



11237
221
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

CLINICA LONDRES

**EVALUACIÓN DE LA SEPSIS NEONATAL
EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS**

autorizo a la Dirección General de Biblioteca
UNAM a difundir en formato electrónico e impresa
el contenido de mi trabajo de tesis.
NOMBRE: Dr. José Isaías
Ramos Sánchez
FECHA: 16/07/2003
FIRMA: [Firma]

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA
PRESENTA:
DR. JOSE ISAÍAS RAMOS SÁNCHEZ

ASESOR: DR. JUAN GAMES ETEMOD

MEXICO, D.F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2003

A



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

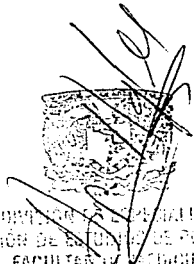
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.


DR. JUAN GÁMEZ ETERNOD
PROFESOR TITULAR DE PEDIATRÍA

P.A. 
DRA. VANESA CAMPOS LOZADA
PROFESOR ADJUNTO


DR. EUGENIO L. FLAMAND
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN


SUBDIRECCIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
METODOLOGÍA.....	9
RESULTADOS.....	10
DISCUSIÓN.....	14
BIBLIOGRAFÍA.....	15

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. Los procesos infecciosos en el recién nacido pretérmino son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. El objetivo del estudio fue evaluar la cantidad total de leucocitos, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular.

METODOLOGÍA: Se realizó un estudio clínico, aleatorio, longitudinal, prospectivo y en un servicio de cuidados intensivos neonatales. Se estudiaron neonatos prematuros sépticos. Los pacientes recibieron manejo convencional para la sepsis. A cada uno de los pacientes incluidos se les determinó biometría hemática, PCR y VSG a las 0 Hrs. (basal), 2 días y 5 días.

RESULTADOS:

Se incluyeron 7 pacientes, 5 del sexo femenino y 2 del sexo masculino. La edad gestacional promedio fue de 32 ± 3 semanas, el peso promedio al nacimiento de $1,340 \text{ gr.} \pm 704$, Apgar promedio al minuto de 7 ± 0.5 y a los 5 minutos de 8 ± 0.5 , el promedio de leucocitos fue de 22,314.28 , 24,416.66 y 16,866 a las 0, 2º y 5º día. La proteína C reactiva tuvo los siguientes promedios: 23.26, 25.70 y 23.54 a las 0, 2º y 5º día. La velocidad de sedimentación globular con los siguientes promedios: 11.4, 8.40 y 8.12 a las 0, 2º y 5º día.

DISCUSIÓN:

Dentro de la evolución clínica de los pacientes reportamos que el proceso infeccioso se logró controlar satisfactoriamente con la terapéutica convencional y observamos una disminución de la proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y de la cantidad total de leucocitos a partir del segundo día de tratamiento.

Palabras clave: Recién nacidos prematuros, sepsis.

INTRODUCCION:

Las enfermedades infecciosas continúan siendo hasta nuestros días, una de las causas más frecuentes de morbimortalidad neonatal. De los procesos infecciosos en el recién nacido la sepsis ocupa un lugar preponderante. A pesar de los avances en el manejo de la sepsis, las altas tasas de mortalidad y morbilidad debidas a sepsis, choque séptico y falla orgánica múltiple, no se han reducido en las décadas pasadas.

Hay varias particularidades desde el punto de vista inmunitario que hacen al recién nacido muy susceptible a infecciones graves. En primer lugar, con frecuencia existe una deficiencia de la inmunidad humoral contra bacterias comunes para esta edad, como estreptococos del grupo B y Escherichia coli que contiene el antígeno K1. Una de las razones reside en que la alta concentración de ácido siálico que estos microorganismos poseen en sus cápsulas de polisacáridos evita la activación del sistema del complemento, que sucede en la ausencia de anticuerpos específicos. La transferencia de anticuerpos tipo Ig G no es significativa antes de la semana 32 de gestación, por lo que los neonatos prematuros de menor edad gestacional pueden adolecer de anticuerpos funcionales, aun si sus madres los poseen.

