

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

EVALUACION DEL USO DE INMUNOMODULADOR EN
RECIEN NACIDOS CON SEPSIS EN EL SERVICIO DE
ESPECIALIDADES PEDIATRICAS DEL HOSPITAL GENERAL
DE MEXICO DE ABRIL A AGOSTO DEL 2004

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA MEDICA
PRESENTA:
DR. MARCO ANTONIO CHAVEZ MIJANGOS



DIRECCION DE ENSEÑANZA



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. A. DE C. V.

MEXICO, D. F.

2004



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.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo receptacional.

NOMBRE: Stara Antonio

Chavez Ayonagos

FECHA: 01/10/10

FIRMA: [Signature]

[Signature]

Dr. Lino E. Cardiel Marmolejo
Jefe del Servicio de Pediatría

[Signature]

Dr. Francisco Mejía Covarrubias
Prof. Titular del Curso de Pediatría

[Signature]

Dra. Rosa Eredira Durán Ruíz
Coord. de Enseñanza Médica en Pediatría

[Signature]

Dra. Albina Martínez Pérez
Asesor de Tesis



AGRADECIMIENTOS

A mis padres por su apoyo incondicional, por sus ganas de ser mejores cada día, por su comprensión, ejemplo, entrega pero sobre todo por darme la dicha de vivir.

A mis hermanos por todos su apoyo y por estar siempre conmigo.

A ti Karina por ser una mujer excepcional, por tu preocupación, y por tu comprensión y apoyo en los momento más difíciles de mi vida y por darme un hijo hermoso.

A mi hijo Emilio Sebastián por darme la dicha y la felicidad de conocerlo y sentir todo ese sentimiento de ser padre.

A los niños que gracias a ellos he aprendido y han sido un verdadero libro de texto.

A la Dra. Albina por sus enseñanza, humildad y sencillez.

A mis compañeros de residencia por su apoyo, consejos, comprensión y superar los momentos difíciles de la residencia.

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	2
JUSTIFICACIÓN	5
MATERIAL Y MÉTODOS	6
RESULTADOS	7
GRÁFICAS	9
CONCLUSIONES	14
DISCUSIÓN	17
BIBLIOGRAFÍA	18

INTRODUCCIÓN

En la actualidad la sepsis neonatal es una de las principales entidades patológicas de los niños en nuestro país ya que es una de las primeras causas de muerte en los recién nacidos.

La sepsis constituye la primera causa de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos, constituyendo el 60% de las muertes en estos servicios. Fuera del ámbito de la UCI la sepsis también ha aumentado su prevalencia. La sepsis puede definirse como un espectro clínico generado por la respuesta inflamatoria del huésped a la infección. En su forma grave, la sepsis puede definir la aparición de disfunción orgánica múltiple y causar la muerte. Constituye un proceso complejo, que a los médicos perciben como un desafío a los esfuerzos más avanzados para lograr su prevención y tratamiento en forma eficaz.

El impacto de la sepsis incide en los sistemas nacionales de salud mundial, debido a su alta frecuencia entre los pacientes graves, su alta mortalidad y el elevado costo económico que representan su diagnóstico, tratamiento y rehabilitación, los esfuerzos terapéuticos se han centrado en limitar la activación de los mediadores inflamatorios desde sus fases iniciales, en la potenciación de los mecanismos antiinflamatorios, o en la sustitución de posibles moléculas biológicas que se consumen o se producen deficientemente a consecuencia de la sepsis, es por ello que se decidió realizar este trabajo con el fin de encontrar nuevas expectativas de tratamientos influyendo en el sistema inmunológico a base de un inmunomodulador de bajo costo y fácil administración.

ANTECEDENTES.

La sepsis neonatal es la respuesta sistémica a la infección que aparece como un complejo mecanismo de defensa desencadenado por antígenos microbianos y mediado por citocinas y por células. las manifestaciones clínicas de la sepsis: fiebre, taquicardia, vasodilatación generalizada, activación de polimorfonucleares, acaban produciendo una alteración en la microcirculación que determina la lesión celular y el daño multiorgánico. Frente a unos mediadores inflamatorios como el TNF, IL-1, INF, IL-2, IL-6, IL-8 y el óxido nítrico, existen unos mediadores antiinflamatorios como la IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-13. el complejo balance inmunoinflamatorio entre los dos tipos de mediadores determinara la respuesta final del organismo a la infección.

Existen dos tipos clínicos de sepsis neonatal que se distinguen por el tiempo presentación y los agentes bacterianos, factores sobre los que se basan el abordaje diagnóstico y terapéutico.

