



11237
38
20j

Universidad Nacional Autónoma de México

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL

" Manuel Avila Camacho "

HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 36
PUEBLA, PUE.

" CRITERIOS DE DIAGNOSTICO Y USO DE UN
INDICADOR BIOQUIMICO POTENCIAL PARA LA
DETECCION OPORTUNA DE SEPSIS NEONATAL "

Tesis de Post Grado para obtener título de Especialidad de:

PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA:

Dr. Miguel Ulises Cruz Martínez

ASESORO:

DRA. LUCIA HERNANDEZ

PUEBLA, PUE.

1994



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA 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).

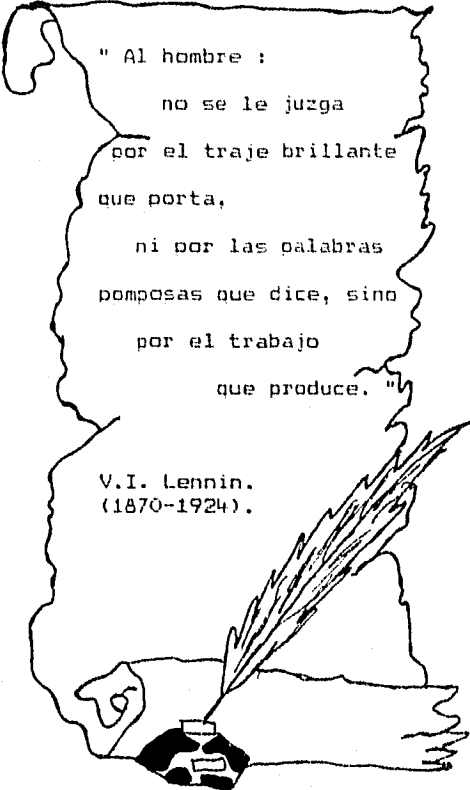
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

COMANDO EN JEFE FUERZA
ARMADA CUBANA

ENE. 17 1991

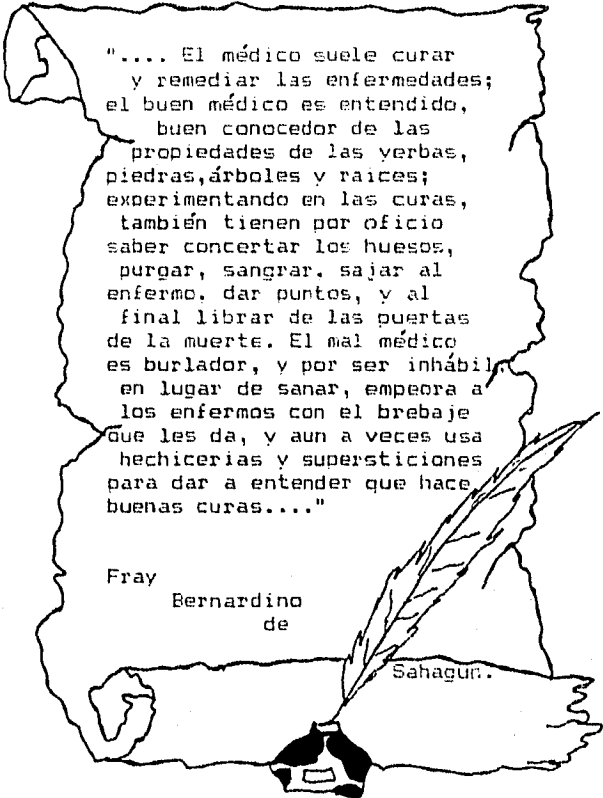
Resolución No. 26
DE LA COMISIÓN
MILITAR A

DELEGACIÓN ESTATAL EN PUEBLA
COM. MANUEL AVILA CAMACHO
* ENE. 17 1991 *
HOSP. GRAL REGIONAL No. 26
JEFATURA DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION



" Al hombre :
no se le juzga
por el traje brillante
que porta,
ni por las palabras
pomposas que dice, sino
por el trabajo
que produce. "

V.I. Lenin.
(1870-1924).



".... El médico suele curar
y remediar las enfermedades;
el buen médico es entendido,
buen conocedor de las
propiedades de las yerbas,
piedras, árboles y raíces;
experimentando en las curas,
también tienen por oficio
saber concertar los huesos,
purgar, sangrar, sajar al
enfermo, dar puntos, y al
final librar de las puertas
de la muerte. El mal médico
es burlador, y por ser inhábil,
en lugar de sanar, empeora a
los enfermos con el brebaje
que les da, y aun a veces usa
hechicerias y supersticiones
para dar a entender que hace
buenas curas...."

Fray
Bernardino
de

Sahagun.

I N D I C E .

| | |
|--------------------------------------|----|
| I.- INDICE | 1 |
| II.- INTRODUCCION | 2 |
| III.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS | 6 |
| IV.- MATERIAL Y METODOS | 23 |
| V.- RESULTADOS | 28 |
| VI.- DISCUCION | 50 |
| VII.- CONCLUSIONES | 54 |
| VIII.-BIBLIOGRAFIA | 56 |

I N T R O D U C C I O N .

Los médicos definían a la sepsis como un proceso putrefactivo con respuesta sistémica. Este concepto sigue teniendo vigencia, va que sabemos que la sepsis puede derivar de cualquier tipo de proceso infeccioso. La respuesta sistémica es la que diferencia al paciente séptico del infectado o bacterémico. (1)

A finales de la década de los 80s., se iniciaron una serie de confusiones en relación a los conceptos clínicos de sepsis y sus secuelas, apareciendo términos como síndrome séptico, sepsis, choque séptico refractario entre otros. Tomando como base los mecanismos fisiopatológicos para la producción de ellos y su correlación con la clínica del paciente con la finalidad de facilitar el reconocimiento y el diagnóstico temprano de el paciente con sepsis y por lo tanto poder instituir una terapéutica preventiva o específica para evitar que el proceso infeccioso lleve al paciente a la falla orgánica múltiple y por último a la muerte. (2,3,4).

En el mes de agosto de 1991, tomando como base los antecedentes anteriores en el American College of Chest Physicians/Society Of Critical Care Medicine Consensus Conference en Chicago estableciendo las bases para estandarizar el uso de estos términos (2). Estableciendo así las siguientes definiciones y recomendaciones :

INFECCION : Es un fenómeno microbiológico caracterizado por la respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos o a la invasión de tejidos o líquidos del huésped normalmente estériles por estos microorganismo. (2,4,5).

BACTEREMIA : Es la presencia de bacterias viables en la sangre. (2,4,5).

SEPTICEMIA : En el pasado la definían como la presencia de microorganismos o sus toxinas en la sangre. Sin embargo, al clínico que maneja este término puede crear confusión y tomar diferentes caminos, por lo que se ha sugerido la eliminación de este término. (2,4,5).

La sepsis se ha definido como la respuesta sistémica a la infección., acarentemente la respuesta que se produce a la presencia de la infección es muy similar a la respuesta que se produce en otros eventos diferentes o en ausencia de infección (2,3,4).

Por lo anterior se había propuesto la utilización de el término de síndrome séptico cuando se tenía este tipo de respuesta sistémica con la sospecha de proceso infeccioso, sin que necesariamente se hubiese tenido que comprobar. Y el término de sepsis cuando el origen de la respuesta es una infección comprobada. Por otro lado el síndrome séptico es aplicable a una gran variedad de estados inflamatorios y parece ser ahora confuso y ambiguo. (2,3,4,6,7,8,9).

Actualmente se ha propuesto el uso de el concepto de Síndrome de Respuesta Sistémica Inflamatoria (S.I.R.S.) que describe el proceso inflamatorio independientemente de la causa Fig. 1 (2).

Este síndrome puede constar de más de una de las siguientes manifestaciones clínicas como son :

- 1) Hipotermia o Hipertermia.
- 2) Taquicardia.
- 3) Taquipnea, polipnea o hiperventilación.
- 4) Leucocitosis o leucopenia y
- 5) Bandemia

(2,3,4,6,7,10).

Cuando el SIRS es el resultado de un proceso infeccioso comprobado el término es : SEPSIS. En estas circunstancias clínicas, el concepto de sepsis representa la respuesta sistémica inflamatoria a la presencia de infección (2,3,4,6,7,10).

SEPSIS SEVERA : Se asocia con la disfunción orgánica. - hipoperfusión anormal. o sepsis que induce hipotensión. La hipoperfusión anormal incluye acidosis láctica, oliguria y alteraciones agudas de el estado mental (2,4,6,7,10). La sepsis que induce hipotensión es definida por la disminución de la tensión arterial media (TAM) por debajo del percentil 5 en menores de 16 años de edad, en ausencia de otras causas de hipotensión (2,4,6,7,10).

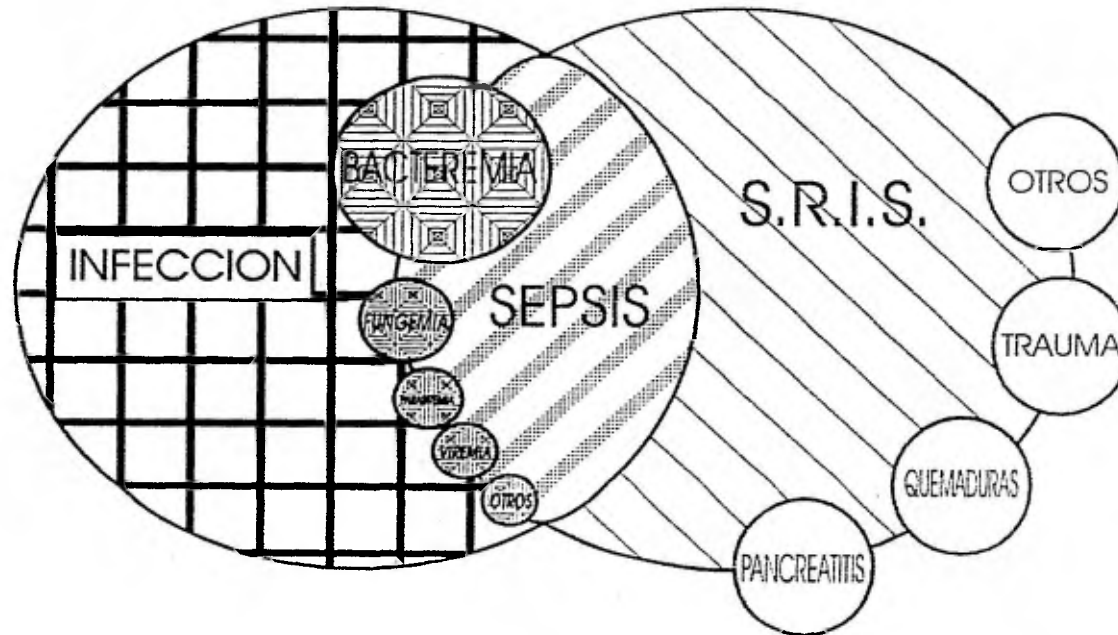
CHOCUE SEPTICO : Es un estado mas avanzado de la sepsis severa y se define como la sepsis que induce hipotensión, persistiendo a pesar de una adecuada reanimación con líquidos, aunado con la presencia de anomalías de la hipoperfusión o disfunción orgánica (2,4,6,7,10,11,12).

La "SEPSIS NEONATAL" siguiendo los canones ya comentados se define como el S.I.R.S. secundario a un proceso infeccioso de etiología bacteriana corroborada por el aislamiento de algún germen en el hemocultivo y que se manifiesta en las primeras cuatro semanas de vida extrauterina.

Actualmente se hablan de 3 formas de presentación clínica de esta enfermedad : una de inicio temprano o "precoz" que se manifiesta generalmente en las primeras 48 Hrs. de vida extrauterina como una infección multisistémica la mayoría de las veces fulminante (35-55%), cursando con frecuentes complicaciones obstétricas al nacimiento. Las bacterias causales son adquiridas habitualmente antes del parto o durante el mismo. Otra de inicio "tardío" que se presenta después de las primeras 48 Hrs. y antes de los 7 días de vida extrauterina, hay menor frecuencia de complicaciones obstétricas y la mayoría de las veces las bacterias responsables tienen que ver con las bacterias existentes al nacimiento o del medio ambiente postnatal. Y por último una que se presenta posterior a los 7 días de vida extrauterina y que se ha denominado como "nosocomial" generalmente no se asocia a problemas durante el parto, sino generalmente a estancias intrahospitalarias prolongadas por otras patologías y las bacterias causales se presentan en el medio ambiente de el hospital como "oportunistas". También en este último rubro podríamos englobar a aquellas que se presentan después de los 7 días de nacimiento pero que son adquiridas del medio ambiente extrahospitalario (por ejemplo en el domicilio de el paciente) (1,2,3,13,14,15,16,17, 18,19,20,21,22,23,24).

RELACION DE S.R.I.S. (SINDROME DE RESPUESTA SISTEMICO INFLAMATORIA)
CON SEPSIS, INFECCION Y OTRAS PATOLOGIAS

FIGURA No. 1



(5)

A N T E C E D E N T E S C I E N T I F I C O S .

La sepsis neonatal continúa siendo una causa significativa de morbilidad y mortalidad infantil, a pesar de los grandes avances en el manejo de el recién nacido, de la creación de Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (U.C.I.N.) y la disponibilidad de potentes antibióticos (5,16,17,18,20).

Antes de la introducción de las sulfonamidas y la penicilina, fallecían la mayoría de los recién nacidos con sepsis neonatal comprobada. La tasa de mortalidad de sepsis empezó a disminuir durante el decenio de los 50s. como resultado de avances en la tecnología de apoyo para la vida y el advenimiento de antimicrobianos más eficaces. Sin embargo, y desde entonces, no se han logrado reducciones importantes. Si bien es probable que las compañías farmacéuticas seguirán produciendo antibióticos cada vez más eficaces, es dudoso que los antimicrobianos solos puedan dar pie a la siguiente reducción de importancia de la mortalidad neonatal (1).

El diagnóstico oportuno y exacto de sepsis bacteriana neonatal sigue siendo una tarea difícil. Continuamente se cometen errores en el manejo de estos pacientes abusando de el uso de antimicrobianos de manera presuntiva con base en signos leves a factores de riesgo solos. Sin embargo, retrasar el tratamiento hasta que los signos y síntomas de sepsis son obvios conlleva al riesgo de mortalidad prevenible. Se estima que aproximadamente entre once y veintitres recién nacidos no infectados reciben tratamiento en unidades de cuidados intensivos neonatales por cada uno con infección comprobada (5,16,17,20,25,26).

El examen paraclínico más útil para el diagnóstico de sepsis neonatal bacteriana es el hemocultivo, ya que la presencia de microorganismos en el líquido corporal normalmente estéril como la sangre, puede presentar la evidencia de una infección activa, conlleva al riesgo de servir como vehículo que la propague a otros órganos y tejidos de la economía (27). Sin embargo, para el clínico que maneja neonatos este método de diagnóstico representa un problema, debido a la urgencia en un momento dado de iniciar la terapéutica apropiada, por la alta mortalidad que esta enfermedad tiene. Dentro de los principales problemas con los cuales nos enfrentamos son :

1).- El hemocultivo tarda en dar resultados positivos - en un periodo mínimo de 48 a 72 horas después de la toma en que se espera tener crecimiento bacteriano, con la dificultad adicional (4,5,17,18,19,23,24,25,27,28).

2).- De que si este resulta negativo no excluye el diagnóstico de sepsis neonatal.

3).- En algunas ocasiones el hemocultivo nos llega a dar falsos positivos o falsos negativos dependiendo de una serie de factores como se observa en el cuadro No.1

Debido al peligro de retrasar el diagnóstico de sepsis neonatal, es necesario poner atención a una serie de factores que combinados nos ayudan a una más temprana y oportuna detección de los pacientes infectados, dentro de los cuales encontramos a los antecedentes perinatales, como factores predisponentes para valorar el riesgo de sepsis en un recién nacido. el cuadro clínico y los exámenes de laboratorio como índices indirectos para el diagnóstico de la sepsis neonatal.

Dentro de los principales "factores predisponentes" que les dan a nuestros pacientes la característica de "Potencialmente infectados" encontramos a los siguientes :

A).- **PREMATUREZ Y EL BAJO PESO AL NACIMIENTO** : Que se asocian a sepsis neonatal hasta en un 40% de los casos, en un prematuro hay deficiencias inherentes en caso todos los extremos del sistema inmunitario, entre ellos la producción de inmunoglobulinas, complemento, funciones de opsonización y capacidad fagocítica. Cuando esta se asocia a ruptura prematura de membranas el riesgo de infección en un prematuro es de 8 a 11 veces mayor que en los lactantes de término. Aunado a toda una serie de problemas asociados a inmadurez de diversos órganos y sistemas que hacen del prematuro un blanco fácil para tener contacto con germen ambientales y oportunistas, que se incrementa a el problema de estancias intrahospitalarias prolongadas (16,17,18,20,29,30,31).

B).- **RUPTURA PROLONGADA DE MEMBRANAS Y CORIOAMNIOITIS** : la fiebre o infección materna se asocia en un 20-25% de los recién nacidos con sepsis. La ruptura prolongada de membranas (R. P. M.) mayor de 18 a 24 hrs.nos da una incidencia de sepsis comprobada en las series de los Estados Unidos de Norte America hasta en 1 a 2%, sin amnioitis. Cuando hay síntomas y signos de corioamnioitis , el riesgo de sepsis comprobada aumenta de el 2 al 5% y en algunos casos se reporta hasta un 10%. Lamentablemente el diagnóstico de corioamnioitis puede ser difícil de confirmar,pero debe sospecharse cuando hay fiebre materna (mayor de 38 GC.), hipersensibilidad uterina,líquido amniótico purulento o fétido, o taquicardia fetal. El diagnóstico anatomopatológico de la placenta es fácil de hacer, pero ese resultado rara vez se obtiene a tiempo para influir en el tratamiento clínico. Así también la infección de vias urinarias maternas se asocian con mayor riesgo de infección en el recién nacido quiza al aumentar el peligro de parto prematuro y la tasa de corioamnioitis (16,17,18,20,23,24,25,26,32,33,34,35,36,37,38,39).