Desde el punto de vista de la inmunidad celular, los neutrófilos del recién nacido no pueden movilizarse adecuadamente hacia el sitio de la infección de manera unidireccional ante estímulos quimiotácticos. Con frecuencia desarrollan neutropenia profunda y agotan sus depósitos en médula ósea, lo cuál contribuye a la alta morbilidad y letalidad apreciadas en estas infecciones. Los linfocitos T tienen una capacidad disminuida para producir linfocinas proinflamatorias críticas como el interferón gamma y el factor estimulante de colonias de granulocitos que afectan la función y el número de neutrófilos.

Por último, la baja actividad del complemento, aun en niños nacidos a término, comparada con la de los adultos, es aproximadamente la mitad. En consecuencia, disminuye la producción de factores quimiotácticos relacionados con el complemento, opsoninas e incluso factores movilizantes de leucocitos.

Durante la sepsis, la endotoxina de los gramnegativos constituye el estímulo infeccioso, aunque otros componentes (peptidoglucano, ácido lipoteicoico) pueden también provocar una respuesta inflamatoria sistémica similar. Estos productos bacterianos estimulan de manera masiva una serie de respuestas inmunitarias en forma de cascada sobre la síntesis de citocinas. La endotoxina se une a un receptor CD14 presente en la superficie de los monocitos-macrófagos, lo que provoca la liberación de citocinas proinflamatorias y otras con actividad inflamatoria, que constituyen el eje central de la cascada inflamatoria propia de la sepsis. En endotoxemia experimental, las tres citocinas liberadas inicialmente son el factor de necrosis tumoral (FNT), la interleucina 1 y la interleucina 6.

Es conocido que los niveles de factor de necrosis tumoral (FNT), la interleucina 1-B, interleucina 2, 4, 6 y 8, se elevan en la sepsis y que su elevación esta correlacionada con la tasa de mortalidad. El FNT es una proteína transmembrana de 25 kD, separada por mecanismos proteolíticos de la superficie de los mononucleares. Niveles de > 1.0 ng/ml. Están relacionados con más de 80% de mortalidad en cuadros de sepsis experimental, ya que induce depresión del miocardio, hipotensión, síntesis de óxido nítrico y coagulación intravascular diseminada. Los efectos endocrinos de interleucina 1-B son similares a los causados por FNT. Los monocitos activados también producen interleucina 6 bajo la estimulación de interleucina 1 y FNT. Esta citocina actúa en los hepatocitos y linfocitos B para propagar el proceso inflamatorio. Las concentraciones altas de interleucina 6 coexisten con mortalidad superior a 70% en choque séptico.

En 1992, se publicó el consenso del Colegio Americano de Neumólogos y la Sociedad de Cuidados en Medicina Crítica con respecto a las definiciones de sepsis y alteraciones relacionadas, con cuatro términos bien definidos para la progresión de los signos clínicos y los síntomas de la sepsis: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, sepsis grave y choque séptico. De los procesos infecciosos en el recién nacido la sepsis ocupa un lugar preponderante; se le define como el síndrome clínico caracterizado por signos sistémicos de infección demostrada, que aparece durante los primeros 28 días de vida, por tanto, se trata de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con cultivos positivos o infección clínicamente evidente. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se manifiesta por dos o más de las siguientes condiciones:

- Taquicardia: Frecuencia cardiaca por arriba del percentil 50 para la edad.
- Hiperventilación: Frecuencia respiratoria por encima del percentil 50 o PaCO₂ menor de 26 mm Hg. (México) o menor de 32 mm Hg. (nivel del mar).
- Temperatura mayor de 38 °C o menor de 36 °C.
- Leucocitosis mayor de 12,000/mm³ o leucopenia menor de 5,000/mm³ o más de 10% de bandas..»

Sepsis grave se define como la sepsis asociada con disfunción orgánica o hipotensión arterial, la cuál responde a una o dos cargas de líquidos. Choque séptico es similar a la sepsis grave, pero la hipotensión arterial no reacciona a las cargas de líquidos.»

