



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA No. 3  
"DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

ASOCIACIÓN ENTRE CORIOAMNIONITIS HISTOLÓGICA CON  
ANTECEDENTE DE RUPTURA PROLONGADA DE MEMBRANAS Y LA  
PRESENCIA DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN RECIÉN NACIDOS  
DEL HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA No. 3 DEL CENTRO MÉDICO  
NACIONAL LA RAZA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE RAMA EN

NEONATOLOGÍA

P R E S E N T A

DRA. ITZEL FUENTES GRANADOS



2013



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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**UMAE HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA No. 3 “DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SANCHEZ”**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL**

**Dra. Luisa Sánchez García**

Cargo: Jefe de división de Pediatría.

Adscripción: UMAE Hospital de Ginecoobstetricia No. 3. Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS, México, D.F.

Correo electrónico: [luisa.sanchezg@imss.gob.mx](mailto:luisa.sanchezg@imss.gob.mx)

**INVESTIGADORES ASOCIADOS**

**Dra. Verónica Gutiérrez Osorio**

Cargo: Médico adscrito del servicio de Anatomía Patológica.

Adscripción: UMAE Hospital de Ginecoobstetricia No. 3. Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS, México, D.F.

Correo electrónico: [verónica\\_4023@yahoo.com](mailto:verónica_4023@yahoo.com)

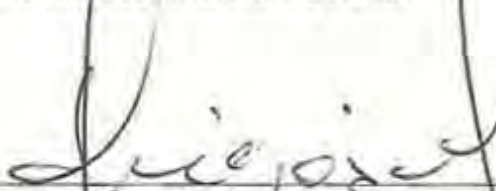
**TESISTA**

**Dra. Itzel Fuentes Granados**

Médico Residente de Neonatología 2º año. UMAE Hospital de Ginecoobstetricia No. 3. Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS, México, D.F.

Correo electrónico: [itzel\\_pochaco@hotmail.com](mailto:itzel_pochaco@hotmail.com)

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA No. 3  
"DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA



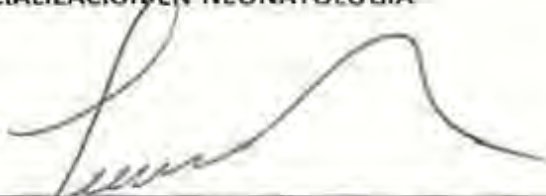
---

DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ  
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD



---

DR. LEONARDO CRUZ REYNOSO  
PROFESOR TITULAR DEL  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEONATOLOGÍA



---

DRA. LUISA SANCHEZ GARCÍA  
ASESOR DE TESIS  
JEFE DE DIVISIÓN DE PEDIATRÍA



---

DRA. VERÓNICA GUTIÉRREZ LOSORIO  
INVESTIGADOR ASOCIADO  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA



---

DRA. ITZEL FUENTES GRANADOS  
RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO NEONATOLOGÍA

**MÉXICO**  
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

### Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3504  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 24/07/2013

**MTRA. LUISA SÁNCHEZ GARCÍA**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Asociación entre corioamnionitis histológica con antecedente de ruptura prolongada de membranas y la presencia de sepsis neonatal temprana en recién nacidos del Hospital de Ginecoobstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional La Raza**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3504-27

ATENTAMENTE

**DR. GILBERTO TENA ALAVEZ**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3504

*A Dios por guiar todos mis pasos y permitirme concluir una meta más.*

*A mis padres por darme la vida, brindarme su amor y apoyo sin condiciones, por su educación y motivación para esforzarme cada día. Gracias infinitamente.*

*A mis hermanas, Citlalli y Nelli por su apoyo en cada momento y ser ejemplo de perseverancia.*

*Al Dr. Cruz y Dra. Sánchez por su compromiso hacia nosotros y a todos los médicos que han contribuido a mi formación con todas sus enseñanzas.*

*A la Dra. Gutiérrez por su apoyo, parte fundamental para la realización de esta tesis.*

*A mis amigos por su apoyo y experiencias compartidas.*

*A los recién nacidos, nuestra razón de ser y motivo de preparación cada día.*

## INDICE

Resumen.....	8
Antecedentes.....	11
Ruptura prematura de membranas.....	11
Corioamnionitis.....	13
Sepsis neonatal.....	19
Relación entre corioamnionitis y sepsis neonatal.....	25
Justificación.....	27
Planteamiento del problema.....	28
Objetivo general.....	29
Objetivos específicos.....	29
Hipótesis de trabajo.....	30
Diseño.....	31
Material y métodos.....	31
Universo de trabajo.....	31
Tamaño de la muestra.....	31
Criterios de selección.....	32
Criterios de inclusión.....	32
Criterios de no inclusión.....	32
Criterios de exclusión.....	32
Definición de variables.....	33
Variables independientes.....	37
Variables dependientes.....	37
Descripción del estudio.....	38
Principios éticos.....	39
Recursos, financiamiento y factibilidad.....	40
Bioseguridad.....	41
Resultados.....	42
Discusión.....	49

Conclusiones.....	51
Referencias bibliográficas.....	52
Anexos.....	55
Consentimiento informado.....	55
Hoja de captura de datos.....	57
Escala de sepsis neonatal.....	58
Gráficas de leucocitos en el recién nacido.....	59



## RESUMEN

**Introducción:** Cerca del 3-4% de los embarazos se complica con ruptura prematura de membranas (RPM), la cual en caso de ser prolongada, con duración >18 horas, se considera un factor de riesgo importante para presentar sepsis neonatal. La RPM puede llevar a una significativa morbilidad perinatal incluyendo corioamnionitis (13-60%), sepsis neonatal, enterocolitis necrosante, alteración neurológica, prolapso de cordón umbilical (32-76%), hemorragia intraventricular, desprendimiento de placenta (4-12%) y muerte fetal (un riesgo de hasta 1-2%).

La ruptura prolongada de membranas con corioamnionitis materna, llega a presentarse hasta en un 20% de los embarazos de término y 50% en los pretérmino. De este total, únicamente 30-35% de las mujeres presentan manifestaciones clínicas y alteración en los exámenes de laboratorio lo que dificulta el reconocimiento temprano de la patología y su tratamiento oportuno, siendo la histología placentaria el estándar de oro.

La corioamnionitis incrementa hasta 6-8 veces el riesgo de sepsis y también se ha relacionado con la edad materna, peso bajo al nacer, Apgar bajo al minuto y a los 5 minutos.

El diagnóstico de sepsis neonatal permanece siendo un reto por las manifestaciones clínicas inespecíficas y exámenes de laboratorio variables como la cuenta leucocitaria y reactantes de fase aguda; el hemocultivo sigue siendo el estándar de oro.

**Objetivo:** Determinar la asociación entre corioamnionitis histológica y sepsis neonatal temprana en recién nacidos del Hospital de Ginecoobstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional La Raza con antecedente de ruptura prolongada de membranas.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, transversal comparativo y analítico en el que se incluyó a recién nacidos en el Hospital de Ginecoobstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS con antecedente de ruptura prolongada de membranas. Se registró en la hoja de captura de datos: nombre completo del recién nacido y de la madre, número de seguridad social, edad materna, número de gestación, tiempo de ruptura de membranas, uso de antibióticos anteparto y esteroides prenatales, edad gestacional, Apgar y peso al nacer. Se tomó una muestra de la placenta para examen

histológico al momento del nacimiento así como biometría hemática, proteína C reactiva y hemocultivo dentro de las primeras 72 horas de vida y se evaluó su condición clínica según la escala de sepsis del recién nacido de Rubarth. Se interpretó la cifra de leucocitos según las gráficas de Manroe y Mouzinho.

**Análisis estadístico:** Para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central; para las cualitativas se calcularon proporciones y porcentajes. Para establecer la existencia de asociación se utilizó  $\chi^2$  y prueba exacta de Fisher, se consideró significancia estadística con  $p < 0.05$ .

**Resultados:** La muestra consistió de 34 recién nacidos, 17 en cada grupo (con sepsis y sin sepsis); 30 (88.23%) nacieron por cesárea y 4 (10.81%) por parto. 13 (38.2%) fueron del sexo femenino y 21 (61.8%) del sexo masculino. El rango de edad gestacional global fue de 28 a 39 semanas ( $\bar{X}$  33.5 SDG), para el grupo sin sepsis fue de 31-39 SDG ( $\bar{X}$  35 SDG) y para el grupo con sepsis de 28-35 SDG ( $\bar{X}$  32 SDG). El peso al nacer promedio fue de 1913 gramos. El Apgar al minuto y a los 5 minutos fue de 5-8 y de 7-9 en el grupo sin sepsis respectivamente mientras en el grupo con sepsis fue de 1-8 al minuto y de 6-9 a los 5 minutos.

Dentro de los antecedentes prenatales la edad materna promedio fue de 27 años (rango de 18-39 años). La ruptura de membranas global fue en promedio de 48 horas, siendo menor en el grupo de sepsis (22 horas) en comparación al grupo con sepsis (56 horas). El 70.58% recibió esquema de inductores de madurez pulmonar y 88.23% antimicrobiano, 4 pacientes (11.76%) presentó cuadro clínico de corioamnionitis.

Se reportaron índices de sepsis positivos, principalmente leucopenia y plaquetopenia en 11 pacientes (32.35%), 2 en el grupo sin sepsis y 9 en el grupo con sepsis, mientras la PCR positiva sólo estuvo presente en 4 casos correspondiente al 11.78 %, 1 en el grupo sin sepsis y 3 en el grupo con sepsis. Sólo un hemocultivo fue positivo con aislamiento de *Staphylococcus haemolyticus*.

La histología placentaria demostró corioamnionitis sólo en 7 pacientes (20.59%), 4 en el grupo sin sepsis y 3 en el grupo con sepsis. De éstas sólo 1 paciente presentó manifestaciones clínicas lo que corresponde al 14.3%.

Hubo 2 defunciones por choque séptico dentro de las primeras 72 horas de vida un recién nacido de 28 SDG y uno de 31 SDG.

Se analizó cada variable con  $\chi^2$  y prueba exacta de Fisher en búsqueda de posibles asociaciones con corioamnionitis histológica y sepsis encontrando únicamente asociación entre índices de sepsis en BH positivos con sepsis neonatal con  $p=0.01$ .

**Conclusiones:** No se demostró asociación entre corioamnionitis histológica y sepsis neonatal sin embargo probablemente fue influenciado por el tamaño de la muestra por lo que es necesario tomar dichos resultados con reserva. No obstante, se determinó que las alteraciones hematológicas conocidas como índices de sepsis por biometría hemática sí se asocian con sepsis.

## **ANTECEDENTES**

### **Ruptura prematura de membranas**

Durante el embarazo, el feto se encuentra relativamente protegido de la flora bacteriana de la vagina por las membranas corioamnióticas.<sup>(1)</sup> La ruptura prematura de membranas (RPM) se define como la ruptura de las membranas antes del inicio de la fase activa del trabajo de parto, independientemente de la edad gestacional, representa una seria complicación del embarazo que conlleva a riesgos asociados de importancia como son parto pretérmino (etiología primaria en 25-30% de los casos), infección materna, infección neonatal y síndrome de dificultad respiratoria. La ruptura prolongada se considera cuando la duración es mayor a 18 horas.<sup>(2-7)</sup>

La RPM complica cerca de 3-4% de los embarazos y 3.7 por cada 1000 nacimientos y en embarazos menores a <24 SDG.<sup>(2,3,6)</sup>

La RPM puede llevar a una significativa morbilidad perinatal incluyendo síndrome de dificultad respiratoria (35%), corioamnionitis (13-60%), sepsis neonatal, enterocolitis necrosante, alteración neurológica, prolapso de cordón umbilical (32-76%), hemorragia intraventricular, desprendimiento de placenta (4-12%) y muerte fetal (un riesgo de hasta 1-2%).<sup>(3-6)</sup>

Gezer, et. al., en su estudio retrospectivo de 228 embarazos con RPM entre 1996 y 2005, obtuvieron que las morbilidades neonatales más frecuentes fueron síndrome de dificultad respiratoria en 70 casos (30.7%), hemorragia intraventricular en 26 casos (11.4%), sepsis en 31 casos (13.6%), enterocolitis necrosante en un caso (0.4%), neumonía congénita en 16 casos (7%), problemas cardiacos en 3 casos (1.3%), hiperbilirrubinemia en 54 casos (23.7%), anemia hemolítica en 2 casos (0.9%), neumotórax en 4 casos (1.8%), hidrops en 2 casos (0.9%), leucomalacia en un caso (0.4%) y persistencia de conducto arterioso en 10 casos (4.4%). Hubo una mortalidad neonatal de 17.5% (40 casos) en presencia de RPM, por grupo de edad de 53.6% en  $\leq 28$  SDG, 8.4% en 29-32 SDG y 3.4% en  $\geq 33$  SDG. La

sepsis neonatal fue significativamente mayor en mujeres que tenían corioamnionitis comparados con las mujeres que no (28.6% vs 10.2%,  $p=0.003$ ).<sup>(4)</sup>

En otro estudio realizado por Medina, et., al, con una muestra de 1153 mujeres con embarazos complicados con ruptura prolongada de membranas, 336 (29%) fueron diagnosticadas con corioamnionitis antes del parto teniendo mayor relación, con significancia estadística, la mayor edad materna (>35 años), multiparidad, periodo de latencia (definido como tiempo transcurrido entre ruptura de membranas y el nacimiento) mayor a 48 horas y edad gestacional <26 SDG. En relación con la morbilidad neonatal no hubo diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la aparición de sepsis neonatal temprana pero sí en hemorragia intracraneal, síndrome de dificultad respiratoria y Apgar <7 a los 5 minutos.<sup>(6)</sup>

Considerando el tiempo transcurrido entre la ruptura de membranas y el nacimiento del producto (periodo de latencia) y su posible relación con complicaciones neonatales se han realizado algunos estudios como el de Aziz, et al, que incluyó una cohorte de embarazos complicados con ruptura prematura de membranas entre las 24 a 34 SDG, demostraron que en por lo menos el 50% se tuvo un tiempo de latencia mayor a 48 horas con una relación inversamente proporcional a la edad gestacional ( $p<0.001$ ). Cuando la latencia fue igual o mayor a 48 horas, tuvo una relación inversamente proporcional a hemorragia cerebral, Apgar menor de 7 a los 5 minutos, muerte neonatal y mal pronóstico. Su estudio demostró que la duración de la latencia no se asocia con mayor tasa de infección perinatal incluyendo corioamnionitis y sepsis neonatal en pacientes con duración igual o mayor a una semana.<sup>(2)</sup> Sin embargo, otro estudio reciente encontró que por cada día que el feto permanece en el útero después de la ruptura de membranas, se incrementa 1.01 veces más el riesgo de estar expuesto a corioamnionitis.<sup>(8)</sup>

La supervivencia neonatal es pobre en la mayoría de las series pero con una gran variación entre 12-92%.<sup>(8)</sup>

## Corioamnionitis

La corioamnionitis es definida como la respuesta inflamatoria de las membranas, placenta y líquido amniótico a la invasión microbiana de la cavidad amniótica, es considerada una de las principales causas de parto pretérmino y ha sido asociada con pronóstico perinatal adverso principalmente en los neonatos pretérmino incluyendo sepsis neonatal.<sup>(9,10)</sup>

La invasión microbiana a la cavidad amniótica está presente en el 10-12,5% de las mujeres con membranas intactas y de 15-30% en caso de RPM, hasta 20% y 50% en caso de parto de término y pretérmino respectivamente y del total en 3-20% es la causa directa de las muertes neonatales<sup>(4,11-13)</sup>

La corioamnionitis se debe a la colonización de microorganismos patógenos capaces de desencadenar una reacción inflamatoria en las membranas asociada a cultivos positivos. La corioamnionitis complica el 45% de los partos pretérmino y la incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional.<sup>(14)</sup>

Los factores de riesgo para presentar corioamnionitis incluyen ruptura prolongada de membranas, trabajo de parto prolongado, nuliparidad, tactos vaginales múltiples, líquido amniótico con meconio, tabaquismo, abuso de alcohol o drogas, inmunocompromiso, anestesia epidural, colonización con estreptococo del grupo B, vaginosis bacteriana, infecciones de transmisión sexual y colonización vaginal con *Ureaplasma*.<sup>(15)</sup>

Los microorganismos pueden ascender a la cavidad amniótica por la vagina y el cérvix, por diseminación hematógena a través de la placenta (transplacentaria), siembra retrógrada por la cavidad peritoneal a través de las trompas de Falopio y por introducción accidental durante procedimientos invasivos.<sup>(12,16)</sup> De todos ellos la más frecuente es la vía ascendente la cual ocurre en cuatro etapas; en la primera etapa existe un cambio en la flora vaginal y cervical normal por microorganismos patológicos los cuales tienen acceso a

la cavidad intrauterina y residen en la decidua. En la segunda etapa hay invasión de los vasos fetales o de la cavidad amniótica. En la tercera, los microorganismos tienen acceso al feto ya sea por aspiración de líquido amniótico infectado o por extensión directa del microorganismo a los órganos fetales; finalmente, en la cuarta etapa los microorganismos se esparcen a través de la circulación fetal causando bacteremia fetal y sepsis.<sup>(12,17,18)</sup>

Únicamente 30-35% de las mujeres con corioamnionitis tienen manifestaciones clínicas y alteración en los exámenes de laboratorio lo que dificulta el reconocimiento temprano de la patología y tratamiento oportuno.<sup>(14,19)</sup>

El diagnóstico de corioamnionitis materna es posible en casos de parto prematuro o RPM en presencia de dolor uterino, fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , leucocitosis  $\geq 12,000\text{-}15,000$  células/mm<sup>3</sup>, elevación de proteína C reactiva (PCR)  $\geq 30$  mg/dl, secreción vaginal fétida y taquicardia fetal (FC  $>160$  x') o materna (FC  $>100$  x').<sup>(14,15)</sup>

La fiebre materna es el signo clínico más importante, mientras la hipersensibilidad uterina y secreción vaginal fétida sólo se encuentran en 4-25% de los casos de corioamnionitis. La corioamnionitis subclínica por definición no presenta los datos clínicos mencionados pero puede manifestarse como trabajo de parto pretérmino o más comúnmente como RPM.<sup>(15)</sup> Sin embargo, sólo el 15% de las pacientes con corioamnionitis presentan síntomas de amenaza de parto pretérmino y únicamente el 30% de las rupturas prematuras de membranas se asocian a un cuadro de corioamnionitis clínica. Por tanto, la corioamnionitis clínica es un marcador poco sensible de compromiso infeccioso intrauterino y muchos fetos estarán expuestos a desarrollar un síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF) y sus consecuencias en ausencia de síntomas maternos que permitan sospecharlo.<sup>(9,11)</sup> Dicha situación se demuestra en el estudio realizado en el año 2008 por Rincón y colaboradores en el Hospital Universitario La Paz de Madrid, ya que de una muestra de 35 gestaciones pretérmino con demostración histológica de corioamnionitis y/o funisitis, 21 gestantes (60%) no presentaban sintomatología alguna, 7

(20%) tenían manifestaciones inespecíficas, en 2 casos sólo existió leucocitosis aislada y 5 mujeres tenían una infección extragenital (urinaria, gastrointestinal o respiratoria). Sólo 7 gestantes (20%) presentaban una fuerte sospecha de corioamnionitis.<sup>(9)</sup>

El mejor método de detección de bacterias aún se encuentra bajo discusión. El cultivo de microorganismos es caro y tiene la limitación que sólo el 5% de todas las bacterias conocidas pueden ser cultivadas. La bacteria más frecuentemente aislada en casos de corioamnionitis son especies de *Ureaplasma* que se encuentra en el 60-80% del tracto urogenital de hombres y mujeres y dichas especies no crecen sobre medios de cultivo estándar.<sup>(10)</sup>

Shimm, et. al. en un estudio que incluyó 219 pacientes con RPM a los que se les tomó cultivo de líquido amniótico por amniocentesis encontró que la inflamación intraamniótica se presentó en 42% y con cultivo positivo sólo en el 23%; de aquellas con inflamación 23% tuvieron cultivo negativo sin embargo asociado a infección intraamniótica y consecuentemente efectos adversos en el neonato. Los gérmenes aislados fueron *U urealyticum*, especies de *Candida*, *Escherichia coli* y estafilococos coagulasa negativos. Entre mayor edad gestacional, menor frecuencia de cultivos positivos.<sup>(20)</sup>

Por todo lo anterior, la histología placentaria ha provisto cierto valor en la determinación de la causa de algunos partos pretérmino y la predicción del pronóstico a corto y largo plazo especialmente en este grupo etario.<sup>(21)</sup> El examen histológico es un componente integral en la evaluación del recién nacido al nacimiento, tiene el potencial de revelar procesos antenatales que contribuyen a un mal pronóstico perinatal y por ende la posibilidad de guiar tratamientos.<sup>(22,23)</sup> Es el estándar de oro para el diagnóstico de corioamnionitis.<sup>(24)</sup> Ésta es definida como la infiltración de células polimorfonucleares dentro de las membranas libres y la placa coriónica y puede estar acompañada de infiltración del cordón umbilical (funisitis). La corioamnionitis histológica es considerada una medida para determinar infección intraamniótica correspondiendo a la respuesta



inflamatoria materna, mientras la vasculitis de la placa coriónica y la funisitis son considerados marcadores de respuesta inflamatoria fetal.<sup>(18,25)</sup> La vasculitis umbilical (funisitis) es definida como la migración de neutrófilos polimorfonucleares dentro o a través de la capa media de arterias o venas umbilicales, generalmente en dirección a la superficie amniótica del cordón.<sup>(16,17,22,26)</sup>

Andrews, et. al., en un estudio prospectivo realizado con 446 mujeres con embarazo <32 SDG con histología placentaria encontraron que la infiltración polimorfonuclear pero no la mononuclear es más común en etapas tempranas de la gestación; todas las corioamnionitis clínicas tenían infiltración de polimorfonucleares significativamente mayor. Relacionado con corioamnionitis clínica la sensibilidad fue de 23% y la especificidad de 96.8%. En este estudio la infiltración de polimorfonucleares dentro de las membranas libres, placa coriónica y cordón umbilical se asoció fuertemente a cultivos positivos de placenta, cordón umbilical y líquido amniótico lo que confirma que la corioamnionitis histológica se asocia fuertemente a infección bacteriana placentaria.<sup>(21)</sup>

El examen histológico de la placenta en prematuros extremos muestra signos de corioamnionitis entre 50-70%, esto disminuye con el incremento de la edad gestacional, de 10-15% en recién nacidos de término.<sup>(12,16,22)</sup> En un estudio realizado por Fairchild, et. al se demostró que de 257 casos de embarazos pretérmino, 161 (63%) presentaron corioamnionitis histológica, significativamente mayor en relación inversa a la edad gestacional, siendo de 90% en <26 SDG y 3% en los > 26 SDG.<sup>(27)</sup> De la misma forma Holzman, et. al. tomaron una muestra de 1053 placentas (239 de nacimientos pretérmino y 814 de término). La prevalencia de corioamnionitis histológica fue de 85% en los recién nacidos pretérmino y de 63% en los de término.<sup>(7)</sup>

Considerando la importancia actual en el examen histológico placentario se han realizado múltiples estudios como el de Furlan y colaboradores donde se encontró que en

embarazos con antecedente de RPM, el 36% tenía evidencia de corioamnionitis y en 4% funisitis.<sup>(8)</sup>

Otro estudio es el de Lahra, et. al., en el que se incluyeron 798 recién nacidos pretérmino (RNPT) <30 SDG, de los cuales a 761 (95.4%) se les realizó examen histológico placentario; 140 (18.4%) presentaron únicamente corioamnionitis y 208 (27.3%) presentaron corioamnionitis aunada a funisitis. La incidencia total de corioamnionitis histológica con o sin funisitis fue de 47.5%; la incidencia tuvo una relación inversamente proporcional a la edad gestacional, presentándose en 67.9% a las 24 SDG y 31.9% a las 29 SDG. No se observó funisitis en ausencia de corioamnionitis. No existieron diferencias entre hallazgos placentarios con dosis de esteroides antenatales, género, peso bajo para edad gestacional, persistencia de conducto arterioso, sepsis neonatal o Apgar bajo al minuto y a los 5 minutos.<sup>(28)</sup>

Fuksman y Mazzitelli analizaron 354 placentas en el segundo trimestre de la gestación de las cuales 231 (65.3%) presentaron respuesta inflamatoria aguda, con corioamnionitis histológica el 98.7% y funisitis el 49.8%. En 49.1% de los casos estuvieron ambas presentes y sólo en 3 casos hubo funisitis aislada. La frecuencia de respuesta inflamatoria materna no difirió respecto al peso al nacer en cambio la respuesta inflamatoria fetal incrementó considerablemente en relación proporcional al peso al nacer. Estos hallazgos soportan la hipótesis que a edad gestacional temprana el sistema inmune es capaz de generar una respuesta inflamatoria.<sup>(26)</sup>

Shing y Chi en un estudio de casos y controles en 261 recién nacidos <1500 gramos que tuvieron o no corioamnionitis histológica, dicha entidad estuvo presente en 99 casos y 50 de ellos, además con funisitis. El grupo de casos tuvo mayor elevación de proteína C reactiva de las 12-48 horas de vida (23% vs 9.9%; p=0.006), neutrofilia (41% vs 4.3%; p<0.001) y hemocultivos positivos (3% vs 0%; p=0.027); todos ellos con un mayor incremento en caso de aunarse a funisitis.<sup>(29)</sup>

Respecto a la implicación neonatal, Los RNPT tienen aún más alto índice de complicaciones por corioamnionitis que los RNT incluyendo muerte perinatal (25% vs 6% respectivamente), sepsis neonatal (28% vs 6%), neumonía (20% vs 3%) y hemorragia intraventricular grado 3 ó 4 (24% vs 8%).<sup>(15)</sup>

La corioamnionitis histológica generalmente se asocia con una disminución en la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria sin embargo incrementa la incidencia de displasia broncopulmonar ya que se sugiere que lleva a estimulación adrenal que resulta en secreción de cortisol y por lo tanto aceleración en la madurez pulmonar.<sup>(19,30)</sup>

Incrementa la frecuencia de leucomalacia periventricular quística, hemorragia intraventricular y parálisis cerebral, sugiriendo la liberación de citocinas y otras sustancias vasoactivas que ocasionen vasoespasmo y alteren el flujo sanguíneo cerebral en el feto. También se asocia a incremento en el retraso del lenguaje y disminución en la audición a los 18 meses de edad corregida.<sup>(19)</sup>

Thomas y Speer en una cohorte de 483 embarazos únicos con edad gestacional promedio de 34.5 SDG (24-42 SDG) encontraron que la corioamnionitis histológica incrementó significativamente el riesgo de presentar alteraciones en el ultrasonido transfontanelar (incremento en la ecodensidad o ecolucencia periventricular, hemorragia intraventricular severa y ventriculomegalia).<sup>(19)</sup>

En un estudio de cohorte retrospectivo, Beudet, et. al., examinaron la histología placentaria de 1296 muestras, asociándose la presencia de cambios isquémicos o inflamatorios a enterocolitis necrosante, hemorragia intraventricular y sepsis neonatal.<sup>(23)</sup>

Dado que la evolución se encuentra condicionada por el tratamiento oportuno; evidencia de ensayos aleatorizados y observacionales han demostrado que la administración de antibióticos de amplio espectro intraparto reduce las complicaciones maternas y fetales reduciendo la frecuencia de sepsis hasta de 80%.<sup>(15)</sup> Sin embargo en ocasiones existe falla al tratamiento posiblemente relacionado por su administración después del

establecimiento de la infección intrauterina, microorganismo blanco equivocado y/o baja sensibilidad en los medios de detección de microorganismos.<sup>(17)</sup>

La administración de esteroides antenatales disminuye la mortalidad neonatal, la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante y sepsis temprana sin riesgos maternos o fetales significativos. De acuerdo a un análisis reciente de Cochrane no existe un riesgo inminente de infección con la administración de esteroides antenatales en mujeres con RPM.<sup>(19)</sup>

### **Sepsis neonatal**

La sepsis neonatal temprana se presenta en las primeras 72 horas de vida y es un severo problema que afecta principalmente a los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (<1500 g) y que está asociado hasta 3 veces con mayor riesgo de mortalidad.<sup>(14)</sup>

La tasa de sepsis es de 1-4 casos por cada 10,000 nacidos vivos en ciudades desarrolladas con fluctuaciones significativas de acuerdo a región geográfica y estacional.<sup>(2)</sup>

De acuerdo a estudios recientes la incidencia de sepsis entre recién nacidos de muy bajo peso al nacer –RNMBPN- ( $\leq 1500$  g) varía de 2.4% a 7%.<sup>(14)</sup> 10 veces mayor riesgo entre los RNMBPN; además, los recién nacidos de 34-36 SDG tienen 2-3 veces mayor incidencia comparados con aquellos entre las 37-40 SDG.<sup>(31)</sup>

La tasa de mortalidad de sepsis neonatal temprana de forma global es aproximadamente de 25%; en los recién nacidos de término de 2-3% y en los pretérmino de 20-30% y las secuelas neurológicas son frecuentes.<sup>(2,32,33)</sup> En países en vías de desarrollo cerca de 1.6 millones de muertes son provocadas por infecciones neonatales<sup>(16)</sup>

En países desarrollados a pesar de los esfuerzos para detectar la colonización por estreptococo del grupo B (EGB) durante el embarazo y proveer la profilaxis adecuada, este germen sigue siendo la causa más común de sepsis neonatal temprana en neonatos de

término. *E. Coli* ha incrementado en años recientes y es considerado el germen más común en los recién nacidos con peso menor a 2.5 kg. Juntos, el EGB y *E.Coli* suman cerca del 70% de los casos de sepsis neonatal temprana, otros gérmenes son *Listeria monocytogenes*, *streptococcus pyogenes* y *viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *enterococcus* y *Haemophilus influenzae* <sup>(34)</sup>

Newman y colaboradores en un estudio retrospectivo transversal de 67623 recién nacidos de término y cercanos al término, reportaron un total de solo 245 hemocultivos positivos (3.4%), siendo los organismos más frecuentemente aislados el SGB en 56% seguido de *E. Coli* en 22% y *Enterococcus faecalis* en 4%. <sup>(35)</sup>

Dentro de los factores de riesgo maternos relacionados a sepsis temprana se encuentran 1) corioamnionitis clínica e histológica; 2) fiebre intraparto  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ; 3) uso de agentes tocolíticos; 4) ruptura prolongada de membranas  $\geq 18$  horas antes del parto; 5) parto antes de las 37 SDG; 6) riesgo para infección por estreptococo del grupo B y 6) factores no específicos como embarazo múltiple, cesárea, menor edad materna, uso de esteroides prenatales y preeclampsia. <sup>(14,34)</sup>. Existe controversia en cuanto a la edad materna ya que en un estudio realizado por Yaniv, et. al. concluyeron que la edad materna avanzada en vez de menor edad, es un factor de riesgo significativo para sepsis neonatal. <sup>(31)</sup>

El riesgo de sepsis incrementa hasta 4% cuando se asocia a corioamnionitis materna, además, la corioamnionitis con RPM tiene un efecto aditivo incrementando el riesgo hasta 6-8 veces. <sup>(4,14)</sup>

Dentro de los factores de riesgo neonatales que se han implicado en el incremento de sepsis neonatal se encuentran la menor edad gestacional, bajo peso al nacer y Apgar <7 a los 5 minutos.

En cuanto al diagnóstico, es difícil de realizar y permanece siendo un reto para los neonatólogos especialmente en los recién nacidos pretérmino en los que la respuesta

comprometida de su sistema inmune y disminución en el paso de anticuerpos maternos transplacentarios hace imposible aplicar los mismos criterios empleados para los adultos<sup>(14,16,32,35)</sup> En el 2004 se reunió el Foro Internacional de Sepsis el cual creó un consenso para definir parámetros de sepsis en pacientes pediátricos y neonatales, considerando diagnóstico cuando se presenta uno o más de los criterios de SRIF con signos y síntomas de infección. Los criterios de SRIF son: 1) taquipnea (frecuencia respiratoria >60 x') además de quejido, retracción o desaturación, 2) inestabilidad térmica (<36°C ó >37.9°C), 3) llenado capilar >3 segundos, 4) alteración en los leucocitos (<4000/mm<sup>3</sup> ó >34000/mm<sup>3</sup>), 5) PCR >10 mg/dl, 6) IL-6 ó IL-8 >70 pg/ml, 7) proteína C reactiva positiva.<sup>(16)</sup>

Los criterios diagnósticos pueden dividirse en dos categorías: 1) con un cultivo positivo de un espacio estéril (sangre, líquido cefalorraquídeo, etc.) ó 2) la aparición de síntomas de una enfermedad multisistémica significativa sin cultivo positivo y sin otra causa que explique el cuadro clínico.<sup>(31)</sup>

Las manifestaciones clínicas no son específicas e incluyen inestabilidad térmica, dificultad respiratoria, cianosis, apnea, ictericia, intolerancia a la alimentación, letargia, hipotonía, abombamiento de fontanela, convulsiones y lesiones en piel (principalmente por estafilococo, *Lysteria* y *Candida*), entre otros.<sup>(16,34)</sup>

El hemocultivo sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico pero la tasa de positividad es baja, influenciada por la administración de antibióticos anteparto y limitación para el volumen de muestra sanguínea. Fischer y colaboradores encontraron que al tomar 1 ml de sangre la sensibilidad es de aproximadamente 30-40% mientras que con 3 ml se puede lograr una sensibilidad de 70-80%.<sup>(34)</sup>

Considerando otras pruebas de laboratorio es necesario tomar en cuenta que al nacimiento, el recién nacido se somete a cambios extremos en su fisiología y

metabolismo, el cuál varía constantemente durante los primeros días de vida; siendo también el caso para las pruebas hematológicas y reactantes de fase aguda.<sup>(14)</sup>

Entre los marcadores usados más comúnmente, estudios limitados han sugerido que la PCR y evaluación seriada del índice bandas/neutrófilos proveen el mejor valor predictivo negativo para sepsis neonatal.<sup>(34)</sup> La cuenta total de leucocitos, neutrófilos totales y la relación entre formas inmaduras y neutrófilos totales (índice bandas/neutrófilos) varía extensamente. Los resultados entre varios estudios han mostrado gran variabilidad en recién nacidos de término y pretérmino, con un rango de sensibilidad y especificidad de 17%-90% y 31%-100% respectivamente por lo que contrario a niños mayores y adultos, la cifra leucocitaria no predice con seguridad la presencia de infección en neonatos.<sup>(14,34)</sup>

Desde años anteriores, se ha puesto especial énfasis en determinar la cifra de normalidad de leucocitos dependiendo de la edad gestacional, tal es el caso de las gráficas de Manroe y Mouzinho, lo cual se corroboró en un reporte reciente hecho por Schmutz y otros, la cantidad de neutrófilos fueron más bajos de acuerdo a menor tiempo de la toma de la muestra (de cordón umbilical) y la cifra incrementó con el paso de las horas con valor pico entre las 6-8 horas para los menores de 28 SDG y a las 24 horas en los mayores de 28 SDG lo que demuestra la modificación considerando las horas de vida y edad gestacional. Las formas inmaduras (bandas) tuvieron una mayor concentración cercana al nacimiento con caída gradual a partir de las 12 horas.<sup>(36)</sup>

En un estudio realizado en 2010, con determinación de leucocitos en 67,623 muestras obtenidas durante las primeras 72 horas de vida en recién nacidos de  $\geq 34$  SDG entre casos (sépticos) y controles, se concluyó que la leucopenia y disminución de neutrófilos absolutos fue el parámetro de mayor valor predictivo para la infección con valores de  $<5000$  y  $<1000$  respectivamente; la leucocitosis no fue útil. La relación neutrófilos/bandas fue muy útil antes de las primeras 4 horas de vida, siendo asociado con sepsis temprana en caso de ser  $>0.30$ .<sup>(32)</sup>

Así mismo, Zanardo, et. al. en su estudio realizado en neonatos <32 SDG con y sin corioamnionitis histológica tomando una biometría hemática al día 1,3 y 6 posterior al nacimiento, encontraron que los leucocitos eran significativamente más altos en aquellos con alteración histológica que sin ella y el día más sensible asociado con dicha alteración fue al tercer día.<sup>(37)</sup>

La proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina se encuentran extensamente estudiadas en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana.<sup>(13)</sup> La PCR fue descrita por primera vez en 1930 y desde entonces múltiples estudios han mostrado elevación en procesos infecciosos y no infecciosos que en general conllevan a inflamación y daño tisular. En neonatos, la cuantificación seriada dentro de las primeras 24-48 horas de iniciados los síntomas incrementa la sensibilidad de la prueba, sugiriendo que el valor normal durante este periodo tiene un 99% de valor predictivo negativo para determinación de infección. El valor positivo de la PCR es >10 mg/dl; la producción se inicia luego de 4-6 horas del estímulo, el máximo nivel sanguíneo se logra de 36-48 horas, la vida media es de 19 horas, con una reducción de 50% diario después que el estímulo agudo cesa. La edad gestacional tiene influencia ya que tiene una respuesta menor y más corta en los recién nacidos pretérmino comparado con los neonatos de término sanos.<sup>(16,34)</sup>

Yooh, et. al., colectaron 313 muestras histológicas y sanguíneas de cordón umbilical así como líquido amniótico obtenido por amniocentesis de RNPT de 20-35 SDG, cuantificaron la PCR e IL-6 séricas. La PCR fue significativamente mayor en neonatos con cultivo de líquido amniótico positivo que negativo, en aquellos con sepsis (4%) que sin ella y con funisitis (25%) que sin ella, todos los resultados con  $p < 0.005$ . Ya que en estudios previos se ha implicado principalmente a la IL-6 como marcador de síndrome de respuesta inflamatoria, se hizo una comparación con PCR encontrando resultados similares, incluso la especificidad fue mayor para la PCR que para IL-6 para la identificación de sepsis neonatal y funisitis lo que representa una prueba simple, económica y fácilmente disponible para identificar a los recién nacidos con riesgo de sepsis neonatal.<sup>(13)</sup>



La CDC (Centers for Disease Control) no recomienda la evaluación de reactantes de fase aguda sin embargo sí la obtención de cuenta leucocitaria y la diferencial a las 6-12 horas de vida.<sup>(32)</sup>

Finalmente, en el 2005 Lori Bass Rubarth, desarrolló una herramienta válida para determinar de forma objetiva la sospecha de sepsis neonatal considerando datos de laboratorio y manifestaciones clínicas como cifra de leucocitos, relación banda/neutrófilos, plaquetas, coloración de la piel, llenado capilar, temperatura, apnea, etc. Se asignan valores a cada parámetro y en caso de ser mayor a 10 se considera caso muy probable de sepsis.<sup>(38)</sup>

Para el diagnóstico de sepsis no se requiere necesariamente la presencia de bacteremia ya que los hemocultivos no están libres de error pues dependen del volumen de la muestra, bacteremia intermitente o supresión de crecimiento por administración temprana de antibióticos (intraparto) lo que teóricamente podría llevar a una subrepresentación de recién nacidos ciertamente infectados.<sup>(37)</sup>

En conclusión, las pruebas de diagnóstico no son perfectas ya que algunos casos reales de infección pueden tener resultados negativos mientras algunos neonatos sin infección podrían tener pruebas positivas. La utilidad potencial de las pruebas depende sobre todo de la condición clínica del recién nacido. En años recientes algunos autores han sugerido que la presencia de un solo signo clínico compatible con infección y PCR >10 mg/L es suficiente para hacer el diagnóstico de sepsis.<sup>(37)</sup>

Aunque los avances en cuidado perinatal han mejorado la supervivencia de los RNMBPN, en las últimas décadas, la supervivencia sin mayor morbilidad no ha incrementado. Los RNMBPN que sobreviven a sepsis neonatal temprana tienen una alta incidencia de morbilidades, particularmente daño a la sustancia blanca, parálisis cerebral y alteraciones en el neurodesarrollo. El seguimiento a largo plazo de los recién nacidos después de

ruptura prolongada de membranas ha demostrado que la incidencia de alteraciones neurológicas importantes a los 2 años de edad no es modificada por la duración del periodo de latencia pero sí por la edad gestacional al nacimiento.<sup>(14,18,24)</sup>

Como consecuencia de la sepsis neonatal, el riesgo de muerte está relacionado de forma inversamente proporcional con la edad gestacional, con mortalidad de 20-30% en aquellos menores de 33 SDG comparado con 2-3% en los neonatos de término, en algunas series llegando hasta el 50% de forma global.<sup>(1,34)</sup>

### **Relación entre corioamnionitis y sepsis neonatal.**

La corioamnionitis se asocia 2-3 veces a mayor riesgo de sepsis temprana en RNT y RNMBPN. Boyer y colaboradores evaluaron la duración de RPM y demostraron incremento en el riesgo de sepsis por estreptococo de grupo B en RPM >18 horas.<sup>(32)</sup> Igualmente Yaniv, et. al. encontraron una asociación significativa entre corioamnionitis secundaria a ruptura prematura de membranas y sepsis neonatal temprana en su muestra de RNMBPN.<sup>(31)</sup>

Botet, et al. realizaron un estudio prospectivo de casos (con corioamnionitis materna) y controles en 328 RNPT con peso  $\leq$  1500 g, 165 casos y 163 controles, tomaron en cuenta características perinatales como RPM, tratamiento antibiótico, esteroides antenatales, cesárea, gestación múltiple, sexo, peso al nacer y Apgar. En el grupo de afectados con corioamnionitis materna fue más frecuente la necesidad de reanimación con intubación endotraqueal y Apgar bajo a los 5 minutos. En cuanto al pronóstico, la morbilidad y mortalidad fue similar en ambos grupos. La única variable con diferencia significativamente estadística fue la sepsis neonatal temprana que ocurrió en 10.4% de los recién nacidos con antecedente de corioamnionitis materna y en 1.2% de los controles con  $p < 0.001$  (OR 9.3, IC 95%). La mortalidad fue de 23% en los casos y 17.2% en los controles, sin significancia estadística.<sup>(30)</sup>

Un estudio realizado en población mexicana es el de Hidalgo y Espino en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) de enero de 2005 a enero de 2010, se analizaron 260 pacientes, 130 con sepsis y antecedente de ruptura de membranas (casos) y 130 sanos. Se analizaron múltiples variables maternas encontrando diferencias significativas en caso de ruptura de membranas, manejo conservador activo, infección de vías urinarias, parto pretérmino, corioamnionitis y embarazo múltiple respecto a presencia de sepsis neonatal. En cuanto a los resultados perinatales, los pacientes con sepsis neonatal comparados con el grupo control presentaron calificación de Apgar menor de 6 al primer minuto (21% vs 0.7%) y calificación menor de 8 a los 5 minutos (7% vs 0%) con diferencia significativamente estadística con  $p < 0.001$ .<sup>(1)</sup>

Dexter et al. (1999) mostraron que la corioamnionitis estuvo asociado con un incremento en el riesgo de sepsis neonatal y Apgar bajo a los 5 minutos en neonatos de bajo peso al nacer. Beazley (1998) detectó que la sepsis neonatal era significativamente mayor en mujeres con corioamnionitis comparada con mujeres sin corioamnionitis (19.4% vs 10.2%,  $p = 0.004$ ).<sup>(19)</sup>

Moraes y colaboradores realizaron el estudio histológico de la placenta en 44 recién nacidos menores de 1000 gramos, se observó corioamnionitis histológica en 27 casos (61.4%), en 13 de ellos (48.2%) no se consignó ruptura prematura de membranas. 75% de los casos presentó respuesta inflamatoria fetal (funisitis). El seguimiento mostró que 13 pacientes (29.5%) presentó sepsis temprana asociada a corioamnionitis histológica ( $p = 0.02$ ). Concluyeron que la corioamnionitis histológica se asocia de forma estadísticamente significativa a trabajo de parto pretérmino y sepsis temprana.<sup>(39)</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

Considerando la incidencia de embarazos con ruptura prolongada de membranas, el porcentaje de casos subclínicos de corioamnionitis y su relación como factor de riesgo para presentar sepsis neonatal temprana y el impacto de la enfermedad a corto y largo plazo en los recién nacidos; este estudio es importante para determinar el grado de asociación entre corioamnionitis histológica y presencia de sepsis temprana en nuestros pacientes con la finalidad de un pronto diagnóstico y por tanto tratamiento oportuno que a futuro permita instaurar acciones en la población en riesgo (materna y neonatal) que disminuyan la morbimortalidad.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Existe asociación entre corioamnionitis histológica y presencia de sepsis neonatal temprana en recién nacidos con antecedente materno de ruptura prolongada de membranas en el Hospital de Ginecoobstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social?

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la asociación entre corioamnionitis histológica y sepsis neonatal temprana en recién nacidos del Hospital de Ginecoobstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social con antecedente de ruptura prolongada de membranas.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar el porcentaje de corioamnionitis histológica del total de embarazadas con antecedente de ruptura prolongada de membranas con o sin cuadro clínico de sospecha.
2. Determinar la frecuencia de corioamnionitis materna y sepsis neonatal temprana respecto a:
  - Edad materna.
  - Número de gestación.
  - Tiempo de ruptura de membranas.
  - Uso de antibióticos anteparto.
  - Esteroides prenatales.
  - Edad gestacional.
  - Apgar
  - Peso al nacer.
3. Determinar la frecuencia de sepsis neonatal temprana con antecedente de ruptura prolongada de membranas y corioamnionitis histológica según edad gestacional.
4. Determinar los gérmenes más frecuentes en la sepsis neonatal temprana con antecedente de ruptura prolongada de membranas y corioamnionitis histológica.

## **HIPÓTESIS**

Hipotesis nula ( $H_0$ ): No existe asociación entre corioamnionitis histológica con antecedente de ruptura prolongada de membranas y sepsis neonatal temprana.

Hipotesis alterna ( $H_1$ ): Existe asociación entre corioamnionitis histológica con antecedente de ruptura prolongada de membranas y sepsis neonatal temprana.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

- **Universo de trabajo:**

Recién nacidos en el Hospital de Ginecoobstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS con antecedente de ruptura prolongada de membranas.

- **Tamaño de la muestra.**

Al tratarse de la asociación entre dos variables dicotómicas se utilizó el estadígrafo z para cálculo del tamaño de la muestra.

En base a la bibliografía se considera que en presencia de corioamnionitis histológica, el 40% en promedio de los recién nacidos presentará sepsis, en comparación al 5% con ausencia de corioamnionitis; entonces:

P1: Grupo de neonatos con sepsis temprana y corioamnionitis histológica = 0.4

P2: Grupo de neonatos con sepsis temprana sin corioamnionitis histológica = 0.05

Diferencia entre ambos grupos de 0.35.

Consideraremos  $\alpha=0.1$  (bilateral) y  $\beta = 0.2$

Según estadígrafo z se requiere una muestra de 17 pacientes por grupo, o sea, un total de 34 pacientes.

### **Forma de selección de los sujetos de estudio.**

Secuencial simple.



## **CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

### **Criterios de inclusión:**

1. Recién nacidos en el Hospital de Ginecoobstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS.
2. Recién nacidos con antecedente de ruptura prolongada de membranas (>18 horas).
3. Recién nacidos con expediente clínico materno disponible y completo, así como historia de atención del recién nacido completa.

### **Criterios de exclusión:**

1. Embarazos gemelares.
2. Recién nacidos con malformaciones congénitas que comprometan la vida.
3. No contar con expediente materno completo.

### **Criterios de eliminación:**

1. Recién nacidos en quienes no se haya llevado a cabo el protocolo adecuado o no se cuente con resultados completos.
2. Recién nacidos que fallezcan antes de 72 horas de vida por causas no relacionadas con sepsis neonatal.

## **DEFINICIÓN DE VARIABLES.**

### **Edad de la madre:**

**Definición conceptual:** Del latín *aetas*; es el término que se utiliza para hacer mención al tiempo que ha vivido un ser animado, en este caso, aquel ser vivo de sexo femenino que ha tenido descendencia directa.

**Definición operacional:** Es la edad de la madre al momento de la gestación.

**Tipo:** Cuantitativa.

**Escala:** Discreta.

**Unidades:** (#) años

### **Número de gesta.**

**Definición conceptual:** Es el proceso de crecimiento y desarrollo fetal intrauterino; abarca desde el momento de la concepción (unión del óvulo y del espermatozoide) hasta el nacimiento.

**Definición operacional:** Es el lugar que ocupa el embarazo actual.

**Tipo:** Cualitativa

**Escala:** Ordinal

**Unidades:** Primero, segundo, tercero, etc.

### **Ruptura prolongada de membranas:**

**Definición conceptual:** Es la ruptura de las membranas durante el embarazo antes de la fase activa del trabajo de parto con duración mayor a 18 horas.

**Definición operacional:** Es la ruptura de membranas con duración mayor a 18 horas.

**Tipo:** Cualitativa

**Escala:** Dicotómica.

**Unidades:** Presente, ausente.

**Tiempo de ruptura de membranas:**

**Definición conceptual:** Es la duración de un hecho o fenómeno.

**Definición operacional:** Es el tiempo transcurrido entre la ruptura de membranas y el nacimiento del producto.

**Tipo:** Cuantitativa

**Escala:** Continua.

**Unidades:** (#) horas

**Uso de antibióticos anteparto**

**Definición conceptual:** Antibióticos son las sustancias que impiden el desarrollo de ciertos microorganismos penetrando en ellos y perturbando el metabolismo o bien, destruyéndolos.

**Definición operacional:** Es la administración de medicamentos que sirven para destruir microorganismos antes del parto.

**Tipo:** Cualitativa

**Escala:** Dicotómica.

**Unidades:** Presente, ausente.

**Uso de esteroides antenatales**

**Definición conceptual:** Los esteroides son sustancias caracterizadas por tener forma policíclica. De ella derivan una serie de compuestos como las hormonas, ácidos biliares, etc.

**Definición operacional:** Es la administración de medicamentos (betametasona o dexametasona) antes del parto con la finalidad de acelerar la madurez pulmonar del producto.

**Tipo:** Cualitativa.

**Escala:** Dicotómica.

**Unidades:** Presente, ausente.

**Edad gestacional.**

**Definición conceptual:** Es la duración del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional en estudio. Se expresa en semanas y días completos.

**Definición operacional:** Es el tiempo transcurrido desde el momento de la concepción hasta el parto.

**Tipo:** Cuantitativa

**Escala:** Discreta.

**Unidades:** (#) semanas

**Apgar**

**Definición conceptual:** Es un método utilizado en la evaluación del recién nacido, se conceden puntos con máximo de 10 en consonancia con los apartados de frecuencia cardiaca, tono muscular, esfuerzo respiratorio, irritabilidad refleja y coloración. La puntuación se realiza al minuto y a los 5 minutos del nacimiento.

**Definición operacional:** Es la puntuación dada al recién nacido basada en los 5 parámetros de la escala al primer minuto y a los 5 minutos de vida.

**Tipo:** Cuantitativa.

**Escala:** Discreta.

**Unidades:** (#)

**Peso al nacer**

**Definición conceptual:** Es la fuerza en que la Tierra atrae un cuerpo.

**Definición operacional:** Es la cantidad de gramos del producto al momento del nacimiento.

**Tipo:** Cuantitativa

**Escala:** Continua.

**Unidades:** (#) gramos

### **Corioamnionitis clínica**

**Definición conceptual:** Es la respuesta inflamatoria de las membranas, placenta y líquido amniótico a la invasión microbiana de la cavidad amniótica manifestada por dolor uterino, fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , leucocitosis  $\geq 12,000\text{-}15,000$  células/ $\text{mm}^3$ , elevación de proteína C reactiva  $\geq 30$  mg/dl, secreción vaginal fétida y taquicardia fetal o materna.

**Definición operacional:** Es el cuadro clínico en aquellas embarazadas con antecedente de ruptura prolongada de membranas.

**Tipo:** Cualitativa.

**Escala:** Dicotómica.

**Unidades:** Presente, ausente.

**Variables independientes:**

**Corioamnionitis histológica**

**Definición conceptual:** Es la infiltración de células polimorfonucleares dentro de las membranas libres y placa coriónica de la placenta.

**Definición operacional:** Es la infiltración de neutrófilos polimorfonucleares en la placenta.

**Tipo:** Cualitativa.

**Escala:** Dicotómica.

**Unidades:** Presente, ausente.

**Variables dependientes:**

**Sepsis neonatal temprana.**

**Definición conceptual:** Es el proceso infeccioso de inicio en las primeras 72 horas de vida causada por transmisión materna intraparto de organismos invasivos.

**Definición operacional:** Es el proceso infeccioso en el recién nacido con manifestaciones clínicas con o sin hemocultivo positivo durante las primeras 72 horas de vida. Evaluada por la escala de sepsis neonatal realizada por Rubarth que consta de hallazgos de laboratorio e indicadores clínicos, considerándose con alta sospecha de sepsis cuando se obtiene una puntuación mayor de 10. (Ver anexo 3)

**Tipo:** Cualitativa.

**Escala:** Dicotómica.

**Unidades:** Presente, ausente.

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. Identificación de embarazadas atendidas en el Hospital de Ginecoobstetricia No. 3 del CMN La Raza con antecedente de ruptura prolongada de membranas mayor de 18 horas. Registro de nombre completo, número de seguridad social y antecedentes maternos en hoja de captura: **HOJA DE CAPTURA DE DATOS (Ver anexo 2)**
  - Edad materna.
  - Número de gestación.
  - Tiempo de ruptura de membranas.
  - Uso de antibióticos anteparto.
  - Esteroides prenatales.
2. Atención del recién nacido y registro en hoja de captura de:
  - Edad gestacional.
  - Apgar.
  - Peso al nacer.
3. Posterior a la reanimación del recién nacido se tomó una muestra de la placenta, se colocó en un recipiente con formol y se envió al servicio de Patología para examen histológico.
4. Evaluación de la condición clínica del recién nacido con toma de biometría hemática, proteína C reactiva y hemocultivo dentro de las primeras 72 horas de vida. La cifra de leucocitos se evaluó según las gráficas realizadas por Manroe and Mouzinho y la presencia de sepsis por la escala de Sepsis del recién nacido de Rubarth. **(Anexo 3 y 4)**
5. Recolección de resultados de exámenes de laboratorio (biometría hemática, proteína C reactiva y hemocultivo) y reporte histológico en hoja de captura.
6. Análisis estadístico de los datos, para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central; para las cualitativas se calcularon proporciones y porcentajes. Para establecer la existencia de asociación se utilizó  $\chi^2$  y prueba exacta de Fisher. Se capturaron los datos en programa Excel y se analizaron con el programa SPSS versión 20. Los resultados se muestran en gráficas y tablas.
7. Reporte de resultados.

## **PRINCIPIOS ÉTICOS**

Considerando que “Todos los procedimientos” estarán de acuerdo a 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 II, Investigación con riesgo mínimo, se anexa hoja de consentimiento informado.

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

Se presentó al Comité Local de Investigación en Salud del Hospital siendo autorizado con el número de registro R-2013-3504-27



## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

Se necesitaron los siguientes recursos:

1. Un médico patólogo.
2. Un médico neonatólogo.
3. Técnico de laboratorio.
4. Un médico residente de Neonatología.
5. Un fragmento de placenta.
6. Frascos rotulados para preservación de muestras.
7. Formol.
8. Micrótopo.
9. Parafina.
10. Microscopio óptico.
11. Tubos para recolección de muestras sanguíneas.
12. Frascos con medio de cultivo (hemocultivo).
13. Registros diversos del servicio y expediente clínico del sistema electrónico IMSS Vista.
14. Una computadora personal con Windows, plataforma Office y SPSS Versión 20, además de conexión a internet.
15. Calculadora de bolsillo.
16. Hojas para recolección de datos.

El estudio fue factible ya que se contó con todas las herramientas y recursos necesarios, financiados por el Instituto Mexicano del Seguro Social en el proceso inherente a la atención habitual de los derechohabientes.

## **BIOSEGURIDAD**

Dentro de los procedimientos a realizar no existió alguno que representara peligro para la salud o integridad de los sujetos de estudio o de los investigadores.

## RESULTADOS

### Características de la muestra.

El tamaño de muestra fue de 34 recién nacidos en el HGO No. 3 CMN La Raza, (17 para el grupo con sepsis y 17 para el grupo sin sepsis) según el cálculo mediante el estadígrafo z. Del total 30 (88.23%) nacieron por cesárea y 4 (10.81%) por parto. 13 recién nacidos fueron del sexo femenino, correspondiente al 38.2% y 21(61.8%) al sexo masculino, dentro de los grupos hubo 7 mujeres y 10 hombres en el grupo sin sepsis y 6 mujeres y 11 hombres en el grupo con sepsis. El rango de edad gestacional global fue de 28 a 39 semanas ( $\bar{X}$  33.5 SDG), en cuanto a grupos, para el grupo sin sepsis fue de 31-39 SDG ( $\bar{X}$  35 SDG) y para el grupo con sepsis de 28-35 SDG ( $\bar{X}$  32 SDG). Ver figura 1

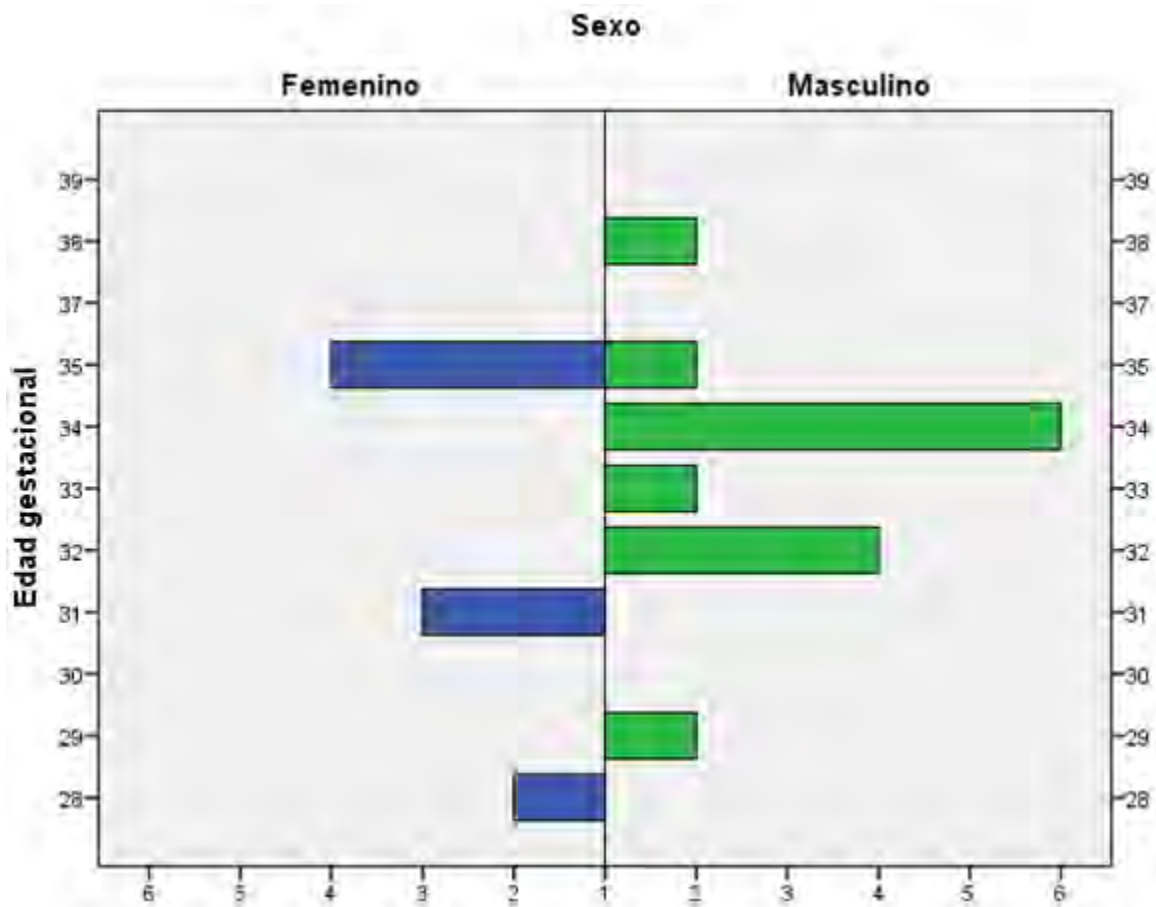


Figura 1. Sexo y edad gestacional.

Respecto al peso al nacer se tuvo un peso mínimo de 810 gramos y máximo de 4450 gramos con una media de 1913 gramos; el grupo sin sepsis presentó un promedio de 2224 gramos y el grupo con sepsis de 1602 gramos. Ver figura 2.

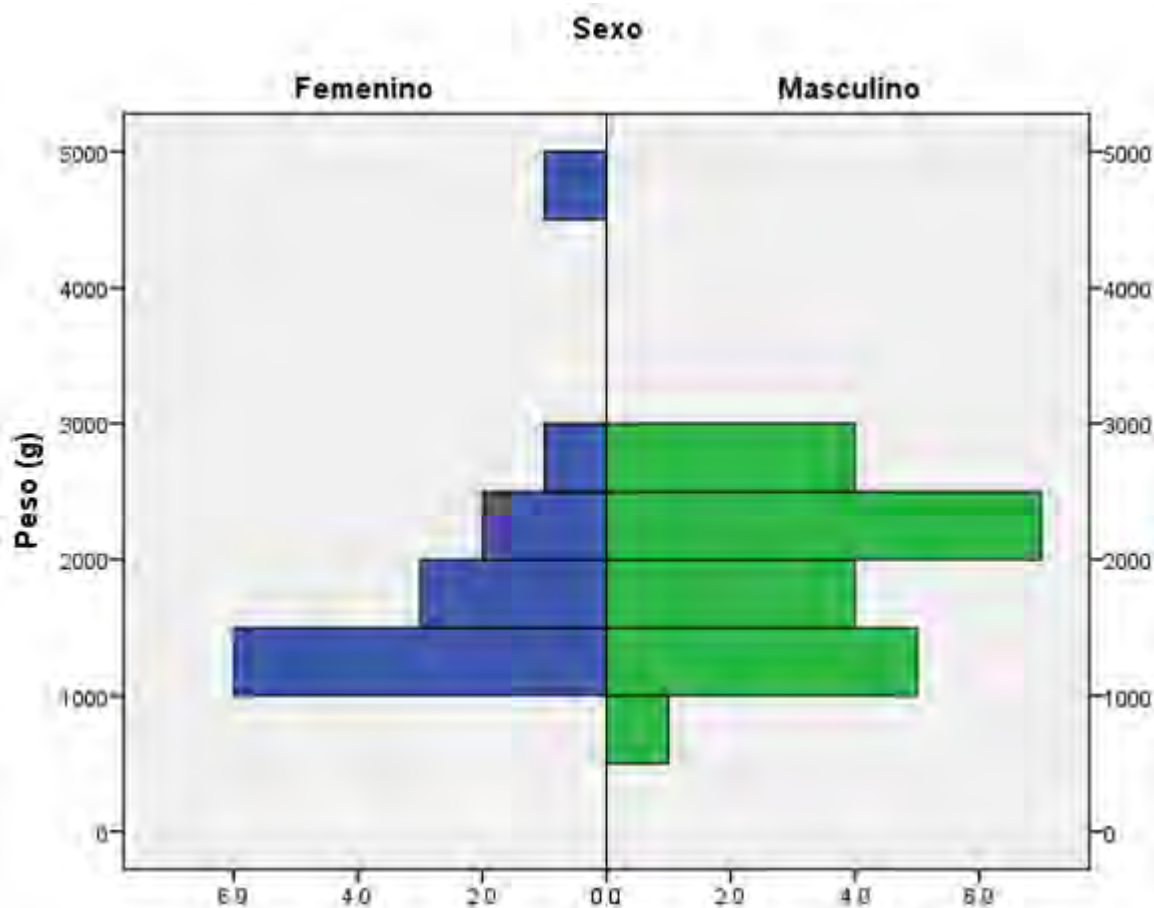
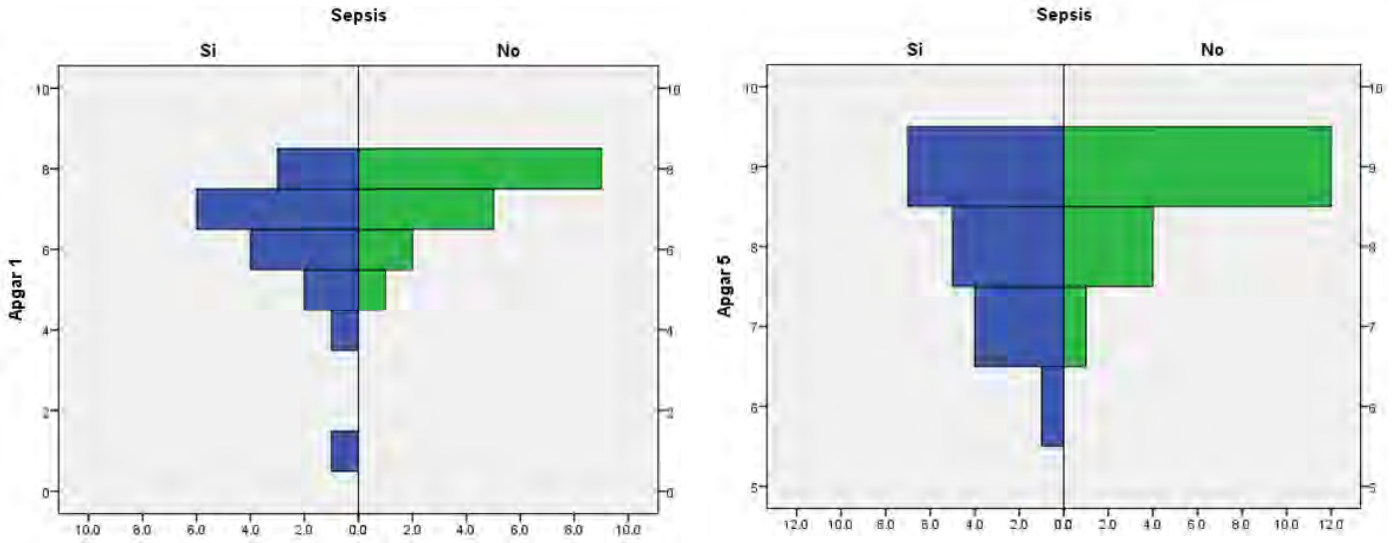