C).- **PERIODO EXPULSIVO PROLONGADO** : Favorece la colonización fetal por flora de vagina materna y con los efectos de sufrimiento fetal agudo,hipoxia y acidosis,se crean las condiciones propicias para sepsis neonatal (16,17,18,25,33,34,35,36,37,38,39).

D).- **CONDICIONES AL NACIMIENTO** : Ya que no es lo mismo nacer en un medio intra o,extrahospitalario y si este es parto fortuito se asocian también a sepsis neonatal (25).

E).- SEXO MASCULINO : Las observaciones que datan de hace 30 años, así como las efectuadas actualmente confirman que los lactantes varones tienen de dos a seis veces más probabilidades de presentar sepsis neonatal que las mujeres. No se ha dilucidado las razones para ellos. La mayoría de los médicos no toman en cuenta el género masculino al valorar un recién nacido bajo riesgo de sepsis, si bien datos actuales sugieren que puede ser prudente hacerlo (16,17,18,20,23,24,25).

F).- ASFIXIA PERINATAL : En algunos estudios se reporta a la asfixia como un factor predisponente para sepsis neonatal sobre todo en los pacientes prematuros, ruptura prematura de membranas y calificación de apgar a los 5 minutos menor de 6 se asocian en un 27% (16,17,18,20,22,23,24).

G).- MANIOBRAS INVASIVAS : Las maniobras efectuadas durante la atención primaria incluyendo las previas al nacimiento - como múltiples tactos, colocación de forceps o maniobras de reanimación, principalmente las invasivas, se asocian con la relativa frecuencia a sepsis, sobre todo de origen nosocomial. Como por ejemplo : la utilización de cateteres, sondas, NPT y cánulas las cuales proporcionan un acceso directo de microorganismos hospitalarios - saltando las barreras de defenza, tanto anatómicas como inmunológicas (16,17,18,20,23,24,25).

H).- SINDROME DE ASPIRACION MECONIAL :(SALAM) El SALAM también debe considerarse infectado hasta no demostrar lo contrario (16,17,18,20,23,24,25).

I).- ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA PROLONGADA : También como factores de riesgo deben tomarse en cuenta aquellas circunstancias que crean una estancia prolongada intrahospitalaria y - riesgo de infección por la utilización de material potencialmente contaminado (como nebulizaciones y/o inhalaciones) las múltiples - punciones (venoclisis, tomas de muestras de laboratorio, glucomías capilares, entre otros) (16,17,18,20,23,24,25,40).

J).- MALFORMACIONES CONGENITAS : Como el mielomeningocele que en un momento dado también se rompen las barreras naturales de defenza (16,17,18,20,23,25,25).

El diagnóstico clínico de infección sistémica en el neonato es muy difícil. Ya que los signos iniciales de infección pueden ser sutiles e inespecíficos. Como por ejemplo : algunos signos se pueden presentar en otras enfermedades como en el TORCH en donde se puede encontrar hepato-esplenomegalia, ictericia hemorragia y afectación meníngea o pulmonar. Por otro lado los datos de dificultad respiratoria, letargia, rechazo a la vía oral, ictericia, vómito o diarrea, se puede asociar a causas infecciosas y no infecciosas (5,16,17,18,20,25,41).

El aislamiento de bacterias de un líquido corporal central es un método estandar y mas específico para el diagnóstico de sepsis neonatal. En relación al hemocultivo previamente ya fue -- analizado. A los recién nacidos con probable sepsis como diagnóstico primario se les debe hacer punción lumbar. No todos los lactantes con meningitis presentan síntomas específicos. Más aun, -- hasta el 15 % de los recién nacidos con cultivos positivos de líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden tener hemocultivos negativos. -- En algunas salas de cunas, una punción lumbar puede ser opcional si la sepsis es secundaria, como en el caso de aspiración de meconio sin otro signo de infección. En ausencia de antibioticoterapia materna anteparto los cultivos de LCR son confiables para el diagnóstico definitivo de meningitis neonatal bacteriana; el cultivo muestra crecimiento bacteriano en el transcurso de 72 hrs. En contraste con el cultivo de LCR, el examen preliminar de este para -- recuento de células, cuenta diferencial glucosa y proteínas puede ser difícil de interpretar. Se han encontrado recuentos leucocitarios de hasta 33/mm³ en LCR de recién nacidos normales no infectados. Más aun, la media más menos 2 desviaciones estandar de los -- recuentos celulares en dicho líquido tiene un límite superior de -- 22 células por mm³ en recién nacidos de término. Las concentraciones de glucosa y proteínas en el LCR tienen poca aplicación en el diagnóstico definitivo de meningitis neonatal, puesto que las variaciones normales de las concentraciones de glucosa (24 a 119 -- mg/dl) y de proteínas (20-170 mg/dl) en recién nacidos no infectados son considerables. Por otro lado la disminución de la glucosa y el aumento de las proteínas puede presentarse en otros problemas como en la hemorragia intra y periventricular.

Los urocultivos obtenidos de muestras de orina recolectadas en bolsas son poco confiables y fácilmente contaminables. En -- consecuencia se deduce que no deben hacerse, salvo como prueba de curación después de dar tratamiento para una infección de vías -- urinarias previamente establecida. Si bien una muestra obtenida -- bajo técnica estéril (punción vesical) es útil en el diagnóstico -- de infección intrahospitalaria en recién nacidos, los urocultivos son mas difíciles de obtener y tienen rendimiento bajo durante las primeras 72 horas de vida. (16,17,18,20,29,42,43,44,45,46,47,48, -- 49).

Aun cuando las diferencias entre colonización e infección puede plantear dificultades al valorar los cultivos aspirado de tubo endotraqueal en recién nacidos bajo ventilación mecánica cronica las muestras de aspirado traqueal son útiles durante las primeras 72 horas de vida. Sherman y cols. Demostraron que pueden encontrarse un cultivo positivo de aspirado traqueal en 44% de los lactantes con neumonía y hemocultivo negativo. Además la identificación de bacterias con la tinción de Gram del aspirado traqueal tienen correlación con neumonía clínica y anatomopatológica y 74% de exactitud predictiva positiva para identificar lactantes con bacteremia (25,50).

El aspirado gástrico también ha demostrado que su análisis microscópico es útil en las primeras horas como predictor de sepsis neonatal siempre y cuando los resultados sean combinados con otros estudios paraclínicos (25,51).

La identificación de antígenos bacterianos como la contraelectroforesis ha quedado suplantado por la prueba de aglutinación de partículas de latex (LPA) que ha demostrado ser más sensible y específica. Dicha prueba ha sido aplicada con buenos resultados en sueros, LCR y orina; una prueba de orina concentrada proporciona una sensibilidad más alta, se ha encontrado una sensibilidad tan baja como del 67 al 90% y un valor predictivo positivo de solo el 56%. Sin embargo, esta puede tener resultados falsos positivos hasta en un 15 a 50% (25,52).

Las dificultades para identificar con precisión a recién nacidos con sepsis ha dado pie a que se valoren muchas pruebas coadyuvantes que puedan identificar a la infección, pero que no identifican al organismo causal por lo que se determinan " Indices Indirectos de Sepsis Neonatal ". Debido a la gravedad de la enfermedad, es de lo más importante que las pruebas coadyuvantes no permitan que pasen casos inadvertidos (que tengan una sensibilidad de el 100%) y que excluyan de manera convincente sepsis cuando la enfermedad en realidad no esta presente (que tenga alta exactitud predictiva negativa) (16,17,18,20,23,24,25,53,54,55).

Manroe y cols. fueron uno de los primeros en estudiar los "Indices Indirectos Citoematológicos de Sepsis Neonatal". Estableciendo los valores en el recuento de los leucocitos y su diferencial específicamente los neutrófilos absolutos como indicador de sepsis neonatal. Así como la relación entre los neutrófilos inmaduros y totales (proporción I/T) siendo normales cuando es de 0.16 o menos al nacimiento y disminuyen hasta la cifra de 0.12

después de las 72 horas de edad. Se cree que la leucopenia y la neutropenia son el mejor factor predictivo de sepsis, en tanto que la neutrofilia no muestra buena correlación. Monroe y cols. observaron utilidad predictiva negativa de 100% si el recuento total de neutrófilos, el de neutrófilos inmaduros y la I/T eran normales. Aun así, en estudios subsiguientes, esos índices solo identificaron al 94% de los pacientes sépticos. Las diferencias en la población bajo estudio puede conducir a variación porque hay factores clínicos que no son infección y que pueden producir cambios hematológicos en los recién nacidos. Por ejemplo: es posible que la asfíxia perinatal y la hemorragia intra o periventricular aunada a la prematuridad causen neutropenia. Si bien la hipertensión materna no genera proporción I/T elevada, el stress inespecífico como la asfíxia, fiebre materna o trabajo de parto difícil, pueden elevar la proporción I/T. Los recuentos leucocitarios pueden ser más altos en sangre capilar que en arterial o venosa. La cronología también es importante puesto que los índices leucocitarios en lactantes con sepsis pueden ser normales en el momento de la valoración inicial, pero anormales varias horas después (16,17,18,20,23,24,25,53).

Esfuerzos adicionales para mejorar la precisión diagnóstica del recuento leucocitario han demostrado que la presencia de vacuolizaciones o granulaciones tóxicas en los neutrófilos quizá es una indicación de sepsis neonatal tan buena como alguno de los índices leucocitarios. Zipursky y cols. así como Hurd y cols. han encontrado que las vacuolizaciones presentes en los neutrófilos tienen una sensibilidad hasta del 81% y una especificidad del 93%, y una agudeza de predictividad positiva hasta del 59%. Las granulaciones tóxicas han mostrado resultados similares. Así como también ayuda a valorar la eficiencia de la terapéutica antimicrobiana ya que cuando esta es inadecuada hay persistencia de las vacuolizaciones en los neutrófilos.

Para mejorar la capacidad diagnóstica de las pruebas -- coadyuvantes Phillips y Hewitt combinaron los resultados de cinco estudios hematológicos y agregaron los bioquímicos, en un grupo de pruebas de investigación para sepsis (cuadro 2) que considero positivo si dos o más pruebas fueron anormales lo cual originó mejoría de la predictividad del diagnóstico temprano de sepsis neonatal. Sin embargo, en su estudio no se identificó a todos los pacientes con sepsis, y el grupo de prueba no fue lo suficientemente sensible como para diagnosticar la infección de inicio tardío. Sin embargo, Phillips demostró que las pruebas de investigación para sepsis fueron eficaces para su costo al disminuir el uso de antimicrobianos en las salas de recién nacidos donde trabajaba (23,24, 25).

En 1988 Rodwell y cols. propusieron otra puntuación de parámetros hematológicos y bioquímicos para el diagnóstico de sepsis (cuadro 3). Este método parece ser útil ya que tiene una sensibilidad de 96% y un valor predictivo negativo de el 99%; sin embargo, los problemas en el recuento leucocitario y la imposibilidad de indentificar a todos los lactantes sépticos dejan a esta puntuación como una prueba muy útil pero no definitiva (24,25).

Desde 1918, cuando Fahraeus descubrió que los eritrocitos de una mujer gestante sedimentan en el plasma mas rápidamente que en la mujer no embarazada, la VSG ha venido a representar una prueba de laboratorio básica y útil. A partir de ese momento, con solo pequeñas modificaciones, constituye un análisis hemático imprescindible para el diagnóstico y el seguimiento de procesos morbidos. La sedimentación de los globulos rojos es un fenomeno que se observa siempre que la sangre se ha hecho incoagulable por cualquier procedimiento, pero la rapidez de esta sedimentación puede ser muy variable, por lo que del estudio de la misma, se obtienen datos de gran valor práctico. Para determinar la VSG se han descrito diversos procedimientos, pero con el inconveniente de uso de cantidades grandes de sangre, que en el neonato es algo que repetidas extracciones lo lleva a la anemia. Sin embargo, el índice de micro-sedimentación eritrocitaria(micro-VSG) es una prueba de investigación económica y fácil de practicar a el lado de la cuna, para investigar sepsis neonatal; se mide en milímetros al asentamiento de eritrocitos en un tubo capilar colocado verticalmente durante una hora. Los valores normales aumentan con la edad postnatal: Durante el primer día 3 mm/hora hasta un máximo de 15 mm/hora. Es posible que se presenten variaciones y reacciones falsas negativas y que pueden deberse a CID (Coagulación Intravascular Diseminada) con consumo de fibrinógeno que disminuye la formación de "pilas de moneda". (20,23,24,25,56).

Se han observado que en algunos neonatos existe una marcada predisposición a el desarrollo de plaquetopenia por diferentes mecanismos como se observa en la figura No.2. Siendo un importante factor de riesgo la asfíxia, los síndromes de dificultad respiratoria, procesos infecciosos, el cateterismo umbilical, la fototerapia, la exanguinotransfusión la presencia de preeclampsia en la madre y la ingesta de algunos medicamentos. Se consideran valores normales arriba de 150/l aunque en algunos hospitales por los factores antes mencionados toman como cifras normales arriba de 100.000/l (18,25,53).

La proteína C reactiva es un producto de la fase aguda rápida, sintetizada por el hígado en el transcurso de 6 a 8 horas de un estímulo inflamatorio. Dado que la infección es la causa más probable de inflamación en el recién nacido, la elevación de la PCR proteína C reactiva ha sido un útil marcador para sepsis en muchos estudios, aun cuando la sensibilidad y la utilidad predictiva negativa no son lo bastante altas. Al igual que el recuento leucocitario la PCR puede no ser positiva en etapas tempranas de la evolución de la infección. Otros padecimientos neonatales u obstétricos como el SALAM, asfíxia, RPM o choque, también pueden causar elevación de la PCR. Los valores normales de la PCR son de menos 1.6 mg/dl en los dos primeros días y de menos de uno después de ellos. También se menciona que para una mayor utilidad de esta al igual que otros como el orosomucoide y la pre-albumina deberán efectuarse determinaciones seriadas ya que cuando el paciente presenta mejoría de su problema infeccioso la PCR al igual que el orosomucoide tiende a disminuir mientras que la pre-albumina se incrementa. Por lo que su utilidad se ve más enfocada hacia el pronóstico y la evolución de el paciente (57,58,59).

Por otro lado la haptoglobina y el orosomucoide reactivos de fase aguda su utilidad esta limitada por su reaccion mas lenta a la infección que la que se encuentra en la PCR. La fibronectina al igual que las anteriores tienen el inconveniente de que por lo general disminuyen durante la evolución de sepsis en recién nacidos, también esta disminuida en el síndrome de sufrimiento respiratorio y asfíxia perinatal; ello limita su utilidad en esas situaciones (25,58).

Existen otros tipos de pruebas más sofisticadas que sin embargo, no son fáciles de llevar a cabo y son más costosas lo cual reduce también su utilidad en el diagnóstico temprano de sepsis neonatal (60,61,62).

Puesto que no se cuenta con la rapidez y la confiabilidad de los métodos anteriores, lo cual representaría una gran ventaja sobre los métodos de cultivo, nuestra atención se ha enfocado a las investigaciones realizadas por Fowanda y cols. (1981), los cuales al realizar un método de sepsis en ratas quemadas para detectar algún cambio en el perfil metabólico de los animales lograron observar un incremento en la absorbancia en una región de el espectro, así como un aumento en la fluorescencia, en filtrados de ácido perclórico (PCA) de sangre completa de ratas quemadas infectadas. Ellos detectaron y describieron tres sustancias que pueden ser rápidamente analizadas (2-3 horas de procedimiento y análisis) esquema 1.

Una de esas sustancias absorbe a 398 nm. y las otras dos tienen características fluorescentes con máximos de excitación/emisión de 355/420 y 280/340. Todos parecen ser rápidos y sensibles indicadores de infección causada por bacterias gram (-) y gram (+) en ratas (esquema 2) (63,64).

Respecto al origen de los marcadores, parecen ser derivados del hospedero y se presume sean moléculas proteínicas con un PM de 10.000 a 25.000 daltones, debido a su naturaleza química pueden precipitar con ácido fosfotungstico, característica que comparten con los componentes de la fracción seromucosa, diferenciándose porque no se alteran durante un proceso inflamatorio o de daño, como los son en el caso de las quemaduras.

Así mismo, estas sustancias no se ven alteradas en ratas con deficiencia crónica de zinc que indirectamente causan inmunosupresión a través de la desnutrición, por lo que talvez no se verían afectadas en cierta categoría de hospedero comprometido (63, 64,65).

En el Instituto de Ciencias Microbiológicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (ICUAP) se han producido estos estudios en ratas quemadas comparadas con grupos de ratas quemadas infectadas con germen de gram positivos y negativos así como efectuaron determinaciones de el marcador en diferentes tiempos. Los valores de referencia determinados en ratas sanas fueron de 0.013 a 0.052 con una media de 0.035.

Se obtuvieron niveles incrementados del marcador desde las tres horas post-inoculación con respecto al grupo testigo de ratas clínicamente sanas, encontramos diferencias estadísticamente significativas en la concentración de el marcador.

Conforme se incremento el tiempo de la infección se presentaron niveles de diferencias estadísticamente significativas (menos de 0.05), lo que sugiere que el marcador que absorbe a 398 nm se incrementa en función al desarrollo del proceso infeccioso.

Los resultados muestran que este marcador bioquímico presenta un comportamiento semejante al que determino Powanda en sepsis de gram negativos. Sugiriendo que este marcador puede presentar un simple y rápido primer indicador de sepsis ya que se detecta desde el inicio de la infección, debido a que se incrementa en función del tiempo puede ser un auxiliar en el monitoreo del progreso séptico (63,64,65).

