

11237

Zeg
40



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO DE LA
FACULTAD DE MEDICINA



HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DE SEPSIS NEONATAL
UN ESTUDIO CON PROTEINA C REACTIVA

TESIS Y TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PARA OBTENER EL TITULO EN
PEDIATRIA, MEDICA

DR. JULIO HUMBERTO SAGARNAGA ARANDIA

MEXICO, D. F.

1983

**TESIS CON
MARCADO DE ORIGEN**



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.

DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DE SEPSIS NEONATAL.

INDICE

	Página
I. INTRODUCCION Y OBJETIVOS.....	1
II. SEPSIS NEONATAL.....	4
A. CONCEPTO Y DEFINICIONES.....	5
B. INCIDENCIA.....	7
C. FACTORES PREDISPONENTES.....	8
D. PATOGENESIS.....	10
E. ETIOLOGIA.....	12
F. MANIFESTACIONES CLINICAS.....	13
G. DIAGNOSTICO.....	17
H. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	22
I. TRATAMIENTO.....	23
J. PREVENCION.....	26
III. INDICE PARA EL DIAGNOSTICO TEMPRANO DE SEPSIS NEONATAL.....	28
A. INTRODUCCION Y ANTECEDENTES.....	29
B. INDICE PROPUESTO.....	32
1. Cuenta de leucocitos.	
2. Cuenta total de Neutrófilos.	
3. Relación Inmaduros/Neutrófilos.	
4. Velocidad de Sedimentación Globular.	
5. Proteína C Reactiva.	
C. MATERIAL Y METODO.....	45
D. RESULTADOS.....	49
E. DISCUSION.....	64

DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DE SEPSIS NEONATAL.

IV. SEGUIMIENTO DE SEPSIS NEONATAL CON PROTEINA C REACTIVA.....	66
A. INTRODUCCION Y ANTECEDENTES.....	67
B. MATERIAL Y METODO.....	69
C. RESULTADOS.....	71
PRESENTACION DE CASOS CLINICOS	
D. DISCUSION.....	85
V. CONCLUSIONES.....	86
VI. BIBLIOGRAFIA.....	89

I. INTRODUCCION Y OBJETIVOS

I. INTRODUCCION Y OBJETIVOS

El diagnóstico de la sepsis neonatal en una etapa temprana ha sido motivo de múltiples estudios y trabajos de investigación, se han evaluado una gran cantidad de pruebas aisladas, y en algunos estudios conformando índices de presunción diagnóstica.

Por las características de la etapa neonatal la interpretación de las diversas pruebas está dificultada, y sus resultados pueden variar con diferentes eventos perinatales.

Por las razones expuestas nos hemos propuesto evaluar un índice para el diagnóstico temprano de sepsis neonatal compuesto por pruebas que sean sencillas y rápidas, y que por lo tanto tenga la virtud de identificar rápidamente el neonato infectado, y lo que también es importante identificar al neonato no infectado de aquellos que tienen riesgo de infección.

Por otra parte haremos una revisión bibliográfica para identificar los eventos perinatales que puedan modificar los resultados del índice.

En otra parte de este trabajo de investigación clínica evaluaremos la utilidad de la Proteína C Reactiva para el seguimiento de los procesos infecciosos, ya que prácticamente no existen parámetros laboratoriales que orienten en este sentido; hasta el presente los cambios de manejo en el curso de un proceso infeccioso se hacen en base a la valoración puramente clínica, por esto nos interesó definir el uso de la Proteína C Reactiva como indicador de actividad del proceso.

Concomitantemente evaluamos algunos factores que pudieran influir en variaciones de los resultados obtenidos con la determinación de la Proteína C Reactiva.

Tambien presentaremos una revisión bibliográfica de los aspectos generales de la sepsis neonatal, enfatizando algo más en los procedimientos de ayuda diagnóstica.

Nuestra intención es presentar una información lo más completa posible, en la forma más concisa; así como ofrecer al médico que tenga contacto con esta patología, un instrumento de diagnóstico precoz, y de segumiento objetivo del paciente.

II. SEPSIS NEONATAL

II. A. CONCEPTO Y DEFINICIONES

Se denomina SEPSIS NEONATAL a la enfermedad que afecta a los niños menores de 30 días, que se encuentran clínicamente enfermos, y que tienen hemocultivos positivos. Esta definición la distingue de la condición observada en algunos neonatos sanos con bacteremia transitoria.

Una definición más extensa expresa que la SEPSIS NEONATAL es la entidad patológica que afecta a niños menores de 30 días de edad, caracterizada por la presencia de focos infecciosos en dos o más órganos o aparatos del cuerpo, ocasionados por el mismo germen que se identifica en un hemocultivo.

Para una mejor comprensión de los términos utilizados en las definiciones precedentes, precisaremos algunos términos:

1. BACTERIEMIA: es la presencia de gérmenes bacterianos en la corriente sanguínea, y se debe en la mayoría de los casos a la penetración de las bacterias a través del sistema linfático. Clínicamente puede ser transitoria, tal como sucede en la manipulación de tejidos infectados o contaminados, o bien en el inicio de numerosas infecciones, las que al principio dan hemocultivos positivos, para negativizarse al localizarse la lesión.

Las bacteriemias continuas son características de infecciones intravasculares, o cuando no se localizan adecuadamente las infecciones.

2. SEPTICEMIA O SEPSIS: es la presencia de lesiones inflamatorias en órganos o tejidos, con hemocultivo positivo.

Debido a que el hemocultivo positivo es el fundamento de las definiciones anteriores y la frecuencia de positividad varía entre el 45% y el 70%, se ha adoptado el diagnóstico provisional de "PROBABLE SEPSIS" ante la presencia de factores predisponentes, datos clínicos de ataque al estado general, presencia de focos infecciosos, y hallazgos laboratoriales.

(Ref. 51, 53, 54, 55, 56, 58)

II. B. INCIDENCIA

Es variable de acuerdo a la fuente de información, lo que está en relación con el tipo de población manejada en determinadas unidades; en términos generales es de 1 a 4 por mil nacidos vivos, esta cifra se incrementa en 3 a 5 veces si se toma en cuenta sólo a los neonatos de pretérmino.

La mortalidad señalada para la República Mexicana para 1.970 fue de 2 por 100 fallecimientos en la etapa neonatal, y la tasa de mortalidad señalada para la sepsis neonatal varía del 13 al 45%, sin embargo esto está en relación a todos los factores que rodean a una determinada población neonatal y a la posibilidad de un diagnóstico y tratamiento oportuno.

(Ref. 49, 53, 59, 64)

II. C. FACTORES PREDISPONENTES

Los dividiremos en factores maternos, ambientales y del huésped.

1. FACTORES MATERNOS: están relacionados con complicaciones preparto e intraparto; una infección materna manifestada por fiebre, problemas gastrointestinales, respiratorios o urinarios, en el primer caso; y en el segundo se relacionan con trabajo de parto prematuro, ruptura prematura de membranas (cuya significación en cuanto a tiempo varía de acuerdo con la población examinada), o corioamnionitis. (76, 77)

2. FACTORES AMBIENTALES: están relacionados con los cambios a los que bruscamente se ve sometido el neonato, desde su paso por el canal del parto el cual puede estar contaminado o colonizado por bacterias potencialmente patógenas; con el parto en condiciones deficientes de asepsia y antisepsia; con el equipo de reanimación contaminado; y con el personal médico y paramédico con deficientes normas en el hábito de medidas preventivas usuales tales como el lavado de manos, uso de batas limpias, equipo de exploración limpio, etc.

Estos factores se incrementan más aun cuando el neonato precisa de una terapia de sostén más agresiva como pudieran ser catéteres arteriales o venosos, cánulas endotraqueales, equipo de ventilación; todos los cuales proveen el acceso a gérmenes de relativa baja virulencia los cuales en un neonato con mecanismos de defensa debilitados pueden provocar enfermedad sistémica.

3. FACTORES DEL HUESPED: éstos pueden ser comunes a todos los neonatos, o en algunos casos adquirir mayor relevancia en los prematuros.

a. Factores anatómicos: tales como la presencia de una herida al nacer (ombligo), piel y mucosas más delicadas (más aun en el prematuro), exposición de los pulmones a líquido amniótico contaminado, etc.

b. Factores inmunológicos: en términos generales los mecanismos de defensa específicos e inespecíficos son deficientes en el neonato, lo que los hace especialmente vulnerables a las infecciones generalizadas. Aunque éste es un campo aun abierto a la investigación, hay múltiples referencias respecto a los siguientes factores: -respuesta inflamatoria local disminuída, lo que hace que una infección fácilmente se disemine.

-niveles bajos de inmunoglobulinas al nacer.(60)

-opsonización deficiente.

-niveles bajos de complemento.

-deficiente quimiotaxis y fagocitosis por los polimorfo nucleares.(67,68,69)

-adherencia disminuída de los neutrófilos.(70)

c. Factores generales: mencionaremos los más importantes y frecuentes: prematurez, sexo masculino y desnutrición intrauterina.

(Ref. 49, 51, 53, 54, 56, 57, 58, 60, 64, 66)

II. D. PATOGENESIS

Mencionaremos brevemente los principales eventos fisiopatológicos y las interacciones más importantes entre el huésped y los gérmenes.

1. DISEMINACION HEMATOGENA: responsable de la mayoría de las infecciones prenatales, pero de pocas infecciones bacterianas perinatales, probablemente por la acción del sistema inmunológico materno sobre los microorganismos.

2. INFECCION PLACENTOFETAL: las bacterias vaginales pueden causar deciduitis y microabscesos desde donde se pueden diseminar hacia el feto y hacia la madre. Se debe sospechar cuando la madre y el neonato desarrollan bacteriemias similares. Es difícil evaluar este mecanismo de infección ya que frecuentemente se relaciona con abortos.

3. INFECCION ASCENDENTE: es la forma más común de infección en el neonato. Se produce al extenderse la flora vaginal a la cavidad uterina, o bien al pasar el neonato por el canal del parto. Los factores relacionados con esta ruta de infección son: ruptura prematura de membranas, ruptura prolongada de membranas, parto laborioso, e instrumentación vaginal.

4. OTRAS FUENTES DE INFECCION: Se han mencionado: electrodos para monitoreo fetal, manipulación del feto o del neonato, introducción de gérmenes a través de catéteres y cánulas, y exposición a la humedad.

5. INTERACCIONES HUESPED-BACTERIA: señalaremos aspectos importantes relacionados con estas interacciones, las cuales determinaran cuales de los neonatos con riesgo de infección la presentaran posteriormente.

- a. Se ha reconocido el papel protector de los anticuerpos específicos contra los tipos de Estreptococo del grupo B, en especial contra el polisacárido capsular del Estreptococo tipo III.
- b. Tambien se ha demostrado la protección conferida por anticuerpos específicos contra E. coli K1.
- c. La capacidad de los microorganismos para originar bacteriemias, está determinada en parte por algunas estructuras de superficie que actuan como factores de virulencia, así sucede con el polisacárido K1 de E. coli que confiere resistencia a la bacteria contra la fagocitosis por los polimorfonucleares. Tambien el polisacárido capsular BIII del Estreptococo le confiere resistencia contra la opsonización y la activación del complemento.

(Ref. 49, 52, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 63, 64, 66, 71)

II. E. ETIOLOGIA

En forma general se menciona que en Latinoamérica los gérmenes predominantes son los bacilos entéricos gram negativos, su frecuencia varía de acuerdo a la población estudiada.

Jasso menciona en orden de frecuencia: Klebsiella sp., Eschericia coli, Pseudomona aeruginosa, Proteus sp. y Estafilococo aureus.

Con menos frecuencia se reportan el Estreptococo del grupo D y Listeria monocytogenes.

En EE. UU. en la década de los setenta emergió el Estreptococo del grupo B como una de las causas más frecuentes de sepsis neonatal, sin que disminuyera la incidencia de sepsis por gram negativos.

Otros gérmenes son aislados más esporádicamente, aunque se relatan algunos brotes epidémicos por gérmenes poco frecuente como el Citrobacter diversus, estos brotes generalmente se relacionan con transmisión horizontal en el cunero.

(Ref. 49, 50, 51, 53, 56, 58, 74, 75)

II. F. MANIFESTACIONES CLINICAS

La signología clínica de la sepsis neonatal es en ocasiones muy sutil y se expresa en forma muy variable, por lo que los hallazgos que detallaremos a continuación, en un neonato con riesgo, deben hacer sospechar el diagnóstico de sepsis.

1. MANIFESTACIONES GENERALES:

- a. "No se ve bien".
- b. "No quiere comer bien".
- c. "No hace mucho caso de los estímulos del medio".
- d. Distermia.
- e. Decaimiento general.
- f. Dificultad para la ganancia ponderal.

2. MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS:

- a. Periodos de apnea.
- b. Crisis de cianosis.
- c. Dificultad respiratoria.
- d. Taquipnea.
- e. Empeoramiento de una patología previa (ej: EMH).

3. MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS:

- a. Letargia.
- b. Irritabilidad.
- c. Crisis convulsivas.
- d. Fontanelas tensas.

- e. Hipotonfa.
 - f. Hipertonfa.
4. MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES:
- a. Vómito.
 - b. Diarrea.
 - c. Succión débil.
 - d. Distensión abdominal.
 - e. Hepatomegalia.
5. MANIFESTACIONES DERMICAS:
- a. Onfalitis.
 - b. Esclerodema.
 - c. Petequias o púrpura.
 - d. Pústulas.
 - e. Exantemas.
6. MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES:
- a. Choque.
 - b. Taquicardia.
 - c. Llenado capilar lento.
 - d. Edema.
7. MANIFESTACIONES HEMATOLOGICAS:
- a. Anemia hemolítica.
 - b. Ictericia.
 - c. Petequias o púrpura.
 - d. Hepatoesplenomegalia.
 - e. Coagulación intravascular diseminada.
8. MANIFESTACIONES METABOLICAS:
- a. Acidosis metabólica.
 - b. Hipoglicemia.

A continuación señalaremos algunos aspectos importantes de síndromes clínicos específicos:

1. ENFERMEDAD POR ESTREPTOCOCCO BETA HEMOLITICO GR.PO B.

Este germen es un habitante común del tracto genital femenino

no. El 1 a 2% de los neonatos de embarazadas infectadas presentan enfermedad neonatal o son mortinatos. Generalmente la transmisión es vertical (madre-neonato). Existen dos formas clínicas: a. de inicio temprano, y b. de inicio tardío.

a. Forma de inicio temprano: comienza dentro de las 72 horas después del nacimiento y es común el inicio entre las 6 y 12 horas de vida. El inicio es súbito con un curso agudo, el foco primario generalmente es pulmonar.

Los signos clínicos más frecuentes son: apnea, hipotensión, choque y CID, puede llegar a la muerte en 24 horas. La radiografía de torax muestra un patrón reticulogranular indiferenciable del observado en la EMH. La mortalidad varía según las instituciones del 40 al 80% de los casos.

b. Forma de inicio tardío: Se observa generalmente a las 2 a 4 semanas de vida. El inicio es insidioso, y sus signos clínicos más frecuentes son anorexia y fiebre. Frecuentemente se asocia a meningitis, y más raramente a hidrocefalia.

2. ENFERMEDAD POR ESTREPTOCOCCO BETA HEMOLITICO GRUPO A:

La septicemia generalmente tiene el foco primario en una onfalitis. Se producen epidemias en los cuneros usualmente por transmisión horizontal.

3. ENFERMEDAD POR ESTAFILOCOCCO:

El estafilococo del grupo fago I fue un germen muy común en la década de los cincuenta y aún se observa enfermedad sistémica por este germen en algunas cunas. La sepsis generalmente es secundaria a un proceso localizado en el sistema musculoesquelético.

El estafilococo coagulasa positivo del grupo fago II es un agente común de infección neonatal, su patogenicidad se asocia a la producción de una exotoxina, y los cuadros clínicos que produce se han englobado en el síndrome de piel escaldada.

El estafilococo epidermidis (coagulasa negativo) generalmente se descarta como contaminante en los hemocultivos, pero debe ser tomado en cuenta cuando se han practicado maniobras que puedan facilitar su

ingreso al torrente circulatorio tal como sucede con la colocación de catéteres.

4. ENFERMEDAD POR LISTERIA MONOCYTOGENES:

La patogénesis es similar a la del *Estreptococo* del grupo B, con sus dos formas clínicas.

En la forma temprana el neonato generalmente presenta letargia, anorexia e hipotermia, algunos presentan un exantema característico consistente en pequeñas pápulas color salmón diseminadas en el tronco. La radiografía de tórax puede ser sugestiva de neumonitis por aspiración o de una bronconeumonía miliar.

La forma tardía casi siempre tiene un foco primario meningeo, y el cuadro clínico es similar a otras entidades; se presenta entre la segunda y quinta semana de vida, casi siempre en neonatos de término y sin problemas perinatales. La fórmula blanca puede mostrar leucocitosis con neutrofilia y monocitosis entre el 7 y 21%.

5. ENFERMEDAD POR GRAM NEGATIVOS:

Los gérmenes más frecuentes son *Escherichia coli* y *Klebsiella sp.*, el cuadro clínico es muy variable y no tiene características especiales. El 40% de los casos de sepsis por *E. coli* están producidos por cepas que tienen el antígeno capsular K1.

6. ENFERMEDAD POR PSEUDOMONA AERUGINOSA:

En estas infecciones se pueden observar característicamente una lesión papular violácea, o lesiones que después de algunos días desarrollan necrosis central debido a vasculitis supurativa. Los neonatos que reciben tratamiento antibiótico de amplio espectro y están expuestos a contaminación, especialmente por equipos de inhaloterapia, son los que están particularmente propensos a estas infecciones.

