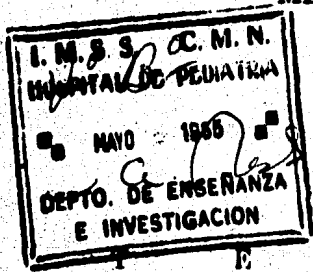


11237
2es
60



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional

**UTILIDAD DE LOS ANTIMICROBIANOS EN LA
PREVENCION DE LA INFECCION SISTEMICA
EN EL SINDROME DE ASPIRACION DE
MECONIO**



**T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN:
PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A
DR. GUILLERMO R. FRANCO DEL RIO**



FALLA DE ORIGEN

Febrero 1985

V. A.
Profesor Titular



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 está 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.

INDICE

	Pág.
RESUMEN - - - - -	1
INTRODUCCION - - - - -	2
PROGRAMA DE TRABAJO - - - - -	3
Selección de pacientes - - - - -	3
Método - - - - -	4
Método Estadístico - - - - -	5
RESULTADOS - - - - -	6
DISCUSION - - - - -	7
CONCLUSIONES - - - - -	10
CUADROS - - - - -	11
BIBLIOGRAFIA - - - - -	16

RESUMEN

Con el objeto de evaluar la utilidad de los antimicrobianos en la prevención de la infección sistémica como complicación del síndrome de aspiración de meconio (SAM) y la relación de la infección con la intubación y colonización traqueal, se estudiaron 45 recién nacidos que se dividieron al azar en dos grupos de características similares, uno de los cuales recibió antimicrobianos (grupo A) y el otro no (B).

Siete neonatos necesitaron intubación endotraqueal y asistencia a la ventilación; la frecuencia de infección sistémica y otros tipos de infección fué igual para los dos grupos; los tres pacientes que desarrollaron septicemia tenían intubación endotraqueal y asistencia a la ventilación y su frecuencia (42%) resultó significativamente mayor ($p < 0.001$) que en el grupo sin asistencia a la ventilación (0%). El 41% y 44% de los pacientes del grupo A y grupo B respectivamente mostraron colonización a las 24 horas de vida, sin relación con el antecedente de aspiración traqueal al nacer.

De los datos obtenidos puede aceptarse que los antimicrobianos, usados desde el inicio de la enfermedad, no previenen la infección sistémica como complicación del SAM y que pudieran ser otros los factores involucrados en su aparición.

INTRODUCCION

El síndrome de aspiración de meconio (SAM) es una de las causas principales de insuficiencia respiratoria en el recién nacido, en particular en el producto de término o posttérmino. Se debe al alojamiento del meconio, intraparto, en las vías aéreas del neonato (1-4).

El meconio está compuesto básicamente por agua y mucopolisacáridos, su contenido de lípidos y proteínas es bajo, contiene además ácidos y pigmentos biliares, colesterol, escualeno y diversos esteroides (5). Cuando se inyecta por vía intramuscular o subcutánea, produce inflamación, necrosis tisular local y acúmulo de leucocitos polimorfonucleares (6). Esta acción irritante parece deberse a su contenido de sales biliares (7) y es responsable de la llamada neumonitis química con la que cursan estos pacientes (8).

Además de dichas propiedades, el meconio parece favorecer el crecimiento e infectividad de bacterias como E. coli y L. monocytogenes; también favorece el crecimiento, aunque en grado menor, de S. aureus (9,10). Esto puede deberse a la viscosidad de sus polisacáridos, los residuos minerales inorgánicos, una sustancia parecida a la heparina con actividad anticoagulante y la presencia de ciertos polisacáridos que inactivan la proferdina del líquido amniótico (10). Por lo anterior se ha supuesto que la infección pulmonar y sistémica sean muy frecuentes en los niños con SAM sin que haya trabajos que avalen este concepto; también se ignora si esta infección se debe a la propia aspiración de meconio o a los procedimientos invasivos a los que son sometidos estos pacientes.