1. temprana: es la que se presenta dentro de los primeros tres días de vida
2. tardía: la sepsis que se presenta después de los tres días y hasta los 28 días
 - a. comunitaria
 - b. nosocomial

La sepsis neonatal temprana habitualmente se diagnostica entre las primeras 24 horas en el 85% de los casos; solo el 5% se diagnostica entre las 24 y 48 hrs.

La frecuencia de sepsis neonatal en países desarrollados es de 1 a 8 casos por mil nacidos vivos a diferencia de los que se encuentran en vías de desarrollo que es de 21 casos por mil nacidos vivos.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud y la ONU refieren que en los países en vías de desarrollo nacen cerca de 126,377,000 niños al año, de los cuales el 20% presentaran infección neonatal; de estos, el 1% fallecerá.

La sepsis grave es la causa mas importante de muerte en las unidades de terapia intensiva. Si la presencia de la sepsis es temprana la frecuencia es de dos por mil nacidos vivos; si es tardía, se eleva a 8 por mil. La letalidad en la primera es del 40 al 50%; disminuye entre 5 y 25% en la segunda.

En los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (menos de 1500 gr), la frecuencia se incrementa a 300 por 1000 recién nacido vivos.

En México la morbilidad es de 15 a 30 por cada 1000 nacidos vivos y la mortalidad oscila del 25 al 30%. (1)

Se espera que en el futuro el numero de casos de sepsis grave continuan en aumento debido a la mayor sensibilidad de los métodos que ayudan a sospechar el diagnóstico al incremento del número de pacientes inmunodeprimidos (trastornos oncológicos inmunitarios, síndrome

de inmunodeficiencia adquirida, recién nacidos de muy bajo peso, pacientes sometidos a trasplantes de órganos, nuevos procedimientos invasivos, resistencia de microorganismos a tratamientos convencionales) y a otros factores.(2).

Entre los principales factores de riesgo se encuentra el bajo peso, la propia prematuridad, la intubación prolongada y el uso de antibióticos que induce a la resistencia de la flora normal así mismo, el empleo prolongado y el mal manejo de catéteres centrales que rompen la barrera cutánea exponiendo al paciente a la invasión por microorganismos colonizadores de las zonas de inserción, sumados al riesgo de contaminación de las soluciones de usos parenteral. (3).

Otro aspecto importante acerca de los avances en el diagnóstico de la sepsis neonatal es conocer la respuesta biológica desde el punto de vista inmune del recién nacido en toda la cadena de sucesos involucrados en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el papel que juegan las citocinas, proteínas mediadoras de respuestas celulares que son desencadenantes de diversos estímulos de los procesos inflamatorios. (3)

La elevada frecuencia de enfermedades infecciosas en recién nacidos refleja en gran parte la inmadurez de su sistema inmunitario. El estado inmunológico se encuentra comprometido en todos sus componentes y en general la respuesta inmune del niño alcanza su madurez total hasta después de los dos años de edad. En cuanto a la inmunidad celular, los neutrófilos del recién nacido no pueden movilizarse adecuadamente hacia el sitio de la infección de manera unidireccional ante estímulos quimiotácticos. Los pacientes frecuentemente desarrollan neutropenia y agotan sus depósitos en la médula ósea.

El complemento tiene una actividad baja (la mitad del adulto); en consecuencia, disminuye la producción de factores quimiotácticos, la de opsoninas, e incluso la de factores movilización de leucocitos. Los neonatos prematuros de 25 a 27 semanas tienen mayor número de células secretoras de inmunoglobulinas; sin embargo no responden al estímulo infeccioso o tienen una respuesta disminuida. La función de las células presentadoras de antígeno y los linfocitos T se encuentran disminuidos, y el defecto principal es en los linfocitos B.

Los linfocitos T tienen disminuida su capacidad para producir linfocinas proinflamatorias, como el interferón gamma y el factor estimulante de colonias de granulocitos, lo cual afecta la función y el número de neutrófilos.

Su inmunidad humoral y celular son deficientes y aunque el timo este presente a las 12 semanas de gestación, su inmunidad celular está disminuida, sobre todo en las subpoblaciones de linfocitos del tipo CD8 (citotóxicos). La inmunidad humoral está limitada en el número y en la función de los linfocitos B.

La inmunidad del RN depende, en parte, de la transferencia y buen funcionamiento del sistema inmunitario materno. El 90% de los anticuerpos (IgG) que tiene el recién nacido al nacer provienen de la madre; estos activan al complemento y permiten la quimiotaxis de neutrófilos. Estos últimos, a su vez, secretan citocinas proinflamatorias entre las que destacan: la interleucina 1B, el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 6, que en

conjunto condicionan el proceso inflamatorio que forma parte de la respuesta inflamatoria sistémica en los casos de sepsis.