Figura 2. Sexo y peso al nacer.

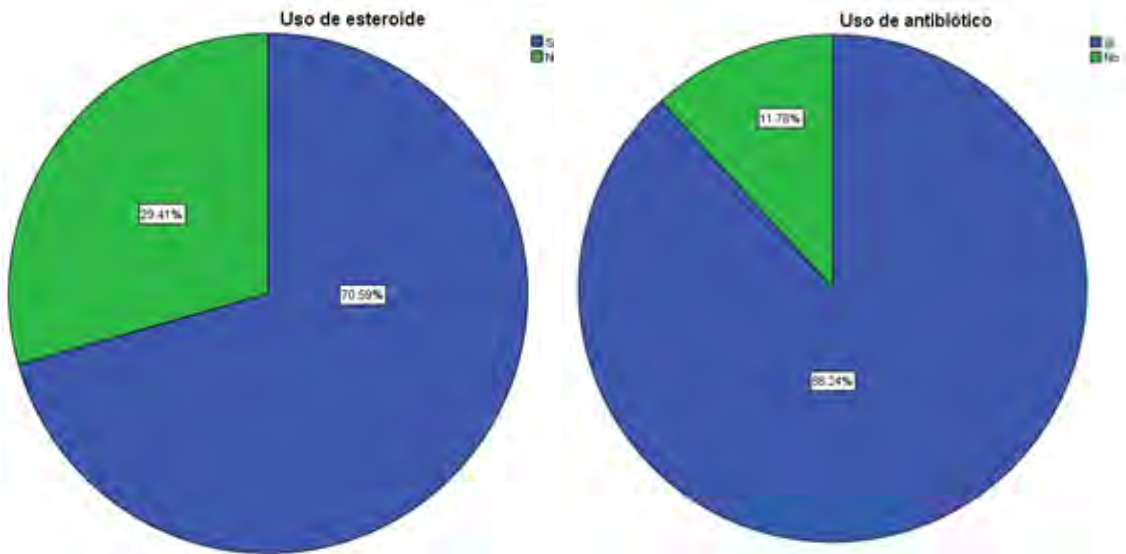
El Apgar al minuto y a los 5 minutos fue de 5-8 y de 7-9 en el grupo sin sepsis respectivamente mientras en el grupo con sepsis fue de 1-8 al minuto y de 6-9 a los 5 minutos, al ser una variable que necesariamente se expresa en números enteros no es posible determinar el promedio. Ver figura 3



**Figura 3. Apgar al minuto y a los 5 minutos según grupo (con sepsis y sin sepsis)**

Dentro de los antecedentes prenatales la edad materna promedio fue de 27 años (rango de 18-39 años) y sin diferencias en cuanto a grupos. El número de gesta varió de 1-8. La ruptura de membranas global fue en promedio de 48 horas, siendo menor en el grupo de sepsis (22 horas) en comparación al grupo con sepsis (56 horas).

La mayoría de las madres recibió esquema de inductores de madurez pulmonar (70.58%) y tratamiento con antimicrobiano (88.23%) de las cuales 4 pacientes que correspondieron al 11.76% presentó cuadro clínico de corioamnionitis. Ver figura 4.



**Figura 4. Uso de esteroide y antibiótico prenatal.**

Posterior a toma de muestras sanguíneas se reportaron índices de sepsis positivos, principalmente leucopenia y plaquetopenia en 11 pacientes (32.35%), 2 en el grupo sin sepsis y 9 en el grupo con sepsis, mientras la PCR positiva sólo estuvo presente en 4 casos correspondiente al 11.78 %, 1 en el grupo sin sepsis y 3 en el grupo con sepsis. Sólo un hemocultivo fue positivo con aislamiento de *Staphylococcus haemolyticus*. Ver figura 4.

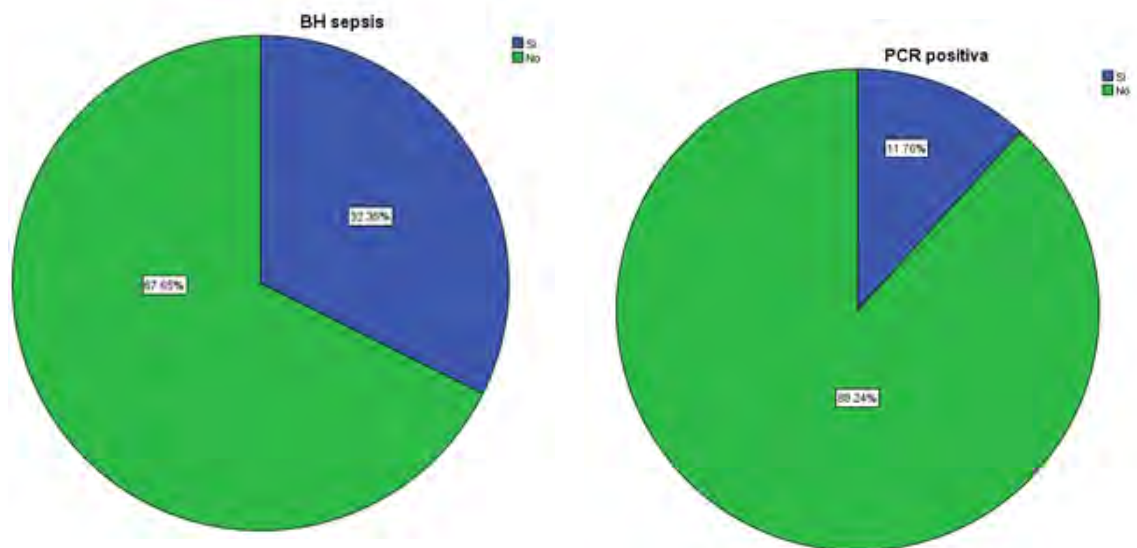


Figura 4. BH con índices de sepsis y PCR positiva.

La histología placentaria demostró corioamnionitis sólo en 7 pacientes (20.59%), 4 en el grupo sin sepsis y 3 en el grupo con sepsis. De éstas sólo 1 paciente presentó manifestaciones clínicas lo que corresponde al 14.3%. Los datos se muestran en la tabla 1.

	Edad materna	Hrs de RPM	Antibiótico	Esteroides	CC	Sexo	SDG	Peso (g)	Apgar 1/5	Índices de sepsis	PCR	Hemocultivo	Sepsis
1	23	56	Sí	Sí	No	M	32	1430	7--8	No	No	No	No
2	25	20	Sí	Sí	No	M	34	1950	8--9	No	No	No	No
3	32	19	No	No	Sí	F	39	4550	7--9	No	Sí	No	No
4	18	21	Sí	Sí	No	M	34	2150	7--9	No	No	No	No
5	23	66	Sí	Sí	No	F	31	1450	7--8	No	No	No	Sí
6	27	72	Sí	Sí	No	F	28	1000	6--7	No	No	No	Sí
7	21	19	Sí	Sí	No	F	28	1030	7--8	Sí	No	No	Sí

Tabla 1. Características de los pacientes con corioamnionitis histológica. RPM=Ruptura de membranas, CC=Corioamnionitis clínica, SDG=Semanas de gestación, PCR=Proteína C reactiva.

Hubo 2 defunciones por choque séptico dentro de las primeras 72 horas de vida un recién nacido de 28 SDG y uno de 31 SDG.

Todas las características de la muestra se resumen en la tabla 2:

<b>Variable</b>	<b>Sin sepsis</b>	<b>Con sepsis</b>	<b>Total</b>
<b>Edad materna (años)</b>			
Media	27	27	27
Desviación estándar	5.97	5.785	5.789
<b>No. de gesta</b>			
Media	3	2	2.5
Desviación estándar	1.764	1.131	1.502
<b>RPM (horas)</b>			
Media	34	61	48
Desviación estándar	17.12	38.304	32.168
<b>Uso de antibiótico prenatal n(%)</b>	14 (82.35)	16 (94.1)	30 (88.23)
<b>Uso de esteroides prenatal n(%)</b>	10 (58.82)	14 (82.35)	27 (70.58)
<b>Corioamnionitis clínica n(%)</b>	3 (8.82)	1 (5.68)	4 (11.81)
<b>Vía de nacimiento</b>			
Parto n(%)	1 (5.88)	3 (8.82)	4 (11.8)
Cesárea n(%)	16 (94.11)	14 (82.35)	30 (88.2)
<b>Sexo n(%)</b>			
Femenino	7 (41.17)	6 (35.29)	13 (38.2)
Masculino	10 (58.82)	11 (64.7)	21 (61.8)
<b>Edad gestacional (semanas)</b>			
Media	34.65	32	33.5
Desviación estándar	2.234	2.34	2.721
<b>Peso (g)</b>			
Media	2224	1602	1913
Desviación estándar	794	588	734
<b>Apgar al minuto</b>			
Rango	5—8	1—8	1—8
Desviación estándar	0.92	1.74	1.483
<b>Apgar a los 5 minutos</b>			
Rango	7—9	6—9	6—9
Desviación estándar	0.606	0.966	0.849
<b>Indices de sepsis n(%)</b>	2 (11.76)	9 (52.94)	11 (32.3)
<b>PCR positiva n(%)</b>	1 (5.88)	3 (8.82)	4 (11.8)
<b>Hemocultivos positivos n(%)</b>	0 (0)	1 (5.88)	1 (2.9)
<b>Corioamnionitis histológica n(%)</b>	4 (23.53)	3 (8.82)	7 (20.6)

Tabla 2. Características de la muestra.

### Análisis estadístico.

Se analizó cada variable con  $\chi^2$  y prueba exacta de Fisher en búsqueda de posibles asociaciones con corioamnionitis histológica sin embargo ninguna de ellas fue significativamente estadística ( $p < 0.05$ ) como se muestra en la tabla 3.

	Con corioaminionitis Histológica n(%)	Sin corioamnionitis Histológica n(%)	$\chi^2$ (p)	Fisher (p)
Con sepsis	3 (42.9)	14 (51.9)	0.671	1
Sin sepsis	4 (57.1)	13 (48.1)		
Con antibiótico	6 (85.7)	24 (88.9)	0.816	1
Sin antibiótico	1 (14.3)	3 (11.1)		
Con esteroide	6 (85.7)	18 (66.7)	0.324	0.644
Sin esteroide	1 (14.3)	9 (33.3)		
Con corioamnionitis clínica	2 (28.6)	2 (7.4)	0.121	0.18
Sin corioamnionitis clínica	5 (71.4)	25 (92.6)		
Parto	0 (0)	4 (14.8)	0.278	0.559
Cesárea	7 (100)	23 (85.2)		
Femenino	4 (57.1)	9 (33.3)	0.248	0.387
Masculino	3 (42.9)	18 (85.7)		
Indices de sepsis positivos	1 (14.3)	10 (37)	0.252	0.384
Indices de sepsis negativos	6 (85.7)	17 (63)		
PCR positiva	1 (14.3)	3 (11.1)	0.816	1
PCR negativa	6 (85.7)	24 (88.9)		
Hemocultivo positivo	0 (0)	1 (3.7)	0.605	1
Hemocultivo negativo	7 (100)	26 (96.3)		

**Tabla 3. Asociación con corioamnionitis histológica.**

De igual forma se analizó cada variable con la presencia de sepsis encontrando únicamente asociación entre índices de sepsis en BH positivos con sepsis neonatal con  $p = 0.01$ . Ver tabla 4.



	Con sepsis n(%)	Sin sepsis n(%)	$\chi^2$ (p)	Fisher(p)
Con corioamnionitis histológica	3 (42.9)	4 (57.1)	0.671	1
Sin corioamnionitis histológica	14 (51.9)	13 (48.1)		
Con antibiótico	16 (94.1)	14 (82.4)	0.287	0.601
Sin antibiótico	1 (5.9)	3 (17.6)		
Con esteroide	14 (82.4)	10 (58.8)	0.132	0.259
Sin esteroide	3 (17.6)	7 (41.2)		
Con corioamnionitis clínica	1 (5.9)	3 (17.6)	0.287	0.601
Sin corioamnionitis clínica	16 (94.1)	14 (82.4)		
Parto	3 (17.6)	1 (5.9)	0.287	0.601
Cesárea	14 (82.4)	16 (94.1)		
Femenino	6 (35.3)	7 (41.2)	0.724	1
Masculino	11 (64.7)	10 (58.8)		
Índices de sepsis positivos	9 (52.9)	2 (11.8)	0.01**	0.026**
Índices de sepsis negativos	8 (47.1)	15 (88.2)		
PCR positiva	3 (17.6)	1 (5.9)	0.287	0.601
PCR negativa	14 (82.4)	16 (94.1)		
Hemocultivo positivo	1 (5.9)	0 (0)	0.31	1
Hemocultivo negativo	16 (94.1)	17 (100)		

**Tabla 4. Asociación con sepsis**

Con la finalidad de investigar posibles asociaciones entre el tiempo de ruptura de membranas, edad gestacional y peso al nacer se realizó análisis estadístico mediante  $\chi^2$  y la prueba de Mantel-Haenszel sin significancia estadística por lo que no se presentan los resultados.

## **DISCUSIÓN.**

La ruptura de membranas complica cerca de 3-4% de los embarazos, siendo un factor de riesgo importante para la morbimortalidad materna y fetal entre ellas la corioamnionitis materna y la repercusión en el neonato traducida como sepsis temprana la cual se presenta dentro de las primeras 72 horas de vida, por ello la importancia de determinar factores de riesgo así como diagnóstico y tratamiento.

Es un hecho aceptado que del 15 al 30% de las mujeres embarazadas con antecedente de ruptura prolongada de membranas puede presentar corioamnionitis y de éstas, sólo el 30-35% manifestaran sintomatología, en este estudio se presentó en 7 pacientes (20.6%), diagnóstico confirmado por histología, el cual es el estándar de oro, sin embargo sólo una presentó el cuadro clínico lo que equivale al 11.8% (14.2%), cifras menores a lo reportado.

Al 88.2 % del total de la muestra se le administró antibiótico prenatal y al 70.6% esteroide sin diferencias entre grupos y contrario a lo esperado, que el antibiótico se asociaría a menor incidencia de sepsis neonatal y corioamnionitis histológica, no se encontró dicha asociación lo que estaría de acuerdo con lo ya descrito, con la posibilidad de que exista una alteración a nivel intrauterino previo a la ruptura de membranas, por lo que el empleo de antibiótico y esteroide no modifican el desenlace o en su defecto, el esquema antimicrobiano administrado es inapropiado para el germen agresor.

No se encontró diferencia en la presencia de sepsis considerando el sexo del recién nacido, con una relación 1:1. Tampoco existió diferencia en cuanto a edad materna avanzada ya que en ambos grupos fue muy similar, con promedio de 27 años y entre Apgar bajo al minuto y a los 5 minutos con sepsis y corioamnionitis histológica.

Aunque se considera que el recién nacido pretérmino (<37 SDG) per se, tiene mayor riesgo de infección por inmadurez inmunológica en nuestro estudio no encontramos asociación entre la presencia de sepsis y la edad gestacional lo que es contrastante a lo descrito en la

mayoría de los artículos como el de Holzman, lo que hace sospechar que el sistema inmune es capaz de desencadenar una respuesta inflamatoria como ya se ha documentado.

En nuestro estudio el tiempo transcurrido entre la ruptura de membranas y el nacimiento varió extensamente de 19 a 192 horas pero a diferencia de lo reportado en artículos como el de Azis y el Medina, et al en los que se asocia con mayor riesgo de sepsis temprana, cuanto mayor tiempo haya transcurrido, nosotros no encontramos diferencia significativa por lo que no se consideró un factor de riesgo.

Sabemos que no existen hallazgos de laboratorio patognomónicos de sepsis neonatal sin embargo aún se da gran importancia a los índices de sepsis y reactantes de fase aguda, en este estudio se encontró que existe asociación entre éstos y la presencia de sepsis, únicamente considerando alteraciones en la biometría hemática (leucopenia, neutropenia y plaquetopenia), no siendo así en el caso de la proteína C reactiva probablemente por la vida media corta y el tiempo de toma de la muestra.

Sólo se obtuvo un cultivo positivo lo que no permitió identificar los gérmenes más frecuentes, probablemente debido a que sólo se detectan 5% de todas las bacterias conocidas, las cuales no incluyen gérmenes de gran prevalencia como *Mycoplasma* y *Ureaplasma* y en nuestra institución no contamos con medios para cultivo de dichas bacterias. Sin embargo, en otros estudios se ha tenido sólo un 3.4% de cultivos positivos pese a volumen de muestra adecuada como el de Newman en el que se incluyeron 245 muestras, no muy lejano de nuestro reporte de 2.9%.

La mortalidad en el grupo de sepsis fue de 11.76%, ambos en pretérmino, menor que la descrita que va de 20-30%.

## **CONCLUSIONES.**

Se considera que la presencia de corioamnionitis es un factor de riesgo de suma importancia para presentar sepsis neonatal y que el estándar de oro para detectar infección intraamniótica es el estudio histológico, sin embargo el reporte fue muy bajo en nuestro estudio y no se logró demostrar asociación con presencia de sepsis sin embargo probablemente fue influenciado por el tamaño de la muestra por lo que es necesario tomar dichos resultados con reserva. No obstante, se determinó que las alteraciones hematológicas conocidas como índices de sepsis por biometría hemática sí se asocian con sepsis.

Sería interesante un seguimiento a largo plazo de los recién nacidos que cursaron con sepsis neonatal y corioamnionitis histológica con la finalidad de documentar los esquemas antimicrobianos establecidos y la presencia de secuelas, ya que ésta última se asocia principalmente displasia broncopulmonar y leucomalacia periventricular, patologías con gran repercusión en la calidad de vida.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Hidalgo, A., Espino, S. Factores de riesgo obstétricos relacionados a sepsis neonatal. *Perinatol Reprod Hum* 2011;25(3):135-138
- (2) Aziz, N., Cheng Y., Caughey, A. Factors and outcomes associated with longer latency in preterm premature rupture of membranes. *J Maternal-fetal & neonatal Med.* 2008;21(11):821-825
- (3) Medina, T., Hill, A. Preterm premature rupture of membranas: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2006;73:659-664
- (4) Gezer, A., Parafit, E., Guralp, O., et. al. Neonatal morbidity mortality outcomes in pre-term premature rupture of membranes. *J Obst & Gynaecol* 2013;33:38-42
- (5) Nayot, D., Penava, D., Da Silva, O., et. al. Neonatal outcomes are associated with latency after preterm premature rupture of membranes. *J Perinatol* 2012;32:970-977
- (6) Aziz, N., Cheng YW., Caughey, AB. Neonatal outcomes in the setting of preterm premature rupture of membranes complicated by choriomanionitis. *J Maternal-fetal & neonatal Med* 2009;22(9):780-784
- (7) Holzman, C., Lin, X., Senagore, P., et. al. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery. *Am J Eidemiol* 2007;166:786-794
- (8) Furlan, M., Lopes GU., Passini, R., et. al. Previaible preterm rupture of membranes: gestational and neonatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:1529-1534
- (9) Rincón, M., Magdaleno, F., Sancha, M., et. al. Corioamnionitis histológica y morbimortalidad neonatal: aproximación al síndrome de respuesta inflamatoria fetal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010;75(3):172-178
- (10) Kramer, B. Chorioamnionitis-New ideas from experimental models. *Neonatology* 2011;99:320-325
- (11) Arad, I, Ergaz, Z. The fetal inflammatory response syndrome and associated infant morbidity. *IMAJ* 2004;6:766-769
- (12) Goncalves, LF., Chaiworapongsa, T., Romero, R. Intrauterine infection and prematurity. *MRDD Research Reviews* 2002;8:3-13
- (13) Yooh, BH., Romero, R., Shim JY., et. al. C-reactive protein in umbilical cord blood: a simple and widely available clinical method to assess the risk of amniotic fluid infection and funisitis. *J Maternal-fetal & Neo Med* 2003;14:85-90
- (14) Pisani, B., Bizarri, B., Cardì, V., Pedicino, R., et. al. Early onset sepsis in very low birth weight newborn infants. *J Maternal-fetal & neonatal Med.* 20012;25 (S3):21-25

- (15) Tita, A., Andrews, WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2010;37:339-354
- (16) Coronell, W., Pérez, C., Guerrero, C., et. al. Sepsis neonatal. *Rev Enf Inf Ped* 2009;90(23):57-70
- (17) Bashiri, A., Burstein, E., Moshe, M. Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review. *J Perinat Med* 2006;34:5-12
- (18) Gotsch, F., Romero, R., Kusanovic, JP., et. al. The fetal inflammatory response syndrome. *Clin Obst Gynecol* 2007;50(3):653-673
- (19) Thomas, W., Speer, C. Chorioamnionitis: Important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? *Neonatology* 2011;99:177-187
- (20) Shim, SS., Romero, R., Hong, JS., et. al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1339-1345
- (21) Andrews, WW., Goldenberg, RL., Faye-Petersen, O., et. al. The Alabama preterm birth study: polymorphonuclear and mononuclear cell placental infiltrations, other markers of inflammation, and outcomes in 23 to 32 week preterm newborn infants. *Am J Obst Gynecol* 2006;195:803-808
- (22) Simmonds, M., Jeffery, H., Watson, G., et. al. Intraobserver and interobserver variability for the histologic diagnosis of chorioamnionitis. *Am J Obst Gynecol* 2004;190:152-155
- (23) Beaudet, L., Karuri, S., Lau, J., et. al. Placental pathology and clinical outcome in a cohort of infants admitted to a neonatal intensive care unit. *JOGC* 2007;29(4):315-323
- (24) Gantert, M., Been JV., Gavilanes AWD., et. al. Chorioamnionitis: a multiorgan disease of the fetus? *J Perinatol* 2010;30:S21-S30
- (25) Eun, SE., Romero, R., Jung, H., et. al. The intensity of the fetal inflammatory response in intraamniotic inflammation with and without microbial invasión of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:294.e1-294.e6
- (26) Fuksman, R., Mazzitelli, NG. Second-trimester histopathological placental findings in maternal-fetal inflammatory response syndrome. *Ped & Developmental Pathol* 2009;12:42-46
- (27) Fairchild, KD., Sun, CC., Gross, G., Okogbule, AC., et. al. NICU admission hypothermia, chorioamnionitis and cytokines. *J Perinat Med* 2011;39:731-736
- (28) Lahra, M., Beeby, PJ., Jeffery, H. Intrauterine inflammation neonatal sepsis, and chronic lung disease: A 13-year hospital cohort study. *Pediatrics* 2009;123(5):1314-1320

- (29) Shing, RL., Chi, WL. Histological chorioamnionitis- implication for bacterial colonization, laboratory markers of infection, and early onset sepsis in very-low-birth-weight neonates. *J Maternal-Fetal & Neo Med* 2012;25(4):364-368
- (30) Botet, F., Figueras, J., Carbonell-Strany, X., et. al. Effect of maternal clinical chorioamnionitis on neonatal morbidity in very-low birthweight infants: a case-
- (31) Yaniv, S., Sheiner, E., Zmora E., et. al. Risk factors of early neonatal sepsis. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274:198-202
- (32) Mukhopadhyay, S., Puopolo, K. Risk assessment in neonatal early onset sepsis. *Semin Perinatol* 2012;36:408-415
- (33) Puopolo, K., Escobar, G. Early-onset sepsis: a predictive model based on maternal risk factors. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:161-166
- (34) Camacho, A., Spearman PW., Stoll, B. Neonatal infectious diseases. Evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin N Am* 2013;1:1-23
- (35) Newman, TB., Puopolo, KM., Wi, S., et. al. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk of sepsis. *Pediatrics* 2010;126:903-909
- (36) Schmutz, N., Henry, E., Jopling, J., et. al. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol* 2008;28:275-281
- (37) Zanardo, V., Peruzzetto, C., Trevisanuto, D., et. al. Relationship between the neonatal White blood cell count and histologic chorioamnionitis in preterm newborns. *J Maternal-Fetal & Neo Med* 2012;25(12):2769-2772
- (38) Gardner, S. Sepsis in the neonate. *Crit Care Nurs Clin N Am* 2009; 21:121-141
- (39) Moraes, M., Cancela, MJ., Repetto, M., et. al. Corioamnionitis histológica en el recién nacido menor de 1000 gramos. Incidencia y resultados perinatales. *Arch Pediatr Urug* 2006;77(3):244-249

Anexo 1



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
UMAE HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA No. 3  
NEONATOLOGÍA

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

México, D.F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2013.

Por medio de la presente autorizo que mi hijo (a):

---

Participe en el protocolo de investigación titulado:

**Asociación entre corioamnionitis histológica secundaria a ruptura prolongada de membranas y la presencia de sepsis neonatal temprana en recién nacidos del Hospital de Ginecoobstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional La Raza.**

Registrado ante el Comité Local de Investigación con el número R-2013-3504-27

---

El objetivo del estudio es:

**Determinar la asociación entre corioamnionitis histológica secundaria a ruptura prolongada de membranas y sepsis neonatal temprana, así como investigar los gérmenes más frecuentes y factores asociados.**

Se me ha explicado que mi participación consistirá en:

**Permitir toma de muestra de placenta así como muestras sanguíneas del recién nacido. Responder algunas preguntas acerca del embarazo, además de permitir que se revisen ambos expedientes clínicos (recién nacido y madre).**

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes y molestias derivados de la participación de mi hijo(a) en el estudio, que son los siguientes:

**Dolor en el momento de toma de muestras por venopunción.**

También declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles beneficios:



**Contribuir a determinar la incidencia de corioamnionitis histológica en la unidad hospitalaria y su repercusión en el recién nacido (sepsis temprana) y con ello tomar medidas oportunas de detección y tratamiento.**

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para el tratamiento de mi hijo(a), así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibimos en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se identificará a mi hijo(a) en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con la privacidad de mi hijo(a) serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

---

**Nombre y firma de ambos padres o tutores o del representante legal**

---

**Nombre, firma y matrícula del Investigador Responsable**

Testigos:

---

**Nombre y firma**

---

**Nombre y firma**

Números telefónicos a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio:

---

<b>ID PROGRESIVO</b>	
<b>DATOS GENERALES</b>	
<i>NOMBRE DEL RECIÉN NACIDO:</i>	
<i>NSS:</i>	
<i>FECHA DE NACIMIENTO:</i>	
<b>VARIABLE</b>	<b>VALOR</b>
<b>DATOS DE LA MADRE</b>	
<i>NOMBRE DE LA MADRE:</i>	
<i>EDAD DE LA MADRE:</i>	
<i>NÚMERO DE GESTACIÓN:</i>	
<i>TIEMPO DE RUPTURA DE MEMBRANAS:</i>	
<i>ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS ANTEPARTO:</i>	
<i>ESTEROIDES PRENATALES (No. DE DOSIS):</i>	
<i>CORIOAMNIONITIS CLÍNICA:</i>	
<b>DATOS DEL RECIÉN NACIDO</b>	
<i>SEXO:</i>	
<i>EDAD GESTACIONAL:</i>	
<i>PESO AL NACER:</i>	
<i>APGAR:</i>	
<b>REPORTE HISTOPATOLÓGICO</b>	
<i>CORIOAMNIONITIS HISTOLÓGICA:</i>	
<b>RESULTADOS DE LABORATORIO</b>	
<i>INDICES DE SEPSIS POSITIVOS:</i>	
<i>PROTEÍNA C REACTIVA POSITIVA:</i>	
<i>HEMOCULTIVO POSITIVO (MICROORGANISMO AISLADO)</i>	
<b>EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL RECIÉN NACIDO A LAS 72 HORAS DE VIDA</b>	
<i>DATOS CLÍNICOS DE SEPSIS:</i>	
<b>CONCLUSIÓN DE SEPSIS:</b>	
<i>SEPSIS CONFIRMADA:</i>	

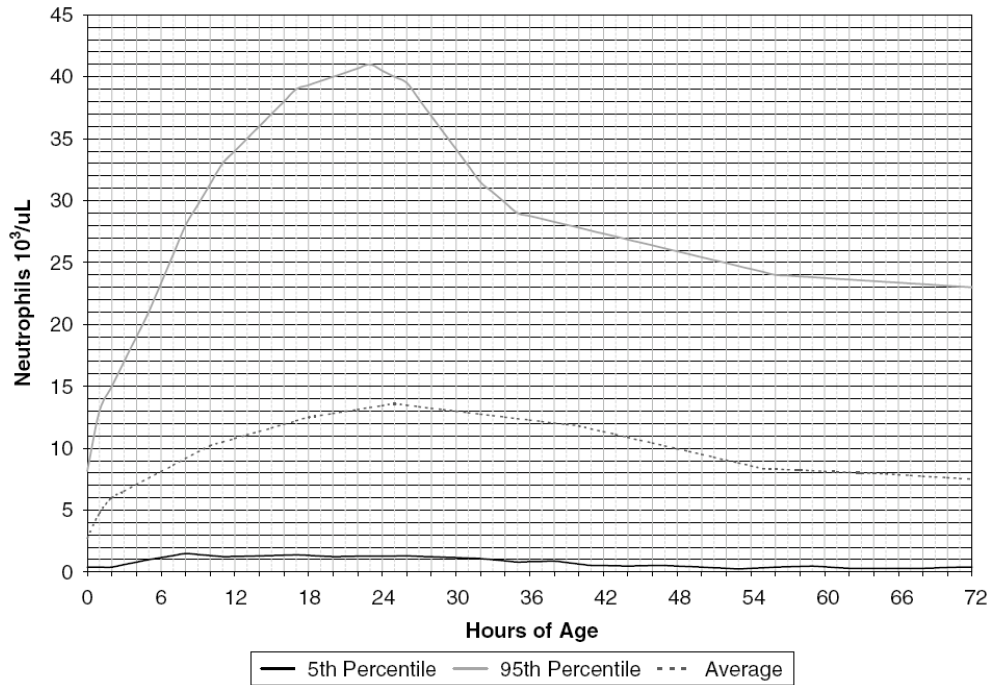
### Anexo 3

ESCALA DE SEPSIS NEONATAL (Rubarth, 2005)	Puntuación
<b>Hallazgos de laboratorio:</b>	
Leucocitos ( $<5,000=5$ , $>30,000=2$ , $5,000-30,000=0$ )	<input type="checkbox"/>
Relación bandas/neutrófilos ( $>0.3=5$ , $0.2-0.3=3$ , $<0.2=0$ )	<input type="checkbox"/>
Plaquetas ( $<100,000=3$ , $\geq 100,000=0$ )	<input type="checkbox"/>
Neutrófilos absolutos ( $<1,000=5$ , $1000-2000=3$ , $>2000=0$ )	<input type="checkbox"/>
<b>Indicadores clínicos:</b>	
Color de la piel Grisácea=5, violácea=3, reticular=2, acrocianosis=1, rosada=0	<input type="checkbox"/>
Llenado capilar $>7$ segundos=5, $6-7$ segundos=3, $4-5$ segundos=1, $<4$ segundos=0	<input type="checkbox"/>
Tono muscular Flácido=5, tono disminuido=3, tono conservado=0	<input type="checkbox"/>
Respuesta al dolor Sin respuesta=5, llanto débil=3, llanto vigoroso=0	<input type="checkbox"/>
Dificultad respiratoria Presente, con quejido=5, presente, sin quejido=3, ninguno=0	<input type="checkbox"/>
Frecuencia respiratoria $>100=5$ , entre $60-90=3$ , $<60=0$	<input type="checkbox"/>
Temperatura $<36.1^{\circ}\text{C}=3$ , $> 37.2^{\circ}\text{C}= 2$ , entre $36.1-37.2^{\circ}\text{C}= 0$	<input type="checkbox"/>
Apnea Presente= 2, ausente= 0	<input type="checkbox"/>

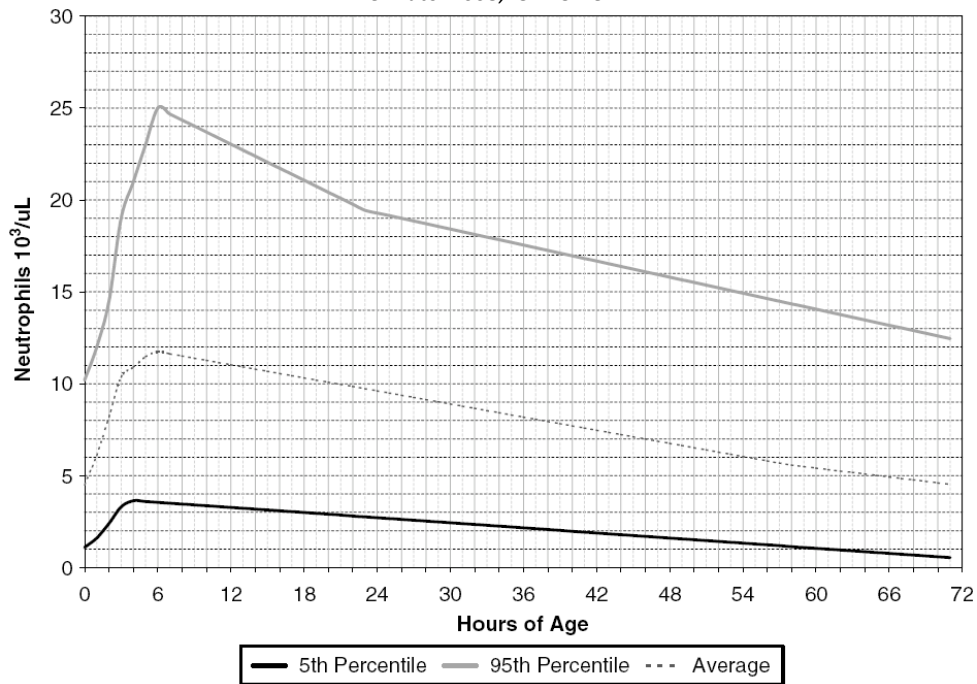
Total: \_\_\_\_\_

## Anexo 4

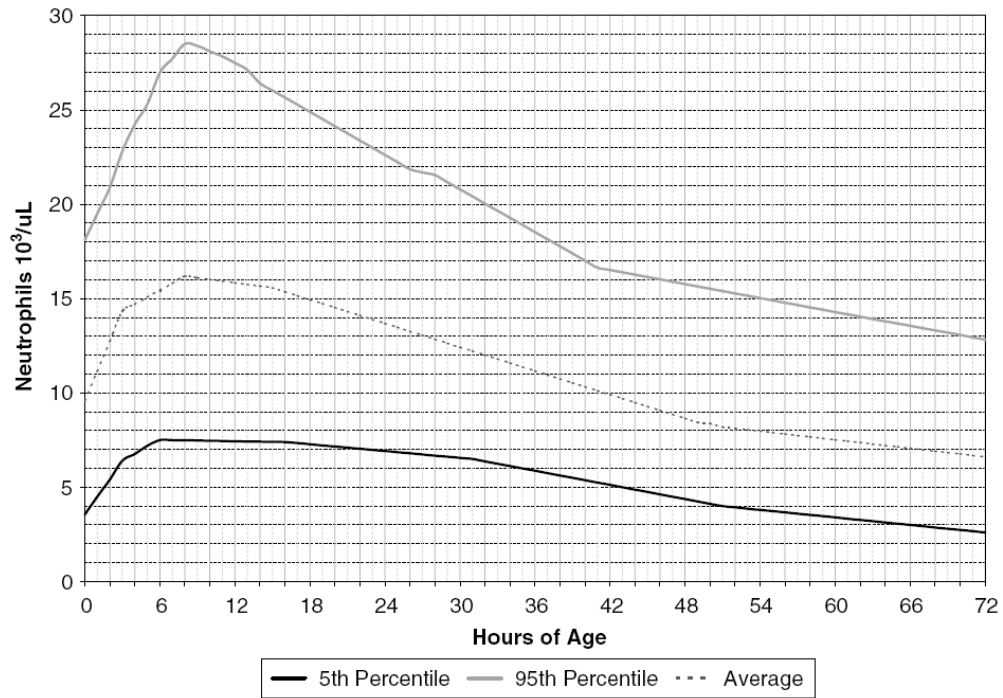
### Gráfica de leucocitos en el recién nacido



Neutrófilos durante las primeras 72 horas de vida en el recién nacido de <28 SDG. Schmutz, N., Henry, E., Jopling, J., et. al. *Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. J Perinatol* 2008;28:275-281



Neutrófilos durante las primeras 72 horas de vida en el recién nacido de 28-36 SDG. Schmutz, N., Henry, E., Jopling, J., et. al. *Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. J Perinatol* 2008;28:275-281



Neutrófilos durante las primeras 72 horas de vida en el recién nacido de término y cercano al término (>36 SDG).  
 Schmutz, N., Henry, E., Jopling, J., et. al. *Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited.* *J Perinatol* 2008;28:275-281