La incidencia de sepsis neonatal, varía según las distintas publicaciones, de 1 a 9 casos por cada 1000 recién nacidos vivos. En México la tasa de morbilidad es de 10 a 15 por 1000 nacidos vivos y representa la tercera causa de muerte en este grupo de edad. Clásicamente se han descrito dos formas de aparición de sepsis bacteriana neonatal: a) temprana, que es la que sucede en la primera semana de vida, y b) tardía, que ocurre después de la primera semana de vida, por lo común en la tercera. A principios de los 70s el estreptococo beta hemolítico emergió como el patógeno predominante en los Estados Unidos y en años recientes la frecuencia de sepsis por estafilococo coagulasa negativo aumentó significativamente, sobre todo el epidermidis. En los países en vías de desarrollo, continúa el predominio de los gramnegativos; en México se describen: klebsiella (15.5 al 50%), E. coli (20 al 30.7%) y Estafilococo aureus (2.6 al 16.9%)..» El recién nacido presenta manifestaciones clínicas que pueden ser provocados por hipoglicemia, hipocalcemia, cuadros hematológicos neonatales, etc. No obstante, casi todos los hallazgos clínicos de sepsis en el recién nacido abarcan al menos algunos trastornos en la termoregulación, respiratorios y/o digestivos. El diagnóstico de sepsis neonatal implica signos y síntomas como son: fiebre, hipotermia, dificultad respiratoria, apnea, taquicardia, bradicardia, cianosis. Estos hallazgos se observan en 50% de los casos de sepsis neonatal. Los síntomas gastrointestinales, que se encuentran en alrededor de 20% de los casos, tales como regurgitación, diarrea, distensión abdominal, vómitos, son muy inespecificos como síntomas únicos para afirmar o descartar sepsis. La fiebre es el dato que con mayor frecuencia se encuentra en la sepsis del neonato. Los recién nacidos a término con mayor frecuencia presentan fiebre que los prematuros, pero éstos tienden a padecer hipotermia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

como consecuencia de sepsis, por lo que puede ser un signo indicativo de infección, sobre todo en neonatos prematuros. Los exámenes de laboratorio que se utilizan en la práctica para descartar o confirmar infección son la biometría hemática completa, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, análisis de orina completo y hemocultivos de preferencia de sangre de vena periférica. ¹⁶

Durante la sepsis se producen alteraciones hemodinámicas y una de las sustancias más estudiadas es el factor de relajación del endotelio que favorece la vasodilatación en el neonato. Durante la sepsis hay reducción del gasto cardiaco, aumento de la presión arterial pulmonar y de la resistencia vascular. El resultado de todo lo anterior es una vasodilatación periférica vinculada con reducción de las resistencias vasculares sistémicas, lo cual a su vez favorece, si la volemia es adecuada, el incremento del índice cardiaco, es decir de la cantidad de sangre que el corazón bombea cada minuto. Este índice cardiaco aumentado ocurre a pesar de que la contractilidad miocárdica esta disminuida, y esto se debe a la dilatación de las cavidades cardiacas. El fracaso de la autorregulación del flujo sanguíneo a nivel local produce que el consumo de oxígeno (VO_2) por parte de los tejidos pierda su relativa autonomía del flujo sanguíneo tisular y se vuelva dependiente en forma irregular del aporte o disponibilidad tisular de oxígeno (DO_2), que a su vez depende del IC y del contenido arterial de oxígeno (CaO_2).¹⁶

Aunque el índice cardiaco está de hecho aumentado durante el choque séptico, la mala distribución del flujo sanguíneo genera una disminución de la utilización de oxígeno por los tejidos; esto se evidencia por una reducción del VO_2 y por un aumento de las concentraciones de lactato.¹⁷