La deficiencia de la inmunidad humoral en los neonatos predispone a las infecciones por agentes comunes. La transferencia de anticuerpos IgG no es significativa antes de la semana 32 de gestación, por lo que los prematuros carecen de anticuerpos funcionales.(1)

La inmunomodulación se define como diversos métodos para manipulación terapéutica de la respuesta inmunitaria.

El sistema inmunológico puede ser intervenido farmacológicamente cuando está afectado por diversas situaciones, estas pueden ser variadas, por un lado tenemos las inmunodeficiencias, en las que vamos a hablar de restaurar, de reprimir los efectos inmunológicos; por otro lado tenemos la autoinmunidad, grupo muy numeroso de enfermedades, en las cuales mayormente lo que vamos a buscar es deprimir la respuesta inmune que está variando a nuestro organismo, también puede ser necesario actuar a nivel inmunológico en algunos tumores, desde luego en leucemia, linfomas pero por otro lado sabemos que pueden gestarse tumores por una inmunodeficiencia.

Hay enfermedades infecciosas en las cuales se ha planteado el uso de agentes farmacológicos dirigidos a elementos del sistema inmune o enfermedades inflamatorias.(4)

Actualmente, el mejor conocimiento de la respuesta sistémica inflamatoria permite visualizar nuevos caminos que explican los beneficios de las terapias adyuvantes, que si bien en algunos casos son marginales, no dejan de ser provechosos; como por ejemplo la posibilidad de controlar o inmunomodular la respuesta inmune a la agresión infecciosa. Por ello, el conocimiento médico se debe ampliar para entender los sitios y mecanismos de posible inmunomodulación y no solo tratar de sustituir al elemento faltante, esta propuesta permitirá no únicamente empezar a inmunomodular la respuesta sino, además, bloquear en el momento adecuado los procesos que pueden llevar al paciente a la muerte. (3)

JUSTIFICACIÓN

En la actualidad los inmunomoduladores han sido empleados para modular la respuesta inmunológica en enfermedades alérgicas y en procesos infecciosos, a la fecha existen pocos estudios realizados en recién nacidos con sepsis y nuestro Hospital contamos con una alta incidencia de esta patología.

La elevada morbimortalidad así como la evolución tórpida y la estancia a nivel hospitalario secundaria a procesos infecciosos como la sepsis en recién nacidos nos obliga a realizar este estudio en el cual, con el efecto de un inmunomodulador se espera la mejoría clínica así como la disminución de la estancia hospitalaria produciendo un efecto costo beneficio favorable para nuestro servicio.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio longitudinal, prospectivo y comparativo.

Se estudiaron a 20 recién nacidos con sepsis con tratamiento convencional y a 20 recién nacidos con sepsis a quienes se les administró un inmunomodulador en el periodo comprendido de abril a agosto del 2004 en el servicio de Especialidades Pediátricas del Hospital General de México.

El inmunomodulador empleado fue lisado bacteriano de *Staphylococcus aureus* (1x1,000,000) el cual se administro vía sublingual 2 gotas de lunes a viernes, durante su estancia hospitalaria.

Se incluyeron a todos los recién nacidos con sepsis que ingresen al Servicio de Especialidades Pediátricas del Hospital General de México en el periodo comprendido del 01 de abril al 30 de agosto del 2004.

Se incluyeron a todos los pacientes independientemente si habían recibido un manejo con antibióticos previamente.

Se excluyo a aquellos paciente que no completen el protocolo.

Se excluyo a pacientes a quienes no se les pueda administrar el inmunomodulador por cualquier causa.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 40 casos de recién nacidos con sepsis del periodo comprendido de abril a agosto del 2004 de los cuales 20 casos pertenecieron al grupo control y 20 casos al grupo problema.

En el grupo control se observo que el 55% de los casos fueron del sexo masculino y 45% del sexo femenino en ambos grupos. (gráfica 1)

En el grupo problema el 55% perteneció al sexo masculino y el 45% al sexo femenino. (gráfica 2).

En relación a la edad 2 casos corresponden a 1 día de vida, 4 casos a 2 días, 1 caso a 4 días, tres casos a 5 días, 3 casos a 6 días, 4 casos a 7 días, 1 caso a 8, 9 y diez días respectivamente, 4 casos a 11 días, dos casos a 12 y trece días respectivamente, tres casos a 15 días, 1 caso a 17,19, 25 y 26 días cada uno, dos casos a 20 días, 23 días y 30 días cada uno. (Gráfica 3)

En el grupo control únicamente un caso presentó a su ingreso menos de 5 mil leucocitos, 11 casos presentaron entre 5 mil y 10 mil leucocitos, 4 casos entre 10 mil y 15 mil leucocitos, un caso presento entre 15 mil y 20 mil leucocitos y tres casos presentaron mas de 20 mil leucocitos al ingreso. En quienes a los 15 días 13 se encontraron en el rango de 5 mil a 10 mil leucocitos, 3 casos entre 10 mil y 15 mil y 4 casos entre 15 mil y 20 mil. (Gráfica 4)

En el grupo problema al ingreso 5 casos se encontraban con leucocitos entre 5 mil y 10 mil, 9 casos entre 10 mil y 15 mil, dos casos entre 15 mil y 20 mil, 4 casos más de 20 mil leucocitos, al día 15 de tratamiento con inmunomodulador se observo que nueve casos tenían leucocitos entre 5 mil y 10 mil y 11 casos entre 10 mil y 15 mil leucocitos en relación al grupo control. (Gráfica 5)

Comparativamente se observo que en el grupo problema un total de 13 casos (65%) se encontraron con 5 mil al 10mil leucocitos y en el grupo control esto lo lograron únicamente 9 casos (45%). (Gráfica 6)

En relación a los neutrófilos al ingreso 4 casos presentaron neutrófilos entre dos mil a tres mil, tres casos de tres mil a cuatro mil, 5 casos de cuatro mil a 5 mil, 4 casos de 5 mil a diez mil y 4 casos más de diez mil neutrófilos. A los 15 días 5 casos tenían un recuento de neutrófilos entre dos mil y tres mil, 1 caso de tres mil a cuatro mil, 7 casos de cuatro mil a cinco mil, y 7 casos de cinco mil a diez mil, ningún caso presento más de seis mil neutrófilos a los 15 días. (Gráfica 7)

El recuento linfocitario mostró 6 casos al ingreso con cero a 10 mil linfocitos, 12 casos con 10 mil a 20 mil y 2 casos con mas de veinte mil linfocitos. A los 15 días 11 casos contaban ya con cero a diez mil linfocitos, 9 casos con diez mil a 20 mil y ningún caso con más de 20 mil linfocitos. (Gráfica 8)

Siete casos presentaron entre 0 a 500 monocitos al ingreso, 9 casos entre 500 y mil monocitos, 3 casos entre mil y 1500 y uno mas de 1500 leucocitos. A los 15 días doce pacientes estuvieron en el rango de 0 a 500, 7 casos de 500 a mil monocitos, 1 caso de mil a 1500, y ningún caso presento mas de 1500 monocitos. (Gráfica 9)

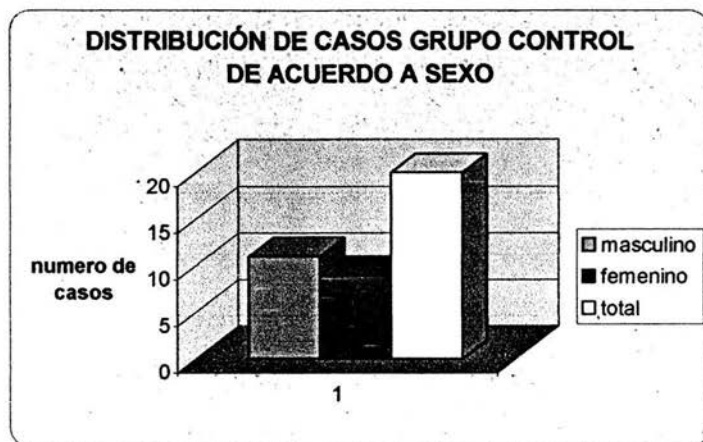
18 casos tuvieron entre 0 y 500 eosinofilos y dos casos de 500 a mil eosinofilos al ingreso, posteriormente al día quince 19 casos se encontraron con 0 a 500 eosinofilos y únicamente un caso de 500 a mil eosinofilos. (Gráfica 10)

En relación a las bandas 14 casos tuvieron al ingreso entre 0 a 200 bandas, 3 casos entre 200 a 400 bandas y 3 casos de 400 a 600 bandas, a los 15 días los 20 casos presentaron entre 0 y 200 bandas. (Gráfica 11)

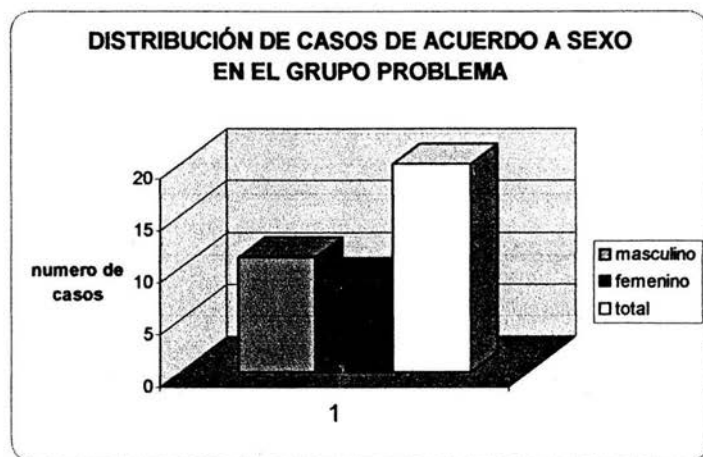
Al ingreso tres casos tuvieron entre 0 y 150 mil plaquetas, 11 casos de 150 mil a 300 mil plaquetas y seis casos de 300 mil a 500 mil plaquetas. A los 15 días de tratamiento 11 casos presentaron entre 150 mil a 300 mil plaquetas, 8 casos entre 300 mil y 500 mil plaquetas, 1 caso más de 500 mil plaquetas y ningún caso presento menos de 150 mil plaquetas. (Gráfica 12)

En cuanto a los días de hospitalización en el grupo problema 7 casos estuvieron 2 semanas hospitalizados, 7 casos 3 semanas, 2 casos 4 semanas, 3 casos 5 semanas, 1 caso 7 semanas. En el grupo control 5 casos estuvieron 2 semanas, 4 casos 3 semanas, 5 casos 4 semanas, 2 casos 5 semanas, 2 casos 6 semanas, 1 caso 9 semanas y 1 caso 10 semanas. (Gráfica 13)

