

11237
24
266



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GÓMEZ"

SEPSIS NEONATAL. DIFERENCIAS ENTRE RECIEN NACIDOS
DE PRETERMINO Y TERMINO

TESIS DE POSTGRADO
Que para obtener el Título de Especialista en:
PEDIATRIA
p r e s e n t a

DR. LUIS ULISES SANCHEZ SAUCEDO

[Signature]
Director de Tesis:
DR. JAVIER MANCILLA RAMÍREZ



México, D. F.

1988

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.

I N D I C E:

- 1. Antecedentes**
 - a). Introducción**
 - b). Epidemiología**
 - c). Etiología**
 - d). Diagnóstico**
 - e). Tratamiento**
- 2. Objetivos**
- 3. Material y Métodos**
- 4. Resultados**
- 5. Discusión**
- 6. Resumen**
- 7. Referencias**
- 8. Anexos**
- 9. Cuadros**

1. ANTECEDENTES :

a). INTRODUCCION:

Las enfermedades infecciosas, tanto en México como en los países latinoamericanos, continúan ocupando los primeros lugares de morbilidad en la edad pediátrica. El paciente recién nacido (RN) no es la excepción, porque a pesar de los avances en las medidas diagnósticas y terapéuticas, la infección neonatal sigue siendo causa de morbi-mortalidad importante, aun en países desarrollados. Además de que el RN es un inmunocomprometido en sus mecanismos celulares y humorales, los procesos infecciosos bacterianos son de difícil control por el patrón cambiante de los agentes causales y la frecuente aparición de bacterias resistentes.

En el contexto actual, la septicemia neonatal se puede definir como un síndrome clínico caracterizado por signos sistémicos de infección, acompañados de bacteremia en el primer mes de la vida, y que se corrobora por la presencia de bacterias y/o sus productos de la sangre [1].

Etimológicamente, la palabra septicemia proviene de las raíces griegas septikos: que corrompe, que produce putrefacción; y aima: sangre.

En 1933, Dunham [2] hacía mención de la importancia de la sepsis neonatal al reportar una revisión de 37 recién nacidos con este diagnóstico entre los años 1926 a 1933. intentó dar una definición del problema y llamó la atención acerca de la

necesidad de hacer una detección temprana e iniciar en forma oportuna el tratamiento. Para el año de 1945, Silverman y Homan [3] hicieron referencia a la necesidad de contar con criterios adecuados para el diagnóstico de sepsis neonatal. En 1958, Nyhan y Fousek [4], reportaron una serie de 109 RN sépticos colocada entre los años de 1933 a 1957 [4]. Apenas en 1966, McCracken [5] hizo notar la importancia de la relación entre sepsis y meningitis neonatales.

En el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", Rentería [6] en el año de 1954, hizo a cabo una revisión de 17 RN considerados con diagnóstico de septicemia entre 1943 y 1953, observando mayor frecuencia en RN menores de 10 días de edad y sugiriendo mayor susceptibilidad del RN prematuro para esta enfermedad. En ese estudio se mencionan como las bacterias causales más frecuentes a Staphylococcus aureus y a Escherichia coli, reportando una mortalidad de 100%. En 1961, Torronella [7], hizo una revisión del tema refiriéndose a la inmadurez inmunológica del RN, particularmente del prematuro señalando la dificultad de estos pacientes para localizar las infecciones. El autor mencionaba el cambio de agentes causales, siendo ya las bacterias gramnegativas las más frecuentes. Salas [8] en 1970, publicó un estudio de correlación clínico-patológica de 26 RN con diagnóstico de septicemia. Finalmente Martínez y col [9] reportan la frecuencia de bacterias causales de sepsis neonatal entre 1980 y 1985 en el Hospital Infantil de México.

La detección oportuna de la sepsis neonatal representa un reto para los clínicos, ya que el neonato manifiesta poca

sintomatología específica de infección. La importancia de iniciar tratamiento en fases tempranas es que se pueden limitar las complicaciones y la mortalidad.

La forma de inicio temprano de sepsis neonatal se manifiesta en los primeros cuatro días de vida, generalmente hay el antecedente de complicaciones obstétricas como ruptura prematura de membranas, fiebre materna, corioamnionitis y bajo peso al nacer. La presentación clínica de la sepsis neonatal temprana se caracteriza por ser una infección multisistémica, en la cual es frecuente la bronconeumonía y no es raro que se asocie con una evolución fulminante. Las bacterias causales generalmente proceden del tracto genital materno y la mortalidad es elevada, entre 15% y 50% [1,10,11].