Dentro de las terapias que ayudan a contrarrestar la cascada inflamatoria se encuentra la pentoxifilina, un inhibidor de la fosfodiesterasa, que produce efectos benéficos sobre la función orgánica y celular durante la sepsis. Tiene un receptor de membrana específico que causa aumento en la concentración intracelular de adenosinmonofosfato AMPc, que aumenta la actividad de proteincinasa, y mejora la regulación del AMPc dependiente del factor nuclear, el cual disminuye la expresión del gen inflamatorio RNA mensajero. Con ello se atenúa la respuesta inflamatoria excesiva inhibiendo la producción de monocitos y macrófagos, aumentando la deformidad de leucocitos y la quimiotaxis, inhibiendo la degranulación de neutrófilos y la liberación de superóxidos. Disminuyendo la liberación de

tromboxanos y modulando la agregación plaquetaria por aumento en producción de prostaciclina, protege al endotelio vascular durante los cambios hemodinámicos del SRIS.¹⁸

Desde Chalkiadaki se han reportado los efectos benéficos de pentoxifilina durante la sepsis. Estudios previos han demostrado que la administración temprana de pentoxifilina después del ataque de sepsis mantuvo la función celular y mejoró el funcionamiento cardíaco durante el estadio temprano de sepsis. La administración temprana de pentoxifilina mejora la liberación de oxígeno DO₂ sistémico y regional previniendo también la disminución del gasto cardíaco, volumen de ataque y flujo sanguíneo en hígado, intestino y riñones. Asimismo la pentoxifilina protege el endotelio vascular de las células durante la sepsis hiperdinámica e hipodinámica. Además la pentoxifilina reduce la producción de FNT, interleucina 1 e interleucina 6 durante la sepsis.¹⁹

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

METODOLOGÍA.

Se realizó una investigación clínica, longitudinal, prospectiva y abierta en el servicio de cuidados intensivos neonatales (SCIN) en el periodo comprendido del 1º de mayo del 2001 al 30 septiembre del 2002. Se ingresó al estudio a todos los recién nacidos pretérmino con diagnóstico clínico o de laboratorio de sepsis o choque séptico de acuerdo a los criterios establecidos en 1992 por consenso del Colegio Americano de Neumólogos y la sociedad de Cuidados en Medicina Crítica.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Recién nacidos prematuros.

Recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Malformaciones congénitas mayores.

Choque no infeccioso.

Las variables que se consignaron en la hoja de recolección de datos fueron: sexo, edad gestacional por Capurro, valoración de Apgar, peso al nacimiento, biometría hemática completa, PCR cuantitativa, VSG a las 0 horas (basal), 2 día y 5 días, mismas variables que se consideraron para el análisis estadístico. Los pacientes recibieron el tratamiento establecido en la sala que consiste en líquidos intravenosos, esquema antimicrobiano, coloides e inotrópicos en caso de choque séptico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

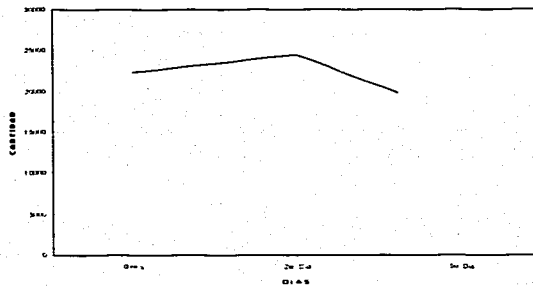
RESULTADOS.

Se incluyeron 7 pacientes, 5 del sexo femenino y 2 del sexo masculino. La edad gestacional promedio fue de 32 ± 3 semanas, el peso promedio al nacimiento de $1.340 \text{ gr.} \pm 704$, Apgar promedio al minuto de 7 ± 0.5 y a los 5 minutos de 8 ± 0.5 , el promedio de leucocitos fue de 22,314.28 , 24,416.66 y 16,866 a las 0, 2º y 5º día. La proteína C reactiva tuvo los siguientes promedios: 23.26, 25.70 y 23.54 a las 0, 2º y 5º día. La velocidad de sedimentación globular con los siguientes promedios: 11.4, 8.40 y 8.12 a las 0, 2º y 5º día. En 2 pacientes se reportaron hemocultivos positivos, los gérmenes fueron estafilococo epidermidis y estafilococo aureus.

Los manifestaciones clínicas predominantes fueron cambios de la coloración de la piel, seguidos por dificultad respiratoria, distensión abdominal, distermias, taquicardia/bradicardia, letargia/ irritabilidad y alteraciones metabólicas.

