

UTILIDAD DE LA PATOLOGÍA PLACENTARIA EN EL
DIAGNÓSTICO DE SEPSIS TEMPRANA EN RECIÉN NACIDOS
PRETERMINO

LILIANA PATRICIA MONTERO MELÉNDEZ

**Universidad Colegio Mayor De Nuestra Señora Del Rosario
Facultad de Medicina
Departamento de Pediatría
Bogotá, Colombia**

2010

**UTILIDAD DE LA PATOLOGÍA PLACENTARIA EN EL
DIAGNÓSTICO DE SEPSIS TEMPRANA EN RECIÉN NACIDOS
PRETERMINO**

Autor

LILIANA PATRICIA MONTERO MELÉNDEZ

Trabajo de grado para optar por el título de especialista en Neonatología

**Asesor Metodológico
Alba Jovanna Morales
Asesor Epidemiológico
Jhonny Beltrán
Milciades Ibañez**

**Universidad Colegio Mayor De Nuestra Señora Del Rosario
Facultad de Medicina
Departamento de Pediatría
Bogotá, Colombia**

2010

“ La universidad del Rosario no se hace responsable de los concepto emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mi esposo por ayudarme en los momentos más duros durante la realización de este gran sueño y a mi familia por apoyarme incondicionalmente en cada una de las etapas de mi vida.

ARTICULO PARA PUBLICACIÓN

UTILIDAD DE LA PATOLOGÍA PLACENTARIA EN EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS TEMPRANA EN
RECIÉN NACIDOS PRETERMINO

Liliana Patricia Montero Meléndez, MD*

Alba Yovanna Morales, MD**

Jonny Beltrán, MD ***

Milciades Ibáñez, MD***

* Md. Pediatra. Residente Programa de Especialización en Neonatología, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario. Bogotá. Colombia.

** Md. Pediatra. Docente del programa de Especialización en Neonatología. Fundación Santa Fe de Bogotá

*** Md. Epidemiólogo. Docente Departamento de Epidemiología Universidad del Rosario

ARTICULO PARA PUBLICACIÓN RESUMEN

Antecedentes La incidencia de sepsis neonatal temprana en prematuros es del 40% en nuestro medio, con mortalidad entre el 15-50% de los casos, el cual aumenta exponencialmente con la prematurez y se relaciona con secuelas neurológicas y pulmonares. Hasta la fecha no se han dado conclusiones definitivas en cuanto a la mejor prueba diagnóstica en este tópico, por lo anterior es de vital importancia encontrar el mejor método para su detección precoz. **Objetivo:** Evaluar la utilidad de la histopatología placentaria en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana de los recién nacidos menores de 36 semanas de edad gestacional, de la Fundación Santa Fe de Bogotá. **Metodología:** Estudio de prueba diagnóstica donde se describieron los resultados obtenidos del análisis de la histopatología placentaria de los recién nacidos pretermino con sospecha de sepsis temprana comparados con el diagnóstico de sepsis temprana probada. **Resultados** Se analizaron 114 pacientes con factores de riesgo para sepsis temprana de los cuales 74 tuvieron diagnóstico de sepsis probable confirmándose en cinco casos, encontrándose así para la histopatología placentaria sensibilidad del 100% IC 95% (90%-100%), especificidad 78.9% (IC 95% 70.7-87.0), índice de validez 79.8% (IC 95% 72%-87.6%), VPP 17.7 (IC 95%: 1.89%-33.8%) y VPN 100% (IC:98.7%-100%). **Conclusión** La corioamnionitis histológica es un biomarcador relevante en el diagnóstico oportuno de sepsis temprana probada en recién nacidos pretermino, ofreciendo una opción de ayuda diagnóstica, no invasiva, con resultados definitivos en 24 horas.