La forma de inicio tardío se hace evidente a partir del quinto día de vida y a diferencia de la forma de presentación temprana, son poco frecuentes los antecedentes de complicaciones del embarazo y parto; su presentación clínica se manifiesta por infecciones focales, de las cuales la meningitis es una de las formas más graves y frecuentes. La evolución de la sepsis neonatal tardía se caracteriza por ser lenta y progresiva y la mortalidad es de 10 a 20%. Las bacterias causales pueden proceder del tracto genital materno o del medio ambiente perinatal [1,10,11,12].

b). EPIDEMIOLOGÍA:

La frecuencia de la sepsis neonatal es variable, su

incidencia en los Estados Unidos de América (EUA) varía de 1 a 10 por cada 1,000 recién nacidos vivos, con una mortalidad que varía desde 10 hasta 50%. Los RN de pretérmino tienen las frecuencias más altas de sepsis neonatal, así como la mortalidad más elevada [1,10,13-18,19]. En México se reportan desde 6.4 hasta 36 casos por cada 100 egresos, con una mortalidad que varía de 22% a 65% [20,21].

El número de casos de sepsis neonatal predomina en el sexo masculino, con una relación masculino-femenino de 2:1, lo cual fue reportado en nuestra institución desde 1954 [6]. Washburn y col [22], observaron que esta relación es más notable en las infecciones debidas a bacterias gram-negativas.

En los RN de pretérmino y de peso bajo, se ha reportado una morbi-mortalidad más alta que en los neonatos a término. Santos y Hill [10] refieren una incidencia de 10 casos por cada 1,000 recién nacidos vivos de bajo peso al nacer. En un estudio de 1,322 RN menores de 2500 g en un hospital materno infantil de la ciudad de México [23], se observó una morbilidad por sepsis neonatal del 18.2%. Langer y Arroyo [24], reportan una tasa de mortalidad neonatal temprana en los primeros siete días de vida de 814.8 por cada 1,000 recién nacidos vivos menores de 27 semanas de gestación y una tasa de 510.2 por cada 1,000 RN de 28 a 30 semanas de edad gestacional; la tasa disminuye progresivamente hasta alcanzar 2.4 por 1,000 RN vivos de 37 a 41 semanas de edad gestacional. Al considerar las muertes neonatales tardías entre los ocho y los 26 días de edad, la tasa de

mortalidad es menor, pero sigue un patrón similar al de mortalidad y edad gestacional [24]. En el mismo estudio se presentan los datos de mortalidad según el peso al nacer en donde es evidente que para RN menores de 1,000 g la tasa de mortalidad varía de 222.0 a 709.6 y para pacientes de 2,500 g o más al nacer la tasa de mortalidad disminuye hasta 0.5 a 3.2 por cada 1,000 recién nacidos vivos, con un total de 26.2 para la mortalidad neonatal total. Navarro y Echevarría [25] en un hospital del IMSS de la ciudad de México, mencionan como los factores predisponentes más frecuentemente encontrados a la prematuridad, peso menor de 1,500 g y peso bajo para la edad gestacional.

La asociación de sepsis y meningitis en los EUA es de 25% a 30% [1,26]. En nuestro país, la frecuencia de tal asociación es diferente, los estudios Navarro y Echevarría [25], y Vargas-Origel [27,28] reportan una relación aproximada de 7%. En el H.I.M., Martínez y col [9] encontraron en los años de 1980 a 1985 una asociación de 8% de meningitis en los casos de septicemia neonatal.

c). ETIOLOGIA:

Los agentes causales de la septicemia neonatal han tenido patrones cambiantes a través del tiempo. Antes de la utilización de antibióticos, las causas más frecuentes de sepsis eran bacterias gram-positivas, principalmente Staphylococcus aureus; después Escherichia coli pasó a ser el principal agente causal y se estableció un predominio franco de bacterias gram-

negativas [4,7,29].

A partir de los años sesentas se ha reportado en los EUA un aumento en la frecuencia de Streptococcus grupo B, asociado con un porcentaje alto de colonización materna, bajo peso al nacer y prematuridad [10]. La colonización cérvico-uterina por estreptococos del grupo B en mujeres mexicanas es de aproximadamente 1.5%; en mujeres mexicano-estadounidenses es del 9.9% [30]. En cambio, en las mujeres estadounidenses la colonización por esta bacteria es de 30% a 40%, con variaciones que dependen de la raza, siendo más frecuente en mujeres blancas [31]. En la India, Kishore [32] hace una observación similar, con una colonización materna de 0.47%, y prácticamente nula morbilidad neonatal. Sólo MacFarlane [33], reporta en Jamaica, frecuencias de colonización por estreptococo del grupo B similares a las de los EUA.

La etiología de la sepsis neonatal en México ha sido reportada con un predominio de gram-negativos; así en el Hospital Infantil de México en los años de 1980 a 1985 [9], se aislaron a Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa y Enterobacter sp en los primeros lugares y las bacterias gram-positivas Streptococcus epidermidis y Staphylococcus aureus en quinto y sexto lugares. Un reporte de Vargas-Uribe [34] hace referencia a las mismas bacterias, pero encuentra a Staphylococcus epidermidis que hasta hace unos años era considerado como contaminante [35-40] con una frecuencia similar a la de Klebsiella pneumoniae [34].

d). DIAGNOSTICO:

La principal vía de acceso de la infección al feto se produce por el paso de bacterias a través de las membranas fetales. Durante el embarazo esas membranas y el tapón mucoso cervical proporcionan barreras mecánicas frente al ascenso de agentes infecciosos. La rotura prematura de membranas (RPM), cuando es mayor de 24 horas previas al parto, se asocia con mayor frecuencia de infección en el neonato debido al ascenso de microorganismos propios de la flora vaginal de la madre. Wilson y col [41], reportaron un incremento significativo en las infecciones neonatales, la prematuraz y la hipoxia, después de RPM. Cuando la RPM se produce en el segundo trimestre de la gestación, y dura menos de 8 horas, se asocia con infección neonatal por anaerobios pero si es mayor de 12 horas, se asocia con infección por aerobios y anaerobios en el RN [42].

La prematuraz y el bajo peso al nacer se encuentran entre los factores de riesgo más importantes de infección [26,43], la morbi-mortalidad es más alta en los RN prematuros que en los neonatos de término [10,23,24]. La fiebre o infección materna se asocia con sepsis en el 15% a 20% de los neonatos [20]. La corioamniotitis en la madre se asocia con meningitis neonatal de presentación temprana [1]. Un segundo periodo de parto (expulsivo) prolongado favorece la colonización del neonato con flora vaginal materna y con los efectos del sufrimiento fetal, la hipoxia y acidosis, se crean las condiciones propicias para sepsis neonatal [10].

Otro de los factores de riesgo para infección neonatal es la relativa inmadurez del sistema inmune ya que los mecanismos inespecíficos de inmunidad se encuentran alterados debido a la fragilidad de las barreras de defensa (mucosas y piel), respuesta inflamatoria lenta de leucocitos mononucleares, deficiencia cuantitativa de la quimiotaxis, deficiente opsonización de bacterias gram-negativas, deficiente fagocitosis y deficiencias selectivas del complemento (C3, C4, C5). De los mecanismos específicos de inmunidad, se encuentran deficiencia funcional de macrófagos, ausencia de transferencia placentaria de IgM, IgA e IgD, insuficiente protección de IgG, y respuesta humoral menos vigorosa. Estas alteraciones son más notables en los RN prematuros [44-47].

La bacteriemia puede tener origen en focos poco aparentes. El empleo de medidas invasivas en el tratamiento del neonato, tales como catéteres, sondas y canulas, proporcionan un acceso directo a los microorganismos hospitalarios, con lo cual aumenta la frecuencia de infecciones nosocomiales. Estos factores constituyen las principales fuentes de sepsis neonatal tardía [20].

El diagnóstico clínico de infección sistémica en el neonato es muy difícil. Los signos iniciales de infección bacteriana pueden ser sutiles e inespecíficos. Algunas manifestaciones, como hepatomegalia, ictericia, hemorragias y afectación meníngea o pulmonar, son comunes en las infecciones bacterianas adquiridas durante el parto y en las intrauterinas del complejo sindrómico

STORCH (Sífilis, Toxoplasmosis, Rubéola, Citomegalovirus, Herpes simplex y otras infecciones virales). Por otra parte, los datos de dificultad respiratoria, letargia, rechazo a la alimentación, ictericia, vómitos y diarrea pueden estar asociados por igual con causas infecciosas y no infecciosas. Algunas de las manifestaciones frecuentes en el RN prematuro con sepsis son: ictericia, distensión abdominal, hipotermia, rechazo a la alimentación, dificultad respiratoria, vómitos, apneas, diarrea, irritabilidad, etc.; pero, aunque son similares a las del neonato a término, se presentan con frecuencias diferentes. Uno de los aspectos más importantes para establecer el diagnóstico de sepsis en un recién nacido con sospecha de infección, es que se deben considerar tanto los factores de riesgo como los signos clínicos y los datos paraclínicos que apoyen la posibilidad de infección [1,9,10,11,15,19,20,26,48,49].

Las localizaciones y complicaciones infecciosas son frecuentes y deben buscarse intencionadamente. Cuando se identifica a un neonato con sospecha de sepsis, deben tomarse cultivos de sangre, LCR, orina y de abscesos o secreciones cuando existan focos infecciosos evidentes; de preferencia antes de iniciar el manejo con antibióticos [29,30].

La bronconeumonía es muy común en los RN con sepsis neonatal temprana y en los neonatos con sepsis de inicio tardío después de la tercera semana de edad; la meningitis es más frecuente en los RN con sepsis neonatal tardía o con antecedentes de complicaciones perinatales, como RPM mayor de 36 horas, corioamnionitis, fiebre o infección materna. Las infecciones son

más comunes en los RN con malformaciones de vías urinarias. Cuando el manejo es inadecuado y la infección es nosocomial, debe pensarse en otitis media, en osteoartritis, en meningitis y sus complicaciones [1,10,20].

El examen paraclínico de mayor utilidad en el diagnóstico de septicemia es el hemocultivo; pero no es definitivo, ya que el aislamiento de una bacteria no significa necesariamente que el paciente esté cursando con una infección. Para diferenciar los hemocultivos positivos que correspondan a contaminaciones y poder asegurar que indican septicemia, son útiles los siguientes criterios [51]:

- a). Dos hemocultivos positivos con la misma bacteria en forma simultánea, tomados de dos sitios de venopunción diferentes.
- b). Hemocultivo positivo y otro cultivo positivo (de LCR, de orina, de aspirados de secreciones o abscesos) con la misma bacteria.
- c). Hemocultivo positivo con bacterias diferentes de la flora de la piel, en presencia de manifestaciones clínicas de infección.
- d). Respuesta clínica satisfactoria al manejo de antibióticos adecuados para la bacteria aislado.

Un hemocultivo positivo puede considerarse una contaminación cuando el paciente mejora, a pesar de no tener el tratamiento de antibióticos apropiado. El caso de pacientes inmunocomprometidos, como son los enfermos con neoplasias, inmunodeficiencias,

neonatos y ancianos, debe ser considerado de manera diferente; pues las bacterias que habitualmente colonizan la piel sin causar enfermedad, pueden producir infecciones graves en ellos. Los pacientes hospitalizados que son sometidos a maniobras invasivas, principalmente catéteres intravenosos [52,53], desarrollan con frecuencia infecciones por Staphylococcus epidermidis, bacteria que ha sido identificada como una causa muy importante de sepsis neonatal [34-40].

Entre los datos de laboratorio que apoyan la sospecha de infección en un RN se encuentran métodos sencillos como la velocidad de sedimentación globular (VSG), que puede realizarse fácilmente con un tubo capilar de 150 microlitros; se llenan 3/4 partes del capilar con sangre obtenida por punción del talón del neonato, se obtura con cera o plastilina el extremo inferior, se coloca en posición vertical en una área con temperatura ambiente durante una hora y se lee la cantidad en milímetros que la sangre ha bajado, es decir la distancia que ha sedimentado. En los primeros tres días de vida, la VSG se considera anormal si sobrepasa 10 mm en una hora; en los RN de cuatro o más días es anormal cuando pasa de 15 mm [54-56].

La determinación de proteína C reactiva (PCR), cuando se cuenta en el hospital con un método cuantitativo, puede apoyar el diagnóstico temprano de infección, ya que la PCR se eleva más rápidamente que la VSG, pero también disminuye más pronto. Su mayor utilidad es en el seguimiento de infecciones crónicas como osteomielitis y en la detección de complicaciones infecciosas de la meningitis durante el tratamiento con antibióticos. Los

niveles normales de PCR en RN son de 1 a 2 mg/dL y se considera un indicador de infección o de falla en el tratamiento cuando sobrepasa estas cifras [57-59].

Durante la fase aguda de la respuesta inflamatoria a una infección, las células del sistema mononuclear fagocítico producen interleucina 1 (IL-1), la cual estimula al hígado para secretar grandes cantidades de proteínas llamadas "reactantes de fase aguda", entre las cuales se encuentran el fibrinógeno [56] [54-56], la PCR [57-59], haptoglobina [60], alfa-1-antitripsina [61], alfa-1-glicoproteína ácida (orosomucide) [62] y fibronectina plasmática [61,63]; la elevación de las cinco primeras y la disminución de fibronectina pueden servir como indicadores de infección en el RN. Desafortunadamente, son muy pocos los hospitales que en nuestro país disponen de lo necesario para determinar las reactantes de fase aguda.

La biometría o citometría hemática es una prueba muy accesible y que proporciona la mayor ayuda en el diagnóstico de infección neonatal. El RN con sepsis neonatal puede presentar leucocitosis o leucopenia [64], neutrofilia o neutropenia [65], bandemia [66], trombocitopenia [67], granulaciones tóxicas y vacuolización de los leucocitos neutrofilos [65]; sin embargo, los valores predictivos de estos indicadores son bajos si se consideran en forma aislada, debido a que estas alteraciones se pueden encontrar también en neonatos con problemas no infecciosos, como asfisia perinatal, cirugía, crisis convulsivas, hemorragia intracraneal, neumotorax, enfermedad hemolítica.

hipoglucemia asintomática, antecedentes de fiebre, hipertensión o uso de oxitocina en la madre [65].

Han sido propuestos varios esquemas con criterios de laboratorio para el diagnóstico de sepsis neonatal [49,56,61,68], pero todos tienen factores de error [68,69]. De cualquier manera, en situaciones clínicas específicas, estas pruebas pueden ser de gran valor; sobretodo si se toman en cuenta más de una de tales alteraciones en los RN que presentan factores de riesgo de infección. Un indicador muy útil es el índice que resulta de la relación de granulocitos juveniles y totales [65]; para obtenerlo se divide el total de formas juveniles y bandas entre el total de granulocitos (segmentados + bandas + juveniles). Si este índice (I/T) es mayor de 0.2 y se asocia con leucopenia, su valor predictivo positivo de sepsis neonatal alcanza 100%, aunque el valor predictivo negativo es de 94%. La sensibilidad de la prueba aumenta cuando se combinan las alteraciones del índice I/T, de la cuenta de leucocitos, PCR y VSG [61].

e). TRATAMIENTO:

El tratamiento de septicemia en el neonato no se circunscribe al manejo antimicrobiano, sino que debe incluir la vigilancia estrecha de todos los factores que pueden alterar la precaria homeostasis de este particular huésped. De manera ideal se requiere de un equipo multidisciplinario para el manejo adecuado de un recién nacido gravemente infectado. El tratamiento debe ser integral, cuidando especialmente los requerimientos de líquidos, calorías y nutrientes del RN, ya sea por vía enteral o

por vía parenteral.

Es importante no desatender otros problemas de la patología propia del prematuro y vigilar estrechamente posibles complicaciones infecciosas y no infecciosas, como alteraciones metabólicas y del equilibrio ácido-base, manifestaciones de sangrado, enterocolitis necrosante, insuficiencia renal aguda, choque séptico, colestasis, bronconeumonía, meningitis, otitis, osteoartritis, etc [1,10,18].

El inicio del manejo con antibióticos debe establecerse en cuanto se identifica a un neonato con sospecha de sepsis o con factores de riesgo de sepsis neonatal, en especial si se trata de un prematuro. Es conveniente manejar antibióticos siempre que existe RPM mayor de 12 horas o si el RN es sometido a maniobras invasivas, en tanto se observa la evolución clínica y se esperan los resultados de los cultivos de sangre y de LCR para decidir si se suspenden o se continúan los antimicrobianos [1,10,19].

Debe tenerse en mente que la mayoría de estos fármacos tienen un comportamiento diferente en el neonato, sobretudo en el prematuro; de manera que su biodisponibilidad, transporte, metabolismo y excreción se ven afectados por las características funcionales propias del neonato y, por lo tanto, los antimicrobianos tienen que ser dosificados de manera diferente que en niños mayores [1,10,18,20,21].

Idealmente, los antibióticos deberían ser seleccionados en cada lugar de acuerdo a la sensibilidad de las bacterias prevalentes; pero cuando esto no es posible, se debe hacer un

manejo racional de los mismos, sin agotar las opciones de primera intención [70,71].

En los lugares que no se cuenta con un laboratorio de Bacteriología, puede emplearse como tratamiento inicial de sepsis neonatal la combinación de ampicilina y gentamicina; pero en los casos de infección nosocomial o de sepsis neonatal tardía es preferible el esquema de dicloxacilina y amikacina, con la intención de cubrir las bacterias más frecuentes. La penicilina tiene indicaciones limitadas y precisas en nuestro medio: tétanos neonatal, oftalmía gonocócica, sífilis congénita y sepsis demostrada por anaerobios. Cuando se tiene el diagnóstico o sospecha de meningitis se debe hacer estudio citoquímico, tinción de Gram y cultivo de LCR y de acuerdo a las formas bacterianas que se observen en la tinción se puede decidir el manejo inicial. Sólomente cuando el paciente muestra deterioro clínico o la tinción de Gram de una nueva muestra de LCR continúa mostrando formas bacterianas después de 36 horas de haber iniciado los antibióticos, se justifica el cambio a un antimicrobiano con mejor penetración. Si la infección meníngea es por bacterias gram-positivas se prefiere utilizar cefuroxima y si es por gram-negativas se indica cefotaxima y se agrega al manejo dexametasona en dosis de 0.2 mg/kg cada ocho horas; no se usará dexametasona cuando se manejan aminoglucósidos o penicilinas, porque disminuye el paso de estos antibióticos a LCR, lo cual no sucede con las cefalosporinas [1,10,18,70-72].

Los prematuros con sepsis neonatal grave pueden cursar con neutropenia y alto riesgo de muerte, que se ha logrado disminuir

mediante el uso de transfusiones de granulocitos [73-78]. La administración de IgG específica por vía intravenosa también ha logrado mejorar la sobrevivencia de los recién nacidos con sepsis [79-80], obteniéndose resultados más notables cuando se asocia con un régimen de antibióticos adecuado para la bacteria causal. En estudios recientes, se ha observado que una nueva preparación de inmunoglobulina para uso intravenoso con pH 4.25, tiene efecto protector y terapéutico en neonatos de término y pretérmino a la dosis de 500 mg/kg [81], además que presenta buena actividad en estudios *in vitro* [82] y en animales recién nacidos infectados experimentalmente en el laboratorio con bacterias aisladas de pacientes con sepsis neonatal [83].

Es importante tener en mente la necesidad de probar alternativas terapéuticas coadyuvantes al tratamiento antimicrobiano de la sepsis neonatal en el neonato prematuro; pero, de igual manera, es necesario establecer un control y vigilancia epidemiológicos más estrechos en todas las clínicas y hospitales que manejan RN, lo cual proporcionará una información más completa del problema y orientará a establecer las medidas de diagnóstico y tratamiento más adecuadas para cada caso.

2. O B J E T I V O S :

a). Comparar los hallazgos clínicos, paraclínicos, complicaciones y mortalidad por septicemia en recién nacidos a término y de pretérmino .

b). Conocer si existen cambios en el patrón etiológico de la

septicemia neonatal en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez.

3. MATERIAL Y METODOS:

Se seleccionaron de los registros del laboratorio central de Microbiología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", todos los hemocultivos positivos de pacientes en edades pediátricas, que se realizaron en el periodo comprendido entre enero de 1986 y diciembre de 1987. De los 7,250 hemocultivos tomados durante el periodo de tiempo citado, un total de 805 (11.1%) fueron positivos. Cuadro 1. Sólo se incluyeron en este estudio los 150 hemocultivos correspondientes a pacientes RN menores de 28 días de edad. Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes de estos neonatos para recopilar los datos que se consideraron de mayor importancia para los objetivos de esta investigación. Para este fin, se diseñó una hoja de recolección de datos, que se muestra en el anexo I y en la cual se registró la edad, peso, talla, edad gestacional, antecedentes de hospitalización y uso de antibióticos, signos clínicos, hallazgos de laboratorio, cultivos realizados, complicaciones, tratamiento antimicrobiano, evolución clínica y mortalidad.

Una vez obtenida esta información, los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo a la edad gestacional. El primer grupo, con neonatos de 38 a 42 semanas de edad gestacional que fueron considerados como RN a término y el segundo grupo con

neonatos menores de 28 semanas de edad gestacional, que fueron considerados como RN de pretérmino según el criterio de la Academia Americana de Pediatría (84).

El diagnóstico de septicemia se estableció en los RN que cumplieron con los siguientes criterios (49,51,85,86):

1. Dos o más hemocultivos positivos con el mismo agente causal, tomados en sitios de venopunción diferentes.

2. Un hemocultivo positivo y otro cultivo positivo (de LCR, de orina de aspirado de coqueciones o abscesos) con la misma bacteria.

3. Un hemocultivo positivo con bacterias distintas a la flora de la piel, en presencia de manifestaciones clínicas de infección.

4. Pacientes con un hemocultivo positivo y respuesta clínica favorable a los antibióticos correctos para la bacteria aislada.

Se calificó como contaminación a los hemocultivos positivos de neonatos sin manifestaciones clínicas de infección y que evolucionaron clínicamente bien, sin la terapia antimicrobiana correspondiente para la bacteria aislada.

Se tomaron en cuenta como indicadores de sepsis a las alteraciones en los estudios paraclínicos que se mencionan a continuación:

a). Cuenta total de leucocitos: El primer día de edad se consideró leucocitosis en los RN a una cuenta por arriba de

30,000/mm³ o leucopenia a una cuenta menor de 9,000/mm³; de 2 a 14 días de edad, a cuentas mayores de 21,000/mm³ o menores de 5,000/mm³ y en los mayores de 14 días de edad, cuentas por arriba de 20,000/mm³ o menores de 5,000/mm³, de acuerdo a los criterios de Manroe y cols (65).

b). Cuenta total de neutrófilos: Para tomar como neutropenia o neutrofilia en RN de un día de vida, se consideraron valores totales de neutrófilos por abajo de 7,000/mm³ o mayores de 12,500/mm³; en RN de dos días de edad, valores menores de 4,000/mm³ o mayores de 8,500/mm³ y en los neonatos de tres días de edad, cuentas menores de 1,800/mm³ o mayores de 7,000 neutrófilos/mm³. A partir de los cuatro días de vida, los valores de 1,800 a 5,400 neutrófilos/mm³ se consideraron normales (65).

c). Granulocitos en banda: Por el criterio de Alenzua (66), consideramos bandemia por arriba de 1,000 bandas/mm³ en los RN hasta de 4 días de edad y más de 1,200/mm³ en neonatos de cinco días de edad o más.

d). Índice de granulocitos inmaduros/totales: Consideramos el criterio de Manroe (65) para que los valores fueran significativos. En el primer día de vida, un índice mayor de 0.16; entre los dos y cuatro días de edad, mayor de 0.13 y a partir de los cinco días, un índice mayor de 0.12, se calificó como un indicador de sepsis.

e). Velocidad de microsedimentación (VSG) acelerada: Igual o mayor de 10 mm por hora en los primeros tres días de vida y mayor

de 15 mm por hora después de los cuatro días de edad (57).

f). Hiperbilirrubinemia: Considerando valores de bilirrubina indirecta mayor de 10 mg/dl en el primer día de vida; mayor de 15 mg/dl a los dos días de edad y mayor de 15 mg/dl en los RN mayores de tres días. Se calificó como colestasis una elevación de la bilirrubina directa por arriba de 2.5 mg/dl, según los criterios de Jasso (87).

g). Hipoprotrombinemia: Se consideró a cualquier edad un valor del tiempo de protrombina menor de 43% (67).

4. RESULTADOS :

Hubo 150 hemocultivos positivos en pacientes RN durante el periodo de tiempo estudiado. De ellos 96 hemocultivos (64%) correspondieron a RN a término (RNT) y 54 (36%) a RN de pretérmino (RNP). La edad gestacional promedio fue de 39 ± 1 semanas en RNT y de 34 ± 1 semanas en los RNP.

De acuerdo con los criterios mencionados, se separaron de ambos grupos los casos con hemocultivos valorados como contaminados (Cuadro 2). Hubo 35 hemocultivos contaminados; en los RNT fueron 32 cultivos (33.3%) y en los RNP 3 (5.6%). Las bacterias aisladas en hemocultivos contaminados del grupo de RNT fueron Staphylococcus epidermidis en 24 cultivos; Proteus sp en dos, Pseudomonas aeruginosa en tres, Serratia sp, Escherichia coli y Enterobacter sp, en un cultivo para cada una. En el grupo de RNP se aisló Proteus sp en dos ocasiones y Staphylococcus epidermidis en una .

En los 115 casos considerados como septicemia, la edad promedio de los 64 RNT ($X \pm DC$) fue de 10 días en tanto que en los 51 RNP fue de 7 ± 7 días. De los RNT, 40 fueron del sexo masculino y 24 del sexo femenino, para una relación de 1.6 a 1; en cambio, 29 de los RNP correspondieron al sexo masculino y 22 al sexo femenino, para una relación de 1.3 a 1; la relación masculino: femenino de los 115 RN de ambos grupos fue de 1.5 : 1. El promedio de peso corporal en los RNT fue de 2.932 ± 0.549 kg y en los RNP fue de 1.972 ± 0.504 kg. La estancia hospitalaria fue de 22 ± 16 días en los RNT y de 23 ± 21 días en los RNP. Seis RN habían sido hospitalizados previamente, con un promedio de hospitalización de 4 ± 3 días, variando entre 1 y 9 días. Cuadro 3.

Diez pacientes habían sido tratados previamente con antibióticos. En la mayor parte de los pacientes no fue posible obtener información sobre el manejo antimicrobiano previo a su ingreso a nuestra institución.

En cuanto a las bacterias aisladas se encontraron datos interesantes (Cuadro 4), las principales causas de septicemia en los RNP correspondieron a bacterias gram-negativas, siendo Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae y Enterobacter sp las más comunes con una frecuencia de 35.2%, 33.3% y 9.3% respectivamente. En los RNT se observó un cambio en la etiología de septicemia en los dos años revisados, pasando a ser la causa más frecuente Staphylococcus epidermidis con un 27.9% y en los siguientes tres lugares se encuentran las mismas bacterias del

grupo de RNP: Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae y Enterobacter sp. con frecuencias de 27.5%, 15.2%, y 10.3% respectivamente. Al considerar a los RNP y RNT en forma global, ocuparon los primeros lugares, como causa de septicemia Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae y Staphylococcus epidermidis. Staphylococcus aureus se mantuvo en el sexto lugar en la tabla general.

En 15 (79%) de 19 RNT, manejados con catéter endovenoso central se encontraron cultivos positivos, en seis de los cuales se aisló la misma bacteria que en el hemocultivo, siendo las más frecuentes Enterobacter sp., Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, y Staphylococcus aureus. En cambio en los RNP se obtuvieron cultivos positivos de los catéteres intravenosos en cuatro neonatos y se aisló el mismo agente que en el hemocultivo en tres, encontrándose Klebsiella pneumoniae en dos pacientes y Escherichia coli en un paciente.

La relación entre sepsis y meningitis neonatales fue más baja en los RNT (10.9%), mientras que en los RNP se observó en 17.6% (Cuadro 5). Las bacterias aisladas en los cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR), fueron las mismas que se obtuvieron en los hemocultivos de los RNT, Escherichia coli en un caso y Klebsiella pneumoniae en dos más y en los RNP se aisló Escherichia coli en LCR y en el hemocultivo de un paciente con un día de diferencia.

Por el momento de inicio de la sepsis neonatal los casos se clasificaron en sepsis temprana y sepsis tardía. En ambos

grupos predominó la sepsis temprana sobre la tardía con 53.9% y 46.1% respectivamente. En los RNT fue más frecuente la sepsis tardía con un 42.5% de los casos, a diferencia de un predominio de la sepsis temprana (56.9%) en los RNP (Cuadro 6). Los principales datos clínicos en los casos de septicemia se muestran en el Cuadro 7. En los RNT predominó el rechazo a la alimentación, la fiebre y la ictericia, mientras que en los RNP fueron más frecuentes la ictericia, la distensión abdominal y la hipotermia.