II. G. DIAGNOSTICO

Es fundamental la sospecha clinica o los antecedentes para realizar lo que se ha denominado "trabajo de sepsis" tendiente a identificar el neonato infectado.

Los medios laboratoriales utilizados pueden estar orientados a la identificación del germen causal o bien a ofrecer pruebas indirectas de infección bacteriana, entre estas ultimas se menciona la utilidad de la fórmula blanca, pero hay múltiples pruebas que son positivas en etapas tempranas de la infección aunque no constantemente por lo que ultimamente se ha preconizado el uso de indices de identificación de sepsis neonatal que permitan mayor seguridad para determinar cual neonato está infectado y también cual neonato no lo está.(1, 78)

Mencionaremos a continuación los exámenes más frecuentes que se solicitan de acuerdo al caso clínico evaluado.

1. CULTIVOS:

a. Sangre: es diagnóstico tomado en condiciones adecuadas, los sitios preferidos para la toma de muestra al nacimiento son: vena periférica, arteria umbilical y punción capilar en ese orden, y los volúmenes de sangre ideales son de 1 a 2 ml.(40)

b. Líquido cefalorraquídeo (LCR): es importante por la asociación de sepsis y meningitis en un 33% de los casos. La punción lumbar esta cuestionada en los neonatos con problema respiratorio que pueda agravarse con el procedimiento.(35)

c. Orina: importante en la sepsis de inicio tardío, su confiabilidad depende del método utilizado para la recolección de la muestra el cual será en orden de preferencia: por aspiración suprapúbica, "captación con técnica limpia", y bolsa de orina para lactantes. (34)

d. Aspirado gástrico y de conducto auditivo externo (CAE) ambos útiles en las primeras 12 horas de vida, su interpretación debe ser cuidadosa ya que pueden reflejar la colonización materna y del neonato. (36,37,38)

e. Otros: de acuerdo con la patología presente son útiles los cultivos de secreción conjuntival, nasofaríngea, endotraqueal, rectal, dérmica, pleural, peritoneal, articular, de punta de catéter, etc. sin embargo estos cultivos se deberan interpretar en forma cuidadosa y en relación al resto de los hallazgos clínicos y laboratoriales. (38,39)

2. EXAMEN DIRECTO: útil tanto para la identificación etiológica, como también para la presunción del proceso infeccioso.

a. Buffy-coat: es el extendido de una fracción de sangre centrifugada y teñida donde pueden identificarse los microorganismos, para que sea positiva la bacteriemia debe ser importante, lo que se asocia con un pronóstico muy pobre. (41,42,43)

b. Frotis de LCR: útil tanto para la identificación del germen, como para la observación de células que nos permita presumir un proceso infeccioso a ese nivel.

c. Frotis del aspirado gástrico: la presencia de polimorfonucleares y bacterias es sugestiva de infección bacteriana, aunque hay un alto índice de falsos positivos relacionados con infección materna o con sufrimiento fetal antes que con infección del neonato. (37,49)

d. Frotis de aspirado del CAE: tiene la misma interpretación del exámen señalado previamente, debe ser tomado en las primeras doce horas de vida.

e. Frotis de orina: se puede utilizar una muestra no centrifugada y tiene valor cuando la muestra es reciente. Es positivo cuando se observan más de 5 bacterias por campo con objetivo de inmersión.

f. Otros: son útiles los extendidos de otras secreciones que procedan de focos infecciosos aparentes.

3. METODOS DE IDENTIFICACION RAPIDA: además del examen directo se han desarrollado técnicas cada vez más sensibles que permiten detectar antígenos de algunos microorganismos. Mencionaremos a continuación algunos de esos métodos.

a. Contrainmunolectroforesis (CIE): útil para detectar infecciones por *Estreptococo* del grupo B, *E. coli* K1, *H. influenza* tipo B; pero se debe tomar en cuenta que la ausencia de estos antígenos no descarta la presencia de infección.(33)

b. Aglutinación de partículas de látex: útil también para la detección de antígenos del *Estreptococo* del grupo B, específicamente se han encontrado mejores resultados que con la CIE para detectar el antígeno tipo III.(28,30)

c. Coagulación: igualmente útil en la detección de antígenos de *Estreptococo* del grupo B.

d. ELISA: es la detección de antígenos del *Estreptococo* del grupo B, mediante anticuerpos monoclonales ligados a enzimas.(31)

4. PRUEBAS HEMATOLOGICAS: la mayoría de estas pruebas serán revisadas en detalle en otra parte de esta tesis, por lo que solamente las mencionaremos.(5 al 12)

a. Cuenta de leucocitos (CL).

b. Cuenta total de neutrófilos (CTN).

c. Cuenta total de bandas (CB).

d. Relación del total de neutrófilos inmaduros/total de neutrófilos (R I/N).

e. Velocidad de sedimentación globular (VSG).

f. Cuenta de plaquetas: está referida en algunos estudios como una prueba auxiliar útil, pero se menciona que disminuye en una etapa tardía de la evolución, por lo que no es una prueba adecuada en el diagnóstico temprano de sepsis. (15,17)

5. PRUEBAS DE INFLAMACION HISTOLOGICA: en general son pruebas inespecíficas que revelan un grado de daño tisular. (1, 18, 20, 22, 26)

a. Proteína C reactiva (PCR): fácil de determinar mediante el método de aglutinación de partículas de látex, será motivo de revisión en otra parte de esta tesis. (2)

b. Orosomucoide: es un reactivo de fase aguda, sus resultados son dados por la tardanza en obtener sus resultados.

c. Alfa-1-antitripsina: es una glicoproteína que aumenta en forma inespecífica en los estados inflamatorios, y posterior a cirugía. (27)

d. Haptoglobina: es otra glicoproteína con características similares a la anterior, puede ser determinada mediante la aglutinación de partículas de látex.

e. Inmunoglobulina M: su valor radica en que no atraviesa la barrera placentaria y su elevación en el neonato se interpreta como una respuesta inmunológica al proceso bacteriano. (19, 23, 44)

6. PRUEBAS PARA LA DETECCION DE PRODUCTOS BACTERIANOS:

a. Lisis del limulus para detección de endotoxinas producidas por infecciones por gram negativos. (24,25)

b. Coagulación de endotoxinas.

c. Reducción del azul de tetrazolio.

7. PRUEBAS DE IDENTIFICACION PRESUNTIVA RAPIDA: se basan en las características de crecimiento de algunos gérmenes en los medios de hemocultivo, lo que permite su identificación presuntiva, que se deberá confirmar con los métodos convencionales (ver tabla No. 2). (21)

Tabla No.2: PRUEBAS DE IDENTIFICACION PRESUNTIVA RAPIDA

BACTERIAS	ASPECTO DEL HEMOCULTIVO EN FRASCO	TINCION DE GRAM	PRUEBAS DE PRESUNCION RAPIDA
Estreptococo del grupo B	Hemólisis. Enturbiamiento ligero o nulo	Cocos en cadena gram positivos	Catalasa negativo, Prueba de CAMP positiva.
Eschericia coli	Hemólisis. Enturbiamiento.	Bastoncillos gram negativos	Indol positivo.
Klebsiella pneumoniae	No hemólisis. Enturbiamiento.	Bastoncillos gram negativos	Indol negativo.
Listeria monocytogenes	Hemólisis ligera. Enturbiamiento variable.	Bastoncillos o coccobacilos gram positivos	Catalasa positiva. Motilidad cambiante.
Estafilococo epidermidis	No hemólisis. Enturbiamiento poco o nulo.	Cocos en grupo gram positivos	Catalasa positivo. Coagulasa negativo.
Estafilococo aureus	Hemólisis. Enturbiamiento variable.	Cocos en racimos gram positivos	Catalasa positivo. Coagulasa positivo.

8. OTROS EXAMENES: tales como el estudio histopatológico de la placenta y del cordón umbilical, no son utilizados con frecuencia debido a los múltiples resultados falsos positivos, y a la dificultad para llevarlos a cabo.(32,59)

Los estudios radiológicos son de ayuda en entidades patológicas definidas, pero no existen patrones radiológicos característicos de la sepsis como tal.

(Ref. 18,21, 45, 49, 57, 61, 64, 78, 79)

II. H. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se debe recordar que el neonato tiene mecanismos de respuesta limitados para las diversas causas de agresión.

Si se consideran los signos enumerados en los hallazgos clínicos de la sepsis neonatal, se podrá observar que muchos de ellos se pueden presentar en forma aislada o conjunta en diferentes entidades patológicas.

De acuerdo a la presentación clínica de los casos se tendrá que establecer el diagnóstico diferencial con las siguientes entidades:

1. Con signos neurológicos: -alteraciones del SNC (encefalopatías, hemorragia cerebral).
-trastornos metabólicos.
2. Con signos respiratorios: -SIRI.
-TRRN.
-cardiopatías congénitas.
-lesión cerebral obstétrica.
3. Con signos hematológicos: -ictericia fisiológica.
-enfermedad hemolítica.
-PTI.
4. Con choque: -trastornos hidroelectrolíticos.
-insuficiencia cardíaca.

Las entidades señaladas arriba se observan con relativa frecuencia en el neonato, pero se deberá pensar en sepsis en todo neonato en el que no se encuentre rápidamente la causa de los trastornos observados.

II. I. TRATAMIENTO

Aunque el manejo del neonato septicémico debe ser integral, nos referiremos específicamente al manejo del proceso infeccioso donde la antibioticoterapia tiene su indicación fundamental.

Mencionaremos el esquema aconsejado en nuestro medio para el manejo inicial, y también los esquemas cuando hay sospecha o se ha identificado el agente etiológico.

1. Manejo inicial: ampicilina y un aminoglucósido (kanamicina o gentamicina).
2. Enterobacterias: las más frecuentes (*E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella* sp) generalmente son cubiertas con el esquema de ampicilina y un aminoglucósido.
3. *Pseudomona* sp.: carbenicilina o ticarcilina solas o asociadas con gentamicina.
4. Estafilococias: meticilina, nafcilina u oxacilina; en caso de múltiple resistencia se puede indicar vancomicina.
5. Estreptococias: penicilina G sódica o potásica.

La duración del tratamiento con antibióticos de la sepsis neonatal generalmente es de 10 días, o hasta 5 a 7 días después que los signos clínicos de infección han desaparecido.

Los antibióticos más nuevos entre los que se cuentan la tobra micina, amikacina, moxalactam y cefotaxima no deben utilizarse en una primera instancia, sino hasta que exista la evidencia de una cepa resistente

al tratamiento antibiótico convencional.

Las dosis y la frecuencia recomendadas para el etapa neonatal se pueden observar en la tabla No. 2.

Tabla No.1: DOSIS Y FRECUENCIA DE LOS ANTIBIOTICOS
COMUNEMENTE ADMINISTRADOS A LOS NEONATOS.

ANTIBIOTICO	DOSIS INDIVIDUAL	FRECUENCIA CADA 24 HS.	
		7 DIAS	7 A 28 DIAS
Amikacina	7.5 mg/kg	2	2 ó 3 (?)
Ampicilina	25-50 mg/kg	2	3 ó 4
Carbenicilina	100 mg/kg	2	3 ó 4
Cefalotina	20 mg/kg	2	3
Cefotaxima	25-50 mg/kg	2	3
Cloramfenicol	25 mg/kg	1	2
Gentamicina	2.5 mg/kg	2	3
Kanamicina	7.5-10 mg/kg	2	2 ó 3
Meticilina	25-50 mg/kg	2 ó 3	3 ó 4
Nafcilina	25-50 mg/kg	2	3
Oxacilina	25-50 mg/kg	2	3 ó 4
Penicilina G	25000-50000 U/kg	2	3 ó 4
Polimixina B	1.25 mg/kg	2 ó 3	2 ó 3
Ticarcilina	75 mg/kg	2 ó 3	3 ó 4
Tobramicina	2 mg/kg	2	2 ó 3 (?)
Vancomicina	15 mg/kg	2	3
Moxalactam	50-100 mg/kg	2	3

Tambien se utilizan otras medidas terapéuticas destinadas sobretodo a mejorar en forma pasiva las deficiencias inmunológicas propias de la etapa neonatal, entre estas medidas están:

1. Transfusión de granulocitos: en un estudio controlado se

encontró una mortalidad muy inferior con este manejo respecto al tratamiento convencional. (82)

2. Exsanguinotransfusión: se pudo comprobar su utilidad en 10 neonatos sépticos esclerémicos, de los que sobrevivieron 7; los mecanismos preconizados para su acción serían los siguientes: mejor transporte de oxígeno, mejor perfusión, mejor hemostasia, eliminación y dilución de bacterias y toxinas, mejoría de la defensa humoral y celular, e incremento de neutrófilos maduros. (81)

3. Transfusión de sangre o plasma fresco: sus resultados dependen del contenido de anticuerpos específicos en el material transfundido dirigidos contra los organismos infectantes.

4. Gammaglobulinas: tanto la estandar como la hiperinmune tienen las mismas características del plasma fresco en cuanto a los anticuerpos específicos.

(Ref. 53, 56, 59, 75, 86, 90)

II. J. PREVENCIÓN

Se aplican medidas generales y específicas para controlar y evitar la propagación de infecciones en los cuñeros y más aun en las unidades de neonatología.

Entre las medidas generales son importantes las siguientes:

1. Evitar el ingreso a las unidades a toda persona con infecciones tales como: infección respiratoria, gastroenteritis, lesiones supuradas de la piel, etc.
2. Aislamiento de los neonatos que lleguen a la unidad procedentes de otros servicios.
3. Aislamiento de los neonatos infectados.
4. Limpieza minuciosa de las incubadoras con solución antiséptica, por lo menos una vez por semana.
5. Cambiar los equipos de inhaloterapia cada 24 horas y esterilización de los mismos.
6. Normas para el manejo de los neonatos por el personal médico y de enfermería tales como el lavado de manos, uso de batas estériles, cubrebocas y gorro.
7. Limpieza cuidadosa de los objetos que estén en contacto con el neonato.
8. Esterilización de las fórmulas lácteas mediante el método de la "esterilización terminal" (al mismo tiempo leche, mamilas y botellas).

En forma específica para prevenir la sepsis por *Streptococo* del grupo B, se han preconizado los siguientes métodos.

1. Tratamiento antibiótico de las madres.
2. Tratamiento antibiótico de los neonatos.
3. Aplicación de antisépticos al cordón umbilical.
4. Administración de globulina inmune a las madres.
5. Administración de globulina inmune a los padres.
6. Inmunización de las madres con vacuna polisacárida.

Los resultados de estas medidas aun no son concluyentes pero por lo menos algunas de ellas, como es el caso de la inmunización activa parecen ofrecer perspectivas prometedoras.

(Ref. 57, 58, 59, 75, 83)

III. INDICE PARA EL DIAGNOSTICO TEMPRANO
DE SEPSIS NEONATAL

III. A. INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

Durante los años pasados se han utilizado diversos parámetros de laboratorio entre los que se incluyen los hematológicos, bioquímicos, bacteriológicos e inmunológicos, a fin de diferenciar al neonato infectado del que no lo está.(79)

Debido a que el cuadro clínico en el neonato infectado tiene síntomas y signos poco específicos, que ya fueron mencionados previamente, se han realizado esfuerzos en diferentes lugares para tratar de identificar en la forma más segura posible al neonato infectado.

Nunca se insistirá lo suficiente sobre la importancia del diagnóstico temprano, el tratamiento precoz y la utilización adecuada de los antibióticos.

Se ha comprobado que los diversos exámenes en forma aislada no tienen la eficacia deseada, y prácticamente ninguno puede dar certeza diagnóstica en forma temprana. Para mejorar esta eficacia se han propuesto diversos índices de diagnóstico, entre ellos la "cuantificación de reactivos de fase aguda" utilizada en el Japón, el índice de septicemia en el lactante propuesto por Mizrahi y cols. en México, el diagnóstico de sepsis en el neonato evaluado por Vargas y cols en México, y el índice para identificación temprana de sepsis neonatal elaborado por Philip y Hewitt en Vermont, E. U. A.(1, 18, 78)

Vale la pena mencionar los principales resultados de los estudios mencionados, y las conclusiones a las que llegaron.

El índice de septicemia en el lactante propuesto por Mizrahi y colaboradores, se basa en las alteraciones que se producen en la velocidad de sedimentación globular, en la cuenta de neutrófilos segmentados y no segmentados, y en la cuenta de plaquetas. Correlacionan estos cuatro factores en un índice matemático donde el numerador es el número de plaquetas y el denominador el producto de la velocidad de sedimentación globular, número de neutrófilos segmentados y número de neutrófilos no segmentados.

El promedio normal es de 12.5; las cifras menores se correlacionan con la gravedad del proceso infeccioso; y encontraron que los lactantes con septicemia comprobada bacteriológicamente tenían índices menores de 1. Estos resultados aun no son concluyentes ya que el número de pacientes estudiados es escaso (26 en total, de los cuales 6 con sepsis comprobada).

La evaluación de pruebas para el diagnóstico de sepsis en el neonato efectuada por Vargas y cols., incluyó la cuenta plaquetaria, la velocidad de sedimentación globular, la alfa-1-antitripsina, el orosomucoide, y la proteína C reactiva, dando una puntuación de 0 a los valores normales y de 1 a los valores anormales.

Dividieron los pacientes en dos grupos de calificación: baja de 0 a 2, y alta de 3 a 6; y encontraron que el grupo de recién nacidos con sepsis comprobada tuvo una calificación alta en el 85.7% de los casos.

En el estudio de Philip y Hewitt también se evaluó una serie de pruebas para el diagnóstico de sepsis neonatal, entre ellas la determinación de inmunoglobulina M, de proteína C reactiva, de orosomucoide, de haptoglobina, de la velocidad de sedimentación globular, y la cuenta de leucocitos y su fórmula diferencial.

Encontraron que las 5 pruebas más útiles con sus definiciones de anormalidad fueron:

1. La relación del total de bandas y el total de neutrófilos igual o mayor de 0.20.
2. La cuenta leucocitaria igual o menor de 5.000 por mm³.
3. La determinación de PCR mediante aglutinación de partículas de látex, positiva cuando era mayor de 0.8 mg/100 ml.

4. La velocidad de sedimentación globular por el método de tubo capilar de microhematocrito, igual o mayor de 15 mm en la primera hora.

5. La determinación de haptoglobina en látex, positiva con valores mayores de 25 mg/100 ml.

En base a estas cinco pruebas se elaboró un índice en el que cada determinación anormal tenía un valor de un punto, y se consideró positivo el índice con 2 o más pruebas anormales.

En un estudio en 320 neonatos potencialmente infectados se comprobó el diagnóstico de sepsis neonatal en 30 de ellos, de estos 28 tuvieron un índice positivo (93%).

En diferentes trabajos se ha comprobado la utilidad de las diversas pruebas como buenos indicadores de sepsis neonatal, pero también hay múltiples estudios que demuestran la alteración de estas pruebas por causas diferentes de la infección bacteriana; por otra parte en etapas diversas del proceso infeccioso también la respuesta es diferente; por estas razones creemos que la interpretación en forma conjunta y formando parte de un índice de varias pruebas simples, rápidas, y al alcance de laboratorios pequeños, es valiosa para aplicarse a los neonatos con probabilidades de estar infectados.

Nosotros hemos tomado prácticamente los mismos parámetros del índice propuesto por Philip y Hewitt, excepto por la sustitución de la determinación de haptoglobina por la cuenta total de neutrófilos que se ha revelado como una de las pruebas de mayor valor para el diagnóstico de sepsis neonatal.

La elección de estos parámetros no fue circunstancial, sino basada en su alto grado de sensibilidad, especificidad y capacidad de predicción, así como en la posibilidad de que estas pruebas estén al alcance de los clínicos y de los neonatos aun en regiones apartadas y con pocos recursos laboratoriales, tal como sucede en la mayor parte de Latinoamérica.

III. B. INDICE PROPUESTO

El índice que proponemos está compuesto por cinco parámetros que son:

1. La cuenta de leucocitos (CL).
2. La cuenta total de neutrófilos (CTN).
3. La relación del número total de neutrófilos inmaduros con el número total de neutrófilos (R I/N).
4. La velocidad de sedimentación globular (VSG).
5. La determinación de la Proteína C reactiva (PCR).

Los primeros 4 son índices hematológicos, y el último es un índice de inflamación tisular.

A continuación describiremos cada uno de los parámetros enunciados, describiendo brevemente su relación con los procesos infecciosos y mencionando los rangos considerados como anormales para el estudio.

1. CUENTA DE LEUCOCITOS (CL): tiene variaciones considerables en el neonato normal, sin ser rara una fluctuación entre 5.000 y 25.000 y hasta 30.000 por mm³. (12, 21)

Las cifras por encima o debajo de las señaladas se consideran anormales, y tiene mayor significación la leucopenia que además es de mal pronóstico.

Al interpretar la CL se deben considerar varios factores, entre ellos el sitio de toma de muestra ya que por punción capilar los recuentos son mayores, y se recomienda que las tomas sucesivas sean por el mismo método, otro factor que altera la CL es el ejercicio, está estableci

do que el llanto violento aumenta la cifra de leucocitos por esto se sugiere que la toma de sangre sea con el neonato en reposo. Otros factores que modifican la CL son: enfermedad hemolítica, hemorragia periventricular, hipertensión materna y asfixia severa, a este respecto señalaremos algunos detalles al referirnos a la cuenta total de neutrófilos. (7, 13, 46)

Finalmente mencionaremos que se han reportado leucocitosis neonatal asociadas a la administración materna prenatal de dexametasona y betametasona, con valores tan altos como 110.000 leucocitos x mm³, sin evidencia clínica de infección. (48)

2. CUENTA TOTAL DE NEUTROFILOS (CTN): este parámetro parece ser el más confiable como indicador indirecto de infección bacteriana cuando sus valores escapan del rango normal establecido por Manroe y cols. (14, 49)

Los neutrófilos normalmente se producen en la médula ósea pasan a la sangre para su transporte y luego se desplazan hacia los tejidos y cavidades del cuerpo. (46)

Su función principal es la fagocitosis, para que sea adecuada es importante el proceso de opsonización en el que participan inmunoglobulinas, factores del complemento y otros no conocidos completamente.

A continuación mencionaremos algunos aspectos importantes de la cinética de los neutrófilos que nos lleguen a explicar su comportamiento en los procesos infecciosos. Normalmente existen dos compartimientos para los neutrófilos en la sangre, uno circulante y otro marginal, ambos contienen un número aproximadamente similar de células las cuales se intercambian libre y rápidamente en todo momento.

También es igual la rapidez con la que nuevas células entran a la sangre procedentes de la médula ósea, que la rapidez de salida a los tejidos, de acuerdo con esto y mediante modelos matemáticos se ha establecido que la médula ósea repone el total de neutrófilos dos y media veces cada día.

En la médula ósea los neutrófilos se dividen arbitrariamente en un confluente de producción y otro de maduración y almacenamiento, en este último se almacenan los neutrófilos en banda y los segmentados

en un número aproximadamente quince a veinte veces mayor que en la sangre, la relación entre ambos en la médula es a favor de los neutrófilos en banda, pero se liberan en primer término los segmentados, aumentando posteriormente las bandas en la sangre; el factor que regula la liberación es una hormona no identificada, y hay una neutropoyetina que regula la rapidez de producción de neutrófilos.

En el curso de las enfermedades hay tres factores principales que influyen en la concentración de neutrófilos en la sangre:

- a. rapidez de la entrada de neutrófilos almacenados en la médula ósea a la sangre.
- b. proporción de células circulantes en la sangre en comparación con las células marginadas.
- c. rapidez con la que estas células abandonan la sangre.

Concretamente en los procesos infecciosos hay un equilibrio entre las velocidades cambiantes de salida desde la sangre y entrada de la médula ósea a la sangre.

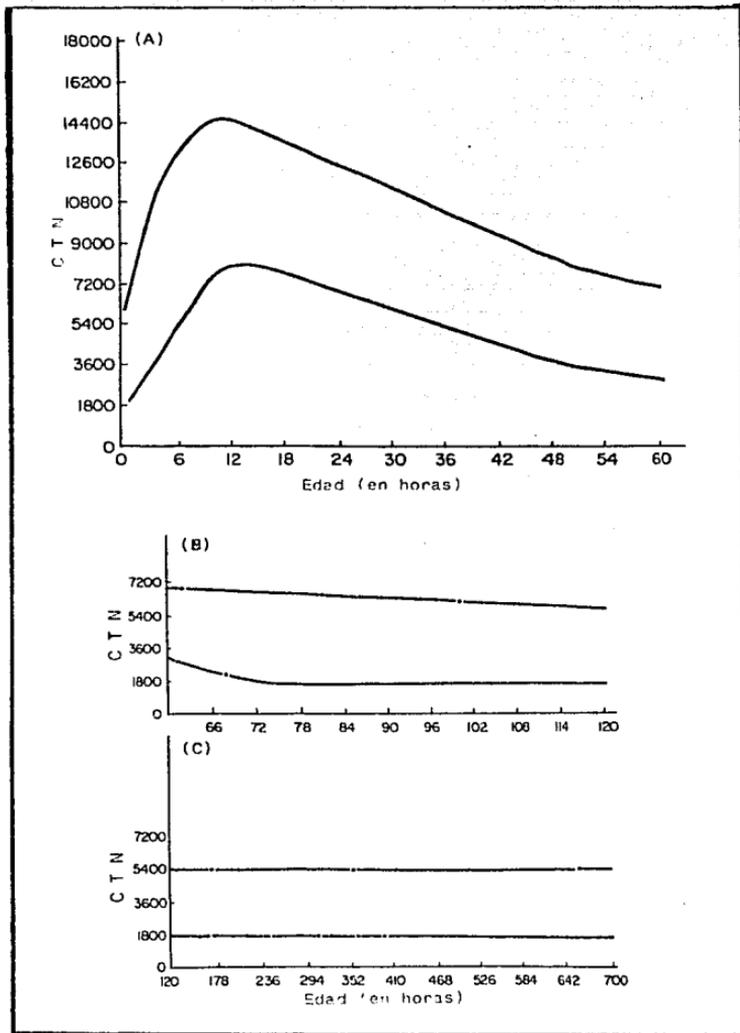
El estímulo inflamatorio origina marginación y salida aumentadas, las cuales son rápidamente seguidas de afluencia aumentada, que en la mayoría de las infecciones excede la salida, por lo que se desarrolla un exceso de la concentración de neutrófilos en la sangre.

Cuando la infección es muy grave se puede requerir un número muy grande de neutrófilos en el sitio de infección y se agota el compartimiento de almacenamiento en la médula, desarrollandose neutropenia.

En el neonato además hay diversos factores que alteran esta cinética especialmente en los tres primeros días de vida, en base a estos cambios Manroe y cols. practicaron un estudio para establecer rangos de referencia, basados en la evaluación de un gran número de neonatos tanto infectados como no infectados; estos valores de referencia para los primeros 28 días de vida se esquematizan en la figura No. 1.(7)

En la figura 1.A. se observan los rangos establecidos para las primeras 60 horas de vida, y los valores máximos están entre las 12 y 14 horas con un mínimo de 7.800 células por mm^3 , y un máximo de 14.500 células por mm^3 .

Figura No1: VALORES DE REFERENCIA PARA LA CUENTA TOTAL DE NEUTROFILOS HASTA LOS 28 DIAS DE EDAD



Los valores de referencia entre las 60 y 120 horas de vida se muestran en la figura 1.B., y los que se refieren al periodo entre las 120 horas de vida (5 días) y las 700 horas de vida (28 días) se observan en la figura 1.C.

El valor mínimo se estabiliza a partir de las 72 horas con 1.750 células por mm³, y el valor máximo estable no es alcanzado sino hasta los 5 días con 5.400 células por mm³.

En el mismo estudio se investigaron diversos factores neonatales en relación con su efecto sobre la cinética de los neutrófilos. Se encontró que no tienen efecto los siguientes factores:

- a. peso al nacer,
- b. raza,
- c. sexo,
- d. diabetes materna,
- e. tipo de parto,
- f. ruptura prolongada de membranas con madre afebril,
- g. bradicardia fetal,
- h. líquido meconial no asociado a enfermedad pulmonar,
- i. enfermedad de membrana hialina no complicada,
- j. taquipnea transitoria del recién nacido no complicada,
- k. antibióticos profilácticos,
- l. fototerapia,
- m. hiperbilirrubinemia inexplicable,
- n. variación diurna.

Por el contrario los eventos perinatales que modifican los valores de la cuenta total de neutrófilos y que son diferentes de la infección bacteriana, pueden provocar neutropenia o neutrofilia.

La neutropenia se ha observado sólo en cuatro situaciones clínicas: la hipertensión materna, la hemorragia periventricular, la hipoxia severa y la reticulocitosis que aparece después de los 14 días de edad, la duración de estas alteraciones varía entre 24 horas y 5 días.

Las entidades que se relacionaron con neutrofilia se mencionan a continuación:

- a. enfermedad hemolítica,
- b. hipoglicemia asintomática,
- c. administración de ocitocina durante más de 6 horas intraparto.
- d. fiebre materna sin enfermedad neonatal.
- e. postquirúrgico,
- f. parto laborioso,
- g. crisis convulsivas,
- h. neumotórax con enfermedad de membrana hialina no complicada,
- i. síndrome de aspiración de meconio,
- j. ejercicio o llanto violento, (13)
- k. administración de corticoesteroides a la madre en el periodo prenatal inmediato, o al neonato, (48)
- l. toma de muestra por punción capilar. (13)

La interpretación de los valores de la CTN excluyendo los factores que la modifican, ofrecen a esta prueba una gran sensibilidad para separar los neonatos infectados de los sanos.

La utilidad de los rangos mencionados se comprobó al valorar 45 neonatos con síndrome de dificultad respiratoria temprana, en los cuales se comprobó sepsis por *Streptococo* del grupo B, y que tuvieron cuentas anormales de neutrófilos en un 87% de los casos, de los cuales el 36% neutrofilia, y el 64% neutropenia. (5)

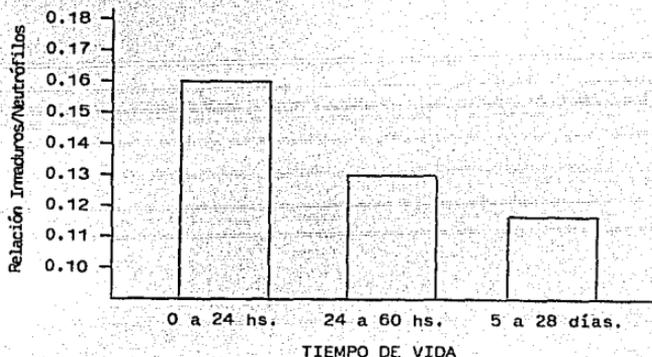
3. RELACION DEL TOTAL DE NEUTROFILOS INMADUROS CON EL TOTAL DE NEUTROFILOS (R I/N): ya se ha explicado el mecanismo fisiopatológico de la presencia de células inmaduras en sangre periférica en las infecciones bacterianas.

Se han utilizado diversas proporciones para valorar la importancia de la presencia de formas inmaduras en la sangre periférica, y se ha encontrado que la más sensible es la que relaciona el número total de neutrófilos inmaduros con el total de neutrófilos. (14)

El rango de normalidad para los primeros 28 días de vida

se basa en el estudio de Manroe y cols, y se encuentra ilustrado en la figura No.2. (7)

Figura No.2: VALORES DE REFERENCIA PARA LA RELACION DEL TOTAL DE INMADUROS CON EL TOTAL DE NEUTROFILOS



Se puede observar que los valores máximos de 0.16 se encontraron en las primeras 24 horas de vida, que posteriormente disminuye gradualmente hasta 0.13 a las 60 horas de vida, y luego de los 5 días se considera normal un valor máximo de 0.12.

Las modificaciones en la cinética de los neutrófilos inducidas por los factores mencionados anteriormente, afectan igualmente aunque no en la misma proporción a esta relación, por lo que deberán ser tomados en cuenta al momento de evaluar esta prueba.

El valor de esta prueba también quedó demostrado en otro estudio de Manroe y cols, en el cual identificó el proceso infeccioso en 41 de 45 con síndrome de dificultad respiratoria temprano, en los que se comprobó posteriormente sepsis por *Estreptococo* del grupo B. (5)

En el estudio de Philip y Hewitt demostró una sensibilidad del 90% para identificar los neonatos sépticos. (1)

Por otra parte en un estudio realizado por Christensen y cols. demostraron que valores que excedan la cifra de 0.8 se correlacionan con la depleción de las reservas medulares de neutrófilos, lo que tiene relación directa con un mal pronóstico. (14)

4. VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR (VSG): es una prueba inespecifica de daño tisular, que se eleva en las colagenosis, cáncer, infartos, e infecciones; de estos cuadros las infecciones son las únicas entidades frecuentes como causa de morbilidad y mortalidad en el periodo neonatal.

La VSG se modifica siempre que hay un desequilibrio humoral que afecte a las protefmas plasmáticas, acelerandose cuando aumenta la proporción de fibrinógeno o de globulinas, otros factores son practicamente despreciables. (92)

Es un signo objetivo de lesión orgánica, de actividad de un proceso, y de generalización; en este sentido tiene gran sensibilidad ya que resulta normal en las enfermedades funcionales, en los procesos inactivos o estrictamente locales.

Tambien tiene valor pronóstico al realizar determinaciones seriadas durante el curso de la enfermedad, donde se puede comprobar una evolución favorable con la disminución paulatina de la VSG, y por el contrario una evolución desfavorable cuando no se normaliza o se eleva nuevamente.

Entre las limitaciones de la VSG se cuentan: su inespecificidad (diversas enfermedades la elevan), su inconstancia (una VSG normal no excluye la presencia de una enfermedad orgánica), su caracter tardfo (sus modificaciones tardan en aparecer y desaparecer), y su ambigüedad pronóstica (no siempre el curso clínico se correlaciona con la elevación o disminución de la VSG).

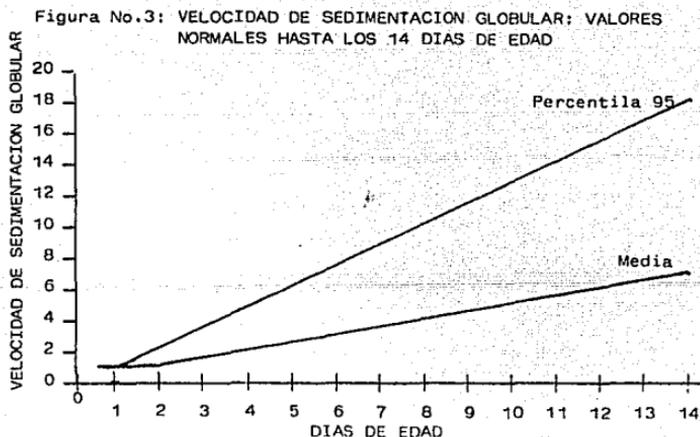
Esta prueba se encontraba relegada como ayuda para el diagnóstico de infección en el neonato debido a que tanto el método de Westergren como el de Wintrobe requieren volúmenes importantes de sangre (alrededor de 2 ml), pero posteriormente se describieron métodos modificados tales como la velocidad de microsedimentación o la velocidad de sedi-

mentación zeta, para cuyas determinaciones se utilizan tubos capilares que requieren aproximadamente 0.2 ml de sangre. (8)

Adler y cols. estudiaron la VSG en sangre capilar, determinando un rango de normalidad, así como las desviaciones en los procesos infecciosos bacterianos y en otras entidades patológicas. (9)

El método empleado fué el siguiente: las muestras de sangre se obtuvieron por punción capilar en el talón, con un tubo heparinizado de microhematocrito sellando uno de sus extremos con arcilla, colocándolo en posición vertical, se reportaron los valores en milímetros medidos desde la parte superior del tubo hasta el menisco de la columna de eritrocitos al cabo de una hora (mm/1 hora).

En la figura No.3, se pueden observar los rangos normales medios y la percentila 95 para las diferentes edades hasta los 14 días de vida.



En diversas patologías neonatales no se observaron modificaciones en la VSG por encima de los límites establecidos en la percentila 95, la excepción la constituyen los neonatos que presentan enfermedad hemor

lítica con Coombs positivo que tienen valores persistentemente elevados, por otra parte dan falsos negativos aquellos que cursan con hipofibrinogenemia.

Otra observación importante durante el estudio fue que en aproximadamente la mitad de los pacientes la elevación de la VSG no se observo sino hasta las 24 a 48 horas de aparecidos los primeros síntomas, pero las determinaciones sucesivas son útiles para identificar al neonato infectado cuando los resultados de los cultivos son confusos debido al tratamiento previo con antibióticos.

La velocidad de sedimentación "zeta" ha sido evaluada en diversos estudios comparandola con la VSG determinada por otros métodos, encontrandose valores similares, con la ventaja para el método "zeta" que no se modifica con la anemia.(87, 88, 89)

La determinación de la VSG por el método zeta se lleva a cabo en un instrumento denominado "Zetafuge"; la muestra sanguínea se obtiene en tubos capilares con anticoagulante, estos tubos se colocan en posición vertical en el aparato para cuatro ciclos de centrifugación a siete u ocho veces la fuerza de gravedad; al final de cada ciclo de 45 segundos el tubo es rotado 180 grados, y la centrifuga va en dirección opuesta; todo este proceso dura alrededor de tres minutos en los cuales los eritrocitos caen en forma de zig-zag en la parte inferior del tubo.

La relación entre la altura de la columna de eritrocitos y la altura de la sangre después de este proceso es el "zetacrito", el cual mediante una tabla estandarizada se relaciona con el microhematocrito, obteniendose entonces los valores a reportarse en términos porcentuales.

Los valores normales y sus desviaciones establecidos para este método estan en el siguiente rango: normal del 41 al 54%, levemente elevada del 55 al 59%, moderadamente elevada del 60 al 64%, y fuertemente elevada más del 65%.

5. PROTEINA C REACTIVA (PCR): en varios estudios se ha demostrado la utilidad de la PCR para el diagnóstico de sepsis neonatal.(1, 2, 3, 4, 15)

La PCR se detectó por primera vez en 1.930 como constitu-

yente del suero de los pacientes con neumonía aguda, que formaba una reacción de precipitina con el mucopolisacárido C del soma de ciertos grupos de neumococos. (20, 22, 26)

Aparece muy pronto en varias enfermedades, alcanza un máximo en los primeros días y decrece a niveles no detectables en 8 a 10 días; se ha detectado en una variedad de enfermedades infecciosas causadas por bacterias gram positivas y gram negativas; y también en enfermedades inflamatorias no infecciosas, por lo que actualmente se clasifica como un reactante de fase aguda y sirve como índice de inflamación histológica.

Un estudio sugiere que la PCR aumenta la fagocitosis de las bacterias por los neutrófilos, y que los individuos incapaces de presentar una respuesta de PCR pueden ser más susceptibles a la infección bacteriana.

En el suero se encuentra presente como un complejo glucoproteico cuya naturaleza molecular no está completamente definida, aunque generalmente se encuentra entre las alfa globulinas en el desplazamiento por electroforesis.

Para determinar su presencia en el suero se utiliza un suero anti-PCR obtenido en animales mediante un estímulo antigénico para inducir respuesta de anticuerpos.

Existen varios métodos para determinarla, uno de ellos es el de precipitación en tubo capilar, donde al mezclar el suero del paciente y el antisuero se observa y mide la altura del precipitado; otro método es el de doble difusión en agar, el cual es más sensible que el anterior.

También se puede determinar mediante la aglutinación con partículas de látex, donde se observa aglutinación con niveles mayores de 0.6 mg/100 ml de PCR, con este método además se pueden realizar determinaciones semicuantitativas mediante diluciones del suero del paciente. (91)

Un método cuantitativo se realiza mediante la inmunodifusión radial, con la que se pueden demostrar valores detectables en muchas personas por lo que sería necesario establecer límites superiores normales.

La elevación de la PCR es bastante inespecífica, como indicador general de una respuesta aguda es similar a la VSG, sin embargo aumenta más rápidamente y vuelve antes a la normalidad en muchas entidades.

Se ha demostrado que la PCR no cruza la placenta, y que el mecanismo de producción en el feto es independiente respecto al de la madre; ya mencionamos que los neonatos y lactantes responden a las infecciones agudas con elevación del nivel de PCR, también los prematuros tienen esa capacidad. (3)

Mencionaremos a continuación algunos estudios que nos estimularon a realizar el presente trabajo de investigación clínica.

En uno de ellos Sabel y cols. estudiaron la PCR tratando de determinar su eficacia en el diagnóstico temprano de sepsis neonatal, de terminaron los valores de PCR mediante una prueba semicuantitativa de aglutinación en látex; estudiaron 29 neonatos con diagnóstico de sepsis, meningitis e infección de vías urinarias, con los siguientes resultados: a la edad de 0 a 3 días el 94% de neonatos tenía una PCR menor o igual a 1.5 mg/100 ml, y un 82% menos de 1.0 mg/100 ml; entre los 4 y 7 días el 96% tenía una PCR menor de 1.0 mg/100 ml. El nivel inicial de PCR aumentó en 16 de 18 pacientes (89%) con sepsis o meningitis, cuatro de cinco neonatos con sepsis o meningitis verificada durante el primer día de vida tuvieron un nivel aumentado de PCR. (2)

En otro estudio Philip y Hewitt también evaluaron su utilidad en el diagnóstico temprano de sepsis neonatal, determinándola mediante el método de aglutinación de partículas de látex; encontraron que fue positiva en 14 de 30 neonatos con sepsis (47% de los casos), y al evaluar en forma conjunta todos los neonatos con sepsis comprobada o probable encontraron que la PCR era positiva en 30 de 50 casos (60%). (1)

En un estudio realizado por Matesanz y cols. en España, determinaron los niveles séricos de PCR en 125 neonatos, de los cuales 50 tenían signos sugestivos de infección, y observaron niveles elevados en el 100% de neonatos en los que se corroboró bacteriológicamente el diagnóstico de sepsis. (15)

Más recientemente Aimbender y cols. estudiaron la PCR en relación a diversos problemas neonatales, el método utilizado para las determinaciones de PCR fue el de electrínunodifusión, y se consideraron anormales los valores superiores a 1 mg/100 ml; de 100 neonatos evaluados

encontraron valores normales en 82 de ellos, de los 18 restantes, 7 tuvieron valores menores de 2 mg/100 ml y ninguno tuvo complicaciones importantes, los 11 restantes tuvieron valores más elevados y los problemas que presentaron ya sea en forma aislada o en combinación fueron: choque, neumonitis por aspiración de meconio, sufrimiento fetal, fiebre materna, ruptura prolongada de membranas, persistencia de circulación fetal, EMH, incompatibilidad por Rh, e hijo de madre diabética.(3)

Concomitantemente estudiaron 11 neonatos con infección bacteriana comprobada, todos los cuales tuvieron niveles elevados de PCR, en este estudio se comprueba nuevamente la sensibilidad de esta prueba para detectar neonatos infectados, aunque se deben considerar las situaciones en que se observaron resultados falsos positivos.

Para la evaluación de la PCR en el índice que proponemos utilizamos el método de aglutinación de partículas de látex, con un reactivo que tiene un rango de positividad entre 0.6 y 7 mg/100 ml, valores que son considerados anormales en el neonato.(91)

III. C. MATERIAL Y METODO

Los neonatos que se estudian en el presente trabajo fueron admitidos en los servicios de Lactantes y Neonatal del Hospital Infantil Privado, entre Agosto de 1.982 y Enero de 1.983.

Se incluyeron en el estudio todos los neonatos con antecedentes o datos clínicos que permitían sospechar sepsis, también se incluyó un grupo control constituido por neonatos con diversos problemas o enfermedades diferentes a los procesos infecciosos.

Los antecedentes tomados en cuenta para establecer la sospecha de sepsis fueron: parto prematuro sin motivo aparente, ruptura prolongada de membranas y fiebre materna, y la signología clínica observada incluyó: letargia, succión débil, distermia, distensión abdominal, diarrea, vómitos, e hiperbilirrubinemia inexplicable, así como el deterioro repentino del neonato con otra patología previa. En base a esa evaluación clínica se estableció la investigación del probable proceso infeccioso.

En forma retrospectiva se dividió el número total de los neonatos en cuatro grupos, cada uno de ellos con las siguientes características:

GRUPO A: incluye a los neonatos sin evidencia clínica ni laboratorial de sepsis neonatal.

GRUPO B: incluye a los neonatos con algún antecedente o signo clínico que permitió la sospecha de sepsis, pero que posteriormente no presentaron ningún dato de in

fección sistémica ni clínico, ni laboratorial.

GRUPO C: incluye a los neonatos con fuerte evidencia clínica y laboratorial de sepsis, pero con hemocultivo negativo.

GRUPO D: incluye a los neonatos con signos clínicos de sepsis y hemocultivo positivo.

Dentro de la información clínica recolectada para cada neonato se investigó: peso al nacer, sexo, edad gestacional, edad al investigarse, complicaciones maternas (fiebre dentro de las 24 horas del parto, diabetes mellitus, toxemia), complicaciones perinatales (duración del tiempo de ruptura de las membranas amnióticas, sufrimiento fetal, líquido teñido con meconio, tipo de parto y su duración, etc.), las valoraciones de Apgar y Silverman Andersen, el cuadro clínico de ingreso y la evolución intrahospitalaria hasta su egreso.

Al identificarse un neonato con sospecha de sepsis, su evaluación incluyó: la cuenta de leucocitos y fórmula diferencial, determinación de la velocidad de sedimentación globular, el estimado de plaquetas, determinación de proteína C reactiva, estudio del líquido cefalorraquídeo, examen general de orina, hemocultivo, urocultivo, cultivo de LCR, coprocultivo y otros cultivos de acuerdo al caso investigado; estos exámenes no se realizaron en todos los casos al mismo tiempo, ya que por las características del Hospital, se manejan pacientes privados de acuerdo a los criterios de cada médico tratante, pero en términos generales las evaluaciones fueron completas.

Los pacientes con signología respiratoria también fueron valorados mediante radiografías de tórax.

La cuenta de leucocitos y la fórmula diferencial fueron realizadas en un contador Coulter S5, donde se obtienen el total de células nucleadas, incluyendo leucocitos y eritrocitos nucleados; para determinar la cifra corregida de leucocitos se utiliza la siguiente fórmula:

$$\text{Nº de leucocitos} = \frac{\text{Nº de células nucleadas}}{\text{Nº de eritrocitos nucleados} + 100} \times 100$$

La cuenta total de neutrófilos incluyó tanto a las formas inmaduras como a las formas maduras.

Los neutrófilos inmaduros incluyeron las formas en banda y otras formas menos maduras.

La relación o proporción entre el total de neutrófilos inmaduros y el total de neutrófilos se calculó dividiendo el número total de células inmaduras entre el número total de neutrófilos.

La velocidad de sedimentación globular se determinó mediante el método "zeta", utilizando el instrumento zetafuge de Coulter Electronics. Los fundamentos de este método ya fueron descritos previamente.

La proteína C reactiva se determinó mediante el método de aglutinación de partículas de látex sobre laminillas de fondo oscuro, se colocó el suero problema en presencia del reactivo, agitando la mezcla en un rotor de movimiento durante 5 minutos, y posteriormente se observó la presencia de aglutinación si la prueba era positiva. Para esta determinación se utilizó el reactivo comercial fabricado por el Instituto Behring, el cual tiene un rango de positividad que abarca los valores entre 0.6 y 7 mg/100 ml de PCR.

Todos los demás exámenes y cultivos se realizaron con métodos de rutina, y se reportaron de acuerdo a los valores estandarizados para cada prueba.

Las muestras sanguíneas para los exámenes se obtuvieron en la mayoría de los casos por punción venosa, menos frecuentemente se obtuvieron por punción capilar o bien de catéter arterial o venoso.

Todos los exámenes fueron realizados en el Laboratorio Rabe S.A. adjunto al Hospital Infantil Privado; las pruebas hematológicas fueron corroboradas por personal licenciado en Laboratorio Clínico, y la PCR en to dos los casos fué determinada por dos personas licenciadas en Química.

Los resultados positivos para cada parámetro del índice de diagnóstico temprano de sepsis neonatal se resumen en la tabla No. 3.

Tabla No.3: PRUEBAS DEL INDICE DE DIAGNOSTICO TEMPRANO DE SEPSIS NEONATAL Y SUS DEFINICIONES DE ANORMALIDAD.

PRUEBAS	DEFINICIONES DE ANORMALIDAD
CUENTA DE LEUCOCITOS (CL)	Menor de 5.000 por mm ³ . Mayor de 25.000 por mm ³ .
RELACION INMADUROS/NEUTROFILOS (R I/N)	Entre las 0 y 24 hs. más de 0.16 Entre las 24 y 60 hs. más de 0.13 Entre los 5 y 28 días más de 0.12
CUENTA TOTAL DE NEUTROFILOS (CTN)	Valores por encima o debajo del rango establecido por Manroe y cols. (ver figura No. 1)
VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR (VSG)	Valores superiores al 54 %.
PROTEINA C REACTIVA (PCR)	Observación de aglutinación. Valor mayor de 0.6 mg/100 ml.

El índice para el diagnóstico temprano de sepsis neonatal se consideró positivo cuando dos o más de las pruebas mencionadas fueron anormales, y se consideró negativo cuando no fueron anormales ninguna de las pruebas o sólo una fue anormal.

En la evaluación del índice se determinaron los valores de sensibilidad, especificidad y precisión en la predicción los cuales definiremos a continuación:(85)

1. La sensibilidad se refiere a la capacidad para diagnosticar la infección cuando la misma está presente.
2. La especificidad se refiere a la capacidad de diagnosticar la ausencia de infección cuando la misma no está presente.
3. La precisión en la predicción se establece relacionando el total de neonatos con pruebas anormales con los neonatos que tienen sepsis comprobada.

III. D. RESULTADOS

El índice para el diagnóstico temprano de sepsis neonatal se investigó en un total de 68 neonatos.

Se dividieron en cuatro grupos de acuerdo a características definidas previamente, obteniendo la siguiente distribución: grupo A con 30 neonatos, grupo B con 17 neonatos, grupo C con 12 neonatos, y grupo D con 9 neonatos.

La distribución por sexo fue con 37 neonatos del sexo masculino y 31 del sexo femenino; los neonatos del grupo D fueron 7 del sexo masculino y 2 del sexo femenino.

En cuanto al peso al nacer, la media \pm una desviación estándar para el grupo A fue de 2.080 ± 0.731 gramos, con pesos extremos de 1000 y 3.560 gramos; mientras que para el grupo D fue de 2.112 ± 0.754 gramos, con valores extremos de 1.270 y 3.600 gramos.

Respecto a la edad gestacional, la media \pm una desviación estándar para el grupo A fue de 35.8 ± 2.8 semanas, con valores extremos de 30 y 41 semanas; para el grupo D fue de 35.4 ± 3.3 semanas, con valores extremos de 31 y 40 semanas.

En la tabla No. 4 se puede observar el número de neonatos de acuerdo a la edad que presentaban al momento de realizarse la investigación del índice, para cada grupo estudiado. La división arbitraria en tres periodos que comprenden: las primeras 24 horas, entre las 24 y 60 horas, y mayores de 5 días; se debe a que los rangos normales para algunos parámetros

del índice se relacionan con estos periodos de vida.

Tabla No.4: EDAD AL REALIZARSE LA INVESTIGACION DEL INDICE

EDAD	GRUPOS			
	A	B	C	D
< 24 hs	25	10	4	2
24 a 60 hs	4	4	5	5
> 5 días	0	3	3	2

Los diagnósticos de egreso de los pacientes del grupo control (grupo A) con el número de veces que se presentaron se resumen a continuación:

1. Prematurez*	21
2. TTRN	10
3. Hipoxia perinatal severa	9
4. Hiperbilirrubinemia*	6
5. EMH	5
6. Isoinmunización maternofoetal	4
7. Apnea recurrente*	3
8. Insuficiencia cardíaca	2
9. Cardiopatía congénita cianógena	2
10. Neumotórax espontáneo	1
11. Hipertensión pulmonar	1
12. Enfermedad hemorrágica del RN	1
13. Hipocalcemia sintomática	1
14. Hipoglicemia sintomática	1
15. Insuficiencia renal aguda*	1
16. Hernia de Bochdaleck	1
17. Atresia de esófago tipo III	1
18. Ano imperforado	1

(*)Procesos secundarios a otros problemas perinatales diferentes del proceso infeccioso.