Palabras clave: Patología placentaria, diagnóstico, infección, recién nacido

ARTICULO PARA PUBLICACIÓN
ABSTRACT

Background: The incidence of early neonatal sepsis in premature infants is 40% in our environment, mortality between 15-50% of cases. This rate increases exponentially with prematurity and is associated with neurological and pulmonary after-effects. To date there has been no definitive conclusions regarding the best diagnostic test in this topic. It is therefore vitally important to find the best method for early detection. Objective: To evaluate the usefulness of placental histopathology in the diagnosis of early neonatal sepsis of newborns under 36 weeks gestational age in the Santa Fe Fundacion . Methodology: Diagnostic test that describes the results of analysis of the placental pathology of preterm infants with suspected early sepsis, compared with the early diagnosis of proven sepsis. Results: We analyzed 114 patients with risk factors for early sepsis, of whom 74 were diagnosed with probable sepsis confirmed in five cases, finding like this a placental histopathology to 100% sensitivity CI 95% (90% -100%), specificity 78.9% (CI 95% CI 70.7-87.0), 79.8% validity rate (CI 95% 72% -87.6%), PPV 17.7 (CI 95% CI: 1.89%-33.8%) and NPV 100% (CI: 98.7%-100%). Conclusion: Histologic chorioamnionitis is an important biomarker in early diagnosis of sepsis in preterm infants tested, offering a choice of non-invasive diagnostic aid, with final results within 24 hours.

Keywords: placental pathology, diagnosis, infection, newborn.

ARTICULO PARA PUBLICACIÓN

Introducción

Las tasas de mortalidad neonatal han disminuido con el paso de los años, de 30 por 100.000 nacidos vivos en 1998 a 11,2 por 100.000 nacidos vivos en 2002 esto como resultado de nuevos recursos terapéuticos como corticoides, surfactante exógeno, ventilación mecánica, cuidados prenatales y terapias de nutrición; sin embargo la sepsis neonatal continúa siendo un factor de morbilidad y mortalidad neonatal. La literatura informa que la incidencia de sepsis varía ampliamente. En los países industrializados como Estados Unidos es de 1 a 10 /1000 nacidos vivos (1) y cuando se ajusta a los recién nacidos pretérmino de bajo peso, se eleva a 19/1000 nacidos vivos (2). En los países en vía de desarrollo la incidencia aumenta significativamente, por ejemplo en África occidental y central 48 por 1000 nacidos vivos, Asia meridional 44 por 1000 nacidos vivos (3), México 19/1000 nacidos vivos (4) y cuando se circunscribe a recién nacidos pretérmino llega hasta 300-400/1000 nacidos vivos. (5,6)

En las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal el diagnóstico de sepsis temprana es muy importante, los recién nacidos pretermino lo presentan entre el 16% (7) y el 77% en México (8), 25% en Chile (9), 61% en Costa Rica (10), datos similares a los de la Fundación Santa Fe de Bogotá 60% (datos no publicados) causando una mortalidad del 15 al 50% (1) que aumenta exponencialmente con la prematurez donde se añaden las secuelas neurológicas y pulmonares, como parálisis cerebral y displasia broncopulmonar (11-13).

Los laboratorios estudiados para su diagnóstico no son concluyentes (14-15); se ha usado PCR (proteína c reactiva) específica pero poco sensible (14), conteos celulares, relación inmaduros-maduros (sensible pero poco específico) (15), PCR más interleucina 6 (sensibilidad de 96% y especificidad 58%), interleucina 6 y FNT (16), que están poco disponibles en las unidades neonatales de los países en desarrollo. Por lo anterior se da tratamiento a 30 neonatos con sospecha de sepsis, para tratar un paciente realmente infectado, llevando a un aumento en la exposición de los neonatos a tratamientos innecesarios y aun así la mortalidad por falta de tratamiento oportuno continua siendo significativa (17).

La evaluación placentaria fue reconocida desde 1970 como herramienta en el abordaje diagnóstico de la sepsis temprana, en ese momento se hicieron las primeras correlaciones entre corioamnionitis, funicitis y sepsis neonatal (18-23), describiendo una especificidad del 81 al 92% y VPP 84% para el análisis histopatológico, actualmente se ha retomado su uso como biomarcador realizándose estudios que muestran especificidad y valor predictivo negativo mayor de 80% con bajo valor predictivo positivo (24-26), además de un incremento de la morbilidad (27) y positividad del hemocultivo (28).

Por todo lo anterior es de gran importancia identificar los recién nacidos preterminos infectados lo más temprano posible para tratarlos de manera oportuna, desafortunadamente lo tardío de sus signos clínicos así como la ausencia de adecuadas pruebas diagnósticos lo dificultan (17), lo que ha generado la búsqueda de múltiples biomarcadores que favorezcan el diagnóstico oportuno y efectivo de la sepsis temprana, siendo el objetivo de este estudio medir sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la patología placentaria, en comparación con el diagnóstico de sepsis probada dado por el consenso de sepsis (29).