El presente trabajo se ha enfocado a considerar si mediante otro método de análisis es posible llegar a un diagnóstico de sepsis y que a la mayor brevedad posible nos puedan dar un dato sugestivo, el cual podamos relacionar con el resultado de el hemocultivo y los índices indirectos citohematológicos de sepsis neonatal y así evitar los falsos positivos que con frecuencia se dan y que ocasionan el uso indiscriminado de antimicrobianos, lo cual dificulta aun mas la evolución favorable al paciente debido al desarrollo de cepas resistentes a los antibióticos y la formación de bacterias carentes de pared celular.

CUADRO No.1 FACTORES RELACIONADOS CON LOS RESULTADOS FALSOS -
POSITIVOS Y FALSOS NEGATIVOS DEL HEMOCULTIVO.

- A).- PROCEDIMIENTO DE LA TOMA DEL HEMOCULTIVO.
- B).- OPORTUNIDAD EN RELACION AL CUADRO CLINICO.
- C).- VOLUMEN DE SANGRE EXTRAIDA Y DILUCION EN EL MEDIO DE CULTIVO.
- D).- NUMERO DE HEMOCULTIVOS.
- E).- ANTICOAGULANTE EMPLEADO.
- F).- MEDIO DE CULTIVO.
- G).- CONDICIONES DE INCUBACION DE LOS HEMOCULTIVOS.
- H).- NUMERO DE PUNCIONES Y LA REPETICION DE ELLAS CON LA MISMA AGUJA.
- I).- Y APLICACIONES PREVIA DE ANTIMICROBIANOS ENTRE OTROS.

CUADRO NO.2 : Resultados de pruebas individuales (comparado con 2 o más positivas) en 30 casos de neonatos con sepsis en un estudio efectuado en 376 neonatos con riesgo alto de sepsis en la primera semana de vida extrauterina. Parametros de Phillip y cols.

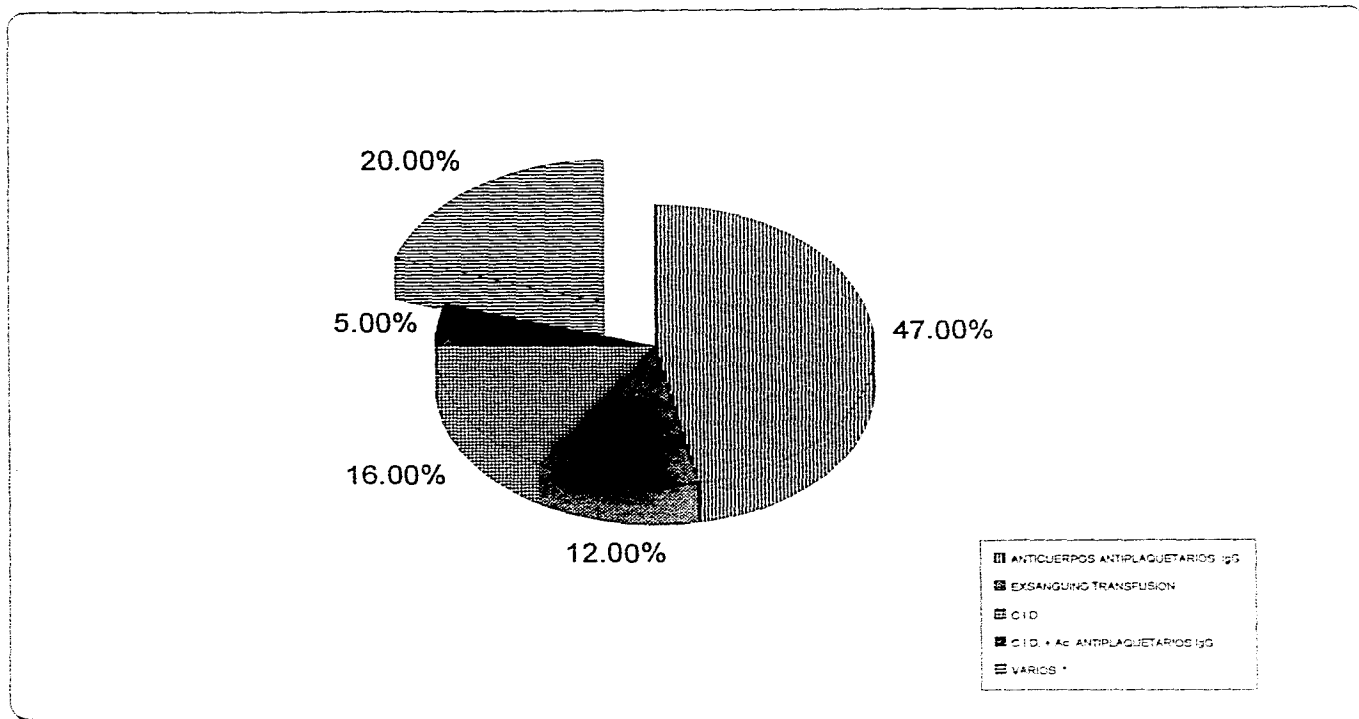
| P R U E B A | TOTAL DE PRUEBAS POSITIVAS | PRUEBAS POSITIVAS SEPSIS | SENSIBI- LIDAD (%) | ESPECI- FICIDAD (%) | AGUDEZA PREDIC- TIVA +. |
|---|----------------------------|--------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------|
| 1.- RELACION B/N - 0.2 | 103 | 27 | 90 | 78 | 26 |
| 2.- LEUCOPENIA -5000/mm3 | 37 | 15 | 50 | 94 | 40 |
| 3.- HAPTOGLOBINA 25 mg/100ml | 28 | 9 | 30 | 95 | 32 |
| 4.- PCR 0.8 mg/100ml | 64 | 14 | 47 | 86 | 22 |
| 5.- MICRO - VES -15mm/hora 2 o mas pruebas positivas | 21 71 | 9 28 | 30 93 | 97 88 | 43 39 |

CUADRO No. 3 Puntaje derivado de acuerdo al sistema de la biometría hemática. Parametros de Rodwell y cols.

| P R U E B A | ANORMALIDAD | PUNTAJE |
|---|---|---------|
| 1.- RELACION I/T | AUMENTADA | 1 |
| 2.- NEUTROFILOS ABSOLUTOS | NEUTOPENIA o NEUTROFILIA | 1 |
| 3.- RELACION I/M | MAYOR o IGUAL A 0.3 | 1 |
| 4.- LEUCOCITOS TOTALES ABSOLUTOS | LEUCOPENIA o LEUCOCITOSIS | 1 |
| 5.- BANDAS ABSOLUTAS | BANDEMIA | 1 |
| 6.- CAMBIOS DEGENERATIVOS EN LOS PMN | 3 + DE VACUOLIZACIONES o GRANULACIONES TOXICAS | 1 |
| 7.- CONTEO ABSOLUTO DE PLAQUETAS | MENOS DE 150,000/mm ³ | 1 |

**CAUSAS DE PLAQUETOPENIA EN EL
RECIEN NACIDO**

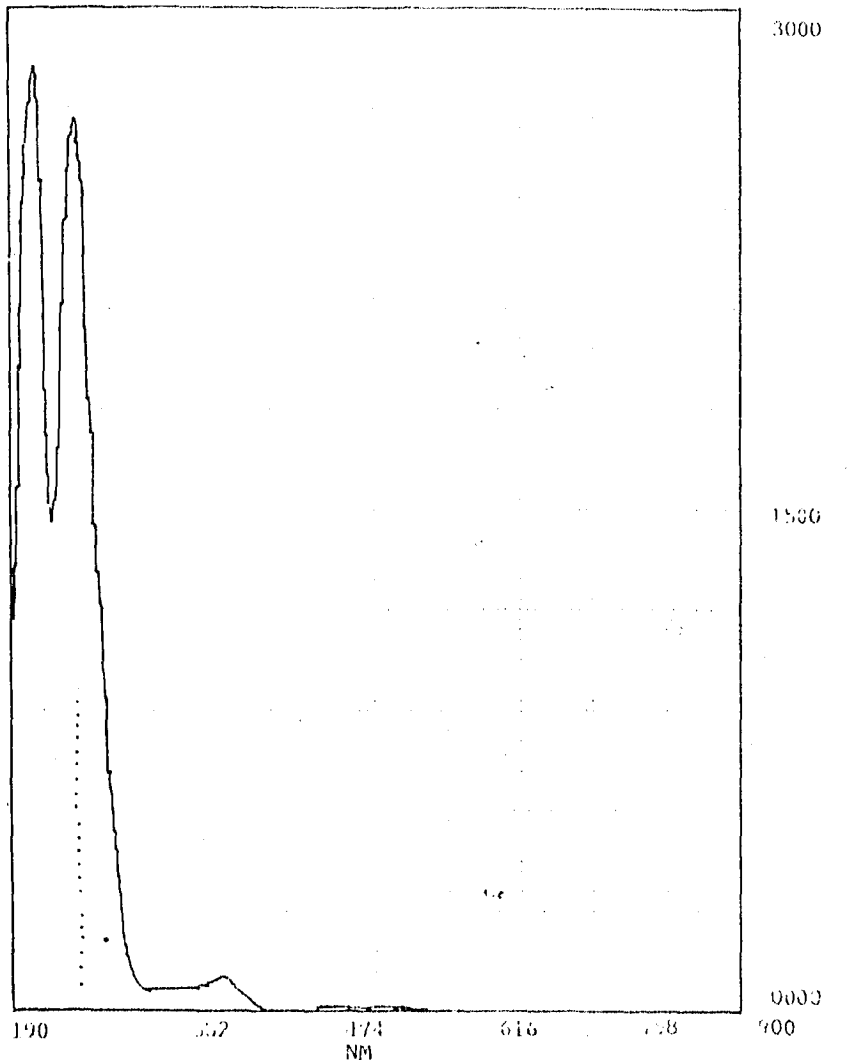
FIGURA No. 2



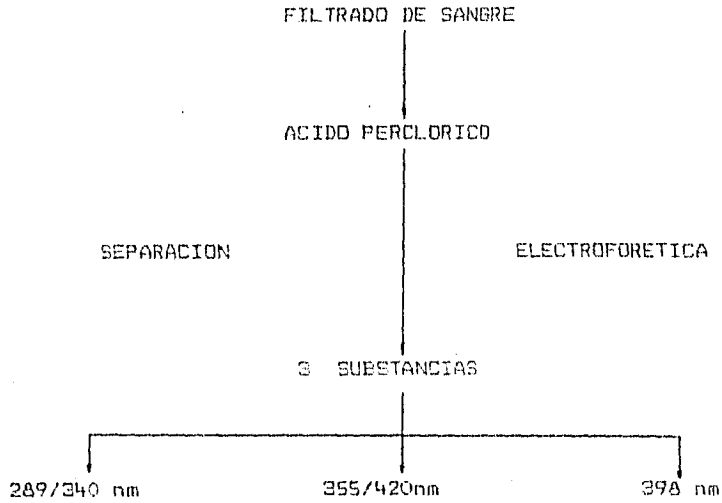
* VARIOS: PREMATUREZ, ASFIXIA, PRECLAMIA, SEPSIS, HEMORRAGIA CEREBRAL, ICTERICIA, ENTRE OTROS.

CORRIMIENTO ELECTROFORETICO DE UN RECIEN NACIDO SEPTICO
CON HEMOCULTIVO POSITIVO A *E. coli*
CON D.O. 398 nm - 0.102

BECKMAN DU-6 SPECTROPHOTOMETER



ESQUEMA I.



INDICADORES PRIMARIOS
DE SEPSIS ?

ESQUEMA II : Obtención de 3 sustancias por electrofotometría y ultrafiltrado por Powanda y cols. de ratas quemadas e infectadas.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

Estudio prospectivo, longitudinal, comparativo, realizado en los servicios de neonatología de el H.G.R. No.36 del Centro Medico Nacional Gral. Div. M. A. Camacho del I.M.S.S. en coordinación con el Instituto de Ciencias Microbiológicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (ICUAP) en la ciudad de Puebla. Pue. Méx.

El tiempo de el estudio fue de Agosto de 1992 a el mes de Agosto de 1993.

Dividiendo a los pacientes en dos grupos problemas y un grupo control. Cumpliendo los siguientes criterios de inclusión:

GRUPO I .- Neonatos con Síndrome de Respuesta Sistémica inflamatoria (SIRS) y/o potencialmente infectados que tuvieron índices citohematológicos de sepsis neonatal, corroborados por medios de cultivos (hemocultivo positivo) y la determinación de el marcador bioquímico 398 y que ingresaron a los cueros de Neonatología con el diagnóstico de Potencialmente Infectados o con sepsis neonatal.

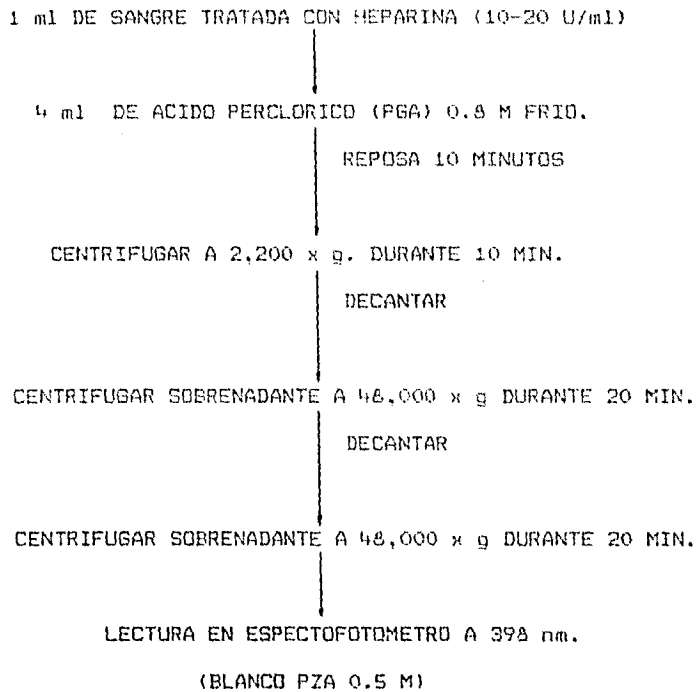
GRUPO II.- Cumpliendo los mismos criterios de inclusión solo que fueron pacientes quienes se reporto el hemocultivo negativo y que por sus antecedentes, datos clínicos y coadyuvantes de laboratorio evolucionaron como "sepsis neonatal".

Se excluyeron aquellos pacientes quienes no cumplieron con los criterios de inclusión.

GRUPO CONTROL (GRUPO III).- Estubo integrado por recién nacidos clínicamente sanos sin datos aparentemente que pudieran relacionarlos con futura infección, a quienes en el servicio de tocoquirúrgica se les efectuó toma de muestras para índices citohematológicos de sepsis neonatal indirectos y de terminación de el marcador bioquímico 398.

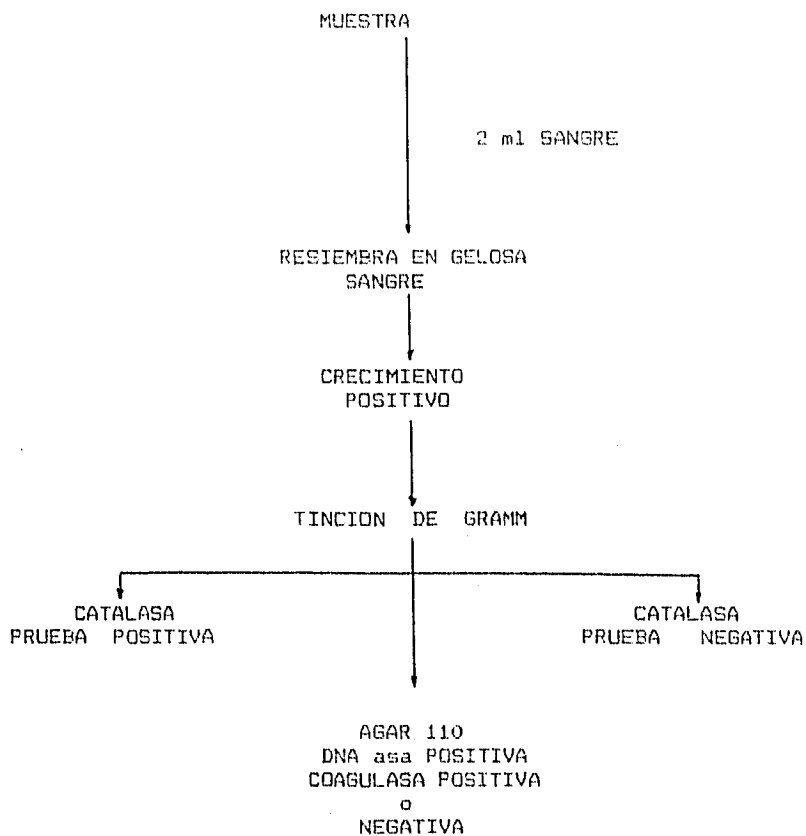
La muestra de Hemocultivo se tomaron por punción venosa bajo estrictas normas de asepsia y antisepsia al mismo tiempo se tomo el marcador bioquímico 398 siendo enviados al ICUAP donde se procesaron como se puede ver en los esquemas III y IV. Los índices citohematológicos indirectos de sepsis neonatal (cuadro 4) se procesaron en el laboratorio del HGR No.36 CMN MAC siendo comparados los resultados con los referidos por Manroe, Phillips, Rodwell y Zipursky para establecer su normalidad o anormalidad.

El análisis estadístico utilizado para valorar la significancia de el estudio fue por medio de la χ^2 (chi cuadrada) y el marcador se analizo por medio de la prueba de t de Student pareada, siendo valores significativos con p menor que 0.05. Se analizaron tambien la sensibilidad, especificidad y la exactitud predictiva positiva y negativa de cada uno de los parametros estudiados.. Los resultados se presentaron en gráficas de barras simples y cuadros.



ESQUEMA III : método para la determinación del marcador bioquímico de infección 398 de Powanda y cols.

ESQUEMA NO. IV : METODO DE PROCESAMIENTO DE LOS HEMOCULTIVOS.



CUADRO NO. 4 INDICES CITOHEMATOLOGICOS INDIRECTOS DE SEPSIS NEONATAL.

- 1.- LEUCOCITOS ABSOLUTOS.
- 2.- NEUTROFILOS ABSOLUTOS.
- 3.- BANDAS ABSOLUTAS.
- 4.- INDICE I/T (NEUTROFILOS INMADUROS/NEUTROFILOS -
TOTALES).
- 5.- INDICE I/M (BANDAS/ NEUTROFILOS MADUROS).
- 6.- PLAQUETAS ABSOLUTAS.
- 7.- CAMBIOS DEGENERATIVOS EN NEUTROFILOS.
- 8.- MICRO - VSG (MICRO-VELOCIDAD DE SEDIMENTACION -
GLOBULAR).

R E S U L T A D O S

Ingresaron al servicio de neonatología del HGR No. 36 CMN MAC de Agosto de 1992 a Agosto de 1993 como recién nacidos con riesgo de infección catalogados como " Potencialmente Infeccionados " un total de 267 pacientes, de los cuales se excluyen -- inicialmente 177 pacientes por no haber terminado una evolución clínica de sepsis neonatal y por que no se les tomo hemocultivo (esquema 5) de los 90 restantes se excluyeron a 34 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión, incluyendose en estudio a 56 pacientes en los grupos problemas (20.9%). Quedando integrados los grupos como se puede observar el esquema 5 : Grupo I : 23 pacientes, Grupo II : 33 pacientes y el Grupo control estuvo integrado por 20 recién nacidos sanos.

POTENCIALMENTE INFECTADOS :

Los antecedentes prenatales que más se asociaron a sepsis neonatal (gráfica 1-2) y que tuvieron significancia estadística en relación al grupo control fueron : La edad materna extrema (menos de 18 años y mayor de 35 años de edad), el sufrimiento fetal agudo (ASFA), periodo expulsivo prolongado (PEP) con una p menos de 0.001, con una menor significancia (p menor de 0.05) el SFC (sufrimiento fetal cronico).

Antecedentes natales : (gráfica 3,4) fueron más significativos (p menor de 0.001) en orden de importancia la : prematuridad, asfíxia perinatal, la presencia de LAM (líquido amniótico -- meconial), RPM mayor de 18 horas y el trauma obstétrico teniendo una mayor significancia en el grupo de pacientes con hemocultivo positivo. Llamo la atención el tipo de parto también estuvo relacionado con la sepsis neonatal presentandose en mayor proporción en los pacientes obtenido por cesares (48.7 y 51.5% respectivamente en relación a los obtenidos por eutócico (21.7 y 30.3% -- respectivamente), la utilización de forceps solamente se efectuó en el grupo I en un 43.5% que se asocio a sepsis neonatal.

Antecedentes postnatales : Dió mayor significancia estadística con p menos de 0.05 relacionados con sepsis neonatal el - sexo masculino (78.3% y 57.6% respectivamente), el bajo peso al nacimiento (menor de 2.5 Kgrs.) 64.4 y 57.4%. Así como las maniobras invasivas durante la reanimación de el recién nacido como : laringoscopia, aspiración directa de traquea y la intubación - endotraqueal (52.2 y 57.6% respectivamente). Pero sobre todo la de mayor significancia estadística fue la utilización de la venoclisís hasta en un 100% de los pacientes que evolucionaron con - sepsis neonatal en ambos grupos (p menos de 0.001) (gráfica 5-6).

SINDROME DE RESPUESTA SISTEMICO INFLAMTORIA :

Desde el punto de vista clínico los 56 pacientes tuvieron un SRIS con diferentes alternaciones (cuadro 5), predominando en forma importante las alteraciones metabólicas en asociación -- con las neurológicas, digestivas y cardiorrespiratorias. Aunque cabe aclarar que fue difícil diferenciar la respuesta sistémica - de la infección de otro tipo de respuesta también inflamatoria y así como problemas en el control de la temperatura en los recién nacidos como: la prematuridad del parto, la asfiksia neonatal y la asfiksia neonatal entre -- otras.

INDICES INDIRECTOS CITOHEMATOLOGICOS DE SEPSIS NEONATAL Y MARCADOR BIOQUIMICO 398 :

De estos índices los que tuvieron mayor significancia - estadística con relación a la sepsis neonatal y comparados con el grupo control (p menor de 0.001) fueron la leucocitosis (21.7 y 15.1% en el grupo I y II respectivamente), la neutropenia (13 y 12.1% respectivamente), siendo aun más significativo, en orden de importancia : la micro - VSG (73.9 y 36.4%), plaquetopenia (65.2 y 57.6%), el índice I/M (44.4 y 24.4%), los cambios generativos en los neutrófilos (43.5 y 3%), el índice I/T (39.1 y 33.3%); no siendo significativos (p mayor de 0.05) la leucocenia, neutrofilia y la bandemia (gráfica 7-8) en relación al grupo de control de niños sanos, el comportamiento de el marcador tampoco mostro - significancia estadísticas en ambos de grupos, sin embargo, en el grupo II se acerca mas a valores de diferenciación más significativos (grupo I $Tep=1.31$ $p=0.2$ ns grupo II $Tep=1.95$ p mayor - de 0.05).

SENSIBILIDAD :

Ninguna de las pruebas de laboratorio tuvieron una sensibilidad de el 100%. sin embargo, las que permitieron que pasaran menos casos inadvertidos de sepsis neonatal fueron la micro VSG - (hasta 73.9%), la plaquetopenia (65.2%), los cambios degenerativos en los neutrófilos hasta en un 57.5% y la neutrofilia (51.5%) Tomando como base los datos obtenidos en el ICUAP en relacion al marcador bioquímico 39A a los niveles aparentemente "normales" - (de 2.012 a 0.052 ng/l) la sensibilidad de el marcador 39A fue mucho mayor de casi el 100% (91.3%).

ESPECIFICIDAD :

La capacidad de poder descartar el proceso infeccioso - cuando realmente no se encuentra el paciente séptico. De hecho la mayoría de las pruebas demostraron ser o tener una especificidad de el 100%, excepto la neutrofilia y el marcador bioquímico 39A, quienes tuvieron una especificidad de 43.3 y 13.3% respectivamente (gráfica 9-10).

EXACTITUD PREDICTIVA POSITIVA :

En relacion a esta (gráfica 11-12). Las pruebas coincidieron con la significancia estadística esto es que dieron menos falsos positivos la leucocitosis, neutropenia, con menor significancia pero también importantes: los cambios degenerativos en los neutrófilos, micro-VSG, índice I/M, I/T, el marcador 39A tubo una predictividad positiva de el 44.7% y aun más baja las plaquetas - de 23% .

EXACTITUD PREDICTIVA NEGATIVA :

La posibilidad de dar falsos negativos casi coincidió en la mayoría de las pruebas realizadas como se puede observar en la gráfica 13 y 14.

Al reunir los dos grupos problema y valorar la significancia estadística de cada una de las pruebas de laboratorio utilizadas incluyendo el hemocultivo en comparación con el marcador bioquímico. Para el diagnóstico de sepsis neonatal en los pacientes que nosotros estudiamos, encontramos que el marcador 398 fue el que menos pacientes sépticos permitió que se escaparan y hubo una marcada significancia estadística de todos los parámetros en relación al marcador 398 grafica 15.

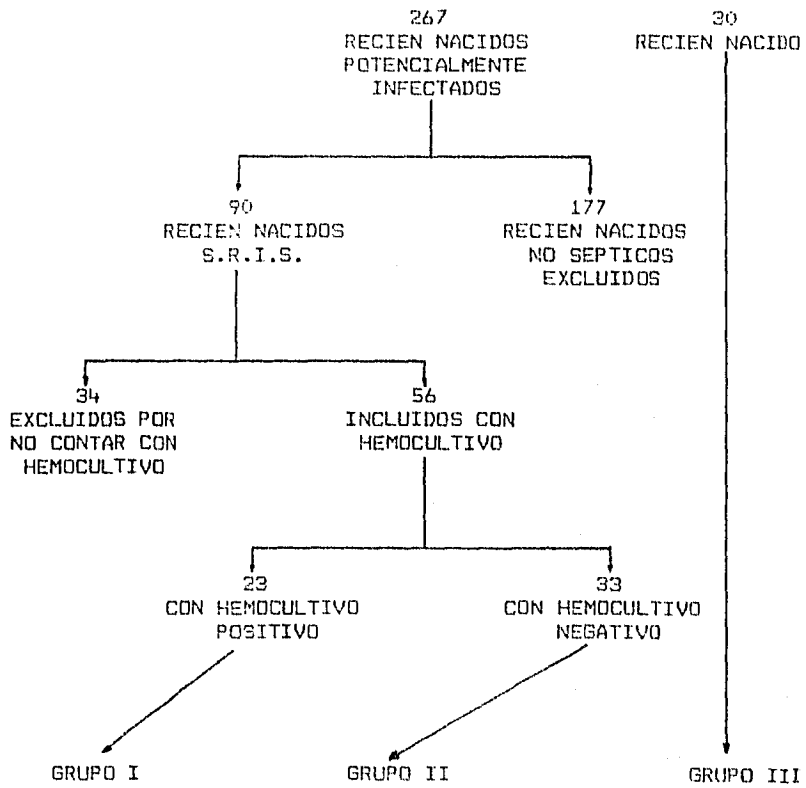
HEMOCULTIVOS :

El 100% de los pacientes previo a la toma de el hemocultivo tuvieron dosis previas de antimicrobianos predominando en un 48% de los pacientes el uso de la amikacina, seguido de el uso de ampicilina en un 32% de los pacientes. Los germen predominantes fueron Staphylococcus aureus (9 pacientes) 31.1%, S. epidermidis en 5 (21.7%), E. coli en 3 (13%), S. coagulasa negativa 2 (6.7%), Klebsiella p. en 2 (8.7%), Pseudomona en 1 (4.4%) y Enterobacter aglomerans en 1 (4.4%).

En relación a sepsis neonatal precoz se presentaron en el grupo I : 11 pacientes (47.8%), el 52.2% fue sepsis neonatal - tardía (12). En el grupo II : Sepsis neonatal precoz fueron 13 (33.4%), tardía 6 (18.2%) y nosocomial 14 pacientes (48.4%).

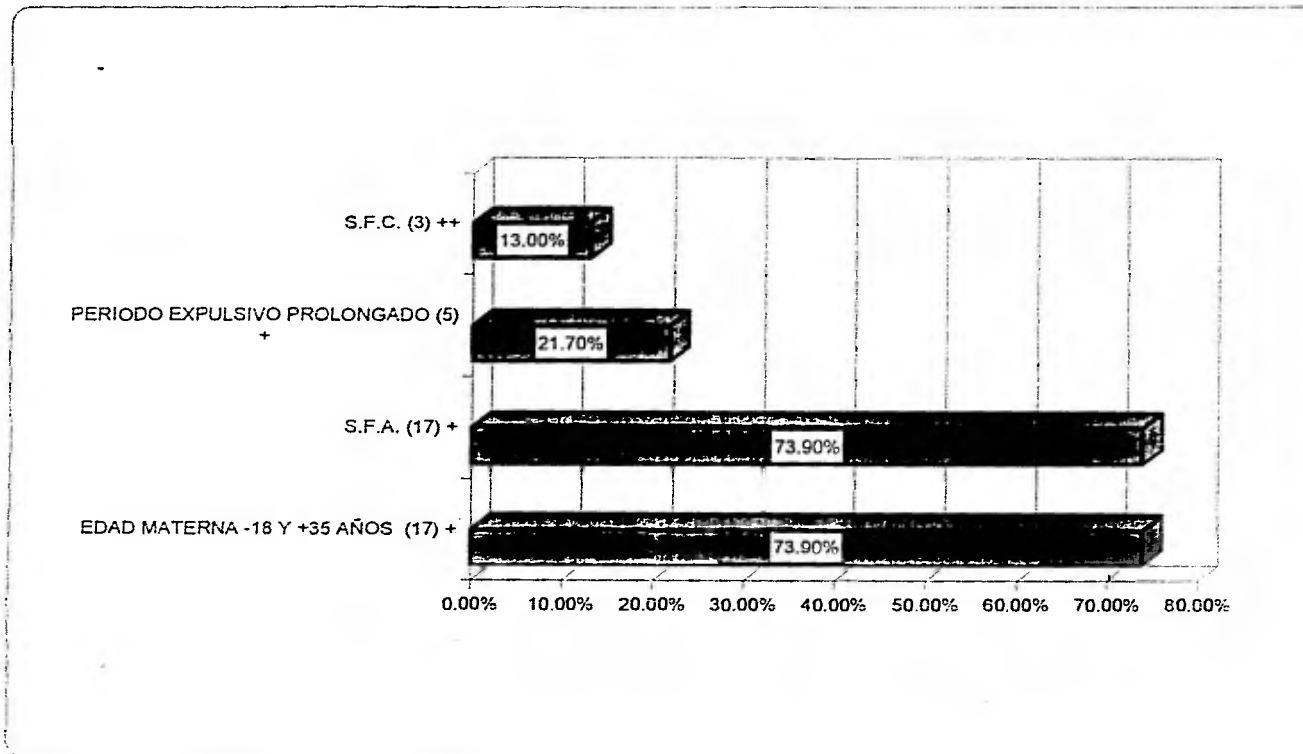
El comportamiento de el marcador lo podemos observar en la tabla No.1

ESQUEMA 5 : Metodología de la inclusión y exclusión de los recién nacidos y formación de 2 grupos problemas y un grupo control.