Los diagnósticos de egreso de los neonatos potencialmente infectados que comprenden a los grupos B, C, y D; junto al número de veces que se encontraron se resumen a continuación:

1. Hiperbilirrubinemia	24
2. Prematurez	21
3. Hipoxia perinatal	15
4. EMH	12
5. Gastroenteritis	6
6. CID	4
7. Choque	4
8. Desequilibrio hidroelectrolítico	4
9. Broncoaspiración	3
10. TRNH	3
11. Neumonía	2
12. Enterocolitis necrozante	2
13. Hemorragia ventricular	2
14. Insuficiencia renal aguda	2
15. Hipoglicemia sintomática	2
16. Onfalitis	2
17. Peritonitis	1
18. Meningitis	1
19. Otitis media supurativa	1
20. Quemadura impetiginizada	1
21. Otros (no infecciosos)	11

El número mayor de diagnósticos en este grupo de neonatos se debe a que muchos de ellos tuvieron un curso clínico más severo y con un mayor número de complicaciones, y por otra parte su estancia intrahospitalaria fue mayor. En estos diagnósticos no se incluye el de sepsis o probable sepsis ya que estos se realizaron en el número total de neonatos de es tos grupos.

Al considerar en forma aislada el grupo de neonatos con sepsis comprobada (grupo A) encontramos que los diagnósticos de egreso y el número de veces que se presentaron fueron los siguientes:

1. Hiperbilirrubinemia	6
2. Prematurez	6
3. Hipoxia perinatal	4
4. EMH	3
5. CID	2
6. Enterocolitis necrozante	2
7. Neumonía	2
8. Peritonitis	1
9. Gastroenteritis	1
10. Onfalitis	1
11. Otitis media supurativa	1
12. Meningitis	1
13. Quemadura impetiginizada	1
14. Otros (no infecciosos)	4

En la tabla No. 5 destacamos los antecedentes y datos clínicos que se observaron al momento de establecer la sospecha de sepsis o bien para catalogar al neonato como potencialmente infectado, hacemos especial mención de los antecedentes y signos clínicos en el grupo de neonatos con sepsis comprobada.

Entre los antecedentes que se investigaron se encontraron frecuentemente la ruptura prolongada de membranas y el parto prematuro sin causa aparente, y en ningún caso se tuvo como antecedente la fiebre materna intraparto; a este respecto vale la pena mencionar que en el grupo de neonatos con sepsis comprobada sólo se tuvo como antecedente el parto prematuro, no así la ruptura prolongada de membranas.

Entre los signos clínicos observados para ambos grupos encontramos que los más frecuentes en los neonatos potencialmente infectados fueron: letargia, distermia, ictericia, succión débil, palidez, irritabilidad y diarrea; mientras que en los neonatos sépticos los más frecuentes

fueron: letargia, distermia, ictericia, distensión abdominal y hepatomegalia.

Tabla No.5: ANTECEDENTES Y SIGNOS CLINICOS QUE DETERMINARON LA SOSPECHA DE SEPSIS

ANTECEDENTES Y SIGNOS CLINICOS	GRUPOS B y C	GRUPO D
Ruptura prolongada de membranas	11	0
Parto prematuro	8	6
Letargia	6	5
Distermia	5	5
Ictericia	5	4
Succión débil	5	2
Palidez	5	2
Diarrea	5	0
Irritabilidad	5	0
Vómitos	4	1
Distensión abdominal	3	4
Crisis convulsivas	3	0
Hepatomegalia	2	4
Crisis de apnea	2	2
Cianosis distal	2	1
Deshidratación	2	0
Sangrado	1	2
Insuficiencia respiratoria	1	1
Choque	1	1
Escleredema	1	1

Los resultados del índice para el diagnóstico temprano de sepsis neonatal se desglosan a continuación, Presentaremos cuadros demostrativos de los resultados obtenidos para cada parámetro en forma individual y posteriormente los relacionaremos todos en el índice mencionado.

En la tabla No. 6 se observan los resultados obtenidos para la cuenta leucocitaria (Cl.), encontramos leucopenia menor de 5000 células por mm³ sólo en los casos de sepsis comprobada (grupo D), de los cuales uno falleció, otro tuvo una evolución tórpida desarrollando en etapas tardías de su evolución meningitis e hidrocefalia, y el tercer caso tuvo una evolución favorable. El único neonato que tuvo una CL mayor de 25.000 células fue un prematuro con hipoxia neonatal severa.

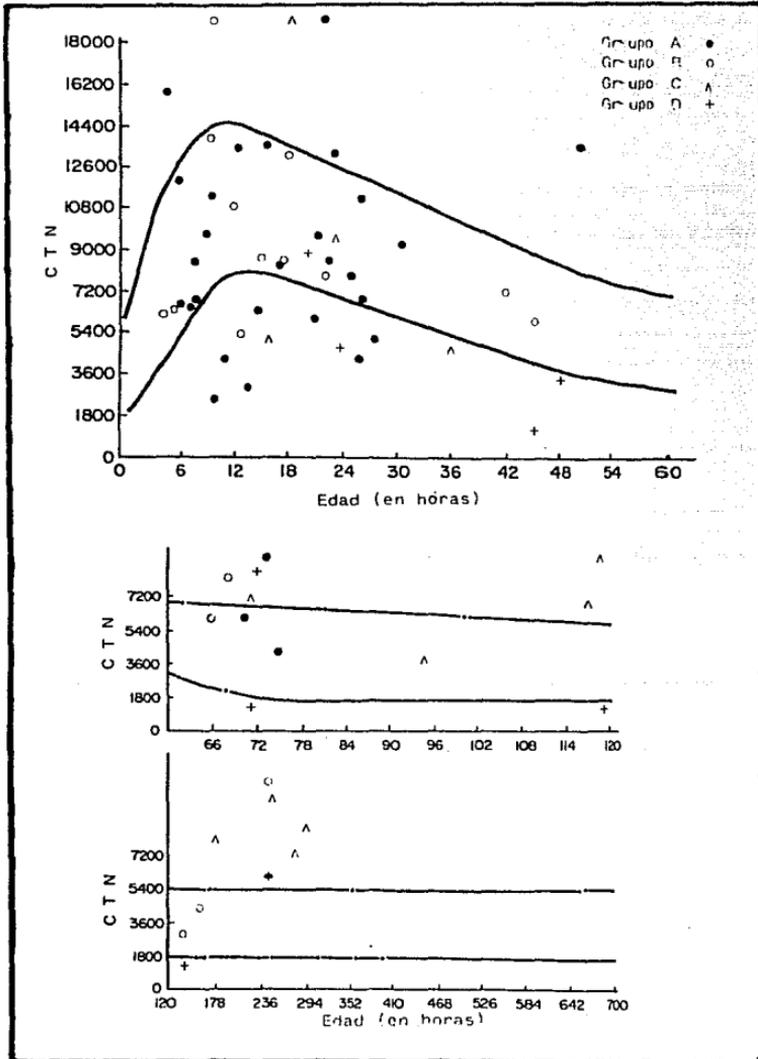
Tabla No.6: CUENTA DE LEUCOCITOS; RESULTADOS (Y PORCENTAJES) OBTENIDOS PARA CADA GRUPO

CUENTA LEUCOCITARIA	GRUPOS			
	A	B	C	D
< 5,000	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (33%)
5,001-15,000	19 (63%)	11 (65%)	7 (58%)	6 (67%)
15,001-25,000	11 (37%)	6 (35%)	4 (34%)	0 (0%)
> 25,000	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)
TOTALES	30 (100%)	17 (100%)	12 (100%)	9 (100%)

Respecto a la cuenta total de neutrófilos (CTN) se puede apreciar la distribución de los resultados obtenidos en la figura No. 4; en esta gráfica están señalados cada uno de los neonatos, y también se puede identificar los valores obtenidos por cada grupo de neonatos.

En la figura No. 4 se precisan los valores normales para las diferentes edades hasta los 28 días de vida, y también se aprecian los valores que caen fuera del rango normal, los que serán resumidos en la tabla No. 7.

Figura No.4: VALORES OBTENIDOS PARA LA CUENTA TOTAL DE NEUTROFILOS EN 68 NEONATOS INVESTIGADOS



En los cuatro grupos se observaron desviaciones del rango normal tanto valores elevados como disminuidos, pero estas desviaciones fueron mucho más frecuentes para los grupos C y D (83 y 89% de los casos respectivamente). Los neonatos que tuvieron valores anormales en el grupo control (A) tuvieron como factor común un cuadro de hipoxia perinatal severa.

También observamos que todos los pacientes con cuentas bajas en las primeras 24 horas de vida fueron prematuros.

Respecto al grupo de neonatos sépticos (D), sólo un neonato tuvo una CTN normal en la primera evaluación y cursó con sepsis por *Estafilococo epidermidis* originado aparentemente por contaminación a través de un catéter, en este mismo paciente se observó una CTN por encima del rango normal en un control a las 24 horas del primer examen.

Tabla No.7: CUENTA TOTAL DE NEUTROFILOS: RESULTADOS (Y PORCENTAJES) OBTENIDOS PARA CADA GRUPO

CUENTA TOTAL DE NEUTROFILOS	GRUPOS			
	A	B	C	D
ALTA	5 (17%)	3 (17%)	8 (66%)	2 (22%)
NORMAL	18 (60%)	13 (77%)	2 (17%)	1 (11%)
BAJA	7 (23%)	1 (6%)	2 (17%)	6 (67%)
TOTALES	30 (100%)	17 (100%)	12 (100%)	9 (100%)

En cuanto a los resultados obtenidos para la relación del total de neutrófilos inmaduros/total de neutrófilos (R I/N), estos se resumen en la tabla No. 8; se encontraron valores anormales sólo en los grupos C y D, con una sola excepción en el grupo control (A) que se trató de un neonato con prematuridad debida a desprendimiento prematuro de placenta, hipoxia neonatal severa y antecedentes de administración a la madre de corti

coesteroides en las 24 horas previas al parto, lo que puede explicar las características de la fórmula blanca en este paciente.

En lo que se refiere al grupo de neonatos sépticos la R I/N estuvo elevada el día de la investigación inicial en el 33% de los casos, y rápidamente regresó a valores normales, volviendo a elevarse excepcionalmente en controles posteriores.

Tabla No.8: RELACION INMADUROS/NEUTROFILOS: RESULTADOS (Y PORCENTAJES) OBTENIDOS PARA CADA GRUPO

RELACION I/N	GRUPOS			
	A	B	C	D
ALTA	1 (3%)	0 (0%)	5 (41%)	3 (33%)
NORMAL	29 (97%)	17 (100%)	7 (59%)	6 (67%)
TOTALES	30 (100%)	17 (100%)	12 (100%)	9 (100%)

La velocidad de sedimentación globular (VSG) fué un parámetro muy impreciso en cuanto a la evaluación de los diferentes grupos, ya que se encontró elevada en 7 casos del grupo A (24%), y en 2 casos del grupo D (25%), pero creemos que este parámetro se puede hacer más sensible y específico al ajustarse un rango de valores normales para la etapa neonatal; o bien utilizando el método de "microsedimentación" en tubos capilares.

El total de los casos evaluados con VSG por el método "zeta" y los resultados obtenidos se encuentran señalados en la tabla No. 9, resaltando tanto los resultados normales como los diferentes rangos de anormalidad y sus porcentajes respectivos.

La evaluación de la proteína C reactiva (PCR) esta resumida en la tabla No. 10, encontramos que constantemente fué negativa en el gru

Tabla No.9: VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR: RESULTADOS (Y PORCENTAJES) OBTENIDOS PARA CADA GRUPO

VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR (%)	GRUPOS			
	A	B	C	D
40 - 54	22 (76%)	14 (82%)	6 (50%)	6 (75%)
55 - 59	2 (7%)	2 (12%)	4 (34%)	2 (25%)
60 - 64	2 (7%)	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)
> 65	3 (10%)	1 (6%)	1 (8%)	0 (0%)
TOTALES	29 (100%)	17 (100%)	12 (100%)	8 (100%)

po control (A), en cambio fue positiva en 8 casos (89%) del grupo de neonatos con sepsis comprobada (grupo D); el único caso negativo fue un neonato que ingresó con quemaduras de segundo grado que abarcaban un 30% de la superficie corporal, y que posteriormente desarrolló sepsis por *Pseudomona aeruginosa*, sin embargo la PCR fue positiva a las 24 horas de la primera evaluación.

Tabla No.10: PROTEINA C REACTIVA; RESULTADOS (Y PORCENTAJES) OBTENIDOS PARA CADA GRUPO

PROTEINA C REACTIVA	GRUPOS			
	A	B	C	D
POSITIVA	0 (0%)	0 (0%)	8 (66%)	8 (89%)
NEGATIVA	30 (100%)	17 (100%)	4 (34%)	1 (11%)
TOTALES	30 (100%)	17 (100%)	12 (100%)	9 (100%)

Al valorar el índice para el diagnóstico temprano de sepsis neonatal en forma conjunta, se obtuvieron los resultados señalados en la tabla No. 11.

El índice fue positivo en 2 casos (7%) del grupo control (A) ambos fueron neonatos de término, que cursaron con hipoxia neonatal severa uno de ellos tuvo una cardiopatía congénita cinógena y falleció en las primeras 24 horas de vida; el otro caso evolucionó posteriormente con hipoglicemia y crisis convulsivas relacionadas con encefalopatía hipóxica.

Por otra parte el índice fue positivo en 8 casos (39%) del grupo de neonatos sépticos (D), sólo fue negativo en un neonato en el que se corroboró sepsis por estafilococo epidermidis aparentemente originada por contaminación a través de un catéter umbilical.

Tabla No.11: INDICE PARA DIAGNOSTICO TEMPRANO DE SEPSIS NEONATAL: RESULTADOS (Y PORCENTAJES) OBTENIDOS

INDICE	GRUPOS			
	A	B	C	D
NEGATIVO	28 (93%)	17 (100%)	4 (33%)	1 (11%)
POSITIVO	2 (7%)	0 (0%)	8 (67%)	8 (89%)
TOTALES	30 (100%)	17 (100%)	12 (100%)	9 (100%)

A continuación analizaremos en la tabla No. 12 los resultados obtenidos para el total de neonatos potencialmente infectados comparando con los resultados obtenidos para el grupo de neonatos con sepsis comprobada; tanto para las pruebas aisladas como para el índice, haciendo especial énfasis en la sensibilidad, especificidad y confiabilidad para la predicción del proceso infeccioso para cada prueba y también para el índice.

Tabla No.12: RESULTADOS DE LAS PRUEBAS INDIVIDUALES EN COMPARACION CON LOS RESULTADOS DEL INDICE EN 9 NEONATOS CON SEPSIS COMPROBADA DE UN TOTAL EN RIESGO DE 38 NEONATOS.

PRUEBA	TOTAL DE PRUEBAS POSITIVAS	PRUEBAS POSITIVAS EN SEPSIS	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)	PROBABILIDAD DE PREDICION POSITIVA
CL	4	3	33	97	75 %
CTN	22	8	89	53	36 %
R I/N	8	3	33	85	37 %
VSG	11	2	22	75	18 %
PCR	16	8	89	73	50 %
Indice	16	8	89	73	50 %

Se puede observar que las pruebas más sensibles para detectar los neonatos sépticos fueron: la cuenta total de neutrófilos (CTN), la proteína C reactiva (PCR), y el índice positivo, en cada caso detectaron el 89 % de los neonatos sépticos; las demás pruebas aisladas fueron mucho menos sensibles.

En cuanto a la especificidad, es decir la capacidad de una prueba de ser normal cuando la infección está ausente, las más específicas fueron la cuenta de leucocitos (CL), y la relación entre el total de neutrófilos inmaduros y el total de neutrófilos (R I/N).

Las pruebas más confiables para predecir sepsis fueron la cuenta de leucocitos (CL) donde encontramos que de los neonatos que presentaron valores anormales, el 75 % presentó sepsis posteriormente; luego la determinación de proteína C reactiva (PCR), junto al índice positivo, que fueron capaces de predecir la sepsis en un 50 % de los casos.

Si consideramos en forma global los resultados encontramos que la prueba aislada más útil para evaluar a los neonatos sépticos fue la proteína C reactiva, y obtuvimos los mismos resultados con el índice positivo.

En la tabla No. 13 comparamos los resultados obtenidos por

Tabla No.13: RESULTADOS DE LAS PRUEBAS INDIVIDUALES EN COMPARACION CON LOS RESULTADOS DEL INDICE EN 9 NEOMATOS CON SEPSIS COMPROBADA DE UN TOTAL DE 68 NEOMATOS ESTUDIADOS

PRUEBA	TOTAL DE PRUEBAS POSITIVAS	PRUEBAS POSITIVAS EN SEPSIS	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)	PROBABILIDAD DE PREDICION POSITIVA
CL	4	3	33	98	75 %
CTN	34	8	89	57	23 %
R I/N	9	3	33	91	33 %
VSG	18	2	22	76	11 %
PCR	16	8	89	87	50 %
Indice	18	8	89	83	44 %

el grupo de neonatos sépticos respecto al total de neonatos estudiados, encontramos que la especificidad se incrementó en todos los casos; mientras que disminuyó la confiabilidad para la predicción con dos excepciones la determinación de la proteína C reactiva (PCR) y la cuenta de leucocitos (CL).

Nuevamente observamos que la PCR es la prueba aislada que mejor evalúa al neonato séptico, así como el índice en forma conjunta; mientras las otras pruebas tienen sensibilidad, especificidad o capacidad de predicción disminuidas y deben interpretarse cuidadosamente.

Finalmente presentamos en la tabla No. 14 un resumen acerca de los nueve neonatos sépticos, en relación con su edad al investigarse, peso al nacimiento, sexo, cultivo obtenido, microorganismo aislado, así como los resultados anormales para cada prueba investigada, y también para el índice para el diagnóstico temprano de sepsis neonatal.

En el caso No. 1 el germen aislado en sangre fue el *S. epidermidis* y no se consideró contaminante ya que además fue aislado en secreción bronquial y en punta de catéter, y el cuadro clínico característico del neonato.