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

El presente es un estudio de prueba diagnóstica, en el cual se incluyeron los pacientes menores de 36 semanas de edad gestacional al momento del nacimiento, atendidos en la Unidad de Neonatología de la FSFB entre enero de 2007 y marzo de 2008 con sospecha de sepsis temprana a quienes se les realizaron 2 hemocultivos y análisis histopatológico de la placenta por un patólogo placentario quien las clasificó de acuerdo con los grados de corioamnionitis establecidos (30). Se excluyeron pacientes que presentaron malformaciones congénitas, asfixia perinatal, muerte en las primeras 48 horas de vida y los que requirieron remisión a otra institución.

A los pacientes incluidos en el estudio, se les evaluó posteriormente su seguimiento en términos de estancia hospitalaria, tiempo de intubación, presencia de hemorragia intraventricular y requerimiento de cierre quirúrgico de ductus arterioso persistente.

La hipótesis de este estudio es que la histopatología placentaria tiene utilidad en el diagnóstico de sepsis temprana probada

Tamaño de la muestra

Teniendo en cuenta una prevalencia de sepsis temprana en recién nacidos pretermino del 40% y de acuerdo con la sensibilidad del 80% y especificidad del 90% del hemocultivo, (31-32) se determinó una sensibilidad mínima esperada del 85%, especificidad del 90%, precisión 10% y confiabilidad del 95%, con un tamaño de muestra de 114 pacientes, utilizando el programa estadístico Epidat 4.0.

Clasificación de los neonatos

El diagnóstico de sepsis temprana en neonatos estuvo acorde con los parámetros clínicos y de laboratorio establecidos por el Foro Internacional de Sepsis, por el cual se realizó la siguiente clasificación (29):

- Sepsis neonatal temprana probada: Síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, que se confirma al aislarse en hemocultivos o cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR), bacterias, hongos o virus y que se manifiesta dentro de las primeras 72 horas de vida.

- Sepsis probable: Signos y síntomas de infección, con al menos dos resultados de laboratorio anormales, en presencia de cultivos negativos.

- No Sepsis: hemocultivo negativo, sin síntomas o signos clínicos de sepsis, por más de 24 horas desde su ingreso a la unidad neonatal sin el uso de antibióticos

- Sospecha de sepsis temprana: antecedentes maternos de ruptura de membranas mayor de 18 horas, cavidad uterina hipertérmica o fétida, fiebre materna, diagnóstico clínico de corioamnionitis y/o presencia de signos o síntomas clínicos

Signos y síntomas: hipotermia o hipertermia (menor de 36 °C- 37.9 °C), sintomatología respiratoria (frecuencia respiratoria mayor de 60 por minuto, tirajes, apneas, cianosis); síntomas cardiovasculares (llenado capilar mayor de 3 segundos, taquicardia más de 170 latidos por minuto, bradicardia menos de 90 latidos por minuto); síntomas neurológicos (hipotonía, letargia, convulsiones) y gastrointestinales (intolerancia a la vía enteral y distensión abdominal).

Pruebas de laboratorio

A los pacientes se les tomó hemograma leído con citometría de flujo y separación por esparcimiento lumínico polarizado en múltiples ángulos y en caso de ser anormal el resultado, se realizó una lamina para conteo manual y corroboración del mismo, PCR por turbidimetría ultrasensible medida en mg/dl con valor de corte 0.16 y 2 hemocultivos tomados de arteria y vena, sembrados en caldos nutritivos con resinas y colocados en equipo BACTEC para lectura cada 10 minutos por 6 días para gérmenes comunes y 42 días para aerobios y anaerobios, con replicación manual solo cuando fue positivo.

Radiografía de tórax leída por neonatólogo y radiólogo pediátra.

Los puntos de corte para los laboratorios fueron dados por el consenso de sepsis índice inmaduros/maduros mayor de 0.2, leucocitosis o leucopenia (conteo menor de 4000 o mayor de 34000 por mm3) (29).

Análisis estadístico

Se tabularon variables de tipo demográfico, clínico y de laboratorio, las cuales fueron consignadas en un formulario, tomando como documento fuente las historias clínicas de los pacientes seleccionados, a los que se les asignó un código para preservar la confidencialidad.

La información se digitó y depuró en una base de datos de EPI INFO 2008, el procesamiento se hizo en el paquete SPSS, versión 15.

Para el análisis de las variables categóricas, se utilizó distribución de frecuencias y porcentajes y en el caso de las variables cuantitativas, se determinaron medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (rango y desviación estándar). Posteriormente se determinaron las características operativas de la prueba: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, razones de verosimilitud y exactitud o validez, con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Este análisis se hizo para la histopatología placentaria tomando como estándar de comparación el diagnóstico de sepsis probada.

Las pruebas estadísticas se evaluaron con un nivel de significancia del 5% ($p < 0.05$)

Para controlar sesgos se utilizaron pruebas de laboratorio realizadas en una institución reconocida, por personas expertas en su realización, quienes no conocían los resultados de la prueba de anatomopatología realizada por un patólogo placentario quien a su vez no tenía acceso a la historia clínica del paciente ni al resultado de los biomarcadores.

Aspectos éticos

Dada la naturaleza del estudio, en el cual no se sometió a los pacientes a riesgos o intervenciones adicionales, aparte de las propias del tratamiento usual, fue considerado en categoría sin riesgo y aprobado por los Comités de Ética Médica en investigación de la Fundación Santa Fe de Bogotá y de la Universidad del Rosario, sin la exigencia de un consentimiento informado por escrito.

RESULTADOS

Características de los pacientes.

Se hospitalizaron en la unidad neonatal de la Fundación Santa Fe de Bogotá 187 pacientes entre enero de 2007 y marzo de 2008, de los cuales 114 cumplían los criterios de inclusión, de ellos 57 eran de género masculino, las edades gestacionales estuvieron comprendidas entre las semanas 27 y 36 de gestación, con una media de 32.8 ± 2.9 semanas; los pesos estuvieron entre 610 y 3200 gramos con un promedio de 1865 ± 592 gramos, todos eran procedentes del área urbana de Bogotá con afiliación al régimen contributivo de seguridad social, (tabla1).

Diagnósticos de corioamnionitis y sepsis.

Se hizo diagnóstico histopatológico de corioamnionitis en 28 placentas, 17 con antecedente de ruptura prematura de membranas, que osciló entre 1 y 1512 horas con media de 191 ± 412 horas, se clasificaron histopatológicamente en leve 14, moderada 9 y severa 5.

74 neonatos fueron diagnosticados como sepsis probable y se les inició tratamiento antibiótico de primera línea (ampicilina más aminoglicosido).

La PCR fue positiva en 38 casos y el conteo de leucocitos anormal en 5. (Tabla 2)

Los hemocultivos fueron positivos en 5 pacientes (*Escherichia Coli* (3), *Listeria* (1) y *Streptococo* del grupo B (1)) quienes tuvieron también confirmación histopatológica de corioamnionitis y de ellos fallecieron dos. Sus edades gestacionales fueron 26 y 28 semanas, con peso de 610 y 850 gramos respectivamente; la tercera muerte se dio en un neonato de 26 semanas, 690 gramos, con diagnóstico de sepsis probable, placenta positiva para corioamnionitis, autopsia con hallazgos compatibles con proceso infeccioso bacteriano y hemocultivo negativo. La muerte se produjo a los 5 días de vida.

El promedio de estancia hospitalaria en cuidado intensivo neonatal estuvo en 9.02 ± 9.3 días.

Se intubaron 54 pacientes con requerimiento en promedio de $2,33 \pm 0.77$ dosis de surfactante por neonato y un tiempo de intubación promedio de 4.72 ± 5.5 días.

Un paciente requirió cierre farmacológico de ductus arterioso y 7 desarrollaron retinopatía del prematuro.

Treinta pacientes recibieron 2 esquema antibiótico, diez y siete de tercera línea y catorce tratamiento antifúngico.

Utilidad de la prueba diagnóstica

Se realizó el cálculo de sensibilidad y especificidad de la patología placentaria para diagnóstico de sepsis temprana probada, encontrando sensibilidad del 100% con especificidad de 78.9% con bajo valor predictivo positivo (Tabla 3).