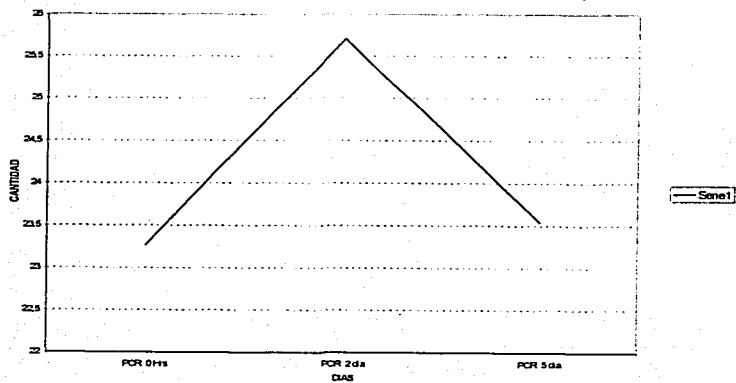
Se observó leucocitosis en la determinación basal con un promedio de 22 314.28, manteniéndose la leucocitosis al 2º día y al 5º día descendieron los leucocitos a 16 866. La proteína C reactiva se incrementó al 2º día para posteriormente disminuir al 5º día, sin embargo los valores permanecieron elevados a las 0, 2º y 5º día. La velocidad de sedimentación globular se observa un descenso progresivo a partir de las 0 horas, al 2º y 5º día.

LEUCOCITOS



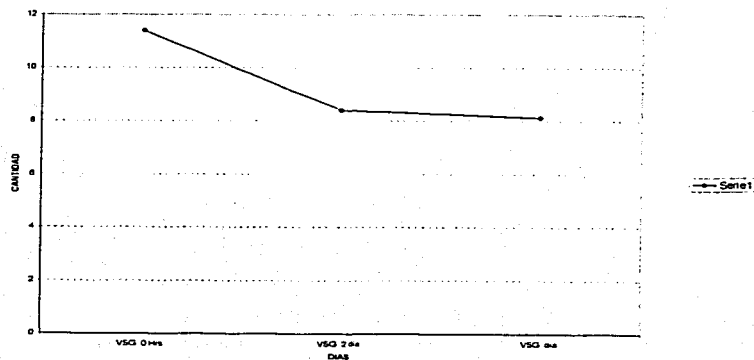
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PROTEINA C REACTIVA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR



DISCUSIÓN.

La sepsis produce una respuesta anormal y excesiva del huésped causando un ataque inflamatorio difuso que puede llevar a falla y disfunción de órganos y células con un alto porcentaje de mortalidad. Está demostrado que la respuesta hemodinámica y cardiovascular a la sepsis incluye una fase hiperdinámica temprana caracterizada por un gasto cardíaco incrementado, incremento de la perfusión tisular y disminución de la resistencia periférica, seguido por una fase hipodinámica tardía caracterizada por decremento del gasto cardíaco y disminución del flujo sanguíneo microvascular en varios tejidos. Se han reportado los efectos benéficos de pentoxifilina durante la sepsis, varios estudios han demostrado que su administración durante la sepsis preserva el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo microvascular del intestino, reduce la falla orgánica múltiple, mejora la oxigenación tisular y la liberación de oxígeno e incrementa la sobrevida. Lauterbach y cols. Demostraron que la administración de pentoxifilina disminuyó los niveles séricos de FNT, y otras citocinas, mejorando la sobrevida de los pacientes a quienes se administró.

