



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA 4
"LUIS CASTELAZO AYALA"

**EL PERFIL BIOFÍSICO FETAL COMO PREDICTOR DE
INFECCIÓN NEONATAL TEMPRANA EN PACIENTES
CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS
PRETÉRMINO EN MANEJO CONSERVADOR.**

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A:
DR. ROBERTO ALVARADO VARGAS



ASESOR:

DR. JUAN FERNANDO ROMERO ARAUZ

MÉXICO, D.F.



2004

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA
HGD. "LUIS CASTELAZO AYALA"
IMSS



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

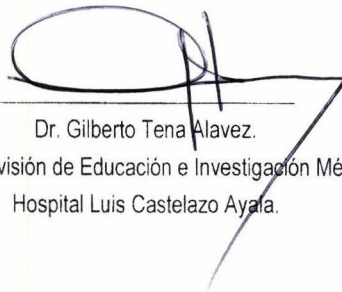
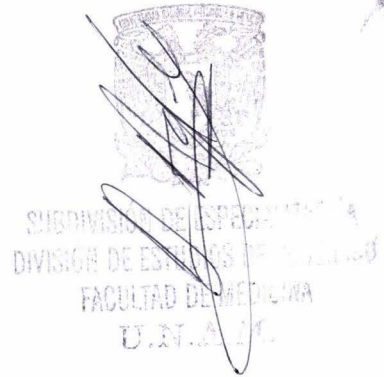
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"



Dr. Juan Carlos Izquierdo Puente.
Director del Hospital Luis Castelazo Ayala.



Dr. Gilberto Tena Alavez.
Jefe de División de Educación e Investigación Médica.
Hospital Luis Castelazo Ayala.



Dr. Juan Fernando Romero Arauz.
Asesor de Tesis.

AGRADECIMIENTOS.

A MIS PADRES: Que con el apoyo que me brindaron lograron que culminara una de mis más grandes metas.

A MIS HERMANOS: Por su apoyo incondicional.

A MIS TÍAS: Por darme fuerza y entusiasmo.

TITULO

“EL PERFIL BIOFÍSICO FETAL COMO PREDICTOR DE INFECCIÓN NEONATAL TEMPRANA EN PACIENTES CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETÉRMINO EN MANEJO CONSERVADOR.”

En el Hospital de Ginecoobstetricia 4 “Luis Castelazo Ayala” de México, D.F

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
3. RESULTADOS.....	8
4. DISCUSIÓN.....	14
5. CONCLUSIONES.....	18
6. BIBLIOGRAFIA.....	19
ANEXOS.....	22
I. ANEXO: Componentes del perfil biofísico fetal (PBF).....	23
II. ANEXO.....	26
A. Gráfica1 Morbilidad neonatal (a).....	26
B. Gráfica 2 Morbilidad neonatal (b).....	26
C. Gráfica 3 Mortalidad Neonatal.....	27

1. INTRODUCCIÓN

La ruptura prematura de membranas (RPM) ocurre aproximadamente 10% después de las 37 semanas y del 2 al 3.5% antes de las 37 semanas de gestación (SDG). A pesar de esta aparente baja prevalencia, constituye la causa más importante identificable de prematuridad, ya que es responsable del 30-40% de los nacimientos pretérmino. La RPM se asocia a una elevada morbilidad perinatal, debido fundamentalmente a la prematuridad, infección perinatal, compresión del cordón por el oligohidramnios y desprendimiento prematuro de placenta (DPPNI).

La tasa de mortalidad perinatal ocurre en pacientes con RPM antes de las 32 SDG y peso al nacer menor de 1500gr (19,25,26). Las principales causas de muerte neonatal relacionadas con RPM pretérmino son prematuridad e infección.

El síndrome de distress respiratorio (SDR) es la complicación más seria. La enterocolitis, hemorragia intraventricular, y sepsis son más comunes en los recién nacidos (RN) pretérmino menores de 32 SDG.

Dentro de la morbilidad asociada a oligohidramnios encontramos: compresión de cordón umbilical 32-72%, deformidades esqueléticas 1-12%, Hipoplasia pulmonar 10-16%, DPPNI 4-12%, prolapso de cordón umbilical 1-2%, sufrimiento fetal y una mortalidad perinatal del 10-30%(19).

Los principales riesgos maternos asociados con RPM pretérmino son corioamniotitis y endometritis. El riesgo de corioamniotitis secundario a RPM es del 30% y es directamente proporcional al periodo de latencia.

La sepsis neonatal se clasifica en temprana y tardía: La sepsis neonatal temprana se presenta dentro de los primeros 4 días de vida extrauterina (VEU) y la sepsis neonatal tardía posterior a los 4 días, sin embargo las infecciones tempranas se presentan con mayor frecuencia dentro de las primeras 12 horas de vida (22).

El factor de riesgo más importante para desarrollar sepsis neonatal es el bajo peso al nacer, con una tasa de infección neonatal inversamente proporcional al peso y a la edad gestacional al momento del nacimiento (a menor peso y menor edad gestacional, mayor probabilidad de infección)(ver gráfica 1 y 2). Otros factores son historia de RPM prolongada (>18 horas), fiebre materna, corioamniotitis y colonización vaginal materna con *Estreptococo* del grupo B (22,27).

Existe acuerdo universal en interrumpir el embarazo en caso de sufrimiento fetal o corioamnionitis clínica, sin embargo en pacientes con RPM pretérmino sin trabajo de parto o infección el principal riesgo para el neonato son los directamente relacionados con la prematuridad y se tiende a seguir un manejo conservador (18,25). Este va dirigido al feto inmaduro con el fin de prolongar el embarazo para reducir la morbimortalidad asociada a la prematuridad y que idealmente dicho manejo conservador no incremente el riesgo de infección materna o neonatal mediante prevención y detección oportuna de la misma, ya que el riesgo de muerte perinatal se eleva en presencia de infección (22,25,26,27).