ANTECEDENTES PRENATALES EN 23 RECIEN NACIDOS CON SEPSIS NEONATAL

GRAFICA No. 1

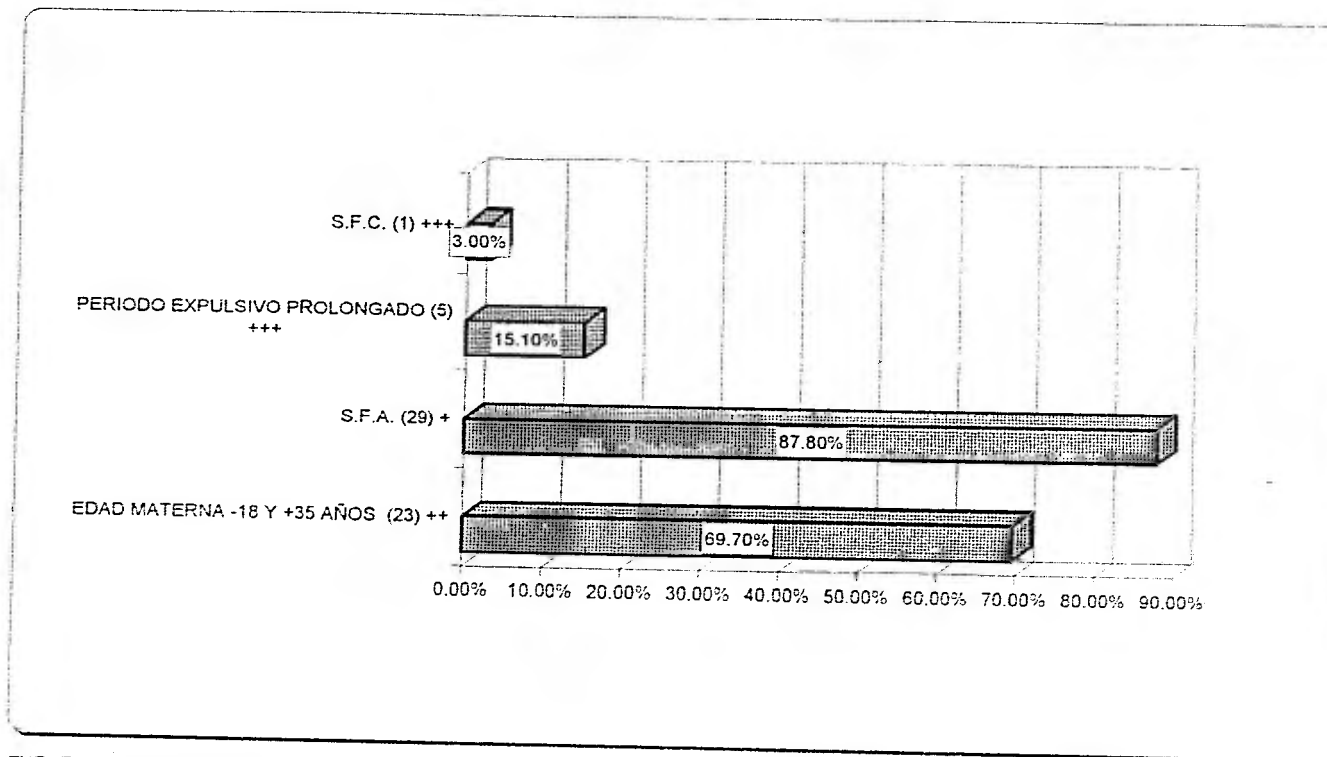


FUENTE: C.M.N. M.A.C. H.G.R. 36
1993

CON SEPSIS NEONATAL:
+ p < .001 ++ p < .01 +++ p < .05

*ANTECEDENTES PRENATALES EN 33 RECIEN NACIDOS CON S.R.I.S.
Y HEMOCULTIVO NEGATIVO*

GRAFICA No. 2

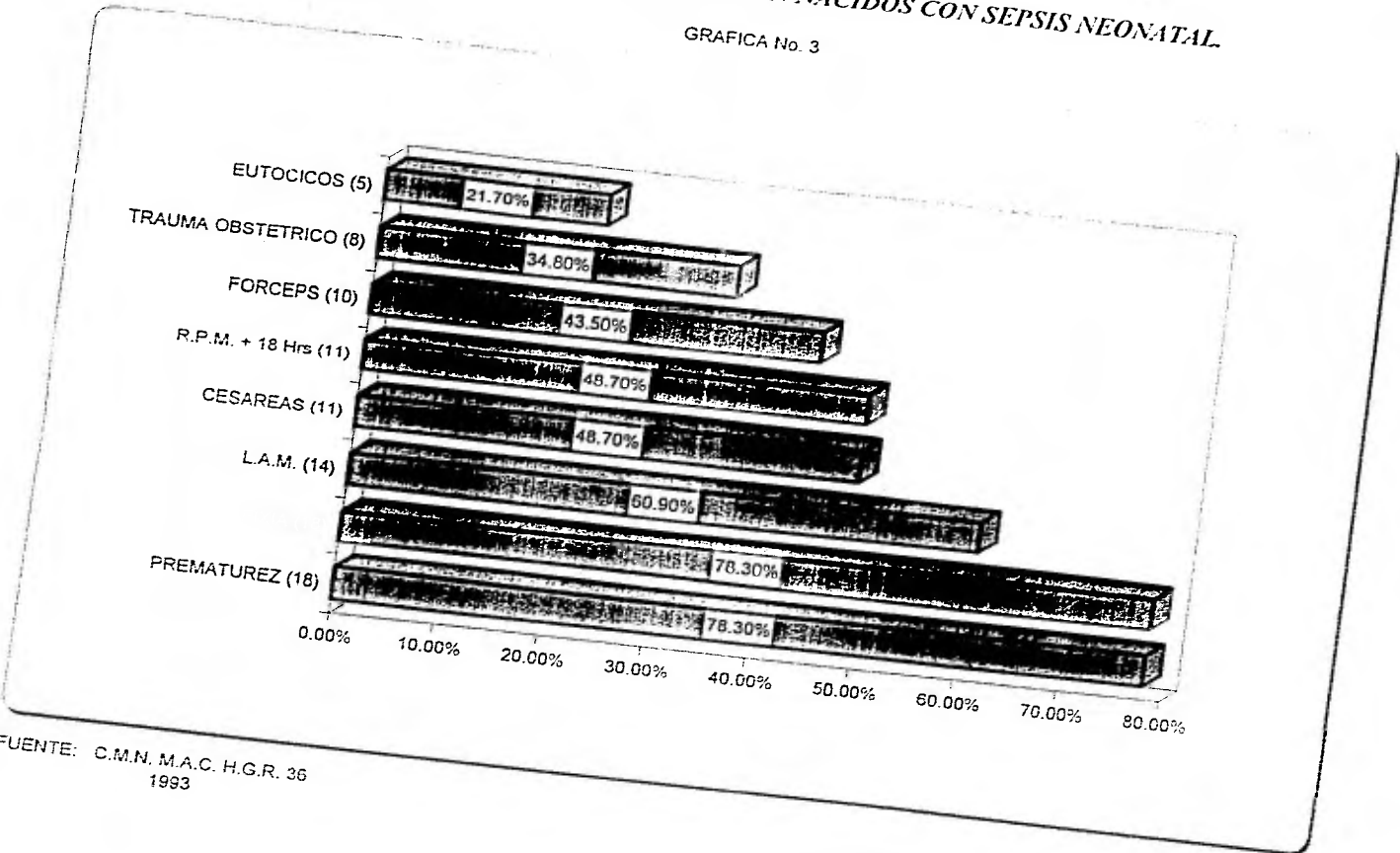


FUENTE: C.M.N. M.A.C. H.G.R. 36
1993

+ p < .001 ++ p < .01 +++ p < .05

ANTECEDENTES NATALES EN 23 RECIEN NACIDOS CON SEPSIS NEONATAL

GRAFICA No. 3

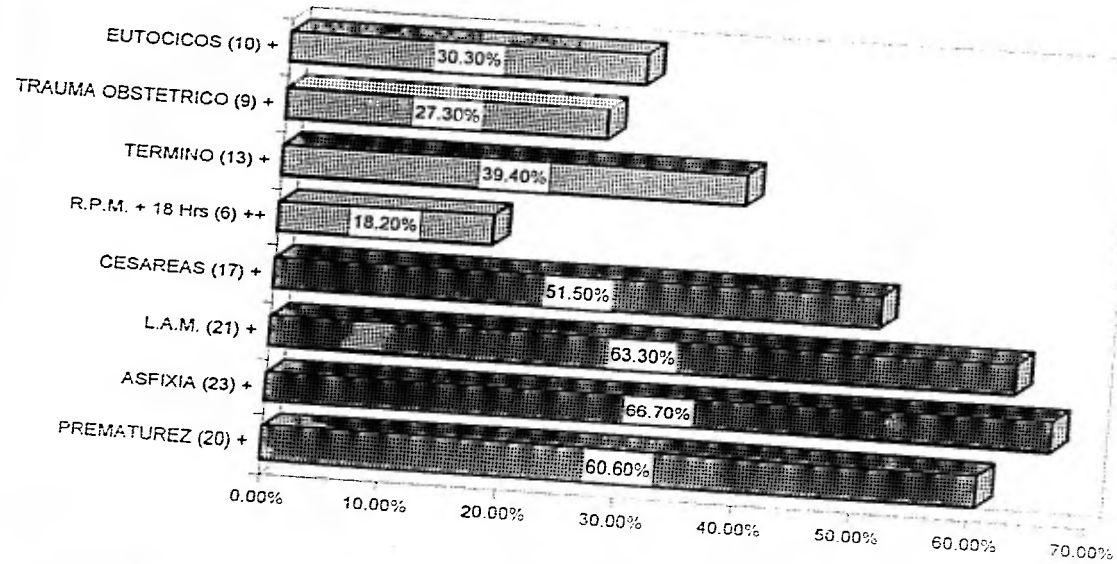


FUENTE: C.M.N. M.A.C. H.G.R. 36
1993

P < .001

ANTECEDENTES NATALES EN 33 RECIEN NACIDOS CON S.R.I.S.
SECUNDARIA INFECCION Y HEMOCULTIVO NEGATIVO

GRAFICA No. 4

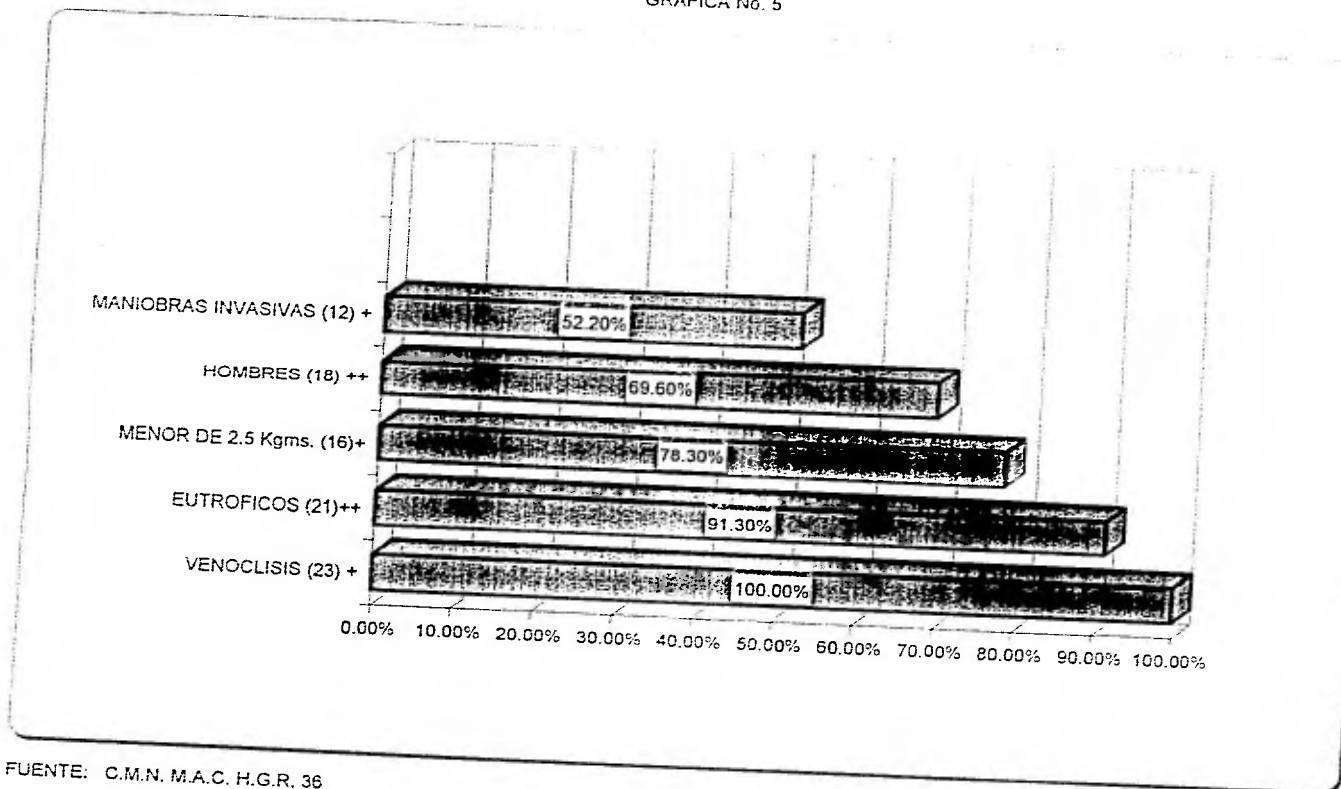


FUENTE: C.M.N. M.A.C. H.G.R. 36
1993

+ p < .001 ++ p < .05

ANTECEDENTES POSNATALES EN 23 RECIEN NACIDOS CON SEPSIS NEONATAL.

GRAFICA No. 5

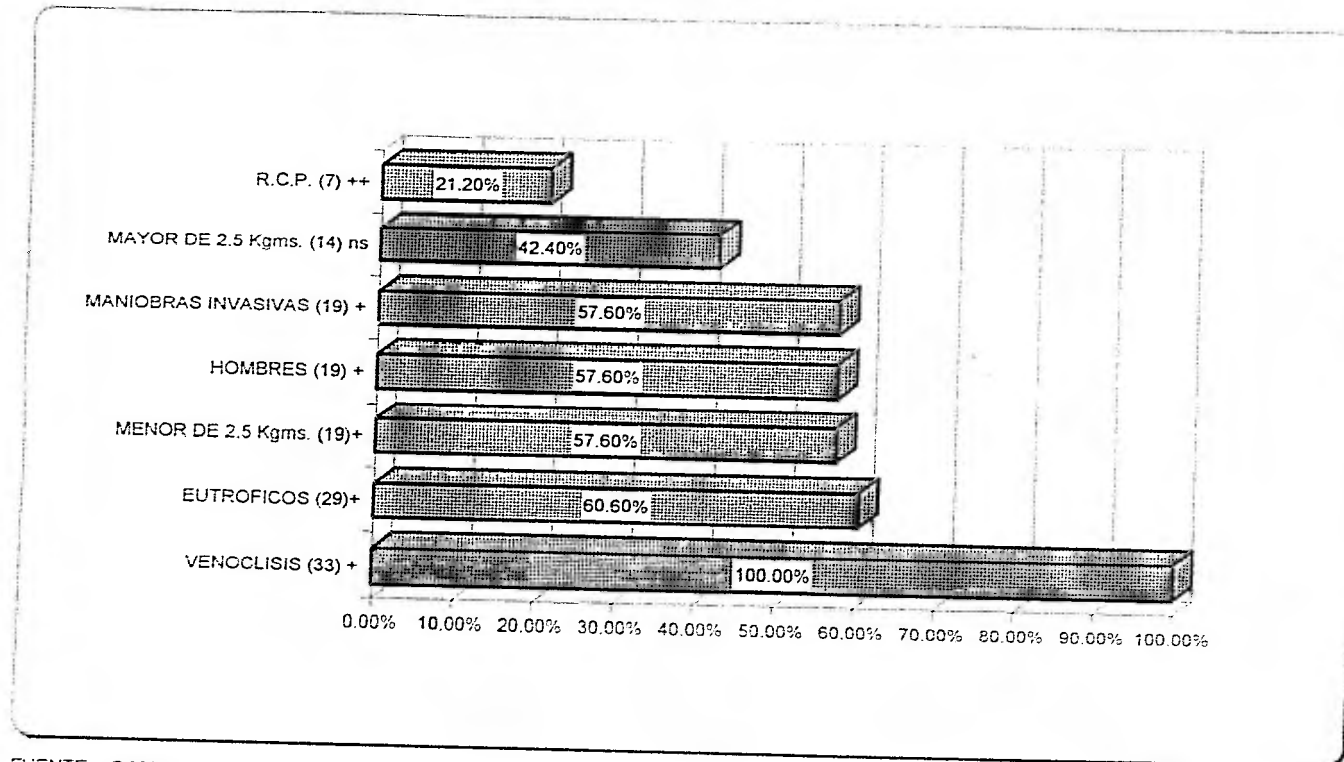


FUENTE: C.M.N. M.A.C. H.G.R. 36
1993

+ p < .001 ++ p < .05 ns = no significativo

**ANTECEDENTES POSNATALES EN 33 RECIEN NACIDOS CON S.R.I.S.
SECUNDARIA INFECCION Y HEMOCULTIVO NEGATIVO**

GRAFICA No. 6



FUENTE: C.M.N. M.A.C. H.G.R. 36
1993

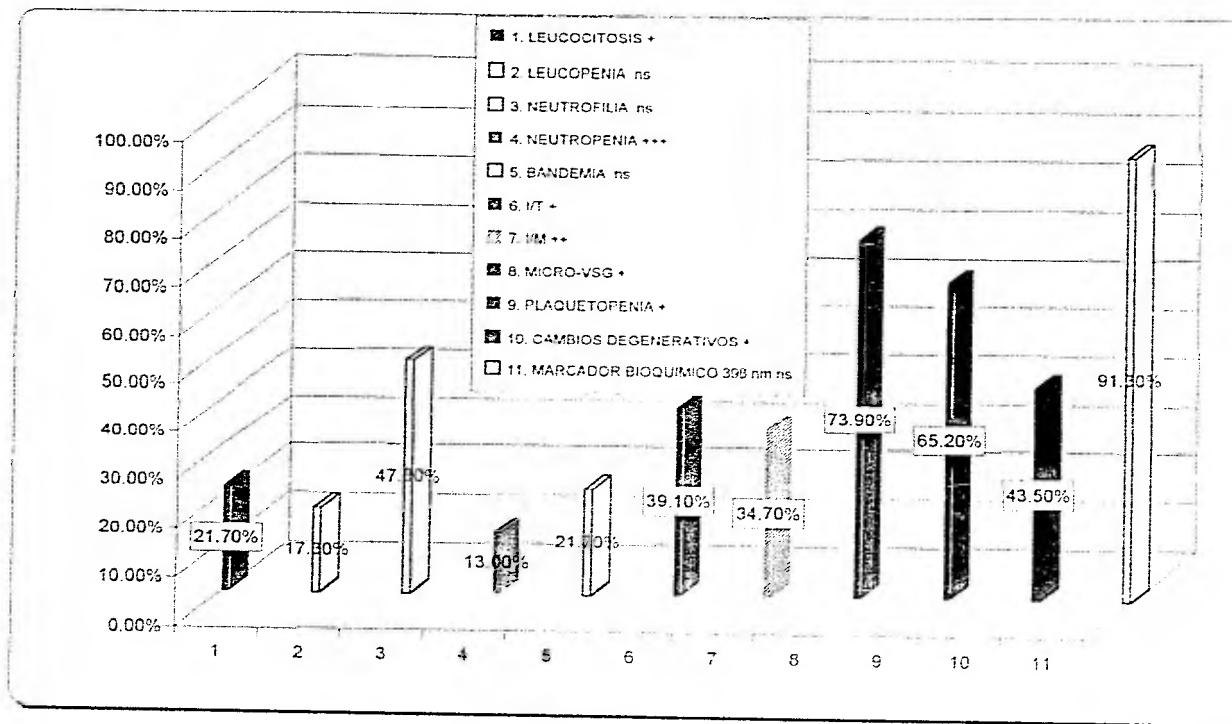
+ p < .001 ++ p < .01 ns = no significativo

CUADRO NO.5 : PRINCIPALES DATOS CLINICOS ENCONTRADOS EN 56 -
 RECIEN NACIDOS CON SEPSIS NEONATAL EN RELACION
 A SU EDAD GESTACIONAL. H.G.R.36 IMSS PUEBLA,PUE.

| SINTOMAS Y SIGNOS | PREMATUROS | | TERMINO | | TOTAL | |
|--------------------------------------|------------|------|---------|------|-------|------|
| | NO. | % | NO. | % | NO. | % |
| 1.- HIPOTERMIA | 32 | 64.2 | 15 | 63.3 | 47 | 83.9 |
| 2.- HIPERTERMIA | 30 | 78.9 | 15 | 83.3 | 45 | 80.3 |
| 3.- HIPOACTIVIDAD | 29 | 76.3 | 7 | 38.9 | 41 | 73.2 |
| 4.- DITERMIAS | 24 | 63.2 | 13 | 72.2 | 37 | 66.1 |
| 5.- DIFICULTAD RES- PIRATORIA | 21 | 55.3 | 15 | 83.3 | 36 | 64.1 |
| 6.- ICTERICIA | 25 | 65.8 | 6 | 33.3 | 33 | 58.9 |
| 7.- DISTENSION ABDO- MINAL | 27 | 71.0 | 6 | 33.3 | 33 | 58.9 |
| 8.- RESIDUO GASTRICO MAYOR DE 30% | 23 | 60.5 | 9 | 50.0 | 32 | 57.1 |
| 9.- HEPATOMEGALIA | 19 | 50.0 | 9 | 50.0 | 27 | 48.2 |
| 10.- APNEA | 19 | 50.0 | 4 | 22.2 | 23 | 41.1 |
| 11.- RECHAZO VIA ORAL | 16 | 42.1 | 11 | 61.1 | 19 | 33.9 |
| 12.- VOMITO | 10 | 26.3 | 5 | 27.8 | 15 | 26.8 |
| 13.- ESPLENOMEGALIA | 4 | 10.5 | 3 | 16.7 | 7 | 12.5 |
| 14.- CRISIS CONVULSIVA | 3 | 7.7 | 1 | 5.5 | 4 | 7.1 |
| 15.- LETARGIA | 3 | 7.7 | 1 | 5.5 | 4 | 7.1 |
| 16.- IRRITABILIDAD | 2 | 5.3 | 2 | 11.1 | 4 | 7.1 |