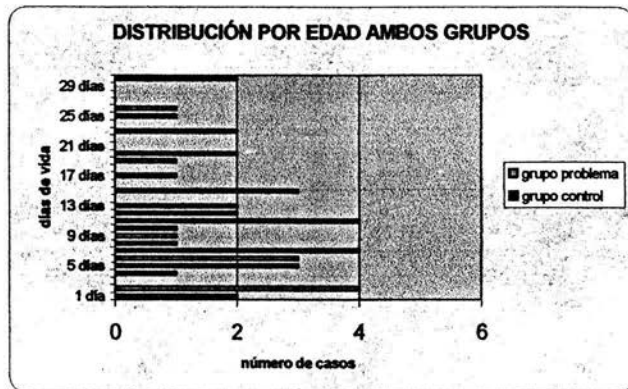
GRAFICAS



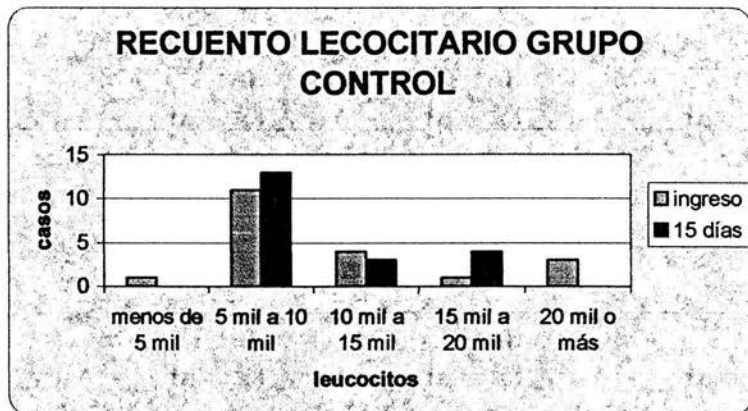
Grafica 1



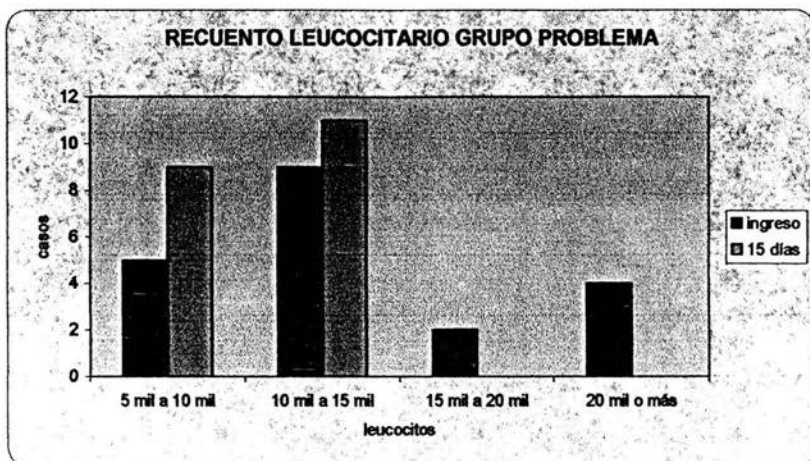
Gráfica 2



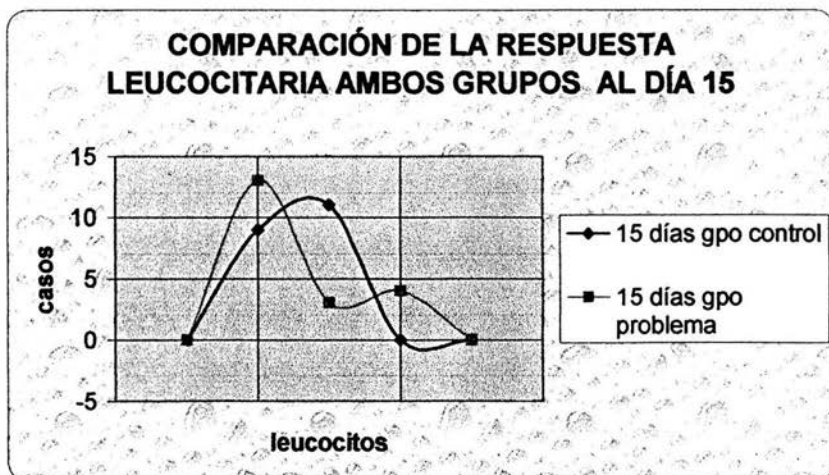
Gráfica 3



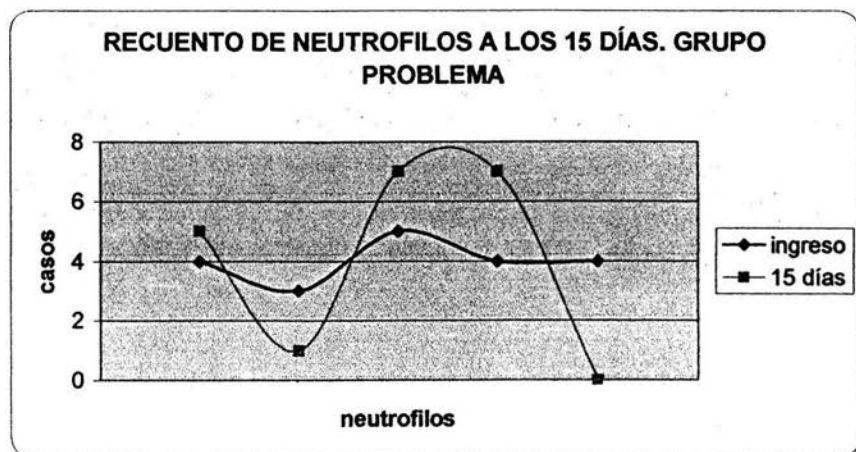
Gráfica 4



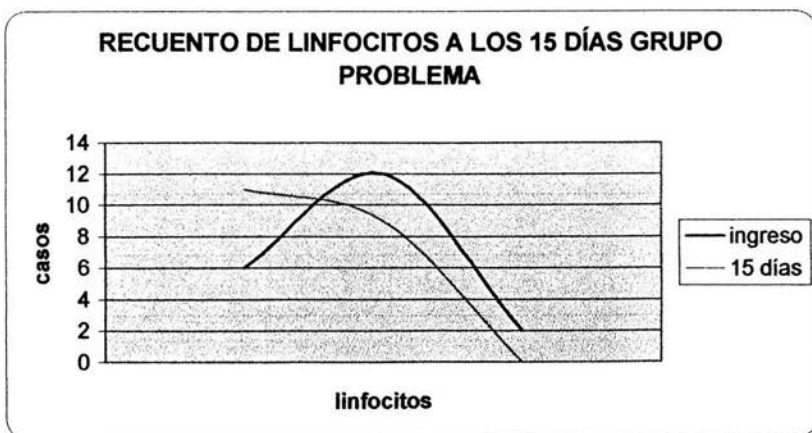
Gráfica 5



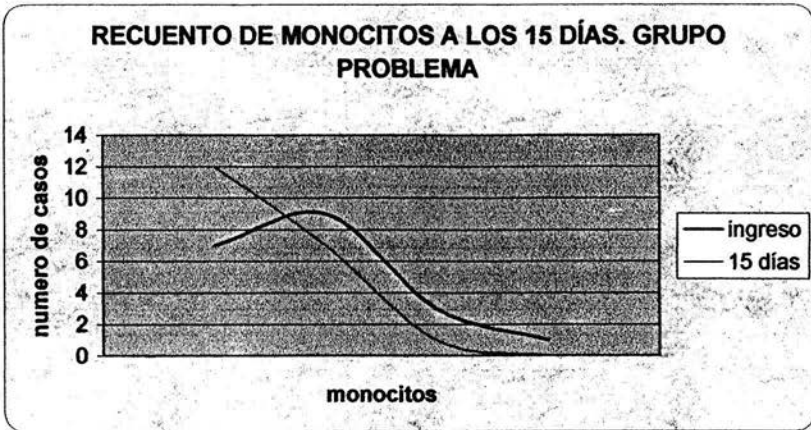
Gráfica 6



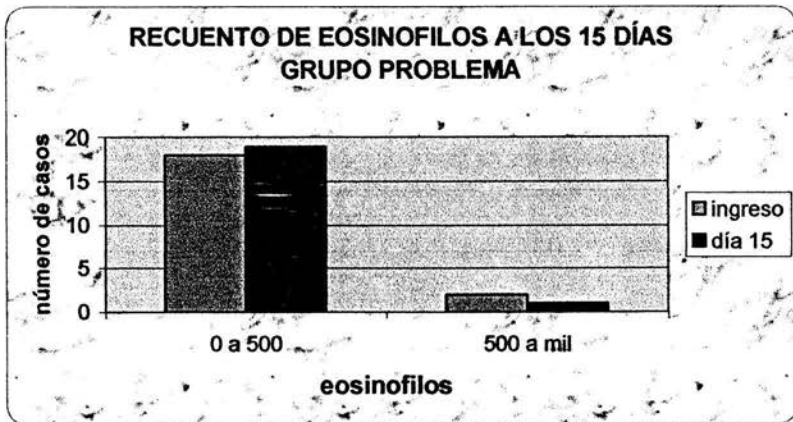
Gráfica 7



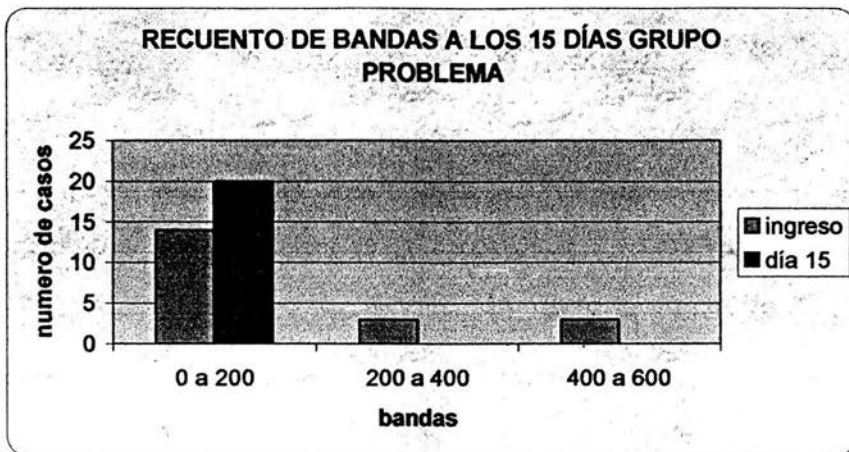
Gráfica 8



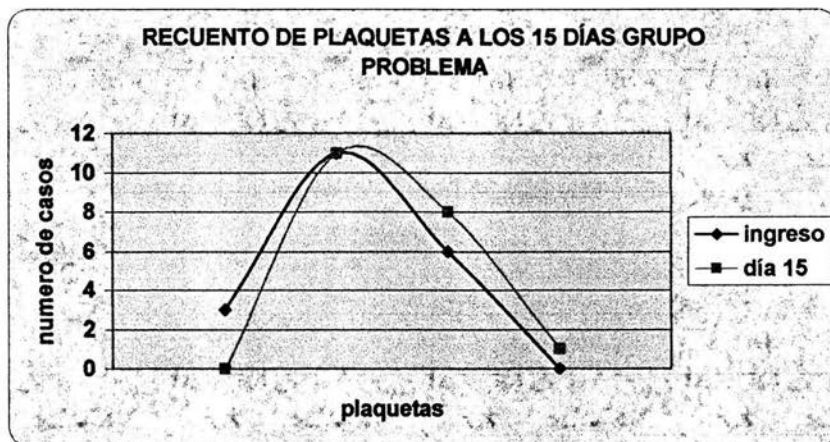
Gráfica 9



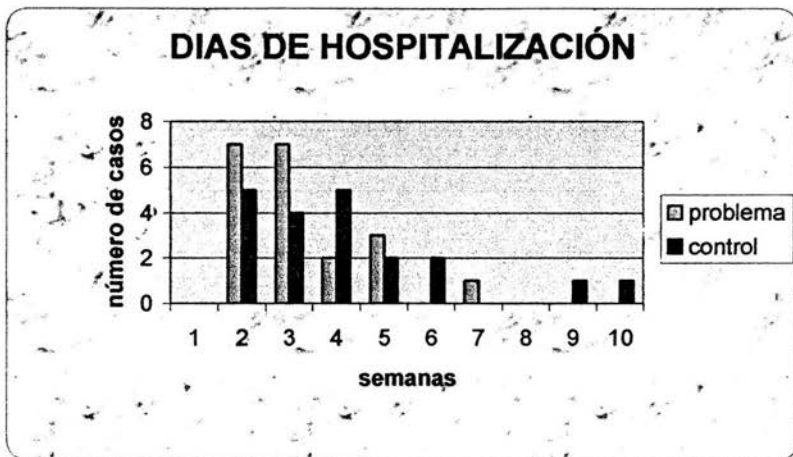
Gráfica 10



Gráfica 11



Gráfica 12



Gráfica 13

CONCLUSIONES

Respecto a la edad y sexo en nuestros pacientes el 55% de los casos correspondió al género masculino y el 45% al género femenino, no se encontró diferencia entre ambos grupos (control y problema).

Respecto a la edad se observó que el mayor número de casos se presentaron durante los primeros 15 días de vida correspondiendo al 75%. (30 casos).

Se observó que el recuento leucocitario mejoró a cifras por debajo de 15 mil leucocitos en el 100% de los pacientes del grupo problema en relación a los pacientes del grupo control en quienes a los quince días de haber iniciado el tratamiento únicamente el 85% de los pacientes se encontraron en estos valores.

El 70% de los casos elevó cifras de neutrófilos hasta 4 mil a 6 mil en relación a las obtenidas al ingreso.

El recuento de bandas disminuyeron significativamente en el 100% de los casos problema.

El conteo plaquetario aumentó significativamente de los valores de ingreso a los valores obtenidos en el día 15.

Los días de estancia hospitalaria fueron significativamente menores en el grupo problema en comparación con el grupo control observándose que en este último grupo el 5% de los pacientes se mantuvieron hospitalizados hasta la semana 9 y otro 5% hasta la semana 10, y únicamente un 25% de estos pacientes fueron egresados en el transcurso de la segunda semana de hospitalización en comparación con un 60% de pacientes del grupo problema quienes completaron su estancia hospitalaria en las primeras tres semanas y únicamente el 5% de los casos completaron su tratamiento hasta la semana 7, lo que disminuye el costo beneficio el tratamiento de dichos pacientes.

DISCUSIÓN

Podemos concluir con este trabajo que el uso de inmunomodulador con vacuna bacteriana es de bajo costo y de gran beneficio tanto en la respuesta clínica como en la biometría hemática, lo que trae como consecuencia disminuir los costos por su estancia hospitalarias así como el uso de antibióticos.

Los inmunomoduladores que se han utilizado en la sepsis en neonatos que se encuentran en la literatura como son la inmunoglobulina, factor de transferencia, factor estimulante de colonias, etc., son de alto costo así como su administración es de forma invasiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Acta Pediátrica de México, volumen 24, suplemento 1, 2003, Instituto Nacional de pediatría.
2. Richar S. Hotchkiss, M.D., and Irene E. Karl, ph. D., The Pathophysiology and Treatment of Sepsis, The NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, N ENGL J MED 348; 2, January 9, 2003.
3. Javier Ortiz Ibarra, Avances en el diagnostico y tratamiento de la sepsis neonatal, Revista de Enfermedades infecciosas en pediatría-Ediciones Franco, 2001;15(59):99-105.
4. Josef Neu MD, Hilton Bernstein MD, Recent Advances in Neonatal Gastroenterology, Clinics in Perinatology, Volumen 29, Number 1, March 2002.
5. Robert M. Lawrence, MD, Ruth A. Lawrence, MD. Breast milk and infection, Immunology.
6. Yong Woon baek, MD, et al, Jornal of Pediatrics, volumen 143, número 1, julio 2003.
7. Gersdes JS, polin R. Early diagnosis and treatment of neonatal sepsis. Ind J pediatric 1998; 65:63-78.
8. Matthay MA. Severe sepsi, A new treatment wich both anticoagulant and antiinflammatory properties, N Engl J Med 2001;344:759-62.
9. Muhammad jawad Hashim M.D., Common Issues in the Care of sick Neonates, American Family Physican, Volumen 66, numero 9, noviembre 01,2002.
10. Robert P. Nelson jr MD, Mark Ballow MD, Assessment And Modulacion of the Immune Response, Jornal of Allergy and Clinical Immunology, volumen 111, Numero 2, febrero 2003.
11. Giorgio Walter Canonica, Noninjection routes for immunotherapy, J Allergy clin Immunol, Marzo , 2003.
12. Daniel P, Stites, inmunología humana y básica, manual Moderno, México 1994.
13. Napoleón González Saldaña, Infectología Clínica pediátrica, Mc-Graw-Hill, séptima Edición, México 2004.