Debe considerarse que el manejo conservador disminuye el riesgo de complicaciones neonatales por prematuridad, pero aumenta el riesgo de infección neonatal, así como un RN con mayor riesgo de tener hemorragia intraventricular, leucomalacia peri-ventricular, displasia bronco-pulmonar, parálisis cerebral y muerte neonatal.

Se ha demostrado que cuando sucede RPM el antibiótico profiláctico disminuye el potencial de complicaciones (4,7,20), prolongan el tiempo de latencia, disminuyen la mortalidad neonatal y disminuyen la incidencia de infección materna.(14,17).

La evaluación inicial de una paciente con RPM incluye valoración de la edad gestacional, peso fetal, evaluación del riesgo de infección, madurez pulmonar y bienestar fetal. Cuando la madre y el feto se encuentran estables suele adoptarse una política de tratamiento conservador en un intento por ganar tiempo adicional para que el feto obtenga madurez pulmonar dentro del útero.

La identificación de una infección intrauterina en las etapas más tempranas antes de la aparición de corioamnionitis clínica, evita complicaciones neonatales graves por infección. El riesgo principal del manejo conservador es la infección neonatal, por lo tanto se requiere de una prueba que determine que fetos se benefician con su permanencia in útero para alcanzar madurez pulmonar y quienes requieren de un nacimiento expedito por presentar sepsis in útero.

Existen 2 procedimientos frecuentemente utilizados para identificar fetos con probabilidad de infección y son la amniocentesis y el perfil biofísico fetal (PBF).

La amniocentesis se ha utilizado en las pacientes con RPM pretérmino, no solo para detectar fetos maduros, sino también para detectar aquellos fetos con mayor probabilidad de desarrollar sepsis, sin embargo, tiene el inconveniente de que en al menos en la mitad de los casos es difícil obtener líquido amniótico, se considera un procedimiento invasivo y requiere varios días para conocer el

resultado del cultivo(18,19,28). Las bacterias más frecuentemente encontradas en el líquido amniótico de pacientes con RPM son: Ureaplasma urealyticum, Micoplasma hominis , Estreptococo del grupo B, Escherichia coli, Gardnerella vaginalis.

El PBF originalmente se creó para detectar hipoxia y deterioro del bienestar fetal durante la insuficiencia útero placentaria (9), en el que incluyen 5 variables: Cuantificación del volumen del líquido amniótico, movimientos respiratorios, movimientos corporales, tono fetal y PSS (anexo 1). En las pacientes con RPM el PBF ha sido utilizado para diagnosticar infección intraamniótica subclínica ó infección neonatal inminente.

La ruptura prematura de membranas por si misma no altera las actividades biofísicas del feto sano, sin embargo, un PBF menor de 7 puntos se consideró un buen predictor de sepsis neonatal en pacientes con RPM, con una sensibilidad del 94%, especificidad del 97%, valor predictivo positivo 94% y valor predictivo negativo del 97%.

Vintzileos demostró la relación entre un PBF anormal y la infección intrauterina(16), en dicho estudio un PBF igual o mayor de 8 realizado 24 horas antes del nacimiento se relacionó con una tasa de infección materna o neonatal de solo 2.7% en comparación con una de 93.7% en pacientes con estudios del PBF igual o menor de 7 (1).

El PBF se debe realizar en gestantes con RPM pretérmino para vigilar el bienestar fetal y predecir infección intrauterina (16,18). La hipótesis de "Hipoxia Gradual", formula que la infección intrauterina y placentaria causa un decremento progresivo de la oxigenación tisular con efecto adverso en las variantes del perfil biofísico, así mismo encontraron que la PSS y las respiraciones fetales eran los dos parámetros más útiles para predecir infección neonatal (3) y que la variable más predictiva era la disminución de movimientos respiratorios fetales.

En pacientes con una infección intrauterina, la reactividad de la PSS es la primera que se afecta, seguida de un decremento de los movimientos respiratorios fetales. Conforme se efectúan más parámetros biofísicos, mayor es la frecuencia de infección, sin embargo, otros investigadores, no han encontrado una correlación clínicamente útil entre un PBF anormal y la infección intrauterina y han cuestionado el uso clínico del PBF para predecir infección neonatal (5,11,12).

Vintzileos afirma que una explicación de estos datos negativos es que en dichos estudios se valoraron poblaciones heterogéneas, muestras pequeñas, uso de antibióticos antenatales que

reducen la incidencia de sepsis neonatal y el PBF no se realizó a diario, aseverando que es indispensable realizar el PBF cada 24 horas para mejorar su especificidad y sensibilidad.

La hipótesis de algunos investigadores es que la liberación de algunos mediadores inflamatorios dentro de la cavidad uterina pueden ser los responsables en los cambios del comportamiento del perfil biofísico. Un grupo incluso sugirió que los cambios en el PBF indican principalmente sepsis fetal más que infección intrauterina o materna. Hay hipótesis que señalan la influencia de tres mediadores sobre los cambios del perfil biofísico: producción de prostaglandinas, liberación de citoquinas e hipoxemia.

Las prostaglandinas producidas por la coriodecidua en respuesta a las bacterias puede afectar los movimientos fetales, en particular los movimientos respiratorios.

El Objetivo del estudio fue evaluar la utilidad del PBF como predictor de infección neonatal temprana en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino en manejo conservador.

El propósito fue determinar la utilidad del PBF 24 horas previas al nacimiento en pacientes con RPM entre 27 y 33 semanas como predictor de infección neonatal temprana.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

En un periodo comprendido de Noviembre del 2001 a Agosto del 2003 en el servicio de perinatología del Hospital de Gineco-Obstetricia 4 "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se captaron 90 Pacientes con embarazo entre 27 y 33 SDG por fecha de última menstruación y peso fetal mayor de 700gr con ruptura prematura de membranas.

Los criterios de inclusión fueron:

- ✓ Perfil biofísico fetal en las últimas 24 horas previas a la interrupción del embarazo.
- ✓ Pool mayor de líquido amniótico igual o mayor de 2cm.
- ✓ RPM con periodo de latencia igual o mayor a 24 horas.
- ✓ Documentar bienestar fetal mediante un PBF > 8 puntos sin trabajo de parto.
- ✓ Sin evidencia clínica o paraclínica de infección.
- ✓ Ausencia de malformaciones fetales incompatibles con la vida.
- ✓ Que acepten manejo conservador mediante consentimiento informado.

Los criterios de no inclusión fueron:

- × Pool mayor de líquido amniótico < de 2 cm.
- × Sufrimiento fetal (PBF < 6 puntos, Prueba sin estrés (PSS) con trazo ominoso).
- × Trabajo de parto.
- × Evidencia clínica o paraclínica de infección.
- × Embarazo múltiple.
- × Pacientes con enfermedades crónicas y/o inmunosupresión (LES, DM, EHIE, etc.).
- × Pacientes que no aceptaron el manejo conservador.
- × Productos malformados, DPPNI, Óbito.

Los criterios de exclusión fueron:

- Información incompleta o pérdida de resultados del PBF o evolución neonatal.

En Admisión los signos vitales maternos fueron registrados y a su llegada se tomó RCTG para registrar la reactividad o no del corazón fetal así como las características de la actividad uterina. El diagnóstico de RPM se estableció mediante especuloscopia vaginal tomando líquido amniótico del fondo de saco posterior para cristalografía (Imagen en hebreo en el extendido del líquido amniótico), prueba de la flama y nitrazina (PH alcalino). Se realizó USG para evaluar edad gestacional, cálculo aproximado de peso fetal, presentación, descartar malformaciones fetales y medición de líquido amniótico. No se realizó tacto vaginal a menos que la paciente presentara franco trabajo de parto.

El PBF fue realizado cada 24 horas por un médico perinatólogo, el cual se basa en la observación ecográfica de los movimientos respiratorios fetales, movimientos corporales, tono fetal, volumen de líquido amniótico y reactividad de la frecuencia cardiaca fetal mediante PSS. Si las variables se encontraron presentes se les calificó a cada una con 2 puntos y si estaban ausentes con 0 puntos de acuerdo a los criterios establecidos(19). La puntuación máxima es de 10 puntos y la mínima es de 0. Un PBF normal se estableció con una puntuación igual o mayor de 8 puntos, pero esta puntuación debe incluir la presencia de líquido amniótico normal (Pool mayor > de 2cm)(19,21). Se consideró PBF anormal aquel con puntuación igual o menor de 6 puntos.

Una vez corroborado el diagnóstico y bienestar fetal se informó a la paciente sobre el beneficio y posibles complicaciones del manejo conservador y aquellas que aceptaron firmaron de conformidad el consentimiento informado. Una vez aceptado el manejo conservador las pacientes fueron vigiladas en el hospital y se mantuvieron en reposo absoluto, chequeando diariamente sus signos vitales, Biometría hemática completa y PBF.

Se les indujo madurez pulmonar fetal con dexametasona 6mg intramusculares cada 12 horas (4 dosis). Se tomó líquido amniótico del fondo de saco (pool vaginal) y cuando no fue posible, se realizó amniocentesis. "La muestra tomada de pool vaginal es tan fidedigna como aquella tomada por amniocentesis" (23). Se documentó madurez pulmonar mediante densidad óptica a 650nm y se consideró maduro aquellos valores iguales o mayores de 0.15 (13). Si no se documentaba madurez pulmonar se indicaba a la semana otro esquema (máximo 2 esquemas).

Las indicaciones para interrupción del embarazo fueron: trabajo de parto espontáneo, corioamnioitis, PBF igual o <de 6 puntos, Pool mayor < 2cm, Madurez pulmonar fetal documentada, embarazo mayor de 34 semanas, DPPNI, PSS con trazo ominoso y no deseo de la paciente de continuar con manejo conservador.

El diagnóstico de corioamnioitis se estableció en presencia de 2 o más de los siguientes criterios: fiebre materna mayor de 38C, taquicardia materna mayor de 120 latidos por minuto, leucocitosis mayor de 20.000/mm³ (en ausencia de administración de corticoides), taquicardia fetal mayor de 160 latidos por minuto y fetidez de líquido amniótico (1,19).

Si el PBF era > de 8 puntos se continuó con el manejo conservador. Si el PBF fue de 6 puntos o menor se interrumpió el embarazo por la vía más adecuada. Dentro de los primeros 4 días de VEU se evaluó al recién nacido por un médico neonatólogo en busca de signos de infección neonatal temprana, basándose en manifestaciones clínicas, hemocultivo positivo e indicadores de laboratorio. Se diagnosticó sepsis neonatal temprana en presencia de hemocultivo positivo (1,22,27). Se consideró posible sepsis neonatal aquellos con ausencia de hemocultivos positivos y datos clínicos de infección como distermias, dismetabolias, ictericia, etc. y por lo menos 2 de los siguientes criterios: Leucopenia <5000/mm³, leucocitosis >25000/mm³, plaquetopenia <100.000/mm³, índice de banda neutrófilo > 0.2 y datos clínicos y radiológicos de infección (22,27). Cualquier reporte de sepsis neonatal después del cuarto día de nacido se consideró sepsis neonatal tardía.

Se calculó el tamaño de la muestra considerando una probabilidad de presentar el 94% de infección neonatal cuando se tuvo un PBF igual o menor de 6 y un 3% cuando el PBF fue igual o mayor de 8, con un error de tipo I del 5% y un error del tipo II del 10%.

Se utilizaron pruebas de estadística descriptiva para identificar las características demográficas de las pacientes y los neonatos. Para determinar la utilidad del PBF en la detección de la infección neonatal temprana, se utilizó la prueba de comparación para 2 variables cualitativas (Chi cuadrada), donde se comparó el PBF igual o menor de 6 y el PBF igual o mayor de 8 contra la presencia o ausencia de infección neonatal temprana.

Finalmente la información recabada se comparó con la bibliografía existente y se establecieron conclusiones.

3. RESULTADOS.

De Noviembre del 2001 a Agosto del 2003, se estudiaron 90 pacientes entre 27 y 33 SDG, de las cuales 75 si reunieron los criterios para manejo conservador (83%) y 15 (17%) se excluyeron del mismo por no cumplir dichos criterios y se interrumpió el embarazo en las primeras 24 horas, fig. 1.

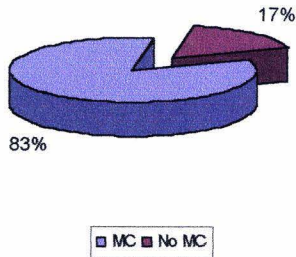


Fig. 1 Universo de estudio

Los motivos de NO ingresar a estas 15 pacientes a manejo conservador fueron: Trabajo de parto (8), PBF<6 (anhydramnios) (5), Óbito (1), Púrpura trombocitopenica autoinmune (1). Fig. 2

<i>TIPO ATENCIÓN</i>		<i>PACIENTES</i>
MC		75
No MC	Trabajo de parto	8
	PBF < 6	5
	óbito	1
	Púrpura trombocitopénica autoinmune	1
TOTAL		90

Fig. 2 Indicaciones de interrupción del embarazo en el grupo de NO manejo conservador.

En Total se ingresaron 75 pacientes a manejo conservador. El promedio de edad materna fue de 27.5 años con un rango de 16 a 43. En cuanto a paridad se refiere hubo 17(23%) pacientes primigestas, 27(36%) secundigestas y 31(41%) con 3 o más gestaciones, fig. 3.



Fig. 3 Impacto de la Paridad en el Manejo conservador.

El promedio de edad gestacional al ingreso hospitalario fue de 30.2 SDG con un rango de 27 a 33 SDG. En la figura 4 se aprecia el número de pacientes por edad gestacional.

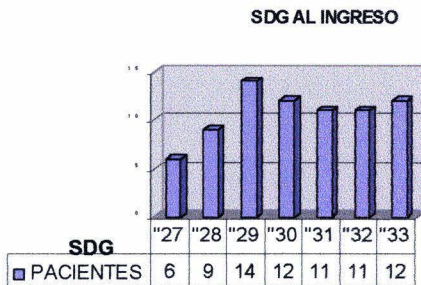


Fig. 4 Semanas de gestación a su ingreso (n=75).

Al realizarse USG a su ingreso, el promedio de pool mayor fue de 2.6cm y el de ILA fue de 5.6cm. Hubo 64 (85%) pacientes, con pool mayor > 2cm y 11(15%) con pool mayor <2cm, así mismo hubo 56 (75%) pacientes con ILA>5cm y 19(25%) con ILA < 5cm, fig. 5.

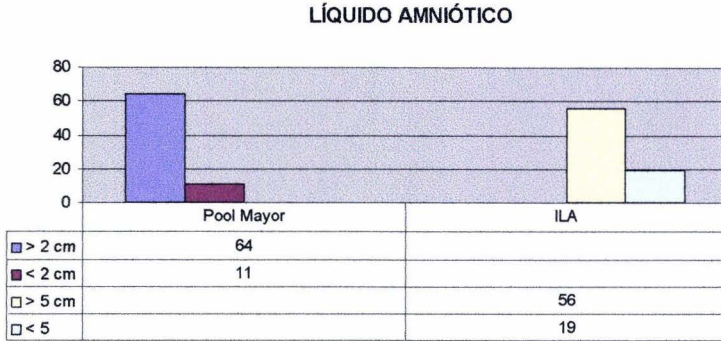


Fig. 5 Promedio de líquido amniótico al ingreso

A las 75pacientes se les administró antibiótico: a 49(65%) pacientes se les administró clindamicina/ampicilina; a 21(28%) Clindamicina /Amikacina y a 5(7%) solo Ampicilina. 52 (69%) pacientes recibieron un esquema completo para inducir madurez pulmonar con dexametasona, 7 (9%) 1 esquema incompleto, 12(16%) 2 esquemas y 4 (6%) no recibieron ya que se documentó madurez pulmonar fetal a su ingreso. El promedio que se logró prolongar el embarazo fue de de 7 días con un rango de 2-29días. La mayoría de las pacientes (73%) se interrumpió el embarazo en los primeros 7 días mientras que únicamente una paciente tuvo un periodo de latencia de 29d. fig 6

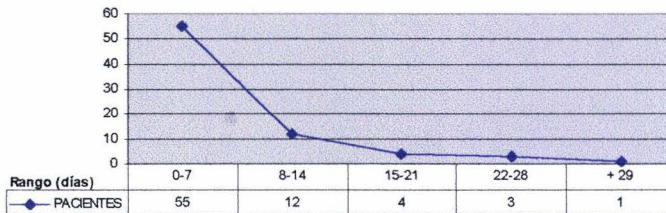


Fig. 6 Prolongación del embarazo (n=75)

Se interrumpió el embarazo en promedio a las 31 semanas, con un rango de 27 a 35. La vía de interrupción del embarazo fue por cesárea en 63 (84%) pacientes y por vía vaginal en 12 (16%). De estos últimos 9 desencadenaron trabajo de parto espontáneo y 3 fueron inducidos con gel de prostaglandina E2. fig. 7.

Como se observa en la figura 7 el principal motivo de cesárea fue un PBF igual o menor a 6 puntos en 35(46%) pacientes, trabajo de parto y prematuridad 8(11%), cérvix desfavorable 7(9%), presentación pélvica 6 (8%), falta de respuesta a PGE2 4(5%), PSS descelerativa 3(4%).

<i>TIPO DE INTERRUPCIÓN</i>		<i>PACIENTES</i>
Parto		12
Cesárea	PBF < 6	35
	T. de parto y prematuridad	8
	Cérvix desfavorable	7
	Presentación pélvica	6
	Falta respuesta a PGE2	4
	PSS descelerativa	3

Fig. 7 Indicaciones de cesárea (n=63)

Del total de 75 pacientes, en 36 pacientes se interrumpió el embarazo por un PBF igual o menor de 6 puntos, de las cuales en 23(64%) recién nacidos si presentaron sepsis neonatal temprana y en los 13 casos restantes (36%) no se documentó.

En 39 pacientes se interrumpió el embarazo con PBF >8 puntos de las cuales 33(85%) no se asociaron a sepsis neonatal y 6(15%) si la desarrollaron.

Las principales indicaciones de interrupción del embarazo en este grupo con PBF normal fueron: Trabajo de parto, madurez pulmonar fetal documentada, PSS con patrón ominoso, corioamniotitis clínica y no deseo por parte de la paciente de continuar en protocolo de manejo conservador.

El PBF igual o menor de 6 puntos se asoció con sepsis neonatal temprana con una p significativa ($p < 0.05$) tabla 1. La sensibilidad de esta prueba fue del 80%, especificidad del 85% y con un valor predictivo positivo y negativo del 64% y 85% respectivamente.

En la tabla 2 se observa que no se encontró una relación significativa ($p= 0.43$) entre una disminución progresiva del puntaje del PBF y mayor asociación con sepsis neonatal temprana.

En las 36 pacientes con PBF <6 , esta calificación se debió en la mayoría de los casos a la pérdida de las variables biofísicas en el siguiente orden: Reactividad de la PSS, movimientos respiratorios, movimientos corporales y tono fetal. El 69% de este grupo de pacientes tenía oligohidramnios (pool mayor $<2\text{cm}$).

Solo se realizaron hemocultivos en 31(41%) recién nacidos, de los cuales todos fueron negativos. Hubo 17(55%) RN con sepsis neonatal temprana, 3 muertes por septicemia y 14(45%) RN sin sepsis neonatal temprana.

De los 75 Recién Nacidos (RN) fueron 38 hombres, 37 mujeres, con un promedio de apgar de 6/7 a los 5 minutos y un promedio al nacer de 1630gr con un rango de 725-2300gr.

En la tabla 3 se aprecia la morbimortalidad neonatal tanto en el grupo que presentó sepsis temprana como en el que no la presentó. En 46 (61%) de los recién nacidos no se evidenció infección en los primeros 4 días de vida, mientras que en los 29 neonatos restantes (39%) si se documentó. Solo en 31 casos (41%) del total de recién nacidos se realizó hemocultivo, de los cuales todos fueron negativos por lo que en el presente estudio todos los casos en los que se evidenció infección fue en base a datos clínicos y de laboratorio (posible sepsis neonatal). En esta tabla se observa que el grupo de sepsis neonatal presentó mayor morbimortalidad en comparación con el grupo que no la presentó, con mayor porcentaje de SDR y hemorragia interventricular. Hubo 4 muertes neonatales en el primer grupo (14%) y ninguna en el grupo de no infectados. Tres muertes se asociaron a choque séptico con germen no aislado y prematuridad extrema. La otra muerte se asoció a hipoplasia pulmonar. La edad gestacional y los pesos de estos productos fueron <30 SDG y $< 1350\text{gr}$ respectivamente.

En ambos grupos en el 91% de los casos el SDR se presentó antes de las 32 SDG y no existió ningún caso de HIV y enterocolitis después de las 33 SDG. De los 4 recién nacidos infectados que tuvieron HIV, dos casos tuvieron también displasia broncopulmonar.

De los 71 recién nacidos que sobrevivieron, el tiempo de hospitalización promedio fue de 37 días con un rango de 4 a 95 días y el peso promedio al egreso hospitalario fue de 2286gr con un rango de 1725 a 2920gr.

El tiempo promedio de hospitalización fue mayor en los RN con sepsis neonatal temprana 35 días que en aquellos sin sepsis neonatal temprana 23 días.

En cuanto a la paciente , las cifras de leucocitos anteparto en el 99% de los casos estuvieron normales por debajo de 20.000mm³. Ninguna paciente presentó temperatura>38C. En 2 casos se sospechó corioamnionitis por taquicardia fetal y leucocitosis materna, sin embargo no se documentó sepsis neonatal temprana en los recién nacidos.

De las complicaciones maternas hubo 4 casos de DPPNI(5.3%), todos menores del 30%. En el puerperio solo hubo un caso de deciduitis (1.3%) que se resolvió satisfactoriamente con antibióticos.

4. DISCUSIÓN

El manejo conservador en la ruptura prematura de membranas está dirigido al feto inmaduro con el fin de prolongar el embarazo para reducir la morbimortalidad asociada a prematurez y que idealmente no se incremente el riesgo de infección materna o neonatal mediante prevención y detección oportuna de la misma, ya que la morbimortalidad perinatal se eleva en presencia de infección.

En este estudio encontramos que un PBF < 6 puntos realizado 24 horas antes del nacimiento en pacientes con RPM pretérmino se asoció a sepsis neonatal temprana con una p significativa ($p < 0.05$). Vintzileos fue el primero en demostrar la relación entre un PBF anormal e infección intrauterina (1,18). En dicho estudio un PBF > 8 puntos se relacionó con una tasa de infección neonatal de 2.7% en comparación con un 93.7% en pacientes con puntaje <7, con una sensibilidad del 94%, especificidad del 97%, valor predictivo positivo de 94% y valor predictivo negativo del 97%. En nuestro estudio estos últimos fueron de 80%, 85%, 64%, y 85% respectivamente..

En caso de infección intrauterina el PBF se altera de manera muy similar como ocurre en la hipoxia secundaria en la insuficiencia uteroplacentaria (1,18). La primera manifestación de infección fetal inminente suele ser la PSS no reactiva y la ausencia de los movimientos respiratorios. La pérdida de los movimientos corporales y del tono fetal son signos tardíos de infección, ya que la mayoría de estos infantes tienen cultivos positivos en el periodo neonatal inmediato (1). En este trabajo también observamos esta pérdida progresiva gradual de las variables del PBF.

Entre más variables estén comprometidas habrá mayor correlación con infección fetal. El grado de madurez placentaria no demostró utilidad.

La Ruptura prematura de membranas no modifica el PBF significativamente: Aumenta la reactividad de la frecuencia cardíaca fetal (FCF), disminuye los movimientos respiratorios (MR), No altera los movimientos corporales (MC) y no altera el tono fetal. La Ruptura prematura de membranas y los esteroides se asocian a disminución de los movimientos respiratorios

La presencia de movimientos respiratorios tiene un VPN del 95% para sepsis neonatal e infección intraamniótica y la ausencia de movimientos respiratorios tiene un VPP del 50% para infección fetal.

Se ha reportado que la RPM por si misma no altera las variables del PBF (1,18). Se han postulado a tres mediadores asociados a infección que pudieran modificar las variables biofísicas del feto: la

producción de prostaglandinas producidas por la coriodecidua en respuesta a la infección pudiera afectar los movimientos corporales y respiratorios. Las citoquinas como la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral liberados por los macrófagos pueden tener múltiples efectos en el sistema nervioso central y cardiovascular fetal. La hipoxemia y la acidosis son causa conocida de pérdidas de las variables del PBF. Se considera que en caso de infección aumentan las demandas tisulares de oxígeno y esto pudiera condicionar hipoxia fetal (1,18,21).

Las pacientes con RPM pretérmino requieren vigilancia fetal estrecha por el riesgo continuo de sufrimiento fetal, debido a compresión del cordón (32-76%), DPPNI (4-12%) y riesgo de infección intraamniótica (19,25,26). Sin embargo no hay consenso en el tipo y frecuencia de la monitorización, aunque la mayoría de los autores consideran que debe ser diaria. La prueba sin estrés (PSS) tiene buena sensibilidad para detección de compresión de cordón umbilical; La no-reactividad de dicha prueba se asocia en menos del 50% con sepsis fetal y amnioitis. La progresión de reactividad a no-reactividad en 90% de los casos se asocia a sepsis neonatal. La PSS No debe ser usada como prueba única para toma de decisiones.

El PBF tiene la ventaja de documentar bienestar fetal y predecir infección intraamniótica subclínica (19,26). El PBF se altera en forma similar a la Hipoxia: Inicialmente se observa pérdida de la reactividad de la PSS, seguida de pérdida de los movimientos respiratorios, pérdida de los movimientos corporales y finalmente ausencia de tono fetal. Los movimientos corporales y el tono fetal son signos tardíos de infección. Los movimientos respiratorios son los que tienen mayor sensibilidad para predecir infección, ya que la mayoría de los autores no reportan casos de sepsis neonatal en presencia de los mismos (1,19).

Existe una relación inversa entre el grado de oligohidramnios y la presencia de cultivos positivos en líquido amniótico, morbilidad infecciosa materna y neonatal. Un pool mayor < de 2cm se asocia a: periodos de latencia más cortos, mayor riesgo de corioamnioitis, sepsis neonatal, compromiso de cordón, sufrimiento fetal agudo y mayor porcentaje de cultivos positivos.

Garite propuso el uso de amniocentesis para el diagnóstico de infección intraamniótica subclínica, sin embargo tiene el inconveniente de que es un método invasivo, que el resultado del cultivo toma varios días y que la tasa de éxito para obtener líquido amniótico varía del 49-98%. La tasa de cultivos positivos en pacientes con RPM pretermino es del 30%, esta se asocia a periodos de latencia más cortos, progresión a corioamnioitis clínica y sepsis neonatal (19,28). Recientemente se han utilizado pruebas rápidas y sensibles para el diagnóstico de infección intraamniótica subclínica

como la combinación de interleucina 6 (>7.9ng/ml), cuenta de leucocitos (>30 células/ul) y glucosa (<10mg/dl) con una sensibilidad mayor del 92% (19).

Se ha reportado una mayor incidencia de hemorragia interventricular , leucomalacia periventricular , displasia broncopulmonar , parálisis cerebral y muerte neonatal en fetos expuestos a infección in útero. Se considera que existe una relación entre infección subclínica intraamniótica y estas complicaciones neonatales graves, ya que estudios realizados en humanos y animales sugieren una asociación entre elevados niveles de citoquinas proinflamatorias en líquido amniótico y estas serias complicaciones neonatales.

Así mismo se ha reportado el síndrome de respuesta fetal inflamatoria (SRFI), que representa un estado de respuesta fetal aguda similar al estado de choque séptico del adulto. Una interleucina 6 mayor de 11 pg/ml en sangre fetal tomado por cordocentesis es el elemento principal para el diagnóstico del SRFI (19,28,29).

En este estudio encontramos que todas las muertes y complicaciones neonatales más graves ocurrieron en el grupo con infección neonatal temprana, ya que ocurrieron 4 muertes neonatales, 4 casos de hemorragia interventricular, de los cuales la mitad presentó broncodisplasia pulmonar y ningún caso en el grupo que no presentó infección neonatal temprana, de ahí que sea tan importante diagnosticar la infección subclínica intraamniótica.

Una parte importante dentro del manejo conservador actual de la RPM pretérmino son los antibióticos profilácticos, ya que estos han demostrado que disminuyen la morbimortalidad neonatal, aumentan el periodo de latencia y disminuyen las complicaciones infecciosas maternas (17,20,30). Sin embargo el antibiótico óptimo o la combinación de los mismos así como la duración de la terapia aún no ha sido determinada(17). En el presente trabajo no hubo complicaciones maternas importantes por infección, ya que únicamente existió un caso con deciduitis.