El presente estudio se realizó para evaluar la respuesta clínica, reactantes de fase aguda y leucocitos en el neonato con diagnóstico de sepsis neonatal. Dentro de la evolución clínica de los pacientes reportamos que el proceso infeccioso se logró controlar satisfactoriamente con la terapéutica convencional y observamos una disminución de la proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y de la cantidad total de leucocitos a partir del segundo día de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Shaolong Yang, Mian Zhou, Douglas L. Koo, Irshand H. Chaundry, and Ping Wang. Pentoxifylline prevents the transition from the hyperdynamic to hypodynamic response during sepsis. *The Am Physiol Soc.* 1999;1037
- 2.- Javier Mancilla-Ramírez, Luis Ulises Sánchez-Saucedo. Septicemia neonatal: diferencias entre recién nacidos a término y de pretérmino. *Bol. Med. Hosp. Infant Mex.* 1990;47:4
- 3.- Newton JA, Ashwood ER, Austine NA, et al. Effect of Pentoxifylline on developmental abnormalities in neutrophil cell surface mobility and membrane fluidity. *J Cell Physiol* 1989;140:427.
- 4.- Christensen RD, Shigeoka AO, Hill HE, Rothstein G. Neutropenia and bone marrow exhaustion in human and experimental neonatal sepsis. *Pediatr Res* 1980;14:806.
- 5.- Wilson CB, Wesstall J, Johnston L, et al. Decreased production of gamma interferon by human neonatal cells. *J Clin Invest* 1986; 77:860.
- 6.- Shigeoka AO, Jensen CL, Pincus SH, Hill HR. Absolute requirement for complement in monoclonal-IgM antibody-mediated protection against experimental infection with type III GBS. *J Infect Dis* 1984;150:63.
- 7.- Ávila-Figueroa C. Rafael, infecciones nosocomiales en recién nacidos. *Bol. Med. Hosp. Infant Mex.* 1988;45:7
- 8.- Roger C. Bone, MD, Charles J. Grodzin, MD; and Robert A. Balk, MD. Sepsis; A New hypothesis for pathogenesis of the disease Process. (*Chest* 1997; 112:235-43).
- 9.- Laura Lorena Aguilar López de Nava, Agustina Vilchis Guisar. Tratamiento de la septicemia neonatal. Revisión de la última década. *Act. Ped. Mex. Vol.16, 1995;16:4*
- 10.- Schouten-Van Meeteren NY, Rietveld A, Moolenaar Aj, et al. Influence of perinatal conditions on C reactive Protein production. *J Pediatr* 1992;120:621.
- 11.- S. Sullivan, MD, Laurie Kilpatrick. PhD, Andrew T. et. Al. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. *The J Pediatr.* 1992;120:4
- 12.- Diana Van Leenen, Tom Van der Poll, Marcel Levi et. Al. Pentoxifylline Attenuates Neutrophil Activation in Experimental Endotoxemia in chimpanzees. *The J Immunol.* august 1993;151:4
- 13.- Susanne Heller, MD; Katrin Weber, Axel Heller, MD, et al. Pentoxifylline improves bacterial clearance during hemorrhage and endotoxemia. *Crit. Care Med.* 1999;27:4.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

- 14.- Hebert Reynolds, MD. Pentoxifylline more evidence that it improves host defenses during sepsis. Crit. Care Med. 1999; 27:113-119.
- 15.- Carrillo HA, Santos JI. Sepsis y choque séptico. Temas de Pediatría. Infectología. Asociación Mexicana de Pediatría. McGraw-Hill Interamericana: México, 1996:155.
- 16.- Parrillo JE. Pathogenic mechanisms of septic shock. N Engl J Med 1993;328:1471.
- 17.- Thijs LG, Schneider AJ, Groeneveld ABJ. The haemodynamics of septic shock. Intensive Care Med 1990;16(Supl 3):182.
- 18.- Ryszard Lauterbach, MD, Marek Zembala. MD, Pentoxifylline reduces plasma tumor necrosis factor- α concentration in premature infants with sepsis. Eur. J. Pediatr. 1996 155:404.
- 19.- Andreas Bacher, MD; Nilolaus Mayer, MD; Walter Klimscha, MD, et al. Effects of Pentoxifylline on hemodinámicos and oxygenation in septic and nonseptic patients. Crit. Care Med. 1997;25:5
- 20.- Ryszard Lauterbach, MD; Dorota Pawlik, MD; Danuta Kowalczyk, MD. Et al. Effect of the immunomodulating agent, Pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: A placebo-controlled, double-blind trial. Crit. Care Med. 1999;27:4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN