b) Vaginal	61(81%) 14(19%)	55(73%) 20(26%)	P < 0.005	RM 0.75 MH 0.24
Control prenatal a) sin control b) con control	45(60%) 30(40%)	40(54%) 35(46%)	P > 0.013 P < 0.002	a) RM 0.29 MH 2.66 b)RM 6.67 (<2.11- 2.66) MH 13.76

* Pacientes pretermino con factores de riesgo

** Pacientes pretérmino sin factores de riesgo

p < 0.005 NS no significativo

TABLA II.

CARACTERISTICAS MATERNAS

	GRUPO I n= 75	GRUPO II n = 75	P< 0 = 0.05	Razón de momios
Coriamnioitis Materna a) presente	31 (41%)	Ausente (0%)	P> 0.002	RM 2.92(<.97-4.07) MH 3.39
Infección de vías urinarias a) presente	24 (32%)	Ausente	P 0.49	RM1.27 (<0.61-2.66) MH 0.48
Vulvovaginitis a) presente	41 (54%)	Ausente	P 0.008	RM 0.41(<0.20) MH 6.88
Fiebre materna a) presente	55(73%)	Ausente		
Antibióticos maternos *	35(47%)	Sin antibióticos		
Ruptura Prematura de membranas > 18 horas	42(28%)	9 (12%)**	p0.0001	RM 3.35 MH 9.15
Control prenatal a)adecuado b)inadecuado	45(60%) 30(45%)	58 (77%) 17 (22%)	a)p 0.13 b)p 0.002	a)RM 0.58 MH 2.66 b)RM 6.67 MH 13.76
Líquido amniótico a) normal b) fétido c) meconial	51(68%) 17 (22%) 7 (9%)	68 (90%) 0% 7 (9%)	a)p 0.3 b)p 0.004 c)p 0.2	b)RM3.50(1.36-9.20) MH8.0
Leucocitosis Materna a) presente	20 (26%)	7 (9%)	P 0.005	RM 3.53 MH 7.58

• Antibióticos más utilizados Ampicilina 75%, cefalotina 25%

** Presencia de Ruptura de membranas < de 18 horas

TABLA III

CARACTERISTICAS DEL RECIEN NACIDO

	Grupos casos N = 75	Grupo Control N = 75	P 0.005	Razón de momios
Edad gestacional	34 \pm 3	35 \pm 2		
Sexo a) Femenino b) Masculino	39 (52%) 36 (48%)	51 (68%) 26 (49%)		
Leucocitos del Recién Nacido	32 (42%)	12 (16%)	p 0.001	RM 8.40 MH 27.90
Leucopenia del recién Nacido	18 (24%)	3(4%)	p 0.004	RM 7.58 MH 12.38
Distensión abdominal	23(30%)	19 (25%)	p 0.3	
Apnea	18 (12%)	3(4%)	P 0.08	
Sepsis	37 (49%)	0(0%)		

TABLA IV

REACTANTES DE FASE AGUDA

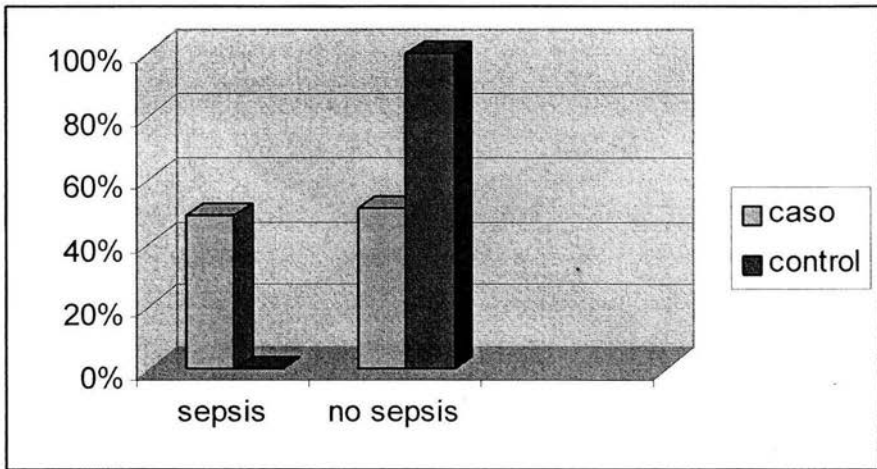
	Grupos casos n = 75	Grupos control n = 75	P < 0.005
Sepsis presente PCR positiva PCR negativa	34(45%) 3 (4%)	0 0	P < 0.005
Sepsis presente VSG positiva VSG negativa	24 (32%) 8 (10%)	0 0	P < 0.3

PCR = PROTEINA C REACTIVA

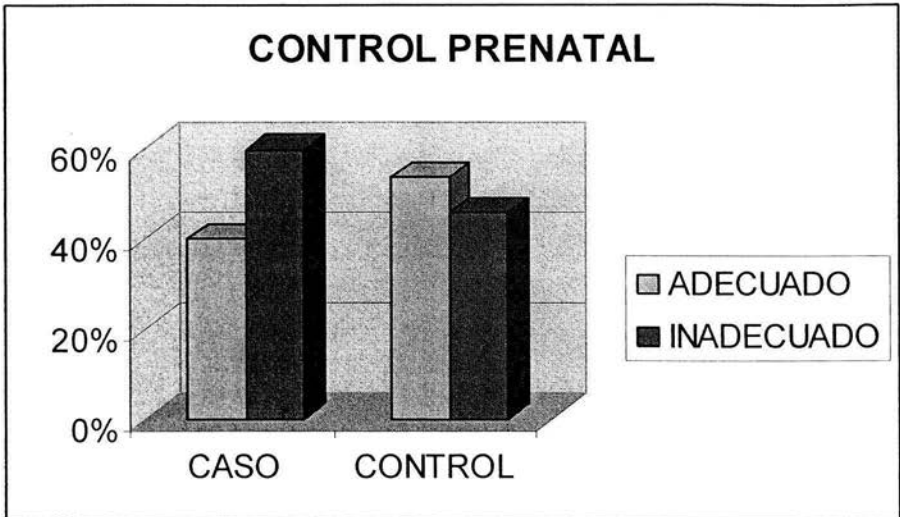
VSG = VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN

GRÁFICA 1

PRESENCIA DE SEPSIS

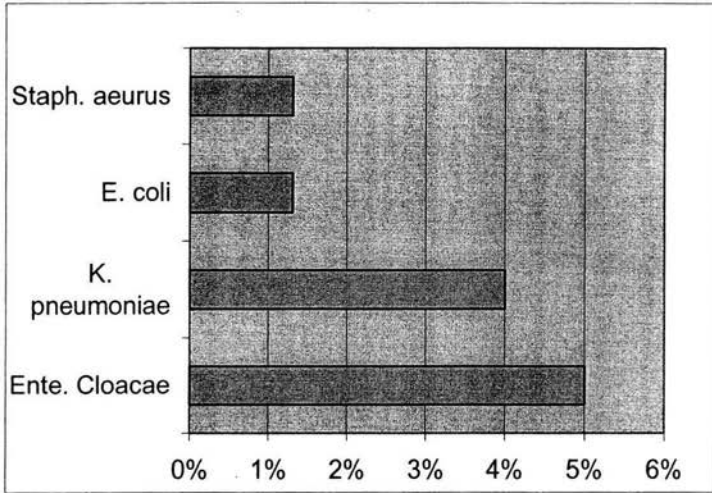


GRÁFICA 2



GRAFICA 3

GERMENES BACTERIANOS FRECUENTES



HOJA DE CAPTURA DE DATOS

1. REGISTRO E IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE EN RIESGO DE SEPSIS

Nombre del recién nacido _____ Teléfono _____ - _____
Domicilio _____
Fecha de ingreso al estudio _____ # de expediente del RN _____ # de expediente Materno _____

2. FACTORES DE RIESGO Y/O MANIFESTACIONES CLÍNICAS SUGESTIVAS

MATERNOS :

Edad _____ escolaridad _____ Estado socioeconómico _____ # de parejas
Sexuales _____ Estado de Salud _____ Antecedente de infecciones perinatales _____
Antecedente de muertes fetales _____ Control prenatal _____ # de consultas _____
Estudios realizados _____ Tratamiento recibidos _____ Edad gestacional _____
_____ Motivo de ingreso: a) Trabajo de parto _____ b) cesárea _____
c) Otro _____ RPM _____ Horas _____ Características del líquido amniótico _____
_____ Características de la placenta _____ Fiebre materna _____
Taquicardia _____ Leucocitosis _____ IVU _____ Tx _____
Cervicovaginitis _____ Tx _____

DEL RECIEN NACIDO

Vía de obtención: Parto _____ Eutócico _____ Distócico _____ Prolongado _____
_____ Cesárea _____ Antecedente de taquicardia fetal : _____ Edad fetal _____
Peso _____ Talla _____ PC _____ PT _____ PA _____ Pie _____
IP _____ IM _____ Apgar _____ SA _____ Maniobras de reanimación _____ Cuáles _____
Fetidez _____ temperatura _____ Distermias _____ Tipo _____ Frecuencia cardíaca _____
_____ Taquicardia _____ Bradicardia _____ Presión arterial _____ Cianosis _____
Hipotensión _____ Frecuencia _____ Apneas _____ Distres respiratorio _____
Dientabolas _____

3. HALLAZGOS DE LABORATORIO

A) Primer día

Leucocitosis _____ RB/N _____ RI/NT _____ BT _____ Plaquetas _____ VSG _____ PCR _____
Hemocultivo _____ Aspirado bronquial _____ Citoquímico _____
Hemocultivo 2 _____ Urtocultivo _____

B. Segundo día :

Leucocitosis _____ RB/N _____ RI/NT _____ BT _____ Plaquetas _____ VSG _____ PCR _____
Hemocultivo _____ Aspirado bronquial _____ Citoquímico _____
Hemocultivo 2 _____ Urtocultivo _____

C) Tercer día

Leucocitosis _____ RB/N _____ RI/NT _____ BT _____ Plaquetas _____ VSG _____ PCR _____
Hemocultivo _____ Aspirado bronquial _____ Citoquímico _____
Hemocultivo 2 _____ Urtocultivo _____

4. TRATAMIENTO EMPLEADO