En este estudio todos los hemocultivos que se realizaron en los recién nacidos fueron negativos, incluyendo 3 muertes neonatales por choque séptico.

El hemocultivo tradicionalmente se ha considerado el estandar de oro para el diagnóstico microbiológico de sepsis, sin embargo este puede tener falsos negativo, ya que el crecimiento de los microorganismos en el cultivo depende de varios factores, como la especie bacteriana, el tamaño del inóculo, y la administración de antibióticos anteparto, ya que estos últimos reducen el nivel de bacteremia (27). De ahí que en la actualidad para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana se

considera imperfecto basarse únicamente en el hemocultivo y debe de apoyarse en otras pruebas como la cuenta leucocitaria , plaquetas e índice banda neutrofilo, así como en las manifestaciones clínicas y factores de riesgo (22,27).

La interleucina 6 se ha propuesto como un marcador temprano de sepsis neonatal . Ronnestand reporta en 4416 ingresos a la unidad de cuidados intensivos neonatales en 6 años solo 6 cultivos positivos (4.7/100 admisiones) (31).

5. CONCLUSIONES.

El PBF igual o menor de 6 puntos dentro de las 24 horas previo a la interrupción del embarazo en pacientes en manejo conservador con RPM pretérmino se asoció a sepsis neonatal temprana con una p significativa ($p < 0.05$), con una sensibilidad del 80% especificidad del 85%, valor predictivo positivo y negativo del 64 y 85% respectivamente . Debido a que el valor predictivo positivo fue bajo y el negativo alto proponemos que en caso de PBF igual o menor de 6 puntos con ausencia de movimientos respiratorios se realice una amniocentesis para cultivo y determinación de interleucina 6 en líquido amniótico para documentar con mayor sensibilidad la infección intraamniótica subclínica.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimson DJ, Connolly ME, Fuenten MM, Hoehn GJ. The fetal biophysical profile in patients with premature rupture of membranes. An early predictor of infection. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 452:510-6.
2. Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimson DJ, Weinbaum PJ, Mirochnick MH, Escoto DT. Fetal biophysical profile versus amniocentesis in predicting infection in preterm premature of the membranes. *Obstet Gynecol* 1986; 68:488-94.
3. Goldstein I, Romero R, Merrill S, Wan M, O'Connor TZ, Mazor M et al. Fetal body and breathing movements as predictor of intraamniotic infection in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:363-8.
4. Amon E, Lewis SV, Sibai BM, Villar MA, Arheart KL. Ampicillin prophylaxis in preterm premature rupture of the membranes: A prospective randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 539-43.
5. Miller JM, Kho MS, Brown HL, Gabert HA. Clinical chorioamnionitis is not predicted by an ultrasonic biophysical profile in patients with premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 1051-1053.
6. Harder JH, Hosing AW, Tuomala RE, et al. Risk factors for premature membranes of fetal membranes: A multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 130-37.
7. Jhonston MM, Sanchez-Ramos L, Vaughn AJ, Todd MW, Benrubi GI. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: A randomized, prospective, double blind trial. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 743-7.
8. Hadley CB, Main DM, Gabbe SG. Risk factors for preterm premature rupture of the fetal membranes. *Am J Perinatol* 1990; 7: 374-79.
9. Roussis P, Rosemond RL, Glass C, Boehm FH. Preterm premature rupture of membranes: Detection of infection *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1099-104.10.

11. Gauthier DW, Meyer WJ. Biophysical profile as a predictor of amniotic fluid culture results . *Obstet Gynecol* 1992; 80: 202-205.
12. Del Valle GO, Izquierdo LA, Smith JF, Gilson GI. The biophysical profile and the nonstress test . Poor predictors of chorioamnionitis and fetal infections in prolonged preterm premature rupture of membranes . *Obstet Gynecol* 1992; 80: 106-114.
13. Dubin SB. The laboratory assessment of fetal lung maturity. *Am J Clin Pathol* 1992;97: 836-849.
14. Owen J, Groome LJ, Hauth JC. Randomized trial of prophylactic antibiotic therapy after preterm amnion rupture. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 976; 981.
15. Carroll SG, Papaioannou S, Nicholaides KH. Assessment of fetal activity and amniotic fluid volume in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour amniorrhexis . *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 172:1427-1435.
16. Vintzileos AM, Knuppel RA. Fetal biophysical assessment in premature rupture of membranes . *Clin Obstet Gynecol* 1995 ;38 :45-58.
17. Anath C, Guise JM, Thorp J. Utility of antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes : A meta-analysis. *Obstet Gynecol Survey* 1996 ; 51 :324-328.
18. Vintzileos A. Antepartum surveillance in preterm rupture of membranes. *J Perinatol Med* 1996 : 24 ;319-332.
19. Romero R, Athayde N, Maymon E, Pacora P, Bahado-Singh R. Premature rupture of the membranes. En Reece E.A, Hobbins J, ed. *Medicine of the fetus and mother*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999: 1581-1598.
20. Edwards R, Locksmith G, Duff P. Expanded –spectrum antibiotics with preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 60-4.
21. Ghidini A, Carolyn M, Kirn V et al, Biophysical profile in predicting acute ascending infection in preterm rupture of membranes before 32 weeks. *Obstet Gynecol* 2000;96:201-206.
22. Baley J Goldfarb J. Neonatal Infections. En Klaus MH, Fanaroff AA, ed. *Care of the High risk neonate*. Philadelphia ; WB Saunders ,2001: 363-92.