***SENSIBILIDAD DE LOS INDICES CITOHEMATOLOGICOS Y EL MARCADOR 398 nm
EN 23 NIÑOS CON SEPSIS NEONATAL Y HEMOCULTIVO POSITIVO***

GRAFICA No. 7

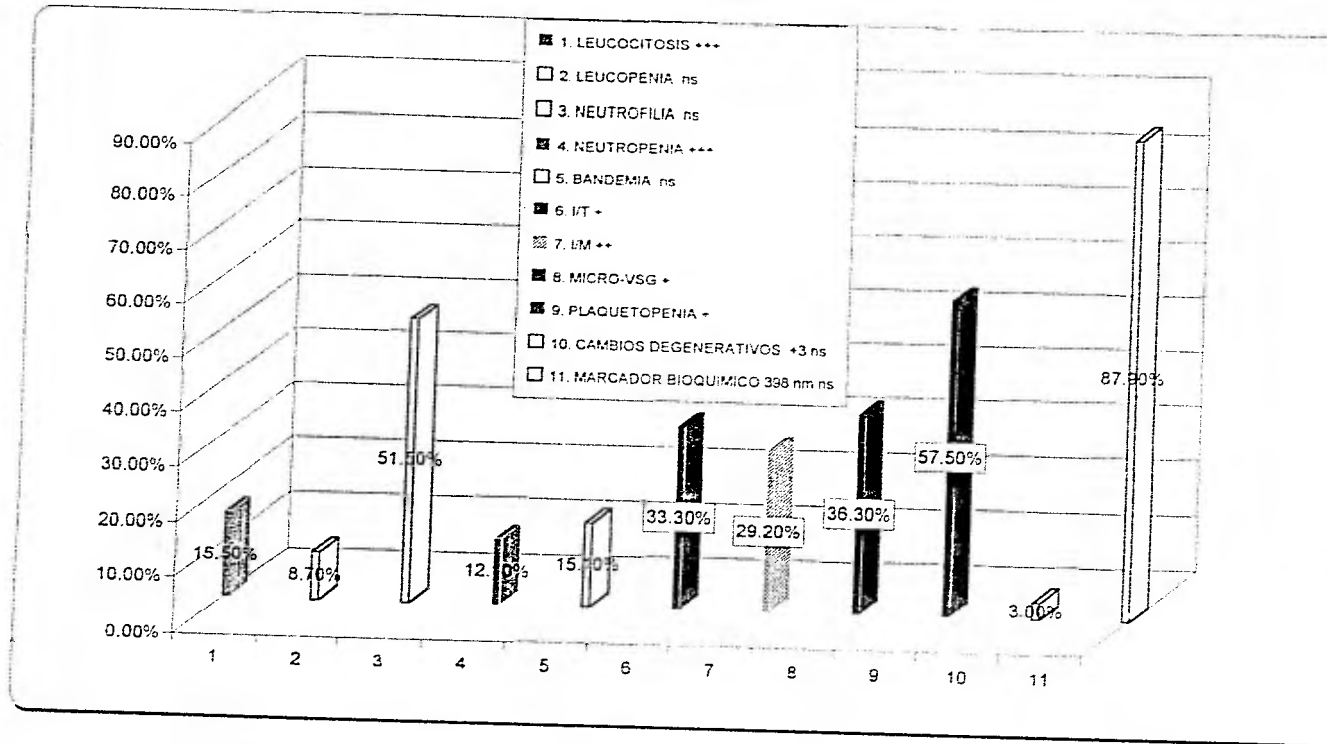


FUENTE: C.M.N. M.A.C. H.G.R. 36
1993

+ p < .001 ++ p < .01 +++ p < .05 ns = no significa

SENSIBILIDAD DE LOS INDICES CITOHEMATOLOGICOS DE SEPSIS NEONATAL EN 33 NIÑOS CON S.R.I.S. SECUNDARIA A INFECCION Y HEMOCULTIVO NEGATIVO

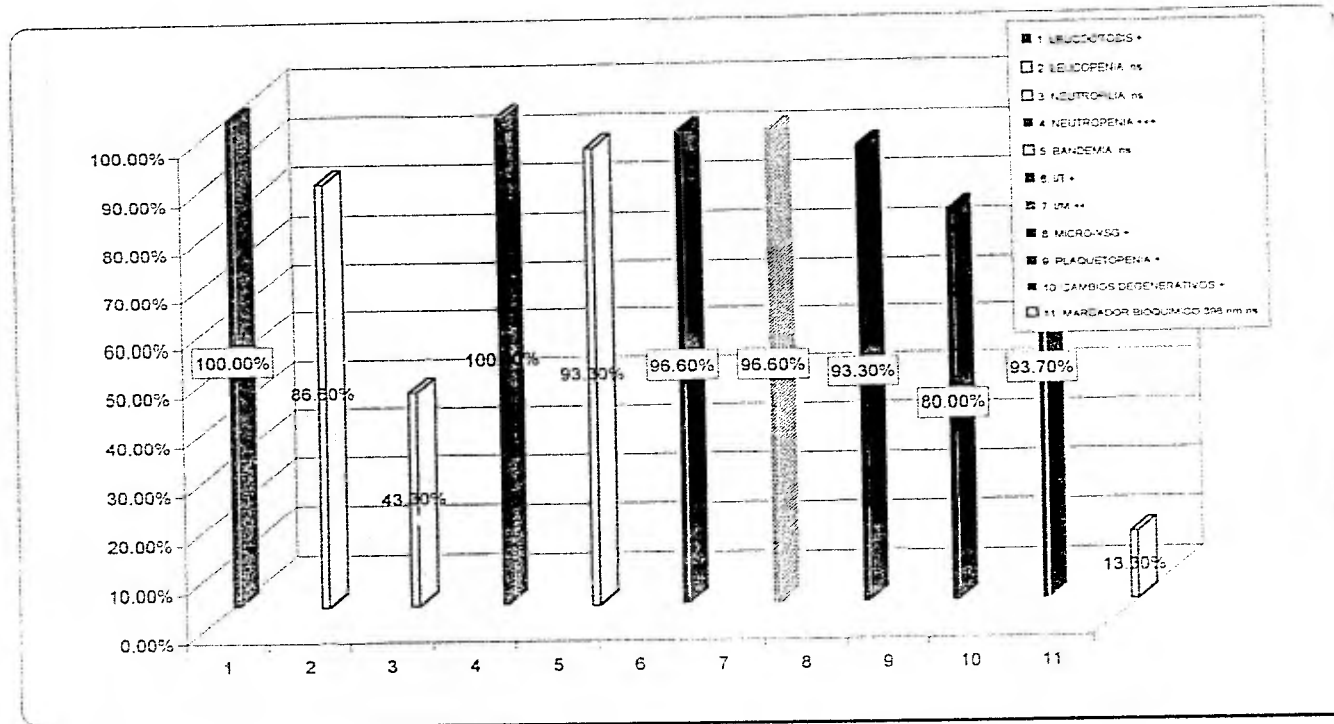
GRAFICA No. 8



FUENTE: C.M.N. M.A.C. H.G.R. 36
1993

+ p < .01 ++ p < .02 +++ p < .05 ns = no significativo

**ESPECIFICIDAD DE LOS INDICES CITOHEMATOLOGICOS Y EL MARCADOR 398 nm
EN 23 NIÑOS CON SEPSIS NEONATAL Y HEMOCULTIVO POSITIVO**
GRAFICA No. 9

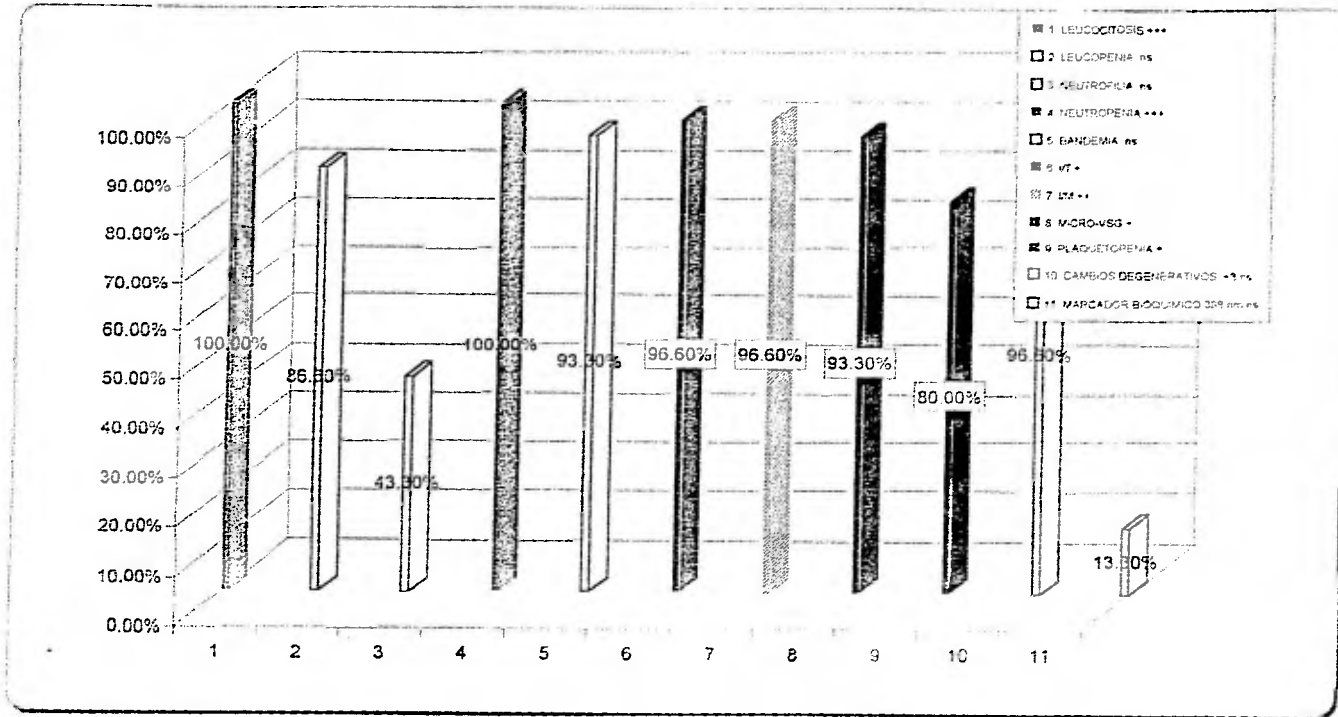


FUENTE: C.M.N. M.A.C. H.G.R. 36
1993

+ p < .001 ++ p < .01 +++ p < .05 ns = no significativo

**ESPECIFICIDAD DE LOS INDICES CITOHEMATOLOGICOS DE SEPSIS NEONATAL
EN 33 NIÑOS CON S.R.I.S. SECUNDARIA A INFECCION Y HEMOCULTIVO NEGATIVO**

GRAFICA No. 10

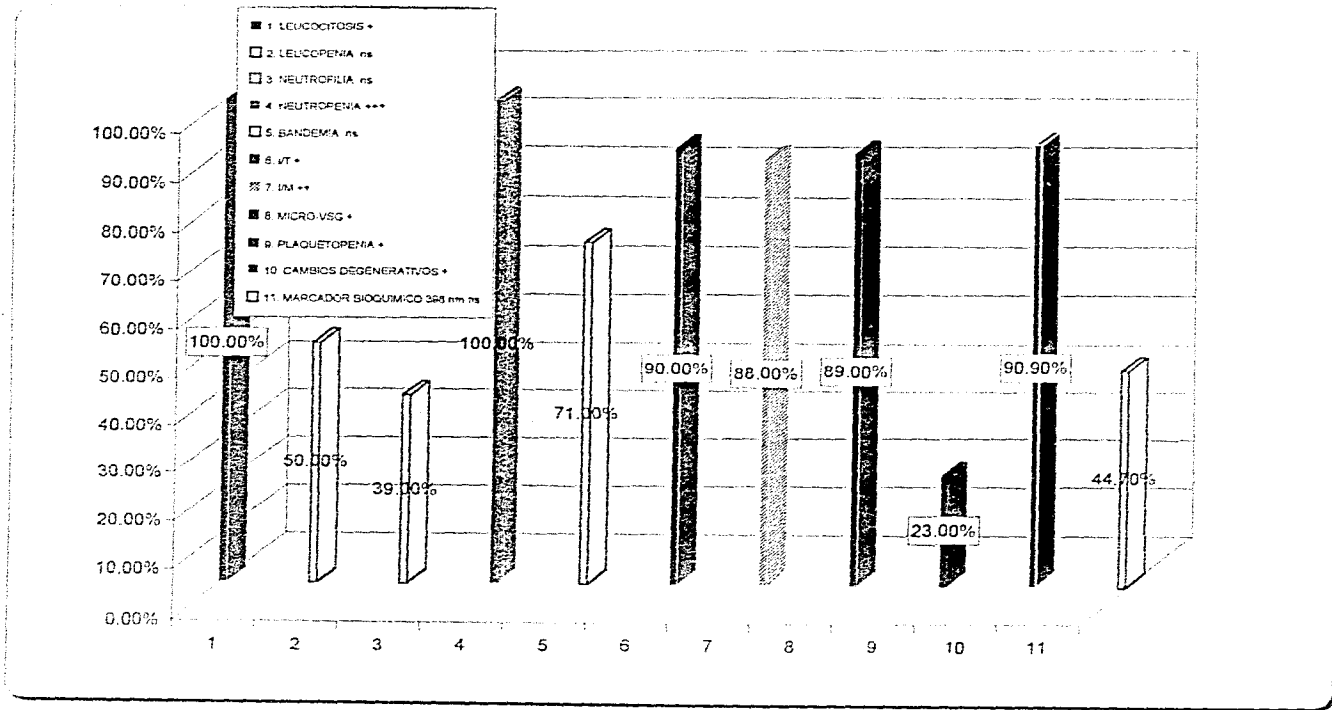


FUENTE: C.M.N. M.A.C. H.G.R. 36
1993

+ p < .01 ++ p < .02 +++ p < .05 ns = no significativo

**EXACTITUD PREDICTIVA POSITIVA DE LOS INDICES CITOHEMATOLOGICOS Y EL MARCADOR 398 nm
EN 23 NIÑOS CON SEPSIS NEONATAL Y HEMOCULTIVO POSITIVO**

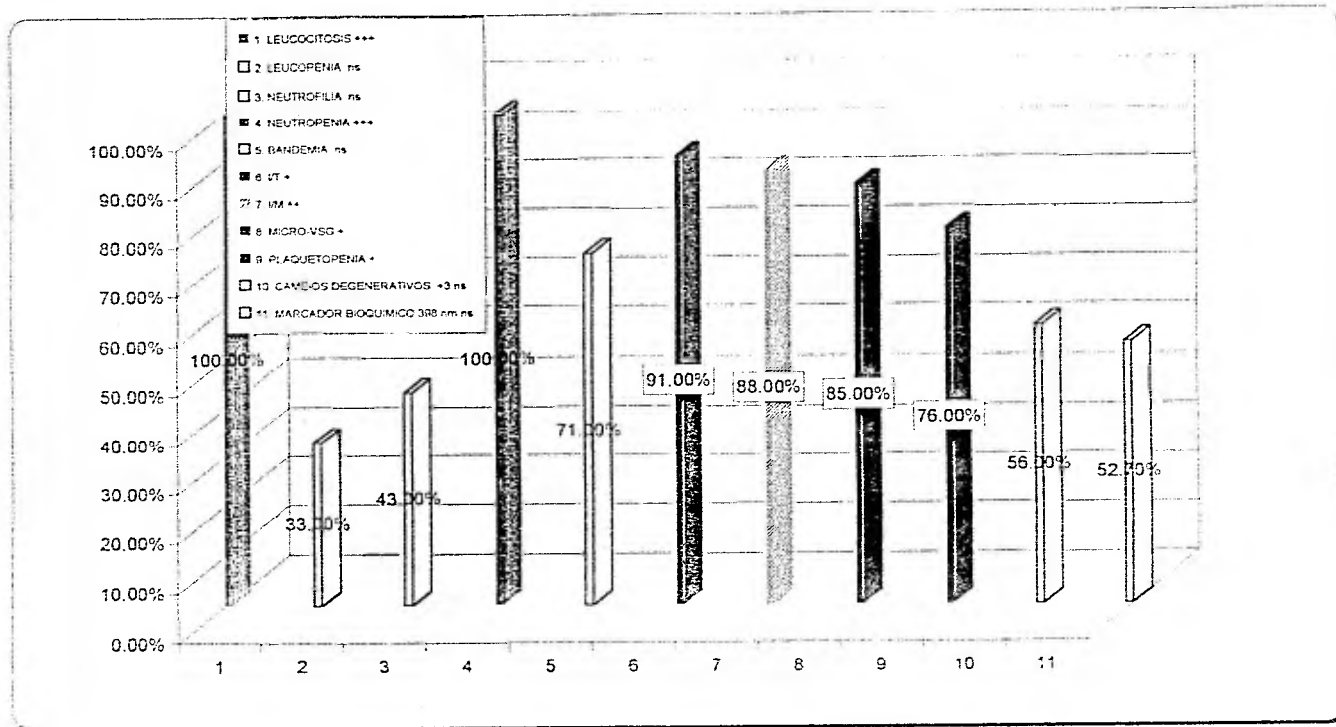
GRAFICA No. 11



FUENTE: C.M.N. M.A.C. H.G.R. 36
1993

+ p < .001 ++ p < .01 +++ p < .05 ns = no significativo

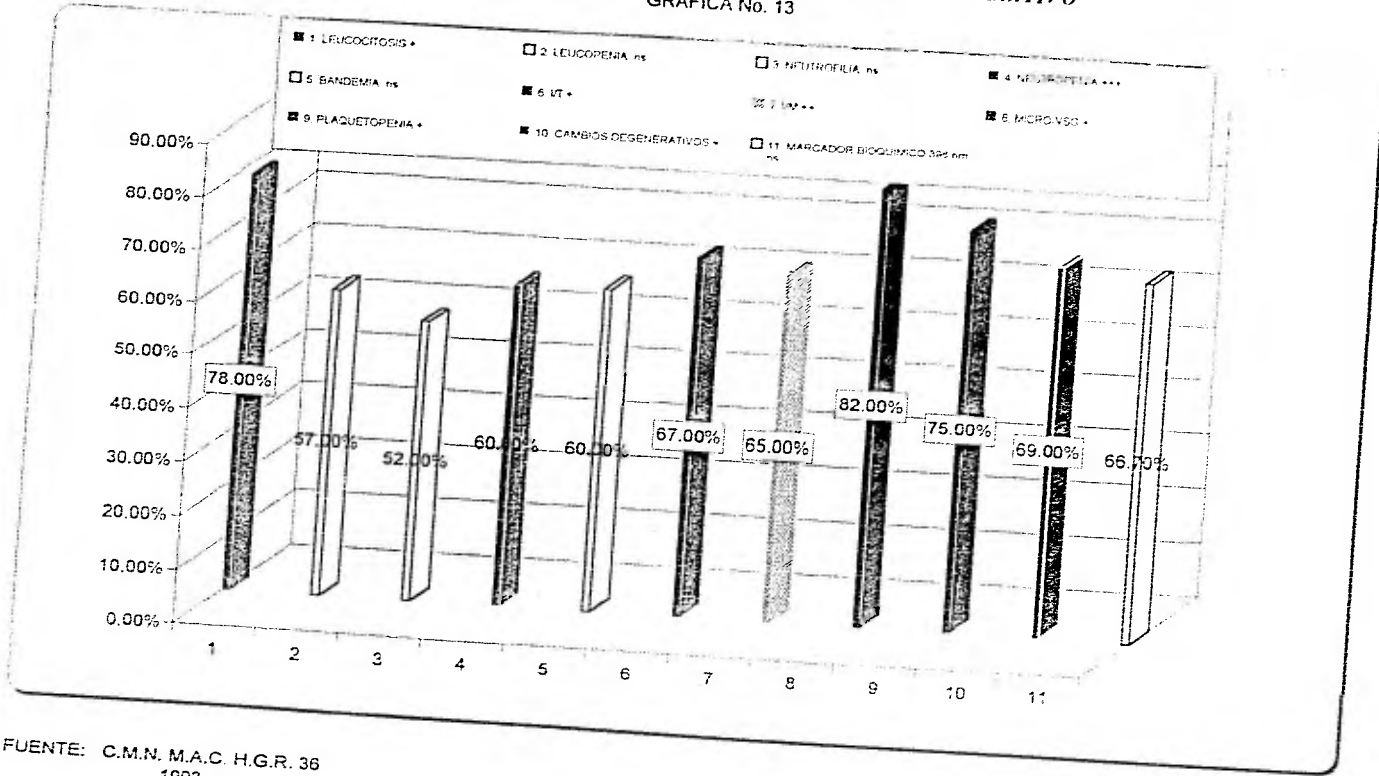
*** EXACTITUD PREDICTIVA POSITIVA DE LOS INDICES CITOHEMATOLOGICOS DE SEPSIS NEONATAL EN 33 NIÑOS CON S.R.I.S. SECUNDARIA A INFECCION Y HEMOCULTIVO NEGATIVO**
GRAFICA No. 12



FUENTE: C.M.N. M.A.C. H.G.R. 36
 1993

+ p < .01 ++ p < .02 +++ p < .05 ns = no significativo

EXACTITUD PREDICTIVA NEGATIVA DE LOS INDICES CITOHEMATOLOGICOS Y EL MARCADOR 398 nm EN 23 NIÑOS CON SEPSIS NEONATAL Y HEMOCULTIVO POSITIVO
GRAFICA No. 13

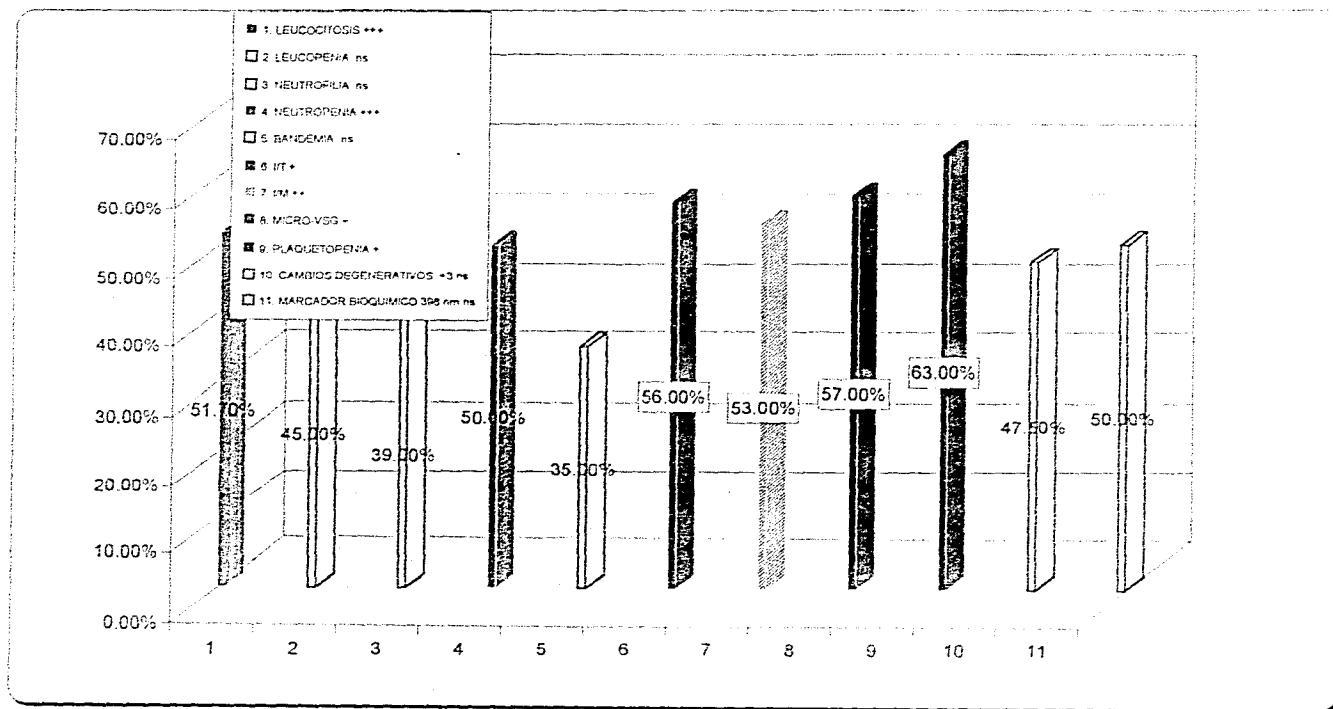


FUENTE: C.M.N. M.A.C. H.G.R. 36
1993

+ p < .001 ++ p < .01 +++ p < .05 ns = no significativo

EXACTITUD PREDICTIVA NEGATIVA DE LOS INDICES CITOHEMATOLOGICOS DE SEPSIS NEONATAL EN 33 NIÑOS CON S.R.I.S. SECUNDARIA A INFECCION Y HEMOCULTIVO NEGATIVO

GRAFICA No. 14

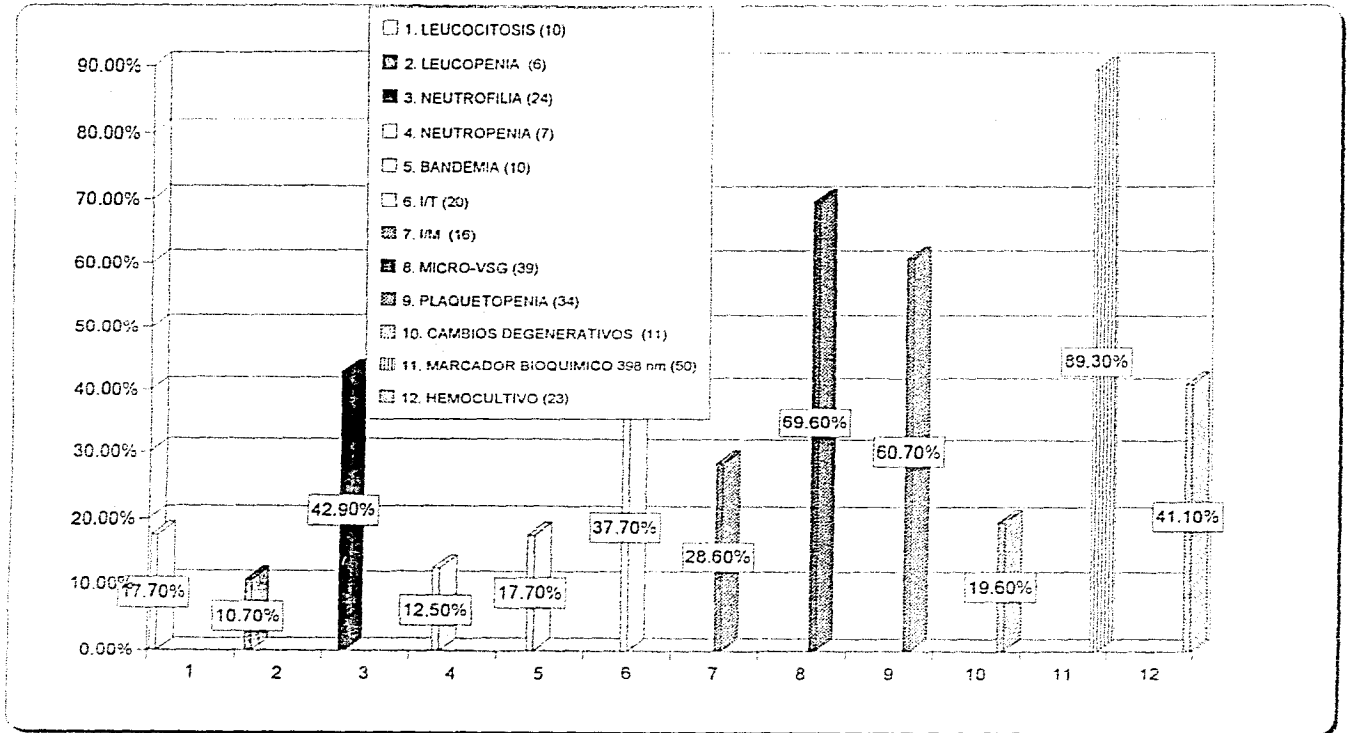


FUENTE: C.M.N. M.A.C. H.G.R. 36
1993

+ p < .01 ++ p < .02 +++ p < .05 ns = no significativo

**SENSIBILIDAD DE LOS INDICES CITOHEMATOLOGICOS DE SEPSIS NEONATAL, HEMOCULTIVO
Y MARCADOR 398 nm EN 56 NIÑOS CON S.R.I.S. SECUNDARIA A INFECCION**

GRAFICA No. 15



FUENTE: C.M.N. M.A.C. H.G.R. 36
1993

p < .001

TABLA 1 . RESULTADOS DE LAS DENSIDADES OPTICAS A 398 nm + EN
 RECEN NACIDOS CON SEPSIS NEONATAL (GRUPO I Y II)
 Y RECEN NACIDOS SANOS (GRUPO III).
 HCR No.36 IMSS. PUEBLA,PUE.

| No. PROGRESIVO | GRUPO I HEMOCULTIVO (+) | GRUPO II HEMOCULTIVO (-) | GRUPO III SANOS |
|----------------|----------------------------|-----------------------------|--------------------|
| 1 | 0.119 | 0.115 | 0.074 |
| 2 | 0.092 | 0.119 | 0.066 |
| 3 | 0.068 | 0.129 | 0.067 |
| 4 | 0.293 | 0.158 | 0.055 |
| 5 | 0.080 | 0.545 | 0.086 |
| 6 | 0.159 | 0.069 | 0.080 |
| 7 | 0.174 | 0.051 | 0.073 |
| 8 | 0.175 | 0.065 | 0.130 |
| 9 | 0.206 | 0.102 | 0.067 |
| 10 | 0.059 | 0.183 | 0.072 |
| 11 | 0.100 | 0.066 | 0.057 |
| 12 | 0.082 | 0.056 | 0.069 |
| 13 | 0.088 | 0.073 | 0.051 |
| 14 | 0.112 | 0.126 | 0.085 |
| 15 | 0.058 | 0.142 | 0.065 |
| 16 | 0.050 | 0.149 | 0.048 |
| 17 | 0.038 | 0.142 | 0.094 |
| 18 | 0.223 | 0.127 | 0.049 |
| 19 | 0.142 | 0.054 | 0.041 |
| 20 | 0.199 | 0.936 | 0.076 |
| 21 | 0.110 | 0.057 | 0.051 |
| 22 | 0.090 | 0.124 | 0.043 |
| 23 | 0.093 | 0.274 | 0.078 |
| 24 | | 0.048 | 0.053 |
| 25 | | 0.079 | 0.078 |
| 26 | | 0.063 | 0.056 |
| 27 | | 0.087 | 0.081 |
| 28 | | 0.076 | 0.094 |
| 29 | | 0.102 | 0.055 |
| 30 | | 0.064 | 0.054 |
| 31 | | 0.125 | |
| 32 | | 0.043 | |
| 33 | | 0.014 | |

+ MARCADOR BIOCQUIMICO 398 nm DE ACUERDO A EL METODO DE POWANDA Y
 COLS. SIN DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA : GRUPO I $T_{90}=1.31$
 $p=0.2$. GRUPO II $T_{90}=1.97$ p mayor de 0.05.

D I S C U S I O N

El diagnóstico temprano y exacto de sepsis neonatal bacteriana continúa siendo una tarea difícil. Retrasar el tratamiento hasta que los signos y síntomas de sepsis son obvios conlleva el riesgo de mortalidad prevenible. Si bien, es probable que tratar a recién nacidos con antibióticos de manera presuntiva con base en signos leves o solo factores de riesgo, da por resultado el tratamiento excesivo (5,16,17,20,25,26).

El problema es que la sepsis neonatal es una enfermedad que puede empeorar con síntomas mínimos e inespecíficos y tiene una incidencia relativamente baja (25). En nuestro hospital se reporta una incidencia aparentemente baja en comparación a las series de otros hospitales tanto en Estados Unidos de Norteamérica como en nuestro país (13,14,15,16,17,18,20,25), de aproximadamente 5 casos por cada 100 egresos de los servicios de neonatología, también con una tasa de mortalidad relativamente baja de 17.7%, probablemente la causa sea a que no contamos con métodos sofisticados para el diagnóstico de certeza y a que muchos problemas de sepsis se ven opacados por otras enfermedades o problemas propios de el recién nacido como la prematurez, el SDR tipo I, la asfíxia entre otros.

Dado que el tratamiento es benigno respecto a esta enfermedad, la incidencia baja, el riesgo alto y que los recién nacidos que presentan sepsis suelen morir rápidamente, la práctica clínica ha evolucionado de modo que se valora y trata como sepsis a muchos niños por le simple hecho de tener antecedentes perinatales y lo que catalogan como "potencialmente infectado" y que al final no evolucionan a sepsis neonatal (5,16,17,20,25,26). En nuestro estudio detectamos que por cada paciente que presenta sepsis neonatal comprobada, de 6 a 7 niños sanos reciben tratamiento. Esto probablemente conlleva a que tengamos una alta incidencia de hemocultivos con falsos negativos, que aunado a que en muchos de los casos no se cuenta con el medio de cultivo apropiado y a que en ocasiones el medio de cultivo no es el adecuado nos da una incidencia aun mas baja de sepsis neonatal comprobada.

En relación a los tipos de gérmenes aislados en nuestra serie, observamos que prevalecieron principalmente los gérmenes gram positivos, que coincide con lo reportado por otros hospitales de tercer nivel, donde se está observando una reaparición de gérmenes positivos; dentro de los que se destacan *S. aureus*, *S. epidermidis* y el *S. coagulasa negativa* como consecuencia de el - abuso de antimicrobianos así como de maniobras invasivas (16,17,18,19,20,24). Sin embargo, aun se tienen gérmenes gram negativos principalmente enterobacterias en un gran porcentaje probablemente debido a que aun no contamos con una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y por lo tanto no se efectúan una gran serie de - maniobras invasivas en la monitorización y el manejo de los recién nacidos con riesgo alto de mortalidad.

Por otro lado observamos que el tipo de sepsis neonatal que mas se presento fue la tardía y la nosocomial (52.2 y 48.4% respectivamente) que favorece la presencia de gérmenes intrahospitalarios y sacrofitos de la piel de los recién nacidos como se pudo observar en nuestro estudio (16,17,18,19,20,26).

De los 267 niños catalogados como "potencialmente infectados" evolucionaron con S.R.I.S. el 35.7% de los cuales únicamente el 42.2% se pudo comprobar el germen causal de infección - como consecuencia de los datos previamente analizados. Los principales antecedentes que predominaron en estos pacientes tuvieron relación con lo reportado en la bibliografía tal como : en los - antecedentes prenatales la edad materna extrema, el SFA, el SFC y el periodo expulsivo prolongado. Sin embargo, consideramos que - falta investigar aun otros datos como lo relacionado con el estado nutricional de la madre, la investigación mas intencional sobre - otros procesos infecciosos como I.V.U. entre otros (16,17,18,20,- 23,24,26).

Correlacionando con los antecedentes prenatales y postnatales que también influenciaron para una estancia intrahospitalaria prolongada y presencia de sepsis neonatal tardía y nosocomial así como lo reportado por otros autores. Destacándose entre - otros la prematuridad, la asfíxia, la ruptura prolongada de membranas mayor de 18 horas, el trauma obstétrico y el parto distócico, el sexo masculino, el bajo peso nacimiento, así como las maniobras invasivas de reanimación en la sala de toxicquirúrgica y la utilización de venoclisis en el 100% de los pacientes, probablemente - esto último se deba a una inadecuada asepsia y antisepsia durante el procedimiento o previo a ello (16,17,18,20,23,24,25,26,32,33,- 34,35,36,37,38,39,40,41).

El SIRS se presentó en el 100% de los pacientes, sin embargo, podríamos decir que en relación a la definición dada por otros autores (1,2,3,4,6,7,10), se tendrían que efectuar algunas modificaciones para hacerla aplicable también al recién nacido. Ya que como observamos en nuestro estudio este síndrome se puede manifestar de diferentes maneras dado alteraciones en dos o más sistemas u órganos predominando, las alteraciones metabólicas, neurológicas y digestivas independientemente de la edad gestacional. Ya que no solo la taquipnea, polipnea o hiperventilación se presenta en los pacientes con SIRS, sino estas manifestaciones también pueden ser características propias de problemas no inflamatorios en el recién nacido tal como en el SDR tipo 1, SDR tipo 2, o en el síndrome de adaptación pulmonar.

Por lo anterior recomendamos el no apearse estrictamente a la definición dada por estos autores ya que este síndrome en el recién nacido se manifiesta por afectación de dos o más órganos y sistemas con alteración combinada de los índices citohematológicos indirectos de sepsis neonatal (1,2,3,4,6,7,10,15,17,18,22, 24).

En nuestra serie no se pudo diferenciar adecuadamente a aquellos pacientes que evolucionaron a estadíos más avanzados de sepsis como lo es sepsis severa o choque séptico, probablemente como consecuencia de la falta de instrumentos de apoyo (branaletas específicos para la toma de T/A en recién nacidos, entre otros) y una U.C.I.N.

En relación a el comportamiento de los " Índices Citohematológicos de Sepsis Neonatal Indirectos." en nuestros pacientes demostraron ser mas sensibles la neutrofilia, los cambios degenerativos en los neutrofilos la plaquetopenia pero sobre todo la micro-VSG y el marcador bioquímico 393 nm (tomando en cuenta los valores otorgados como normales en el ICUAP), sin embargo en relación a la especificidad este último resulto ser el más bajo con solo 13.3% de especificidad, este como consecuencia que en relación al grupo de control (niños sanos) no hubo una diferencia estadísticamente significativa esto probablemente como consecuencia de valores bajos en algunos recién nacidos sépticos por el uso de antimicrobianos previos a la toma de la muestra de laboratorio y valores elevados en recién nacidos sanos por un mal procedimiento en la toma de la muestra que ya como se menciona en material y

métodos la muestra de sangre se toma de cordón umbilical al nacimiento de los pacientes y en algunos de los casos muy probablemente se obtuvo la muestra contaminada con sangre materna. Por lo que muy probablemente para un mejor control de el estudio las muestras para este marcador se debieron de tomar por punción y no directamente de el cordón umbilical (53,54,55).

Un comportamiento similar al marcador bioquímico se tuvo con la leucopenia, neutrofilia y la bandófila. La mayoría de los índices citohematológicos indirectos de sepsis neonatal resultaron con una alta especificidad sobre todo la leucocitosis neutrofilia con los índices I/T, T/M, micro VSE, bandemia y plaquetopenia concordiando con lo reportado por Manros, Phillips y Padellani entre otros (16,17,18,20,22,24,25,53). Sin embargo, a la exactitud predictiva positiva (esto es la posibilidad de dar falsos positivos) y exactitud predictiva negativa (posibilidad de dar falsos negativos) fueron bajas sobre todo a nivel de la leucopenia, neutrofilia, plaquetopenia y el marcador bioquímico 396 no como consecuencia de que muy probablemente no son específicos para sepsis sino que se alteran por otros problemas como prematurer, asfisia o simplemente como respuesta al SIRS (1,2,3,4,14,17,19,20,22,24,25,53).

Por último en relación a la detección de el SIRS el marcador bioquímico 396 no demostró tener una mayor sensibilidad y correlación estadística como se puede observar en la grafica 15, que todos los demás parametros utilizados. Esto probablemente sea debido a que se trate de una citocina que como sabemos media la respuesta de el paciente ante la agresión de germenes extraños al organismo (1,2,3,4,9,13,14,15,57,58,59,63,64,65).

C O N C L U S I O N E S

1. - El hemocultivo demostró tener una exactitud predictiva negativa muy baja (esto se puede dar falsos negativos en forma muy importante hasta en un 57.7%).
2. - Los antecedentes perinatales (que nos catalogan a los pacientes como potencialmente infectados), son de importancia para orientarlos y mantener una estrecha vigilancia en aquellos pacientes con riesgo de infección pero no justifican en su mayoría el manejo de antimicrobianos, sin un cuadro clínico que lo justifique.
3. - El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica también se presenta en el recién nacido solo que en estos pacientes se manifiesta por infección de 2 o más sistemas u órganos así como alteración en 2 o mas parametros de los índices citohematológicos de sepsis neonatal indirectos.
4. - La leucocitosis, neutropenia, los índices I/T, I/M, la micro-VSG, la plaquetopenia y los cambios degenerativos resultaron ser los mejores parametros para detección de pacientes con sepsis neonatal en forma oportuna, y la alteración de estos aunada a antecedentes perinatales de riesgo y un SRIS justifica el manejo antimicrobiano aun sin la presencia de germen aislado.
5. - El marcador bioquímico 398 nm. no tubo deferencias significativas en los pacientes sépticos en relacion a los sanos sin embargo resultó ser la prueba de mayor sensibilidad para la detección de pacientes con sepsis neonatal, sin embargo, nos puede dar falsos positivos hasta en un 55% y falsos negativos .

6. - Sin embargo, consideramos que a pesar de los resultados estadísticos obtenidos en nuestro estudio en relación al marcador bioquímico, este nos abre la puerta para continuar investigando ya que en el estudio se cometieron algunos errores por el manejo inadecuado de antimicrobianos y probablemente la toma de la muestra en los pacientes sanos en forma incorrecta.

7. - Por otro lado y de acuerdo a los resultados muy probablemente el marcador 398 nm sea una citocina que sus valores en sangre se incrementan conforme avanza el proceso infeccioso y se afecta así el estado general de el paciente por lo que en el futuro habría que valorarla más como un factor en el pronóstico de estos pacientes.

B I B L I O G R A F I A

1. - Polin AR and Speck WT. Sepsis neonatal. Clinicas de Perinatologia 2:1991.
2. - Bone RC et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis - Chest. 1992. 101(6): 1544-55.
3. - Bone RC et al. Sepsis syndrome : A valid clinical entity. Crit Care Med 1983 : 17(5) : 349-93
4. - Balk RA y Bone RC. Síndrome séptico. Definición y significado clínico. Clin. Ter. Int. Shock séptico. 5 (1) 1990: 1-9.
5. - Luaste J. Manual de Infectología Práctica. 12a Ed. Mex. - Manual moderno 1990.
6. - Bone RC (Sepsis, the sepsis syndrome, Multi-organ failure A Plea for comparable Definitions) Ann Intern. Med. 1991: 115 (6): 332-33.
7. - Bone RC. The pathogenesis of sepsis. Ann Intern Med 1991: 115 (6): 457-69.
8. - Parrillo JE. (Management of septic shock: present and future) Ann Intern Med 1991:115 (6): 491-92.
9. - Ruokonen E. et al. Septic Shock and multiple organ failure Crit. Care Med 1991:19 (9): 1146-52.
- 10.- Bone RC. A critical Evaluation of New Agents for the Treatment of sepsis. JAMA 1991; 266(12): 1686-91.
- 11.- Paterson MP, Hoffman ER, Roux P. Severe Disseminated Staphylococcal Disease Associated with osteitis an septic arthritis J. Bone Joint Surg (Br) 1990; 72-B:94-7
- 12.- Mink RB, Murray M, Pollack MD. Effect of blood transfusion on oxygen consumption in pediatric sepsis shock. Crit Care Med 1990:18 (10): 1087-92.
- 13.- Miura ED. Aspectos clínicos y terapéuticos de la sepsis - neonatal. XII Congreso Interamericano de Infectología Pediátrica. Acapulco, Gro. 24-27 nov. 1993.

- 14.- Dalle MT et al. Sepsis neonatal: estudio casca-control. XII Congreso Interamericano de Infectologia Pediatrica - Acaapulco, Gro. Mex. 24-27 nov.1993
- 15.- Rodriguez WM, Norena GA, Valencia GS. Septicemia neonatal correlacion de parametros hematologicos. XII Congreso Interamericano de Infectologia Pediatrica. Acaapulco, Gro. - Mex. 24-27 nov. 1993.
- 16.- Gomez M. Temas selectos Sobre el recien nacido prematuro. 1a Ed. Mex. D.F. DEM 1990.
- 17.- Jasso L. Neonatologia Practica 3a. ED. Mex. El Manual Moderno . 1989.
- 18.- Avery S. Enfermedades de el recien nacido. 5a. Ed. E.E.U.U. Interamericana 1990.
- 19.- Tessin I, Trollfors B, Thiringer K. Incidence and Etiology of neonatal septicemia and meningitis in Western Sweden 1975-1986. Acta Pediatr Scand 1990;79:1029-1030.
- 20.- Karchmerk S. Normas y procedimientos de perinatologia - InPer 1990.
- 21.- Shaista S. et al Polymorphonuclear leukocyte funcion in - the preterm neonate: Effect of Cronologic Age. Pediatr. 1991;87 : 675-79.
- 22.- Cairo MS. Neonatal Neutrophil Host Defense: Propects for Immunologic Enhancement During Neonatal Sepsis. AJDC 1989: 143 (1) : 40-46.
- 23.- Philip AG, Hewitt JR. Early Diagnosis of Neonatal Sepsis . Pediatr. 1980;65 (5) : 1036-42.
- 24.- Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DR. Early diagnosis of - neonatal sepsis using a hematologic scoring sistem. J. Pediatr 1988;112 (5) : 761-66.
- 25.- Gemdes JS. Metodo clinico patologico para el diagnostico - de sepsis neonatal Clin. Perinato. 1991;2:355-86.
- 26.- Gemme III JW, Harris MC. Infeccion por estafilococos coagu. lasa negativos en recien nacidos Clin. Perinato. 1991;2: 287-364.
- 27.- Cruz GR, Arredondo GJL. Hemocultivos y septicemia. Infect. 1984;4 (5) : 119-26.

- 28.- Rivera ME. Procedimiento para toma de muestras para cultivo Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex. 1991;4(4):240-43.
- 29.- Dobson RM, Baker CS. Enterococcal Sepsis in neonates; Features by Age at onset and occurrence of focal infection -- *Pediatr.* 1990; 85(2):165-71.
- 30.- Cairo MS. et al. Improved Survival of newborns receiving - leucocyte transfusions for sepsis. *Pediatr.* 1989; 74(5): - 887-92.
- 31.- Cairo SM. Neonatal Neutrophil Host Defence *AJDC* 1989;143 - (1) 46-54.
- 32.- Millar MR, Mackay P. (Neonatal infections with coagulase - negative staphylococci) *Am J Dis Child* 1991;150(5).
- 33.- Guise JM, Duff P, Christian JS. Management of term patients with premature rupture of membranes and an unfavorable - cervix. *Am J. Perinatol.* 1982;9(1): 56-60.
- 34.- Griggs SM, Barber A, Silverman M. Increased levels of - bronchoalveolar lavage fluid interleukin-6 in preterm - ventilated infants after prolonged rupture of membranes *Am Rev Respir Dis* 1992;145 (4 pt1) 782-6.
- 35.- Ayengar V, Madhulika, Vani SN. Neonatal sepsis due to vertical Transmission from maternal genital tract . *Indian-J. Pediatr* 1991;58(5):661-4.
- 36.- Billaud N, Shaackf, Feldman M. Septicemie neonatale a campylobacter fetus : une observation secondaire a une contamination materno-foetal. *Pediatrie* 1992;47(3):175-7.
- 37.- Klein M. Neonatal morbidity and mortality secondary to - premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol Clin, North Am.* 1992;19(2):245-80.
- 38.- Montagna O et al. (neonatal infections and premature rupture of fetal membranes). *Pediatr* 1991;43(12):793-6.
- 39.- Dudley J, Malcolm S, Ellwood D. Amniocentesis in the management of premature rupture of the membranes. *Aust NZJ - Obstet Gyneacol* 1991;31(4):321-6.
- 40.- Vaidya VW, Hedge UM. Reduction in parenteral nutrition related complications in the newborn. *Indian Pediatr* 1991 : 28(5)477-84.

- 41.- Calderon JE, Tovar A, Ibarra A, Lara J. Toxoplasmosis y virus riesgo perinatal de infeccion (primera parte) Infect. 1989;6(2)71-6.
- 42.- Weis y cols. Meningitis in premature infants with respiratory distress: Role of admission lumbar pucture. J. Pediatr 1991. 119(6):360-72.
- 43.- Franco SM, Cornelius VE, Andrews BF. Long-Term outcome of neonatal meningitis. Am J Dis Child 1992;146(5):567-71.
- 44.- Fielkow et al. Cerebrospinal fluid examination in system free infant with risk factors for infection. J. Pediatr. 1991;119(6)1119 385-90.
- 45.- Shattuck KE, Chonmaitree T. The changin spectrum of neonatal meningitis over a fifteen yaer period. Clin. Pediatr (phil) 1992;31(3):120-6.
- 46.- Gandy G, Rennie J. Antibiotic treatment of suspected neonatal meningitis. Arch Dis. Child. 1990;65:1-2.
- 47.- Games EJ. et al Etiologia de la meningoencefalitis purulenta en pediatria. Impicaciones terapeuticas. Gacot. Med. - Mex. 1991;127(4)315-20.
- 48.- Bonadio AW. et al Distinguishing Cerebrospinal Fluid Abnormalities in Children with Bacterial Meningitis and -- Traumatic Lumbar Puncture. J. Infect. Dis. 1990;162:251-54.
- 49.- Rodewald LE. et al. Relevance of common tests of cerebrospinal fluid in screening for bacterial meningitis. J. Pediatr 1991;119(3):363-9.
- 50.- Wabber S et al. Neonatal Pheumonia Arch Dis Child. 1990;65 (2) 64-7.
- 51.- Thompson PJ. et al. Congenital bacterial sepsis in very - preterm infants. J. Med. Microbiol 1992;36(2)117-20.
- 52.- Turner RB et al. Counterimmunoelectrophoresis of urine for diagnosis of bacterial pheumonia in pediatric outpatients. Pediatr 1983;71:780-82.
- 53.- Castle V. et al. Frequency and mechanims of neonatal trombocytopenia. J. Pediatr. 1986;108(1)749-55.
- 54.- Kurd CL. et al. Degenerative Changes in Neutrophils : An - indicator of bacterial infection Pediatr 1984;74:823-27.

- 55.- Okajima K et al. Role of leukocytes in the activation of intravascular Coagulation in the patients with septicemia Am J. Hematol. 1991; 36:265-71.
- 56.- Amilachwari M et al. Aspectos teoricos practicos de la velocidad de sedimentacion globular. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 1990;47(5)355-60.
- 57.- San L. et al. Evolution of serum prealbumin, C-reactive protein, and orosomucoid in neonates with bacterial infection J. Pediatr 1984;105:997-61.
- 58.- Vargas OA. Evaluacion de algunas pruebas de laboratorio para el diagnostico de septicemia en el neonato. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 1980;37:1125-39.
- 59.- Garcia GER. et al. Proteinas sericas y sobrevivida del paciente lactante criticamente enfermo con septicemia. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 1987;44:530-34
- 60.- Suri N, Thirupuram S, Sharmaan VK. Diagnostic and prognostic utility of C-reactive protein, alpha-1-antitripsyn and alpha-2-macroglobulin in neonatal sepsis: comparative account. Indian Pediatr 1991;28(10)1159-64.
- 61.- Morris DD, Moore JN. Tumor necrosis factor activity in serum from neonatal foals with presumed septicemiae. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1991;199(11):1584-9.
- 62.- Simpson QS, Larry CC. Papel de el factor de necrosis tumoral en la sepsis y la lesion pulmonar aguda. Clin. Terp. - Intensiv. 1990;2:35-58.
- 63.- Powanda MC. et al. Detection of Potential Biochemical Indicators of infection in the burned rat. J. Lab Clin. Med. 1981;97:672-80.
- 64.- McMurray ND, Carlomagno MA, Powanda MC. Effect of Dietary Zinc and Pulmonary Listeriosis on Biochemical Indicators of infections Nutr Rep. Int. 1986;33(1)5-11.
- 65.- Lozano P.Z. Determinacion y caracterizacion de indicadores bioquimicos de infeccion es ratas septicas. Tesis para la titulacion de microbiologia medica U.A.P. 1991.