La sepsis temprana forma parte de uno de los diagnósticos más frecuentes de las unidades de cuidados intensivos neonatales (6-9), sus manifestaciones son multisistémicas y fulminantes, con una mortalidad hasta del 50% (1). Los factores asociados más importantes son la prematuridad, el bajo peso al nacer, la susceptibilidad del neonato a factores obstétricos y a la infección materna (33)

La corioamnionitis histológica es uno de estos factores asociados, su presencia se correlaciona con elevación de marcadores inflamatorios fetales, síndrome de respuesta inflamatoria neonatal y sepsis temprana en preterminos independiente de su edad gestacional (34), con aumento de la positividad de los hemocultivos (27).

En este estudio se hizo diagnóstico de sepsis probada en cinco neonatos todos ellos con hallazgos en histopatología placentaria compatibles con corioamnionitis mostrando una probabilidad del 100% de detectar los verdaderos positivos (sensibilidad del 100%), con especificidad del 78%, así mismo identificó claramente la ausencia de infección con valor predictivo negativo del 100%. Una de las limitaciones de la histopatología ocurre cuando es anormal, porque la infección probada está presente solamente en el 17% de los casos (VPP), resultados similares a los encontrados por Korbage, y Gonzales donde los valores de sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo son significativos con valor predictivo positivo bajo (20,24-25), Joachin realiza un estudio de casos y control donde encuentra especificidad y VPN mayores del 80%, sensibilidad del 48% y VPP de 52% (35)

Al confrontar estos resultados con los valores de otros biomarcadores como la PCR, que es considerada el mejor test rápido para el diagnóstico de la sepsis temprana, encontramos que para un valor de corte de 10 mg/l, tiene una sensibilidad de 63% con especificidad del 89%; la interleucina-6 por su parte con valor de corte de 20 pg./ml, tiene una sensibilidad del 78% con especificidad del 64% y con la combinación de PCR e il-6 con estos mismos puntos de cortes se logra sensibilidad del 96% y especificidad del 58% (16). Benitz y colaboradores encontraron para la PCR VPP 2,2-7,7% y VPN 99,5-98,8 %, en cuanto al conteo de leucocitos el VPP fue del 25% (31). La procalcitonina al nacimiento tiene sensibilidad del 58 % y especificidad del 83% y la misma procalcitonina a las 24 horas de vida tiene sensibilidad 33% y especificidad del 100% (36), lo que muestra que la corioamnionitis histológica con sensibilidad del 100% y especificidad del 78% es una prueba para tener en consideración en el diagnóstico de sepsis probada.

Basado en lo anterior el examen de la placenta en los recién nacidos preterminos es un procedimiento no invasivo, simple, que se reporta en 24 horas, con un valor diagnóstico que confirma la presencia de una respuesta inflamatoria fetal sustancial (37). Su utilización unida a la historia clínica, los hallazgos al examen físico y los otros biomarcadores ayudan al inicio oportuno del tratamiento antibiótico (1,38).

Ante la inexistencia de una prueba única e ideal en el diagnóstico de la sepsis temprana, la evaluación histoplacentaria es una herramienta útil, teniendo en cuenta sus limitaciones: necesidad de servicio de patología institucional con personal entrenado, manejo cuidadoso de la placenta por el servicio de sala de parto, variabilidad del diagnóstico interobservador y la necesidad de una comunicación cercana entre el servicio de neonatología y patología, no disponible en todos los centros hospitalarios

Un aspecto a tener en cuenta en este estudio es el bajo número de hemocultivos positivos, lo que puede llevar a una baja de la sensibilidad del diagnóstico de sepsis en este grupo etéreo concordando con estudios previos (39-40). Se han estudiado diversas causas de ello, por ejemplo, factores técnicos como el sitio de toma de muestra (central más sensible vs periférico más específico y con menos falsos positivos) (30,41-43), la concentración del inóculo, la dificultad en la obtención de volúmenes adecuados de sangre en prematuros, la utilización de tratamiento antibiótico materno y las características propias del cultivo de algunos microorganismos (44).

Conclusión

La inflamación aguda de las membranas corioamnióticas ha sido considerada como indicador de infección del líquido amniótico, con una fuerte asociación con infección neonatal temprana, parto prematuro, enfermedad pulmonar crónica e incluso secuelas a largo plazo como daño cerebral (45-49). Habitualmente la sepsis neonatal se diagnostica en las primeras 24 horas en el 85% de los casos, y el 5% entre las 24 y 48 horas, (50) por lo tanto un marcador de sepsis con alta sensibilidad y valor predictivo negativo que permita detectar y tratar precozmente a los neonatos con sepsis, y disminuir con ello la mortalidad como la histopatología placentaria es fundamental en el manejo de los recién nacidos (31).

Nuestros resultados muestran que la corioamnionitis histológica es un biomarcador relevante en el diagnóstico oportuno de la sepsis temprana en recién nacidos pretermino, ofreciéndonos una buena opción de ayuda diagnóstica, no invasiva, con resultados definitivos en 24 horas lo que nos permite dar un tratamiento oportuno a los recién nacidos pretermino.

Tabla 1. Características de los pacientes ingresados a la unidad neonatal de la fundación Santa fe de Bogotá

<i>Variable</i>	<i>Pacientes(n = 114)</i>	<i>Porcentaje</i>
Genero		
Masculino	56	49.0%
Edad gestacional en semanas		
26	7	6.10%
26.1-29	9	7.90%
29.1-32	23	20.0%
32.1-34	27	23.1%
34.1-36	49	42.9%
Peso al nacer en gramos		
500-750	5	4.38%
751-1000	5	4.38%
1001-1500	21	18.4%
1501-2000	32	28.0%
2001-2500	43	37.7%
2501-3000	6	5.26%
3001-3500	2	1.8%
Apgar al nacer		
Adecuado	114	100.0%
Maduración Pulmonar Completa	69	60.5%
Ventilación Mecánica	49	43.0%
Tiempo Promedio intubación en días	6.4	
Uso de Surfactante Pulmonar	49	43.0%
Número de dosis promedio	2.5	
Hemorragia intraventricular		
Grado I	1	0.88%
Grado IV	1	0.88%
Retinopatía	7	6.10%
Ductus Arterioso Persistente(3 día de vida)		
Cierre Espontaneo	8	7.00%
Cierre Farmacológico	3	2.63%
Cierre Quirúrgico	1	0.88%
Displasia Broncopulmonar	57	50.0%
Promedio Estancia Hospitalaria en días UCI	12.7	DE ± 9.3
Diagnostico histopatológico corioamnionitis	28	24,6%
Leve	14	12.3%
Moderada	9	7.9%
Severa	5	4.4%
Funicitis	6	5.3%
RPM	11	9.6%
Horas promedio de RPM	295	DE 412 h
Madres con tratamiento antibiótico previo	21	

Tabla 2. Características de laboratorio de los pacientes ingresados a la unidad neonatal de la fundación Santa fe de Bogotá

<i>Variable</i>	<i>Pacientes totales (n = 114)</i>	<i>Ptes. Sepsis probada (n=5)</i>	<i>Ptes. sepsis probable (n=74)</i>	<i>Ptes. Antecedente Corioamnionitis (n=28)</i>
Laboratorios				
Leucocitosis	3	0	3	3
Leucopenia	2	0	2	1
PCR positiva	38	3	38	8
Trombocitopenia	10	1	10	6
Relación I/M mayor 0,2	5	2	5	1
Rx. de tórax anormal	41	2	41	8

Tabla 3. Sensibilidad y Especificidad de la Patología Placentaria para el diagnóstico de sepsis probada

<i>Variable</i>	<i>Valor IC 95%</i>
Sensibilidad	100% (90-100)
Especificidad	78.9% (70.7-87.0)
Índice de validez	79.8% (72.0-87.6)
Valor predictivo positivo	17.86% (1.89-33.8)
Valor predictivo negativo	100% (99.4-100)
Prevalencia	4.39% (0.19-8.58)
Razón verosimilitud +	0.79% (0.7-0.87)
Razón Verosimilitud -	4.74% (3.3-6.8)