En neonatos con SAM, es frecuente que se requiera de intubación

endotraqueal para asistir a la ventilación, y en pacientes intubados por apnea o síndrome de dificultad respiratoria se ha encontrado una relación directa entre la presencia de cánula en la tráquea y la colonización bacteriana, así como entre esta última y la infección sistémica, - sobre todo cuando el número de colonias es superior a 100,000/ml de aspirado (11,12).

Por las razones previas el papel de los antimicrobianos en el SAM no está aclarado definitivamente y aunque autores reconocidos (13-17), recomiendan su uso, no existe ningún trabajo prospectivo que estudie la presencia de infección en estos pacientes y menos la utilidad de los antimicrobianos en prevenirla. Por lo anterior se consideró necesario evaluar la utilidad de los antimicrobianos en la profilaxis de la infección sistémica en los niños con SAM, y si existe diferencia en la frecuencia de la misma entre los que requieren intubación endotraqueal y asistencia a la ventilación y aquellos que no la necesitan, con las hipótesis de que los antimicrobianos no previenen la infección y que ésta es más frecuente en los pacientes que requieren intubación endotraqueal y asistencia a la ventilación.

PROGRAMA DE TRABAJO

a) Selección de pacientes.

En los servicios de Neonatología del Hospital de Pediatría - del C.M.N. y Terapia Intensiva de Recién Nacidos del Hospital General de Zona No. 1 "Gabriel Mancera" del I.M.S.S., se ha planeado estudiar 200 recién nacidos con este problema. Hasta la fecha se han reunido 45 de ellos de quienes se exigió tuvieran las siguientes características:

menos de 24 horas de vida, diagnóstico de SAM en base a antecedentes de sufrimiento fetal, líquido amniótico meconial, insuficiencia respiratoria, aumento del diámetro antero-posterior del tórax, estertores de tipo bronquial e imagen radiológica de áreas de sobredistensión pulmonar alternadas con áreas de hipoinflación (14-17).

Se excluyeron a recién nacidos con más de 24 horas de vida amniotitis o fiebre materna, a los que recibieron antimicrobianos previos al estudio, a los que desde un principio presentaron datos sugestivos de infección (19-21), y aquellos en los que había duda del diagnóstico entre SAM y neumonía.

Para incluir al estudio a los pacientes se requirió la autorización firmada de los padres; el proyecto fue aprobado por los Comités de Investigación de los hospitales mencionados.

b) Método.

Se dividieron en forma aleatoria en dos grupos: el experimental (grupo A) con 25 neonatos que recibieron asplicilina y amikacina a las dosis usuales (17) y el control o grupo B con 20 pacientes que no recibieron antimicrobianos. Cada uno de estos se dividió en dos subgrupos, en relación a si sólo necesitaron oxígeno húmedo y caliente en casco cefálico (A_1 y B_1), o bien intubación endotraqueal para asistir a la ventilación (A_2 y B_2). El resto del tratamiento fue similar para los cuatro subgrupos, de acuerdo con los lineamientos del servicio de Neonatología (17) y que consiste en ayuno, administración de líquidos parenterales (65-120 ml/kg/día) y asistencia a la ventilación en caso necesario.

La evaluación rutinaria de estos pacientes también incluyó realización a su ingreso de: hemocultivos, citoquímico y cultivo de líquido cefalorraquídeo, aspiración y cultivo de secreción traqueal, biometría hemática con recuento de plaquetas y velocidad de sedimentación globular. Estos tres últimos exámenes se realizaron una vez por semana para evaluar índices de infección (además de la signología clínica), - tales como plaquetopenia, bandemia, relación bandas/neutrófilos alterada o velocidad de sedimentación globular acelerada (19-21). Cuando se presentaron datos sugestivos de infección en el grupo sin antimicrobianos, se inició nuevo estudio de infección sistémica y administración de éstos.

En los niños del grupo con antimicrobianos, éstos se suspendieron de tres a cinco días después de iniciados si los cultivos fueron negativos, los exámenes de laboratorio normales y no hubiera datos clínicos de infección. Cuando estos pacientes tuvieron alterados los índices de infección después de 72 horas de iniciados los antimicrobianos, se cambió el esquema y se inició nuevo estudio de infección sistémica.

A los pacientes que necesitaron oxígeno húmedo y caliente en casco cefálico (A_1 y B_1), sólo se les tomó un cultivo inicial.

c) Método estadístico.

Se utilizaron las pruebas de t de Student (22), chi cuadrada y la exacta de Fisher (23).

RESULTADOS

De los 45 pacientes, sólo hubo 7 intubados y asistidos a la ventilación por lo que la mayoría de los resultados se presentará con la división de los neonatos en los dos grupos iniciales: con antimicrobianos (grupo A) y sin ellos (B).

En el cuadro 1 se señalan las características clínicas iniciales de los dos grupos en cuanto a edad gestacional, peso, edad a su ingreso, proporción de sexos y el antecedente de aspiración traqueal al nacer, para los cuales no hubo diferencia significativa.

En el cuadro 2 se muestran las características hematológicas iniciales para las que tampoco hubo diferencia.

En el cuadro 3 se observa el resultado de los cultivos traqueales, de los que 4 en el grupo A y 6 en el B resultaron positivos al inicio pero ninguno con más de 100,000 colonias/ml de aspirado. De los subsecuentes, fueron 3 positivos en el grupo A y 2 en el B, en este último grupo, uno tuvo crecimiento bacteriano importante; no hubo diferencia al comparar los grupos. Los microorganismos aislados en los cultivos iniciales fueron S. aureus (3), S. epidermidis (3), S. viridans (2) y en los subsecuentes S. aureus (5) y E. coli (2); dos de estos últimos, desarrollaron dos microorganismos en forma simultánea.

En el cuadro 4 se observa la frecuencia y tipo de infecciones en los neonatos estudiados. Tres pacientes desarrollaron septicemia, uno en el grupo A y dos en el B; éstos correspondieron a los subgrupos de intubación endotraqueal y asistencia a la ventilación lo cual representa una frecuencia del 42% contra 0% del grupo de pacientes no intubados ($p \ll 0.001$).

Hubo tres casos de gastroenteritis, la onfalitis se observó en un neonato de cada grupo y la celulitis sólo en un niño del grupo B. En siete (28%) de los pacientes, todos del grupo A, se sospechó septicemia sin comprobarse y sólo en este punto existe diferencia significativa al comparar los dos grupos.

En el cuadro 5 se indica la evolución hospitalaria de los pacientes en ambos grupos, para los que la estancia en la sala, la duración de oxígeno en casco cefálico y de la intubación endotraqueal para asistencia a la ventilación fueron similares. Sólo un paciente del grupo A falleció, después de una estancia de 6 horas.

DISCUSION

De los datos obtenidos hasta este momento puede aceptarse que los antimicrobianos, al menos los empleados en el estudio, no previenen la infección sistémica como complicación del SAM, ya que la frecuencia de ella fue similar en ambos grupos y se presentó a partir del cuarto o sexto día. Esta frecuencia (6.6%) es menor a la observada en un análisis retrospectivo de pacientes con SAM en la sala de Neonatología, en quienes se demostró en un 13.8%.

En el presente estudio la infección sistémica fue más aparente en los neonatos intubados y asistidos a la ventilación lo cual puede deberse a dos factores: la magnitud de la aspiración de meconio y los procedimientos invasivos que se requieren como parte del tratamiento de tales pacientes. En apoyo al último, están los estudios de intubación endotraqueal y colonización bacteriana en pacientes con apnea o síndrome de dificultad respiratoria, sin infección inicial, y que posteriormente la pre-

sentan, sobre todo cuando la colonización bacteriana en tráquea es mayor de 100,000 colonias/ml de aspirado (11,12), y otro trabajo donde se identifican los factores de riesgo para el desarrollo de infección sistémica neonatal que señala a los procedimientos invasivos de cuidado intensivo como predisponentes de la misma (24). Para determinar la importancia relativa de las técnicas invasivas, quizá sea útil compararlos con un grupo de niños con síndrome de dificultad respiratoria en similares condiciones.

Las vías aéreas del neonato se colonizan en forma temprana desde su paso a través del canal del parto (25) y depende fundamentalmente de la flora vaginal de la madre (26). La tráquea es considerada estéril (27,28) por lo que la frecuencia de cultivos iniciales positivos de 41% en el grupo A y 44% en el B, refleja una colonización anormal similar a la observada en pacientes sin SAM (11). Dicha colonización puede ser influida por la edad postnatal (11) y el paso de meconio, intraparto, a las vías aéreas. Los microorganismos aislados son similares a los encontrados en otros trabajos (11,12), y no se pudo hacer una correlación entre la magnitud de la colonización y la infección por el pequeño número de pacientes estudiados.

Aunque se ha descrito que en la colonización inicial influye el número de intubaciones, también se ha observado que no se afecta por la intubación traqueal al nacer para la reanimación del neonato (11), lo que se confirma en el presente trabajo ya que la frecuencia de cultivos positivos iniciales fue similar en los pacientes con intubación traqueal al nacer (35.2%), comparada con la de aquellos en quienes no se realizó (38.8%). Por otra parte, la intubación para aspirar la tráquea al nacer de los pacientes teñidos de meconio es esencial para evitar o disminuir la gravedad del SAM (2).

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

- 9 -

De lo estudiado hasta ahora, puede mencionarse que la administración de antimicrobianos como parte del tratamiento inicial del SAM no modifica la frecuencia de infección sistémica y que pueden ser diversos factores los involucrados en su aparición.

CONCLUSIONES

1. Se evaluó la utilidad de los antimicrobianos en la prevención de la infección sistémica como complicación del síndrome de aspiración de meconio (SAM).
2. La frecuencia tanto de infección sistémica como de otro tipo fue si milar en el grupo que recibió antimicrobianos y en el que no se administraron.
3. Siete neonatos necesitaron intubación endotraqueal y asistencia a la ventilación; tras de ellos (42.8%) desarrollaron infección sistémica, con diferencia significativa respecto al grupo que no la requirió.
4. La colonización traqueal inicial global resultó del 42%, y no hubo relación con el antecedente de aspiración traqueal al nacer. No se pudo evaluar su relación con la aparición de infección sistémica.
5. Los antimicrobianos utilizados no parecen influir en el desarrollo de infección en los pacientes con SAM.
6. Se requiere continuar el estudio para apoyar más los hallazgos observados hasta ahora.

CUADRO 1

CARACTERISTICAS CLINICAS DE DOS GRUPOS DE PACIENTES
 CON SINDROME DE ASPIRACION DE MECONIO

CARACTERISTICA	GRUPO A (n=25)		GRUPO B (n=20)	
	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE
EDAD GESTACIONAL (semanas)	39.8	1.3	40.5	2.0
PESO (gramos)	3269	423	3254	404
EDAD A SU INGRESO (horas)	8.08	7.9	4.6	5.3
SEXO				
M	15		9	
F	10		11	
ASPIRACION TRAQUEAL AL NACER				
SI	16		13	
NO	9		7	

* Grupo A: con antimicrobianos

Grupo B: sin antimicrobianos

CUADRO 2

CARACTERISTICAS HEMATOLOGICAS INICIALES EN DOS GRUPOS* DE
 PACIENTES CON SINDROME DE ASPIRACION DE MECONIO

CARACTERISTICA	GRUPO A (n=25)		GRUPO B (n=20)	
	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE
LEUCOCITOS (x 1,000/mm ³)	16.0	5.8	18.8	4.9
NEUTROFILOS (x 1,000/mm ³)	13.8	2.2	19.9	2.3
BANDAS TOTALES (/mm ³)	762	1070	948	1157
RELACION B/N**	0.07	0.09	0.05	0.06
FLAQUETAS (x 1,000/mm ³)	142.5	97.2	234.8	144.9

* Grupo A: con antimicrobianos
 Grupo B: sin antimicrobianos

** Relación Bandas/Neutrófilos

CUADRO 3

CULTIVOS TRAQUEALES EN DOS GRUPOS* DE PACIENTES CON
SÍNDROME DE ASPIRACION DE MECONIO

CULTIVO	GRUPO A		GRUPO B	
	n	%	n	%
INICIALES	(n = 17)		(n = 18)	
Positivos < 100,000 **	0	0	0	0
> 100,000 **	4	23,5	6	33,3
Negativos	13	76,5	12	66,7
SUBSECUENTES	(n = 5)		(n = 2)	
Positivos < 100,000 **	0	0	1	50
> 100,000 **	3	60	1	50
Negativos	2	40	0	0

* Grupo A: con antimicrobianos

Grupo B: sin antimicrobianos

** 100,000 colonias/ml. de aspirado

CUADRO 4

FRECUENCIA Y TIPO DE INFECCIONES EN DOS GRUPOS* DE PACIENTES
CON SINDROME DE ASPIRACION DE MECONIO

TIPO DE INFECCION	GRUPO A (n=25)		VALOR DE P	GRUPO B (n=20)	
	n	%		n	%
SEPTICEMIA **	1	4	n.s.	2	10
GASTROENTERITIS	1	4	n.s.	2	10
ONFALITIS	1	4	n.s.	1	5
CELALITIS	0	0	n.s.	1	5
PROBABLE SEPTICEMIA ***	7	28	0.01	0	0

* Grupo A: con antimicrobianos
Grupo B: sin antimicrobianos

** Dos de ellas causadas por S. aureus y otra por Pseudomonas sp.

*** Sospechada por dos o más alteraciones hematológicas.

CUADRO 5

EVOLUCION HOSPITALARIA DE DOS GRUPOS* DE PACIENTES CON
SINDROME DE ASPIRACION DE MECONIO

CARACTERISTICA	GRUPO A (n=25)		VE**	GRUPO B (n=20)		VE**
	\bar{X}	DE		\bar{X}	DE	
ESTANCIA (horas)	176.8	84	6-456	178.8	84	96-408
OXIGENO EN CASCO (horas)	132.8	33	72-192	171.1	33	24-168
INTUBACION ENDOTRAQUEAL						
número de pacientes	4 (16%)			3 (15%)		
duración (horas)	4.5	29.2	6-77	106.6	75.6	48-192
PACIENTES FALLECIDOS	1 (4%)			0 (0%)		

* Grupo A: con antimicrobianos
Grupo B: sin antimicrobianos

** Valores Extremos

BIBLIOGRAFIA

1. Desmond MM, Moore JL, Lindley JE, Brown A.: Meconium staining of the amniotic fluid. A marker of fetal hypoxia. *Obstet Gynecol*, 1957; 9:91-103.
2. Gregory GA, Gooding CA, Phibbs RA, Tooley WJ.: Meconium aspiration in infants. A prospective study. *J Pediatr*, 1974; 85:848-852.
3. Ting P, Brady J.: Tracheal suction in meconium aspiration. *Am J Obstet Gynecol*, 1975; 122:767-771.
4. Burke-Strickland M, Edwards N.: Meconium aspiration in the newborn. *Minn Med*, 1973; 56:1031-1039.
5. Antonowicz I, Shwachman H.: Meconium in health and in disease. *Adv Pediatr*, 1979; 26:275-310.
6. Rubovits WH, Taft E, Neuwelt F.: The pathologic properties of meconium. *Am J Obstet Gynecol*, 1938; 36:501-516. Citado por 14.
7. Cruickshank AH.: The effects of the introduction of amniotic fluid into rabbit's lungs. *J Pathol Bacteriol*, 1949; 61:527-531.
8. Driscoll SG, Smith CA.: Neonatal pulmonary disorders. *Pediatr Clin North Am*, 1962; 9:325-333.
9. Florman AL, Teubner D.: Enhancement of bacterial growth in amniotic fluid by meconium. *J Pediatr*, 1969; 74:111-114.
10. Bryan CS.: Enhancement of bacterial infection by meconium. *Johns Hopkins Med J*, 1967; 121:9-13.
11. Harris H, Wirtsschafter D, Cassidy G.: Endotracheal intubation and its relationship to bacterial colonization and systemic infection of the newborn infant. *Pediatrics*, 1976; 56:816-823.

12. Sprunt K, Leidy G, Redman W.: Abnormal colonization and infection in neonate. *Pediatr Res*, 1974; 8:429-431.
13. Cloherty JP.: Meconium aspiration. En Cloherty JP, Stark AR, eds. -- *Manual of neonatal care*. Boston; Little Brown Co. 1980; pág. 163-167.
14. Bacsik RD.: Meconium aspiration syndrome. *Pediatr Clin North Am*, -- 1977; 24:463-479.
15. Sthalsman MT.: Intrauterine aspiration pneumonia. En Avery GB, ed. *Neonatology. Pathophysiology and management of the newborn*. 2a ed. Philadelphia; J.B. Lippincott Co. 1981; pág. 390-392.
16. Avery ME.: Meconium aspiration. En Avery ME, ed. *The lung and its -- disorders in the newborn*. 1a. ed. Philadelphia; W.B. Saunders Co. -- 1974; pág. 236-243.
17. Jasso-Gutiérrez L.: *Neonatología práctica*. 2a ed. México. El manual moderno, 1983; pág. 216-217.
18. Anónimo.: Boletín informativo del Comité de Antimicrobianos. Hospital de Pediatría del C.M.N. del I.M.S.S., México, 1982; No. 8.
19. Jasso-Gutiérrez L, Vargas-Origel A.: Trombocitopenia como índice de septicemia en el recién nacido. *Gac Med Méx*, 1976; 111:317-319.
20. Abdo-Bassol F, Jasso-Gutiérrez L, Ramírez VJL.: Velocidad de sedimentación globular como índice de infección en el recién nacido. *Bol - Med Hosp Inf (Méx)*, 1978; 35:507-509.
21. Vargas-Origel A, Mercado-Arellano JA, Jasso-Gutiérrez L.: Alteraciones hematológicas en septicemia neonatal. Por publicarse, 1985.

22. Downie NM, Heath RN.: Métodos estadísticos aplicados. México; Ed. - Harla, 1973; pág. 182-203.
23. Siegel S.: Estadística no paramétrica. México; Ed. Trillas, 1970; -- pág. 64-78.
24. Eriksson M.: Neonatal septicemia. Acta Paediatr Scand, 1983; 72:1-8.
25. Blanc WA.: Pathways of fetal and early neonatal infection. J Paediatr, 1961; 69:473-475.
26. Gorbach SL, Menda KB, Thadephally H, et. al.: Anaerobic microflora - of the cervix in healthy women. Am J Obstet Gynecol, 1973; 117:1053-1060.
27. Brook I.: Percutaneous transtracheal aspiration in the diagnosis and treatment of aspiration pneumonia in children. J Paediatr, 1980; -- 96:1000-1004.
28. Bartlett JG, Rosenblatt JE, Finegold SM.: Percutaneous transtracheal aspiration in the diagnosis of anaerobic pulmonary infection. Ann -- Intern Med, 1973; 79:535-540.