En el caso No. 7 se aisló *Pseudomonas aeruginosa* en secreción peritoneal, no se realizó hemocultivo por haber presentado en ese momento

Tabla No. 14: DISTRIBUCION DE LAS PRUEBAS ANORMALES EN LOS NEONATOS CON SEPSIS

CASO	EDAD AL ESTUDIARSE	PESO AL NACER	SEXO	CULTIVO POSITIVO	CERMEN AISLADO	PRUEBAS ANORMALES					
						CL	CTN	R I/N	VSG	PCR	INDICE
1	20 hs	2.500	M	SANGRE BRONQUIAL CATER	Estafilococo epidermidis	-	-	-	-	+	-
2	23 hs	1.270	F	SANGRE	E. coli	-	4.697	-	-	+	+
3	48 hs	1.600	M	SANGRE	E. coli	-	4.278	-	-	+	+
4	5 días	2.950	M	SANGRE	Pseudomona aeruginosa	2.300	828	0.40	-	-	+
5	6 días	3.600	M	SANGRE	Bacilo difteroide	4.800	1.534	-	-	+	+
6	3 días	1.500	M	SANGRE	Paracolobactrum	-	1.674	-	55	+	+
7	10 días	2.250	M	SECRECION PERITONEAL	Pseudomona aeruginosa	-	5.696	-	55	+	+
8	45 hs	1.900	M	SANGRE LOR	Providencia	2.170	1.193	0.40	-	+	+
9	3 días	1.440	F	SANGRE	Providencia	-	9.424	0.21	-	+	+

de su evolución clínica diátesis hemorrágica, sin embargo mejoró al instalarse el esquema antimicrobiano específico.

En lo que se refiere al caso No. 5 tampoco se descartó como contaminante el bacilo difteróide ya que el cuadro clínico y laboratorial eran característicos, las condiciones de asepsia y antisepsia para la toma de muestra fueron estrictas; sólo nos queda la duda acerca de la identificación del germen ya que en nuestro laboratorio no existía al momento de efectuar este trabajo, la capacidad física para identificación de *Listeria monocytogenes* con la que frecuentemente se confunde el bacilo difteróide.

En términos generales la incidencia mayor fué de gérmenes gram negativos, sin existir predominio absoluto de ninguno de ellos.

Cabe comentar que de los nueve pacientes, cinco de ellos recibieron tratamiento con antibióticos en forma previa a su evaluación en nuestra institución, y en los cinco casos el índice fué positivo.

En forma paralela tuvimos la oportunidad de valorar la cuenta plaquetaria en todos los casos de neonatos sépticos, encontramos valores disminuidos en tres casos los cuales tenían una signología clínica muy evidente, y que además tenían valores anormales en otros tres parámetros del índice. No encontramos una cuenta plaquetaria disminuida en etapas iniciales del proceso séptico, pero puede ser de ayuda en la evaluación general del neonato séptico.

III. E. DISCUSION

La evaluación clínica del neonato potencialmente séptico ha sido el fundamento para la toma de decisiones respecto a su manejo y especialmente al uso de antimicrobianos.

Se han planteado una serie de exámenes para la identificación temprana del neonato séptico, pero la mayoría de ellas en forma aislada no ofrecen una orientación adecuada.

En base al índice para el diagnóstico temprano de sepsis neonatal propuesto por Philip y Hewitt, se plantea un índice que contempla cinco parámetros que pueden ser evaluados a los pocos minutos de obtenida la muestra sanguínea, y cuya realización es sencilla.(1)

Tratamos de mejorar la sensibilidad y especificidad de las pruebas al considerar valores normales para las diferentes edades, utilizando los rangos obtenidos por Manroe y cols.(7)

La cuenta de leucocitos se reveló como la prueba más específica y más confiable para la predicción de sepsis, pero con sensibilidad muy baja; estos resultados son coincidentes con los de Philip y Hewitt.

La cuenta total de neutrófilos fué una prueba muy sensible (anormal en 8 de 9 casos) al valorar las cuentas con el rango obtenido por Manroe y cols., aunque su especificidad fué relativamente baja, y su capacidad predictiva muy baja.

La relación inmaduros/neutrófilos por el contrario tuvo un

alto rango de especificidad, pero su sensibilidad fué baja.

La velocidad de sedimentación globular por el método "zeta" fué el parámetro menos útil en esta evaluación, creemos que esto está en relación con los rangos utilizados como normales que probablemente no corresponden a la etapa neonatal; creemos que este parámetro debe ser más ampliamente evaluado por el método señalado, o bien utilizarse el método estudiado por Adler y cols que ya fué mencionado previamente.

La proteína C reactiva fue el parámetro aislado más útil en esta evaluación, ya que tuvo una sensibilidad del 89 % (positiva en 8 de 9 casos), especificidad alta que se incrementó más aún al incluir los neonatos del grupo control (87 % de neonatos con PCR negativa no tuvieron sepsis), y su posibilidad de predicción fue del 50 % esto significa que el 50 % de neonatos con PCR positiva tendrán sepsis neonatal; y al realizar determinaciones seriadas es positiva en todos los casos, hecho que coincide con reportes previos. (3, 15)

El índice positivo (dos o más pruebas anormales) tuvo resultados similares a los obtenidos con la PCR, aunque creemos que puede mejorar su sensibilidad al corregir el parámetro de la velocidad de sedimentación globular, que ya ha demostrado su valor en otros estudios. (9, 10)

El valor de este índice para el diagnóstico temprano de sepsis neonatal es que las pruebas aisladas pueden modificarse con una serie de factores perinatales que ya fueron analizados previamente, lo que se puede obviar hasta cierto punto utilizando un conjunto de pruebas sencillas y fáciles de realizar.

IV. SEGUIMIENTO DE SEPSIS NEONATAL
CON PROTEINA C REACTIVA

IV. A. INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

La proteína C reactiva (PCR) es un indicador inespecífico de inflamación tisular que se eleva rápidamente en los estadios iniciales de los procesos inflamatorios, y disminuye al remitir estos procesos. (22,26)

El proceso inflamatorio más frecuente en la etapa neonatal es la infección, y ya se ha demostrado que la PCR se encuentra elevada en un gran porcentaje de neonatos en los que posteriormente se ha comprobado sepsis. (1, 2, 15)

Por otra parte en trabajos previos se demostró que la PCR se elevaba más aun dentro de las 48 horas de iniciado el proceso infeccioso; y al compararla con la velocidad de sedimentación globular como índice de resolución de un proceso inflamatorio se ha observado que se negativiza más rápidamente. (2, 26)

Todo lo anterior nos llevó a realizar un seguimiento de la evolución de los procesos sépticos neonatales, con determinaciones seriadas de PCR.

Las determinaciones de PCR se llevaron a cabo con un intervalo entre 24 y 72 hs en la etapa aguda del proceso, y más alejadamente en la etapa de resolución.

Se utilizó un método semicuantitativo de diluciones seriadas y aglutinación de partículas de látex, por la facilidad para su realización e interpretación.

La evaluación de los pacientes fue individual y el seguimiento con PCR para cada caso se esquematizó en una gráfica.

Los neonatos objeto de este seguimiento tuvieron hemocultivo positivo en la mayoría de casos, y los demás tuvieron fuerte evidencia clínica y laboratorial de sepsis.

Nuestro interés no fue sólo el seguir el curso clínico de la enfermedad, sino también evaluar si las determinaciones seriadas de PCR podrían ayudar en decisiones tales como un cambio oportuno de antibióticos en un neonato que evoluciona poco favorablemente, o bien determinar la suspensión del tratamiento en un neonato clínicamente curado. (4)

También observamos las variaciones de la PCR en relación a diversos factores tales como el tratamiento antibiótico previo, transfusiones, exsanguinotransfusiones, intervenciones quirúrgicas, etc.

IV. B. MATERIAL Y METODO

Los neonatos incluidos en este estudio fueron admitidos en los servicios de Lactantes y en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal del Hospital Infantil Privado entre los meses de Agosto de 1.982 y Enero de 1.983.

Se estudiaron un total de 12 neonatos, 8 de ellos con sepsis comprobada, y 4 con fuerte evidencia clínica y laboratorial de sepsis pero con hemocultivo negativo.

Todos estos pacientes fueron seguidos con determinaciones seriadas de PCR durante el curso intrahospitalario del proceso infeccioso.

Las determinaciones de PCR se llevaron a cabo el día de la sospecha clínica de sepsis, y luego en forma sucesiva con un intervalo de 24 a 72 horas en la etapa aguda del proceso, y más alejadamente en las etapas de resolución.

Las muestras sanguíneas fueron obtenidas por punción venosa en la mayoría de los casos, y ocasionalmente por punción capilar.

La determinación de la PCR fue efectuada en el Laboratorio Raibe S. A. adjunto al Hospital Infantil Privado, por dos personas licenciadas en química.

El método utilizado fue el de aglutinación de partículas de látex sobre laminillas de fondo oscuro, con el reactivo comercial fabricado por el Instituto Behring el cual tiene un rango de positividad entre

0.6 y 7 mg/100 ml.

El método semicuantitativo se practicó de la siguiente forma: en principio se mezclaron cantidades iguales de suero y reactivo (20 lambdas ó 0.02 ml), cuando el resultado era positivo se practicaban diluciones seriadas por trasiego (diluciones sucesivas), y en ocasiones diluciones electivas para mayor precisión del método.

Los resultados reportados corresponden a la dilución más alta en que se observó aglutinación.

En cada caso se evaluaron los antecedentes y características clínicas a su ingreso a nuestra Institución, los diversos exámenes de laboratorio y gabinete realizados, así como el curso clínico subsiguiente hasta su egreso.

IV. C. RESULTADOS

Presentaremos a continuación un resumen clínico de cada uno de los 12 pacientes estudiados, haciendo énfasis en los aspectos relacionados con el proceso infeccioso.

Esquemizamos en cada caso los valores obtenidos de PCR en las determinaciones seriadas, comentando en cada caso su correlación con el curso clínico.

En forma conjunta encontramos que la PCR se encontró positiva en 11 de los 12 casos en el momento de la primera investigación al sospechar sepsis, y en todos los casos en algún momento de su evolución.

Los valores más elevados se encontraron al ingreso del paciente, o bien hasta 24 horas después presentar signos de deterioro clínico algunos de ellos.

CASO CLINICO Nº 1: J.S.; masculino; PN 1.270 gramos; EG 31 semanas.

Edad de ingreso e investigación: 23 horas.

- DIAGNOSTICOS DE INGRESO:
1. Prematurez.
 2. Hipoxia perinatal severa.
 3. Neumonía.
 4. Probable sepsis.
 5. Hiperbilirrubinemia multifactorial

LABORATORIO:

- *CL: 7.700 x mm³.
- *CTN: 4.697 x mm³ (↓).
- *R I/N: 0.01
- *PCR: positiva 1:4.
- *VSG: 36%.
- *Plaquetas: normales.
- *LCR: normal.

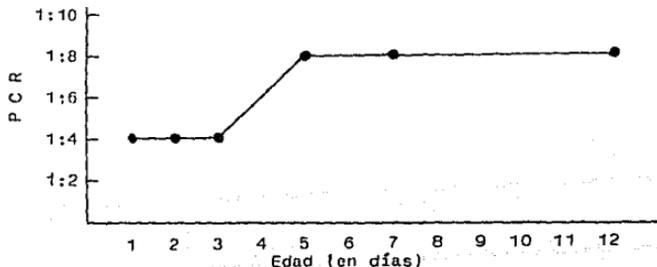
CULTIVOS:

- *Sangre: Eschericia coli.
- *Faríngeo: Eschericia coli.
Enterobacter aerogenes.
- *Heces: sin desarrollo.
- *LCR: sin desarrollo.
- *Orina: sin desarrollo.

EVOLUCION: Tórpida. La hiperbilirrubinemia ameritó exsanguinotransfusión en dos ocasiones. Posteriormente cursó con insuficiencia cardíaca, CID, y datos clínicos de kernicterus.

Radiologicamente hubo mejoría del proceso neumónico, sin embargo el proceso séptico generalizado no tuvo mejoría en ningún momento de su evolución. Falleció el 12º día de evolución.

SEGUIMIENTO CON PCR: Positiva desde su ingreso, se incrementó a partir del 5º día de evolución, manteniéndose así hasta su fallecimiento. Las dos exsanguinotransfusiones aparentemente no tuvieron efecto en los valores de la PCR.



CASO CLINICO Nº 2: S.L.; masculino; PN 1.900 gramos; EG 36 semanas.

Edad de ingreso e investigación: 2 días.

- DIAGNOSTICOS DE INGRESO: 1. Prematurez.
2. Probable sepsis.
3. Hiperbilirrubinemia multifactorial.

LABORATORIO:

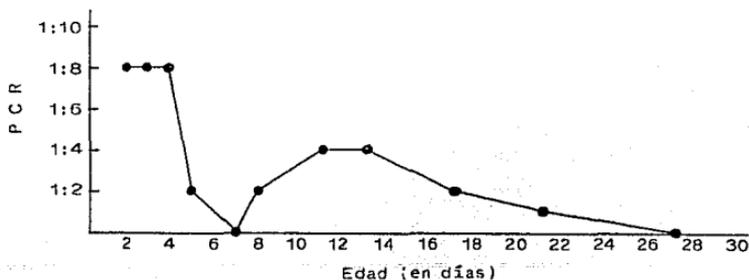
*CL: 2.173 x mm³
*CTN: 1.193 x mm³ (↓)
*R I/N: 0.4
*PCR: positiva 1:8
*VSG: 50%
*Plaquetas: normales.
*LCR: normal.

CULTIVOS:

*Sangre: *Providencia* sp.
*Faringeo: *Paracolobactrum* sp.
Pseudomona aeruginosa.
*Heces: *Eschericia coli*.
Paracolobactrum sp.
*LCR: sin desarrollo.

EVOLUCION: Fué irregular con etapas de mejoría clínica, y otras de recidiva del proceso infeccioso; en ningún momento hubo mejoría completa. A los 25 días de evolución se detectó hidrocefalia y meningitis por *Providencia* sp. sin datos de infección generalizada; se egreso a los 36 días de evolución con secuelas neurológicas.

SEGUIMIENTO CON PCR: Se encontró positiva durante casi toda la evolución, aún en etapas de aparentemente mejora clínica en que se suspendieron antibióticos (día 14), ya que luego hubo necesidad de administrar nuevo esquema antibiótico, y posteriormente se comprobó la continuidad del proceso infeccioso al detectarse meningitis en una etapa tardía. En esta etapa la PCR era negativa lo que se puede interpretar como localización del proceso bacteriano en un sólo sistema.



CASO CLINICO Nº 3: E.M.; masculino; PN 2.250 gramos; EG 38 semanas.

Edad de ingreso: 3 días. Edad al investigarse: 10 días

DIAGNOSTICOS DE INGRESO: 1. Pequeño para la EG.

2. Estenosis ileal.

EVOLUCION: A su ingreso se practica laparotomía para corregir la estenosis ileal, con evolución aceptable hasta su 7mo día de hospitalización, en que presenta datos clínicos de dehiscencia de sutura y peritonitis que se corroboran al reintervenirse quirúrgicamente. En forma previa se obtuvieron exámenes de laboratorio y cultivos.

LABORATORIO:

*CL: 8.900 x mm³

*CTN: 5.696 x mm³ (↑)

*R I/N: 0,03

*PCR: positiva 1:2

*VSG: 55%

*Plaquetas: disminuidas +

CULTIVOS:

*Peritoneal: Pseudomona aeruginosa.

*Faringeo: S. viridans.

*Hece: Estafilococo epidermidis.

*Punta de cateter: Eschericia coli.

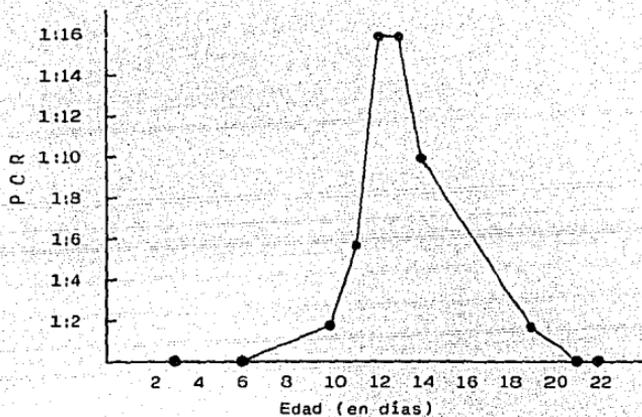
*Sangre: no se realizó por presentar diatesis hemorrágica.

A continuación la evolución fué tórpida hasta el 10mo día de hospitalización (13er día de vida), se cambio el esquema antibiotico evolucionando lentamente hacia la mejoría. Egresó a los 70 días de hospitalización en buenas condiciones generales.

SEGUIMIENTO CON PCR: Fué negativa a su ingreso e incluso en el postquirúrgico, se positiviza en el momento de la sospecha clínica de sepsis alcanzando sus máximos valores en los siguientes días para posteriormente disminuir hasta su negativización correlacionandose con la evolución clínica. Posterior a los últimos registros no hubo evidencia clínica de infección generalizada.

En este caso se puede apreciar que la PCR se correlacionó con la evolución clínica a despecho de las intervenciones quirúrgicas, y las múltiples transfusiones a que se sometió el neonato.

El seguimiento se esquematiza con la figura en la siguiente página.



SEGUIMIENTO CON PCR DEL CASO CLINICO N° 3.

CASO CLINICO Nº 4: M.C.; masculino; PN 1.600 gramos; EG 34 semanas.

Edad de ingreso: 18 hs. Edad al investigarse: 48 hs.

DIAGNOSTICOS DE INGRESO: 1. Prematurez.

2. EMH.

EVOLUCION: Intubado desde las 24 hs de vida; sospecha clínica de sepsis a las 48 hs de vida, se practican exámenes de laboratorio y cultivos.

LABORATORIO:

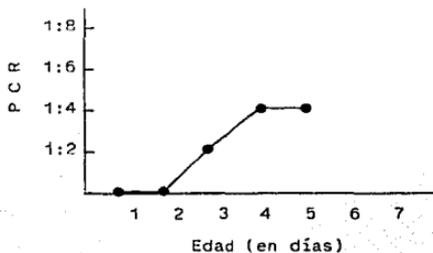
*CL: 6.200 x mm³
 *CTN: 4.278 x mm³ (↓)
 *R I/N: 0.05
 *PCR: positiva 1:2
 *VSG: 44%
 *Plaquetas: normales.

CULTIVOS:

*Sangre: Eschericia coli.
 *Faríngeo: sin desarrollo.
 *Heces: sin desarrollo.

Posteriormente la evolución fué tórpida, hubo evidencia radiológica de neumatosis intestinal, y terminalmente presentó hemorragia pulmonar severa e insuficiencia renal aguda. Falleció al 5to día de vida.

SEGUIMIENTO CON PCR: La PCR fué negativa en las primeras dos determinaciones, y se positivizó en la evaluación del proceso septicémico, elevandose luego y manteniéndose así hasta el fallecimiento.



CASO CLINICO Nº 5: G.G.; femenino; PN 1.440 gramos; EG 31 semanas.

Edad de ingreso: 14 hs. Edad al investigarse: 3 días.

DIAGNOSTICOS DE INGRESO: 1. Prematurez.
2. Hipoxia perinatal severa.
3. EMH.
4. Enfermedad hemolítica secundaria a isoimmunización materno-fetal por grupo ABO.

EVOLUCION: Sometida a exsanguinotransfusión a las 48 hs de vida, posteriormente decae su estado general y se somete a investigación de sepsis durante el tercer día de vida con los siguientes resultados:

LABORATORIO:

*CL: 12.400 x mm³

*CTN: 9.424 x mm³ (↑)

*R I/N: 0.22

*PCR: positiva 1:2.

*VSG: 47%

*Plaquetas: disminuídas +

CULTIVOS:

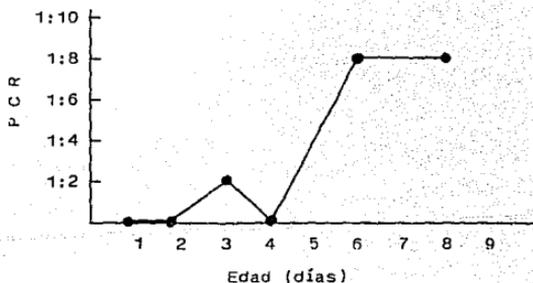
*Sangre: Providencia sp.

*Faringeo: Estafilococo epidermidis.

*Hece: sin desarrollo.

La evolución posterior fué tórpida presentando insuficiencia cardiaca, y coagulación intravascular diseminada, falleciendo el 9º día de vida.

SEGUIMIENTO CON PCR: La PCR fué negativa a su ingreso y previa a la exsanguinotransfusión; luego positiva en la evaluación de sepsis durante el tercer día de vida, alcanza sus valores más altos en la etapa terminal del proceso séptico.



CASO CLINICO Nº 6: B.G.; masculino; PN 2.500 gramos; EG 38 semanas.

Edad de ingreso e investigación: 20 horas.

DIAGNOSTICOS DE INGRESO: 1. Neumonía.

2. Probable sepsis.

LABORATORIO:

*CL: 12.400 x mm³

*CTN: 8.804 x mm³

*R I/N: 0.07

*PCR: positiva 1:4

*VSG: 41%

*Plaquetas: normales.

*LCR: normal.

CULTIVOS:

*Sangre: Estafilococo epidermidis.

*Faringeo: sin desarrollo.

*Bronquial: Estafilococo epidermidis

Eschericia coli.

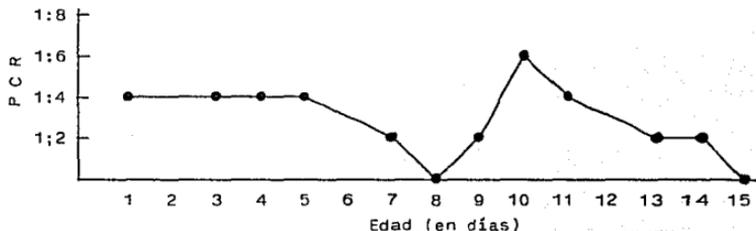
*Heces: Klebsiella sp.

Eschericia coli.

*Catéter umbilical: S. epidermidis.

EVOLUCION: Requirió ventilación asistida desde su ingreso durante 72 hs aproximadamente, hubo mejoría radiológica del proceso neumónico; y mejoría clínica paulatina. Desde el tercer día se administró alimentación parenteral. El 9º día de vida se observa nuevo decaimiento general y con los hallazgos de laboratorio se decide cambio del esquema antibiótico observandose mejoría hasta su egreso a los 16 días de vida.

SEGUIMIENTO CON PCR: Positiva desde el ingreso, disminuye y se negativiza en forma simultánea con la mejoría clínica; en la evaluación del 9º día vuelve a positivizarse alcanzando su valor máximo el día siguiente, para posteriormente disminuir hasta su egreso.



CASO CLINICO Nº 7: A.B.; masculino; PN 2.950

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

Edad de ingreso: 2 días. Edad al investigar: 40 semanas

DIAGNOSTICO DE INGRESO: 1. Quemaduras de 1er y 2º grado; 30% de superficie corporal.

EVOLUCION: Francos signos de sepsis durante el tercer día intrahospitalario, la evaluación de ese día tuvo los siguientes resultados:

LABORATORIO:

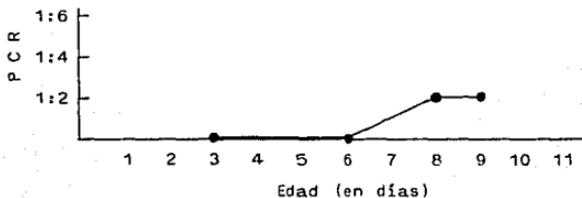
- *CL: 2.300 x mm³
- *CTN: 828 x mm³ (↓)
- *R I/N: 0.4
- *PCR: negativa.
- *VSG: 48%
- *Plaquetas: disminuídas.

CULTIVOS:

- *Sangre: Pseudomona aeruginosa.
- *Lesión en piel: Ps. aeruginosa.
- *Faríngeo: Estafilococo aureus.

La evolución posterior fué tórpida, pese al tratamiento antibiotico adecuado, falleció al noveno día de vida (sexto día de hospitalización).

SEGUIMIENTO CON PCR: A su ingreso fué negativa (pese a la importante superficie quemada no se observó elevación de la PCR), el día de la investigación de sepsis también fué negativa lo que en ocasiones se ha relacionado con imposibilidad del neonato para responder rápidamente a la agresión bacteriana y se relaciona con un mal pronóstico; posteriormente se positiviza y así se mantiene hasta el fallecimiento del paciente. Este caso debiera interpretarse tomando en cuenta las graves lesiones y la severa agresión a que fué sometido el paciente.



CASO CLINICO N° 8: L.O.; masculino; PN 1.500 gramos; EG 32 semanas.

Edad de ingreso e investigación: 3 días.

DIAGNOSTICOS DE INGRESO: 1. Prematurez.

2. Hipoxia perinatal severa.

3. Probable sepsis.

LABORATORIO:

*CL: 6.200 x mm³.

*CTN: 1.674 x mm³ (↓)

*R I/N: 0

*PCR: positiva 1:2

*VSG: 55%

*Plaquetas: normales.

*LCR: normal.

CULTIVOS:

*Sangre: Paracolobactrum sp.

*Faringeo: Pseudomona aeruginosa.
Estreptococo viridans.

*Heces: Klebsiella sp.

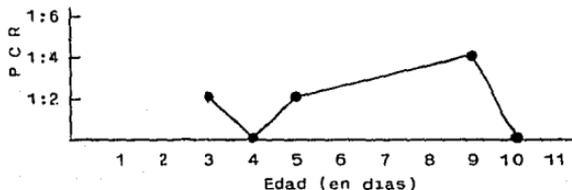
Paracolobactrum sp.

*Orina: sin desarrollo.

*LCR: sin desarrollo.

EVOLUCION: Estable y discreta mejoría hasta el noveno día de vida, este día presenta agravamiento de la sintomatología, los exámenes muestran neutrofilia y bandemia, se cambia el esquema antibiotico mejorando clinicamente hasta su traslado a otra institución a los 12 días de vida.

SEGUIMIENTO CON PCR: Al ingreso fué positiva, luego los resultados son negativa y positiva, alcanza su mayor valor el día del agravamiento clínico, negativizandose antes de su traslado.



CASO CLINICO Nº 9: C.S.; masculino; PN 3.620 gramos; EG 38 semanas.

Edad de ingreso: 24 hs. Edad al investigarse: 11 días.

DIAGNOSTICOS DE INGRESO: 1. Hipoxia perinatal severa.
2. Hipertensión pulmonar.

EVOLUCION: La dificultad respiratoria progresiva ameritó el manejo con ventilación asistida durante aproximadamente 100 hs, posteriormente presentó atelectasias que evolucionaron satisfactoriamente.

El 11er día de evolución presenta datos clínicos que hacen sospechar sepsis, realizandose una evaluación laboratorial y multicultivos.

LABORATORIO:

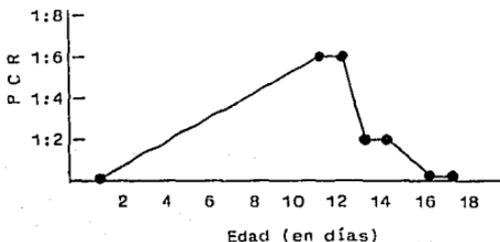
*CL: 13.500 x mm³
*CTN: 9.990 x mm³ (↑)
*R I/N: 0.01
*PCR: positiva 1:6
*VSG: 56%
*Plaquetas: disminuidas +++
*LCR: normal.

CULTIVOS:

*Sangre: sin desarrollo.
*Faringeo: Pseudomona aeruginosa.
*Heces: Eschericia coli.
Providencia sp.
*Orina: sin desarrollo.
*LCR: sin desarrollo.

Se administró antibioticos evolucionando satisfactoriamente hasta su ingreso a los 21 días de evolución.

SEGUIMIENTO CON PCR: Fué negativa a su ingreso; se positivizó en la evaluación de sepsis, encontrandose los valores más altos en esta etapa inicial disminuyendo posteriormente hasta su negativización en los días previos a su egreso.



CASO CLINICO Nº 10: Z.L.; masculino; PN 1.350 gramos; EG 32 semanas.

Edad de ingreso e investigación: 16 horas.

- DIAGNOSTICOS DE INGRESO: 1. Prematurez.
2. Hipoxia perinatal severa.
3. EMH.
4. Probable sepsis.

LABORATORIO:

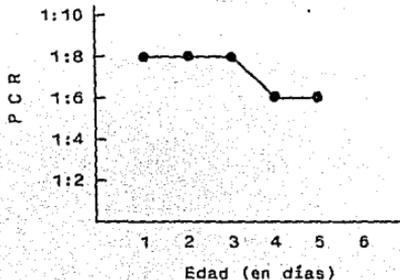
- *CL: 7.743 x mm³
- *CTN: 4.955 x mm³ (↓)
- *R I/N: 0
- *PCR: positiva 1:8
- *VSG: 62%
- *Plaquetas: disminuídas +++

CULTIVOS:

- *Sangre: sin desarrollo.
- *Faringeo: Estafilococo aureus.
- *Heces: sin desarrollo.

EVOLUCION: Tórpida, cursó con hiperbilirrubinemia que ameritó exsanguinotransfusión en dos ocasiones, posteriormente choque séptico, insuficiencia renal aguda, hemorragia pulmonar y en una etapa terminal coagulación intravascular diseminada, falleció el 5to día de evolución.

SEGUIMIENTO CON PCR: Positiva desde su ingreso, persistió con valores relativamente altos hasta su fallecimiento. La disminución de los valores podría relacionarse con la exsanguinotransfusión.



CASO CLINICO Nº 11: G.P.; masculino; PN 2.970 gramos; EG 38 semanas.

Edad de ingreso e investigación: 10 días.

DIAGNOSTICOS DE INGRESO: 1. Hiperbilirrubinemia multifactorial.

2. Probable sepsis.

3. Descartar meningitis.

LABORATORIO:

*CL: 16.100 x mm³.

*CTN: 11.592 x mm³. (↑)

*R I/N: 0.08

*PCR: positiva 1:4.

*VSG: 55%

*Plaquetas: normales.

*LCR: normal.

CULTIVOS:

*Sangre: sin desarrollo.

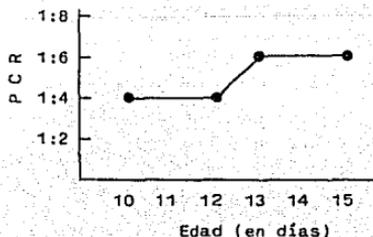
*Heces: Eschericia coli grupo A.

*Orina: sin desarrollo.

*LCR: sin desarrollo.

EVOLUCION: Paciente procedente de otra institución con tratamiento anti-biotico previo, ingresó en malas condiciones, evolucionó con mejoría clínica paulatina, egresó al 6to día de evolución. Posteriormente el paciente fué reingresado (48 hs del egreso) con agravamiento de la sintomatología y signología previa.

SEGUIMIENTO CON PCR: Positiva desde su ingreso, aumentó en los controles previos a su egreso, el reingreso posterior confirma que el proceso infeccioso todavía estaba activo cuando se egresó.



CASO CLINICO Nº 12: S.T.; masculino; PN 2.700 gramos; EG 38 semanas.

Edad de ingreso e investigación: 2 días.

DIAGNOSTICOS DE INGRESO: 1. Hipoxia perinatal severa.

2. SAM.

3. Probable sepsis.

LABORATORIO:

*CL: 6.375 x mm³.

*CTN: 4.016 x mm³. (↓)

*R I/N: 0.22

*PCR: positiva 1:16.

*VSG: 58%

*Plaquetas: normales.

CULTIVOS:

*Sangre: sin desarrollo.

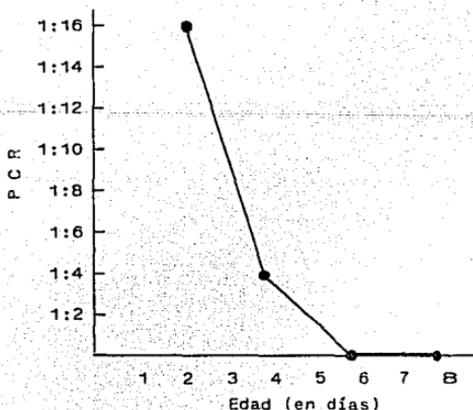
*Heces: Enterobacter aerogenes.

Escherichia coli.

*Orina: sin desarrollo.

EVOLUCION: Ingresó con tratamiento antibiotico en las 24 hs previas, evolucionó hacia la mejoría clinicoradiológica, egresó a los 10 días de hospitalización en buenas condiciones generales.

SEGUIMIENTO CON PCR: Positiva con su valor más alto a su ingreso, posteriormente disminuye hasta negativizarse, correlacionandose con la evolución clínica.



IV. D. DISCUSION

El seguimiento del curso clínico del neonato séptico con proteína C reactiva fue posible merced a una técnica semicuantitativa que requiere de escaso volumen sanguíneo (0.2 ml) y puede ser obtenida por punción capilar.

Se encontró PCR positiva en algún momento de la evolución de todos los pacientes con sepsis comprobada.

Observamos que los valores de PCR por si mismos no tienen valor para determinar la severidad o el pronóstico del cuadro séptico, pero si fueron de valor las determinaciones seriadas en un mismo paciente ya que su elevación o disminución se correlacionó en la mayoría de los casos con el curso clínico de la enfermedad.

La persistencia de PCR positiva es sugestiva de actividad del proceso infeccioso pese a la aparente mejoría clínica del paciente.

Las elevaciones del nivel de PCR generalmente se correlaciona con etapas de deterioro clínico de los pacientes, y todos los pacientes que fallecieron tuvieron sus valores más altos de PCR en los días previos al fallecimiento, con una sola excepción que fue un paciente sometido a exsanguinotransfusión en dos ocasiones.

Excepto esta única probable modificación, no se observaron alteraciones importantes con procedimientos tales como transfusiones, intubación, uso de catéteres, y tratamiento antibiotico previo. En dos ocasiones determinamos PCR en pre y postquirúrgico con resultado negativo en ambas,

V. CONCLUSIONES

V. CONCLUSIONES

El índice para el diagnóstico temprano de sepsis neonatal propuesto en este trabajo demostró ser un instrumento valioso para evaluar al neonato potencialmente infectado y establecer un diagnóstico presuntivo en etapas iniciales del proceso.

En la interpretación de los diferentes exámenes y del índice en conjunto se deben tomar en cuenta eventos perinatales que pueden alterar en forma importante los resultados.

La Proteína C Reactiva tiene valor definido para el diagnóstico precoz de sepsis neonatal.

Ratificamos que la cuenta leucocitaria es el parámetro más específico para el diagnóstico de sepsis, y que la leucopenia generalmente se relaciona con un mal pronóstico.

La interpretación de los resultados de las cuentas de neutrófilos y su relación con las formas inmaduras realizada tomando como referencia los rangos establecidos por Manroe y colaboradores tiene un gran valor ya que los valores normales son muy variables en el primer mes de vida.

En estudios previos ya se ha encontrado que el uso de pruebas de diagnóstico sensibles y específicas han disminuido el uso de antibióticos en forma profiláctica, creemos que el índice que proponemos puede cumplir este propósito.

La utilización de la Protefna C Reactiva en el seguimiento de la evolución del proceso infeccioso es útil para determinar la persistencia o actividad de un proceso, el deterioro o mala evolución de un caso determinado, y tambien la curación o remisión del proceso séptico.

El beneficio de este procedimiento sería en la valoración de un cambio en el manejo en alguna etapa del proceso infeccioso, como puede ser el cambio oportuno de antibióticos.

Por otra parte no observamos modificaciones importantes en las de terminaciones seriadas de PCR pese a la realización de procedimientos tales como transfusiones, exsanguinotransfusión, antibioticoterpia, etc.

Los valores obtenidos de PCR en forma aislada no tuvieron relación con la severidad o el pronóstico del proceso infeccioso.

Independientemente de su utilidad dentro del índice que proponemos, creemos que la determinación de Protefna C Reactiva debe ser incluida dentro del "trabajo de sepsis" en todo neonato potencialmente infectado.

VI. BIBLIOGRAFIA

1. Philip AG, y Hewitt JP:
Early Diagnosis of Neonatal Sepsis;
Pediatrics 65:1036, 1980.
2. Sabel KG, y Waldsworth C;
C-reactive protein (CRP) in Early Diagnosis of Neonatal Septicemia;
Acta Paediatr Scand 68:825, 1979.
3. Afnbender E, Cabatu EE, Guzman DM, y Sweet AY;
Serum C-reactive protein and Problems of Newborn Infants;
J Pediatr 101:438, 1982.
4. Philip AGS;
Commentary, en The year book of Pediatrics, Oski FA, y Stockman H (editores), Chicago, 1981, Year Book Medical Publishers, Inc. p.17.
5. Manroe BL, Rosenfeld CR, Weinberg AG, et al. ;
The Differential Leukocyte Count in the Assessment and Outcome of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease;
J Pediatr 91:632, 1977.
6. Akenzua GI, Hui YI, Milner R, et al. ;
Neutrophil and Band Counts in the Diagnosis of Neonatal Infections;
Pediatrics 57:38, 1974.
7. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, et al. ;
Neonatal Blood Count in Health and Disease. I. Reference Values for Neutrophilic cells;
J Pediatr 95:89, 1979.
8. Evans HE, Glass L, y Mercado C;
The Microerythrocyte Sedimentation Rate in Newborn Infants;
J Pediatr 76:448, 1970.
9. Adler SM, y Denton LR;
The erythrocyte Sedimentation Rate in the Newborn Period;
J Pediatr 86:942, 1975.
10. Abdo BF, Jasso GL, y Ramírez VLE;
Velocidad de Sedimentación Globular como Índice de Infección en el Recién Nacido;
Bol Med Hosp Infant Méx 35:507, 1978.
11. Zipursky A, Palko J, y Milner R;
The Hematology of Bacterial Infections in Premature Infants;
Pediatrics 57:839, 1976.
12. Manroe BL, Browne R, y Weinberg AG;
Normal Leukocyte (WBC) Values in Neonates;
Pediatr Res 10:428, 1976.
13. Christensen RD, y Rothstein G;
Pitfalls in the Interpretation of Leukocyte Counts of Newborn Infants;
Am J Clin Pathol 72:608, 1979.
14. Christensen RD, Bradley PP, y Rotstein G;
The Leukocyte Left Shift in Clinical and Experimental Neonatal Sepsis;
J Pediatr 98:101, 1981.

15. Matesanz JL, Malaga S, Santos F, Nuno F, Ramos A, y Crespo M;
Valor Diagnóstico de la Proteína C Reactiva (PCR) en la Sepsis Neonatal;
An Esp Pediatr 13:671, 1980.
16. Corrigan JJ;
Thrombocytopenia: a Laboratory Sign of Septicemia in infants and children;
J Pediatr 85:219, 1974.
17. Jasso JL, y Vargas OA;
Trombocitopenia como Índice de Septicemia en el Recién nacido;
Gac Méd Mex 111:317, 1976.
18. Vargas OA, Jasso GL, Lara GM, Y Domínguez CC;
Evaluación de algunas Pruebas de Laboratorio para el Diagnóstico de Septicemia en el
Recién Nacido;
Bol Méd Hosp Infant Méx 37:1135, 1980.
19. Kahn WN, Rusell MS, Ali MS, Werthmann M, y Ross S;
Immunoglobulin M Determination in Neonates and Infants as an Adjunct to the Diagno-
sis of Infection;
J Pediatr 75:1282, 1969.
20. Lynch MJ, Raphael SS, Mellor LD, Spare PD, e Inwood MJH;
Hígado y Vías Biliares; en Métodos de Laboratorio, 2ª edición, México, 1972, Nueva
Editorial Interamericana, pag. 222.
21. Marks MI, y Welch DF;
Diagnóstico de Infecciones Bacterianas en el Lactante Recién-Nacido;
Clin Perinato 3:533, 1981.
22. Pusch AL;
Pruebas Serológicas Diagnósticas de la Sfilis y otras enfermedades, en Todd Sanford
Diagnóstico Clínico por el Laboratorio; editores Davidsohn I, Henry JB, 6ª edición;
Barcelona, 1978, editorial Salvat, pag. 1269.
23. Giacola GP, Neter E, Ogra P;
Respiratory Infections in Infants on Mechanical Ventilation: The Immune response as
a diagnostic aid;
J Pediatr 98:691, 1981.
24. Scheifele DW, Melton P, y Whitcelo V;
Evaluation of the Limulus test for Endotoxemia in Neonates with suspected sepsis;
J Pediatr 98:899, 1981.
25. Dyson D, y Cassidy G;
Use of Limulus Lysate for detecting Gram-negative Neonatal Meningitis;
Pediatrics 58:105, 1976.
26. Balcells GA;
Proteínas Plasmáticas, en La Clínica y el Laboratorio, 11ª edición, México, 1978,
Editorial Marín, pag. 78-92.
27. Talamo RC;
Basic and Clinical aspects of the Alpha-1-antitrypsin;
Pediatrics 56:91, 1975.

28. Edwards MS, Baker CJ, y Kasper DL;
Rapid Diagnosis of Type III Group B Streptococcal Meningitis by Latex Particle Agglutination;
J Pediatr 95:202, 1979.
29. Siegel JD, y McCracken GH;
Detection of Group B Streptococcal Antigens in Body Fluid of Neonates;
J Pediatr 93:491, 1978.
30. Bromberger PI, Chandler B, Gezon H, y Haddow JE;
Rapid Detection of Group B Streptococcal Neonatal Disease by Latex Agglutination;
J Pediatr 96:104, 1980.
31. Pollin RA, y Kenett R;
Use of Monoclonal Antibodies in an Enzyme-linked Inhibition Assay for Rapid Detection of Streptococcal Antigen.
J Pediatr 97:540, 1980.
32. Squire E, Favara B, y Todd J;
Diagnosis of Neonatal bacterial Infection: Hematologic and Pathologic findings in Fetal and Nonfatal Cases;
Pediatrics 64:60, 1979.
33. Stechenberg BW, Schreiner RL, Grass SM, y Shackelford PG;
Counter-current Immunoelectrophoresis in Group B Streptococcal Disease;
Pediatrics 64:632, 1979.
34. Visser VE, y Hall RT;
Urine Culture in the Evaluation of Suspected Neonatal Sepsis;
J Pediatr 94:635, 1979.
35. Visser VE, y Hall RT;
Lumbar Puncture in the Evaluation of suspected Neonatal Sepsis;
J Pediatr 96:1063, 1980.
36. Scanlon J;
The Early Detection of Neonatal Sepsis by Examination of Liquid obtained from External Ear canal;
J Pediatr 79:247, 1971.
37. Ramos A, Stern L;
Relationship of Premature Rupture of the Membranes to Gastric Fluid Aspirate in the Newborn;
Am J Obstet Gynecol 105:1247, 1969.
38. Brook I, Barrett CF, Brinkman III GR, Martin WJ, y Finegold SM;
Aerobic and Anaerobic Bacterial Flora of the Maternal Cervix and Newborn gastric fluid and conjunctiva: a Prospective Study;
Pediatrics 63:451, 1979.
39. Adam RD, Edwards LD, Becker CC, y Schrom HM;
Semi-quantitative Cultures and Routine Tips Cultures on umbilical catheters;
J Pediatr 100:123, 1982.
40. Cowett RH, Peter G, Hakanson DO, y Oh W;
Reliability of Bacterial Culture of Blood obtained from an umbilical artery catheter;
J Pediatr 88:1035, 1976.

41. Faden HS;
Early Diagnosis of Neonatal Bacteremia by Buffy Coat examination;
J Pediatr 88:1032, 1976.
42. Vazquez GEN;
Diagnóstico Oportuno de Bacteremia por medio del "Buffy coat", tesis recepcional de
Pediatria, Hospital Infantil Privado, 1980.
43. Mangurten HK, y LeBeau LJ;
Diagnosis of Neonatal Bacteremia by a Micromethod;
J Pediatr 90:990, 1977.
44. Bori PJR;
Niveles Séricos de Inmunoglobulinas M y su relación con la sepsis neonatal temprana,
tesis recepcional de Pediatría, Hospital Infantil Privado, 1980.
45. Kaplan SL, y Feigin RD;
Identificación Rápida del Microorganismo Invasor;
Clin Ped North Am 4:809, 1980.
46. Hillman RS, Finch CA, Boggs DR, Winkelstein A, y Harker LA;
Leucocitos, en Manual de Hematología, México, 1977, Editorial El Manual Moderno, S.A.
pag. 114-149.
47. Sherman MP, Goetzman EW, Ahlfors CE, y Weinberg RP;
Tracheal Aspiration and its Clinical Correlates in the Diagnosis of Congenital Pneu-
monia;
Pediatrics 65:258, 1980.
48. Otero CL, Conlon C, Reynolds P, Duval-Arnould B, y Goldon SM;
Neonatal Leukocytosis associated with Prenatal Administration of Dexamethasone;
Pediatrics 69:778, 1981.
49. Siegel JD, y McCracken GH;
Sepsis Neonatorum;
N Engl J Med 304:642, 1981.
50. Forfar JO;
Neonatal Infection; en Forfar JO, y Arneil GC (Eds): Textbook of Pediatrics, Edin-
burgh, Churchill Livingstone, 2nd ed., 1978, pag. 181.
51. Gotoff SP, y Behrman R;
Neonatal Septicemia;
J Pediatr 76:142, 1970.
52. Glasgow LA, Overall JC;
The Fetus and the Neonatal Infant; en Vaughan VC, McKay RJ, Behrman RE (Eds): Nelson
Textbook of Pediatrics, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 11th ed., 1979, pag 46R.
53. Jasso GL;
Septicemia Neonatal; en Diaz del Castillo (Ed): Pediatría Perinatal, México, Nueva
Editorial Interamericana, 2da ed., 1979, pag. 406.
54. Wilson HD, y Eichenwald JF;
Sepsis Neonatorum;
Pediatr Clin North Am 21:571, 1974.

55. Kumate J:
Septicemias, en Kumate J, Gutierrez G (Eds): Manual de Infectología, México, Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México, 7ma Ed., 1980, pag 304.
56. McCracken GH;
Bacterial and Viral Infections of the Newborn; en Avery GB (ed): Neonatology, Patho-physiology and Management of the Newborn, Philadelphia, J.B. Lippincott, 2nd ed., 1981, pag. 723.
57. Speck WT, Fanaroff A, y Klaus M;
Infecciones Neonatales, en Klaus M, Fanaroff A (Eds): Asistencia del Recien Nacido de Alto Riesgo, Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 2da ed., 1981, pag 275.
58. Liadón R:
El Niño Recien Nacido, en Torroella JM (Ed): Pediatría, México, Ediciones Méndez Ot Oteo, 2da ed., 1982, pag 214.
59. Sosenko IR, y Cloherty JP;
Infection, Prevention and Treatment; en Cloherty JP, Stark AR (Eds): Manual of Neonatal Care, Boston, Little, Brown, and Company; 1980, pag. 97.
60. Drutz DJ, y Graybill JR;
Enfermedades Infecciosas, en Fundenberg HH, Stites OP, Caldwell JL, Wells JV (Eds): Inmunología Clínica, México, Editorial El Manual Moderno, 3ra ed., 1982, pag 612.
61. Baker CJ;
Group B Streptococcal Infections in Neonates;
Pediatrics in Review 1:5, 1979.
62. De la Cruz GR, y Calderón JE;
Metabolismo Bacteriano;
Infectología 9:561, 1982.
63. Pass MA, Gray RM, Khare S, y Dillon HE;
Prospective studies of Group B Streptococcal Infections in Infants;
J Pediatr 95:437, 1979.
64. McCracken GH;
Perinatal Bacterial Diseases, en Feigin RD, Cherry JD (Eds): Textbook of Pediatrics Infectious Diseases; Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1981, vol I, pag. 747.
65. Krugman S, Ward R, y Katz SL;
Enfermedades Infecciosas, México, Nueva Editorial Interamericana, 6ta ed, 1979, pag, 178.
66. Anthony BF, Okada OM, Y Hobel CJ;
Epidemiology of the Group B Streptococcus: Maternal and Nosocomial Sources for Infant Acquisitions;
J Pediatr 95:431, 1979.
67. Frazier JP, Cleary TG, Pickering LK, Kohl S, y Ross PJ;
Leukocyte Function in Healthy Neonates Following Vaginal and Cesarean section Deliveries;
J Pediatr 101:269, 1982.
68. Sacchi F, Rondini G, Mingrat G, Stronati M, Gancia GP, Marseglia GL, y Siccardi AG;
Different Maturation of Neutrophil Chemotaxis in Term and Preterm Newborn Infants;
J Pediatr 101:273, 1982.

69. Shigeoka AO, Santos JI, y Hill HR;
Functional Analysis of Neutrophil Granulocytes from Healthy, Infected and Stressed Neonates;
J Pediatr 95:454, 1979.
70. Krause PJ, Maderazo EG, y Scroggs M;
Abnormalities of Neutrophil Adherence in Newborns;
Pediatrics 69:184, 1982.
71. Dyson AE, y Read SE;
Group G Streptococcal Colonization and Sepsis in Neonates;
J Pediatr 99:944, 1981.
72. Munson DF, Thompson TR, Johnson DR, Rhame ES, VanDrunen N, y Ferrieri P;
Coagulase Negative Staphylococcal Septicemia: Experience in a Newborn Intensive Care Unit;
J Pediatr 101:602, 1982.
73. Curran JP, y Al-Salihi FI;
Neonatal Staphylococcal Scalded Skin Syndrome: Massive Outbreak due to an unusual Phage Type;
Pediatrics 66:285, 1980.
74. McCracken GH;
Group B Streptococci: The new challenge in Neonatal Infections;
J Pediatr 82:703, 1973.
75. Kretschmer R;
Nuevas Infecciones en Pediatría: Infecciones por *Estreptococos Beta Hemolíticos del Grupo B*: simposio sobre Actualización en Pediatría, 1981.
76. Gluck L;
Trabajo de Parto e Infección Perinatal;
Resumen, Infectología 9:476, 1982.
77. Ledger H;
Infección del líquido amniótico con membranas íntegras;
Resumen, Infectología 9:477, 1982.
78. Mizrahi ML, Lugones RF, Resano PF;
Índice de Septicemia en el lactante;
Bol Méd Hosp Infant Méx 37:1173, 1980.
79. Lozano GCH;
Elementos de Diagnóstico e Identificación de Infección Neonatal, coentario editorial
Bol Méd Hosp Infant Méx 37:1079, 1980.
80. Voora S, Srinivasan G, Lillian LD, Yeh TF, y Plides RS;
Fever in Full Term Newborns in the first four days of life;
Pediatrics 69:40, 1982.
81. Vain NE, Mazlumian JR, Swarner OW, y Cha CC;
Role of Exchange Transfusion in the Treatment of Severe Septicemia;
Pediatrics 66:693, 1980.

82. Christensen RD, Rothstein G, Anstall HB, y Bybee B;
Granulocyte Transfusions in Neonates with Bacterial Infection, Neutropenia and Depletion of Mature Marrow Neutrophils;
Pediatrics 70:1,1982.
83. Santos JI, Shigeoka AO, Rote NS, y Hill HR;
Protective Efficacy of a Modified Immune Serum Globulin in Experimental Group B Streptococcal Infection;
J Pediatr 99:873, 1981.
84. Philip AGS;
Decreased Use of Antibiotics using a Neonatal Sepsis Screening Technique;
J Pediatr 98:795, 1981.
85. Sinclair J;
Commentary, in Oski FA, y Stockman H. (Eds): The Year Book of Pediatrics, Chicago, 1982, Year Book Medical Publishers.
86. McCracken GH, y Eichenwald HF;
Antimicrobial Therapy: Part II. Therapy of Infectious Conditions;
J Pediatr 93:357, 1978.
87. Morris MW, Skrodzi Z, y Nelson DA;
Zeta Sedimentation Rate (ZSR), A Replacement for the Erythrocyte Sedimentation Rate;
A.J.C.P. 64:613, 1975.
88. Chan P;
Substituting Zeta Sedimentation Ratio for Erythrocyte Sedimentation Rate in a Children's Hospital;
Lab Med 9:33, 1978.
89. Bull BS, y Brailsford JD;
The Zeta Sedimentation Rate;
Blood 40:550, 1972.
90. Dashefsky B, y Klein JD;
Tratamiento de Infecciones Bacterianas en el Lactante Recien Nacido.
Clin Perinatología 3:555, 1981.
91. Latex-CRP Reagent for Detection of C-Reactive Protein (CRP),
en Behringwerke Reagents in Rheumatology.
92. Balcells GA;
Velocidad de Sedimentación Globular, en La Clínica y el Laboratorio, 11ª edición,
México, 1978, Editorial Marfín, pag 138.