Bibliografía

1. Klein JO, Jerome O. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus and the newborn infant*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2003. p. 943–90.
2. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002 - 2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:635-9.
3. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo. Sistemas de registro de datos vitales y encuestas en hogares. Ginebra: OMS; 2005
4. Normas y Procedimientos de Neonatología. México: Instituto Nacional de Perinatología, 1998:222-224
5. Stoll BJ. Impacto global de la infección. *Clin Perinatol* 1997;1:1-21
6. González M, Caraballo M, Guerrero S, Montenegro S. Médico Neonatólogo. Sepsis neonatal y prematuridad. *Revista de Posgrado de la VI Cátedra de Medicina* 2006; 160: 22-28
7. Hinojosa-Pérez JO, Piña-Ceballos VM, Tamez-Vargas A et al. Morbi-Mortalidad del recién nacido con un peso menor de 1500g en Monterrey, Nuevo León. *Bol Med Hospital infant Mex* 2003; 60:571-8
8. Piñeyro-Beltrán E, Hernández-Pérez MA, Murillo-Llanes J. Mortalidad de Recién Nacidos con un Peso Menor de 1000 g en el Hospital General de Culiacán del año 2004 al 2007. *A S* 2009; 3 (1):11-15.
9. Moraes M, Cancela M, Repetto M, Gutierrez C, Fiol V, Piriz G, Castillo E, Medina E, Lattof M, Bustos R. Corioamnionitis histológica en el recién nacido menor de 1.000 gramos. Incidencia y resultados perinatales. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79 (1): 98-104
10. Alvarez J. Morbi-mortalidad de los recién nacidos de muy bajo peso en el Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. *Acta pediátr. Costarric* 2001;15:2
11. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Kwon J, Hoon K, Dong J, Ghezzi F, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1-beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:825–830.
12. Andrews WW, Goldenberg RL, Faye-Petersen O, Cliver S, Goepfert AR, Hauth JC. 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 Obstet Gynecol* 2006;195:803–8.
13. Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *Br J Obstet Gynaecol* 2003; 110s:124–127
14. Tegtmeier FK, Horn C, Richter A, van Wees F. Elastase-alpha 1-proteinase-inhibitor complex, granulocyte count, ratio of immature to total granulocyte count, and C-reactive protein in neonatal septicemia. *Eur J Pediatr* 1992;151:353–56.
15. Philip AG, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1980;65:1036–41.
16. Dollner H, Vatten L, Austgulen R. Early diagnostic markers for neonatal sepsis: Comparing C-reactive protein, interleukin-6, soluble tumour necrosis factor receptors and soluble adhesion molecules. *Journal of Clinical Epidemiology* 2001;54: 1251–1257
17. Weitkamp JH, Aschner J. Diagnostic Use of C-Reactive Protein (CRP) in Assessment of Neonatal Sepsis. *NeoReviews*. 2005;6:508-515
18. Wu H, Shen C, Wu Y, Yuh Y, Kua E. Subclinical Histologic Chorioamnionitis and Related Clinical and Laboratory Parameters in Preterm Deliveries. *Pediatr Neonatol* 2009;50(5):217–221
19. Overbach AM, Daniel SJ, Cassady G. The value of umbilical cord histology in the management of potential perinatal infection. *J Pediatr* 1970;76:22–31.
20. Korbage de Araujo MC, Schultz R, Vaz FAC, Massad E, Feferbaum, Lauro de Araujo Ramos J. A case-control study of histological chorioamnionitis and neonatal infection. *Early Hum Dev* . 1994;40:51–8.
21. Beebe LA, Cowan LD, Altshuler G. The epidemiology of placental features: Associations with gestational age and neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 1996;87:771–78.
22. Lau J, Magee F, Qiu Z, Hoube J, Von Dadelszen P, Lee S. Chorioamnionitis with a fetal inflammatory response is associated with higher neonatal mortality, morbidity, and resource use than chorioamnionitis displaying a maternal inflammatory response only. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 193: 708–13
23. Mu S, Lin C, Chen Y, Ma H, Lee J, Lin M, Lee C, Chen T, Jow G, Sung T. Impact on Neonatal Outcome and Anthropometric Growth in Very Low Birth Weight Infants with Histological Chorioamnionitis. *J Formos Med Assoc* 2008;107(4):304–310.
24. González JE. Relación de la corioamnionitis y sepsis temprana en recién nacidos del Hospital Universitario. *Med Univer* 2004; 6(24) : 167-171
25. Joachim A, Martius J, Roos T, Gora B, Oehler M, Schrod L, Papadopoulos T, Groß U. Risk factors associated with early-onset sepsis in premature infants. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1999; 85: 151–158
26. Kaffan H, Kinney J. Early Onset Neonatal Bacterial Infections. *Seminars in Perinatology* 1998; 22(1): 15-24
27. Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, et al. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:372.e1-372.e6
28. Elimian A, Verma U, Beneck D, Cipriano R, Visintainer P, Tejani N. Histologic chorioamnionitis, antenatal steroids, and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2000;96:333-6