23. How H, Cook C, Cook V, Ralston K, Greenwell E, Spinnato J. The pattern of change in the lecithin /sphingomyelin ratio in patients with preterm premature rupture of membranes between 24 and 34 weeks gestation. *J Perinatol* 2002; 22: 21-25.
24. Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF. Test of fetal well-being in premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992; 19: 281-307.
25. Mercer B. Preterm Rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2000; 101: 178-93.
26. Scott N. Premature Rupture of the Membranes: An evidence Based Approach to Clinical Care. *Am J perinatol* 2001; 18: 397-412.
27. Kaftan H. Early Onset Bacterial Infections. *Seminars in perinatology* 1998; 22:15-24.
28. Blackwell S. Role of amniocentesis for the diagnosis of subclinical intraamniotic infection in preterm rupture of the membranes. *Curr Opin Obstet gynecol* 1999;11:541-47.
29. Lammont R. Recent evidence associated with the cond of preterm prelabour rupture of the membranes. *Curr opin Obstet Gynecol* 2003;15: 91-99.
30. Bar J. Effect of Antibiotic Therapy in preterm premature ruptura of the membranas on neonatal mortality and morbidity. *AM J prinatol* 2000; 17:237-41.
31. Ronnestand A. Blood Cultura Isolates during 6 years in a tertiary neonatal intensive care unit. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 245-51.

ANEXOS

I. ANEXO: Componentes del perfil biofísico fetal (PBF)

MOVIMIENTOS RESPIRATORIOS FETALES

2 PUNTOS: Al menos un episodio de 30 segundos de movimientos respiratorios en un periodo de 30 minutos

0 PUNTOS: Menos de 30 segundos de movimientos respiratorios fetales en 30 minutos.

MOVIMIENTOS FETALES

2 PUNTOS: Al menos 3 movimientos del tronco o extremidades en un periodo de 30 minutos.

0 PUNTOS: Dos o menos movimientos corporales gruesos en 30 minutos.

TONO FETAL

2 PUNTOS: Al menos un episodio de extensión de las extremidades o tronco con retorno a la flexión o puño cerrado.

0 PUNTOS: Feto en posición de semiextensión o extensión completa de los miembros sin regreso a la flexión; La ausencia de movimiento fetal se cuenta como ausencia de tono.

REACTIVIDAD FETAL (PSS)

2 PUNTOS: 2 ó más aceleraciones de la frecuencia cardíaca (15 latidos/min y de 15 segundos de duración) en mayores de 32 semanas y (10 latidos/min y de 10 segundos de duración) en menores de 32 semanas en un lapso de 20 minutos.

0 PUNTOS: Sin aceleración o menos de 2 aceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal en 20 minutos.

VOLUMEN DEL LIQUIDO AMNIOTICO

2 PUNTOS: Pool mayor > 2 cm.

0 PUNTOS: Pool mayor < 2 cm.

Tabla 1. RELACION DEL PBF Y SEPSIS NEONATAL TEMPRANA.

PBF		SI SEPSIS	NO SEPSIS
	n=	n=	n=
<6	36	23 (64%)	13 (36%)
>8	39	6 (15%)	33 (85%)
Trabajo de Parto	20	4 (20%)	16 (80%)
Madurez Pulmonar	13	2 (15%)	11 (85%)
PSS descelerativa	3	0	3 (100%)
Infeción clínica	2	0	2 (100%)
No manejo conservador	1	0	1 (100%)
			<u>P < 0.005</u>

Tabla 2. RELACION DE PBF Y SEPSIS NEONATAL TEMPRANA.

PBF	n=	SI SEPSIS	NO SEPSIS
<6	19	11 (58%)	8 (42%)
<4	13	9 (69%)	4 (31%)
<2	4	3 (75%)	1 (25%)
	36		<u>P= 0.43 (NS)</u>

Tabla 3. MORBILIDAD NEONATAL.

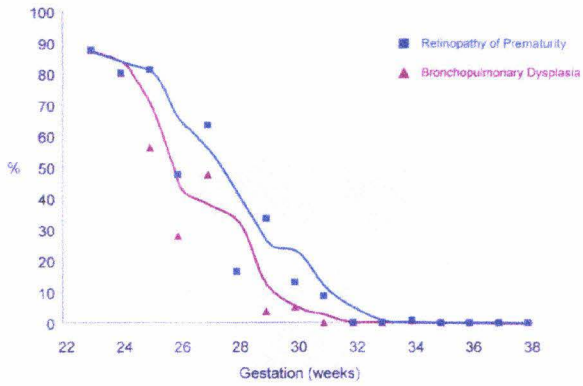
	SI SEPSIS	NO SEPSIS	TOTAL
SDR	13 (44%)	11 (23%)	24 (32%)
Ictericia	3 (10%)	10 (21%)	13 (17%)
TTRN*	2 (6%)	8 (17%)	10 (13%)
Neumonía tardía.	0	8 (17%)	8 (10%)
HIV**	4 (13%)	0	4 (5%)
Enterocolitis	1 (3%)	1 (2%)	2 (3%)
Hipoplasia pulmonar	1 (3%)	0	1 (1%)
Muerte	4 (14%)	0	4 (5%)

*Taquipnea transitoria del recién nacido.

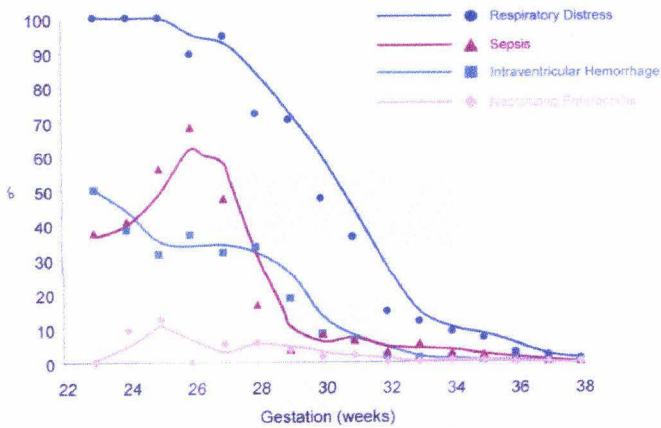
**Hemorragia interventricular.

II. ANEXO

A. Gráfica 1 Morbilidad neonatal (a)



B. Gráfica 2 Morbilidad neonatal (b)



C. Gráfica 3 Mortalidad Neonatal