ARTICULO PARA PUBLICACIÓN

29. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;(6):2-8.
30. Kallel H, Dammak H, Mahjoubi F, Bahloul M, Turki E, Chelly H, Rekik N, Hammami A, Bouaziz M. Contamination of blood cultures drawn from central vein catheter and peripheral venipuncture. Prospective study of 75 pairs. *Pathologie Biologie* 2006; 54: 44–48
31. Roig T, Martínez A, Santurio A, Fernández A. Valor predictivo de algunos exámenes de laboratorio clínico en la infección neonatal bacteriana precoz. *Rev Cubana Pediatr* 2009;81: 2
32. Fox H. Infection of the placenta. In: Fox H, editor, *Pathology of placenta*, Philadelphia: Saunders, 2007; 286–325
33. Park C, Moon K, Park J, Jun J, Romero R, Yoon B. The Involvement of Human Amnion in Histologic Chorioamnionitis is an Indicator that a Fetal and an Intra-Amniotic Inflammatory Response is more likely and severe: Clinical Implications. *Placenta* 2009; 30:56–61
34. Reiman M, Kujari H, Ekholm E, Lapinleimu H, Lehtonen L, Haataja L, et al. Interleukin-6 Polymorphism is Associated with Chorioamnionitis and Neonatal Infections in Preterm Infants. *J Pediatr* 2008;153:19-24)
35. Korbage M, Schultz R, Dias de Oliveira R, Araujo J, Costa F. A risk factor for early-onset infection in premature newborns: invasion of chorioamniotic tissues by leukocytes. *Early Human Development* 1999;56: 1–15
36. Santuz P, Soffiati M, Dorizz D, Benedetti M, Zaglia F, Biban P. Procalcitonin for the diagnosis of early-onset neonatal sepsis: A multilevel probabilistic approach. *Clinical Biochemistry* 2008; 41: 1150–1155
37. Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, et al. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:18–25
38. Simmonds M, Jeffery H, Watson G, Russell P. Intraobserver and interobserver variability for the histologic diagnosis of chorioamnionitis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004; 190: 152e5
39. Hoeven KH, Anyaegbunam A, Hochster H, Whitty JE, Distant J, Crawford C, et al. Clinical significance of increasing histologic severity of acute inflammation in the fetal membranes and umbilical cord. *Pediatr Pathol Lab Med* 1996;16:731–44.
40. Squire E, Favara B, Todd J. Diagnosis of neonatal bacterial infection: hematologic and pathologic findings in fatal and nonfatal cases. *Pediatrics* 1979;64:60–4.
41. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr* 1996;129:275–8.
42. Martinez J, DesJardin JA, Aronoff M, Supran S, Nasraway SA, Snyderman DR. Clinical utility of blood cultures drawn from central venous or arterial catheters in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2002;30:7–13.
43. Beutz M, Sherman G, Mayfield J, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical utility of blood cultures drawn from central vein catheters and peripheral venipuncture in critically ill medical patients. *Chest* 2003;123: 854–61.
44. Khalid N. Haque, FRCP (Lond, Edin, Ire), FRCPCH. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005; Vol. 6, No. 3 (Suppl.) 45-49
45. Klinger G, Levy I, Sirota L, et al. Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:38.e1-6.
46. Ogunyemi D, Murillo M, Jackson U, Hunter N, Alperson B. The relationship between placental histopathology findings and perinatal outcome in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;13:102-9.
47. Lee SD, Kim MR, Hwang PG, Shimm SS, Yoon BH, Kim CJ. Chorionic plate vessels as an origin of amniotic fluid neutrophils. *Pathol Int* 2004;54:516-22.
48. Suppiej A, Franzoi M, Vedovato S, Marucco A, Chiarelli S, Zanardo V. Neurodevelopmental outcome in preterm histological chorioamnionitis. *Early Human Development* 2009;85: 187–189
49. Lahra MM, Gordon A, Jeffery HE. Chorioamnionitis and fetal response in stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:229.e1-229.e4.
50. Patino N. Neonatal sepsis. *Rev. bol. ped.* 2007;46(3): 225-233.