Los principales hallazgos de laboratorio se muestran en el Cuadro 8. El indicador paraclínico observado con más frecuencia fue el índice de granulocitos inmaduros/totales. En 38.6% de los RNP se encontró alterado este índice, mientras que en los RNT se observó en tercer lugar, con una frecuencia de 25.9%. En los RNP la neutrofilia se encontró en segundo lugar con 36.4% y la neutropenia en tercer lugar con un 24.1%. Para el grupo de RNT el primer lugar correspondió a la neutrofilia con 39.7%, el segundo lugar a la hipoprotrombinemia con frecuencia de 30.6% y el tercer lugar a la alteración del índice I/T de granulocitos.

En el primer esquema de tratamiento, los antibióticos más utilizados en los dos grupos fueron ampicilina y amikacina, en más del 89% de los pacientes (Cuadro 9). En un segundo esquema de tratamiento antimicrobiano, cefotaxima, carbenicilina y cefuroxima fue el antibiótico más utilizado en el 45.7% de los RNT y en 39.2% de los RNP. Cuadro 10.

La meningitis representó el séptimo lugar en las

complicaciones del grupo de RNT, mientras que en los RNP representó el tercer lugar. La conjuntivitis fue más frecuente en los RNT que en los RNP. En los RNT se encontró a la bronconeumonía en el primer lugar de localizaciones con una frecuencia de 29.7%, en tanto que en los RNP ocupó el segundo lugar, compartido con el sangrado de tubo digestivo. Las complicaciones más comunes en ambos grupos de neonatos fueron la bronconeumonía, el sangrado de tubo digestivo y el choque séptico. Cuadro 11.

En ambos grupos de neonatos, la evolución hacia la curación se presentó en el 53% de los casos, representando en los RNT una buena evolución en el 60.9%, mientras que en los RNP se curaron 43.1%. La mortalidad relacionada con sepsis fue más alta en los RNP, con un 43.1%; mientras que en los RNT representó un 23.4%. La mortalidad global en ambos grupos fue de 32.6%. Las secuelas neurológicas y motoras se identificaron en 12.5% en los RNT y en 11.0% en los RNP. Cuadro 12.

5. D I S C U S I O N :

Los cambios en los patrones etiológicos de la sepsis neonatal han sido reportados por diversos autores de varios países [13,88]. México no es la excepción y a pesar de que los agentes causales son diferentes, compartimos actualmente el aumento en la frecuencia de sepsis neonatal por Staphylococcus epidermidis, como lo reportan Vargas y cols [34] y Calderón y cols [39]. Los datos aportados por algunos hospitales no pueden

ser trasladados a otras instituciones, ya que la flora de cada hospital está condicionada por factores geográficos y ambientales.

El recién nacido, por las características especiales de su sistema inmunológico, se encuentra en desventaja ante los procesos infecciosos; estas deficiencias son más marcadas en el RNP. Considerando que la estancia hospitalaria de los RNP es más prolongada que la de los RNT y que las enfermedades subyacentes e intercurrentes obligan al uso de medidas más agresivas e invasivas, no es raro que aumente la frecuencia de infecciones graves y la mortalidad de este tipo de pacientes [48]. Un reflejo de este problema es la alta incidencia de infecciones noscomiales en neonatos, reportada por Avila y cols [89] con una razón de 25 infecciones por cada 100 egresos.

Vargas Origel y cols [34] reportaron una frecuencia de 25.6% a 39% de hemocultivos positivos en pacientes hospitalizados en el Centro Médico Nacional de la ciudad de México, mientras que en el H.I.M. se reportó un 30.9% de hemocultivos positivos en neonatos [9]. En este estudio detectamos que el 1.9% del total de hemocultivos tomados para correspondió a RN y un hallazgo interesante fue la frecuencia de contaminaciones observadas en hemocultivos de RNT (35.3%), contra sólo 5.6% en los RNP.

La frecuencia de sepsis neonatal temprana y tardía en los RNT y RNP fue similar a lo referido por varios autores [1,10,11], encontrando en los RNP una mayor frecuencia de sepsis temprana y en los RNT mayor frecuencia de sepsis neonatal tardía.

En cuanto a las bacterias aisladas encontramos un cambio importante en el patrón etiológico de la sepsis neonatal. Este hallazgo coincide con otros reportes [34,35,37,39] en el incremento de casos de infección neonatal sistémica por Staphylococcus epidermidis. El reporte de Martínez y cols [9] en los años de 1980 a 1985, sitúa a esta bacteria en el quinto lugar de los aislamientos, con un 5.9% de los 495 casos de sepsis neonatal revisados. Entre los años de 1979 a 1983, en el Centro Médico Nacional se encontró Staphylococcus epidermidis en 25 a 28% de los neonatos con septicemia [34]. En nuestra revisión la encontramos representando un 20% de todos los aislamientos bacterianos y como la primera causa de septicemia un RNT; en cambio en los RNP ocupó el quinto lugar, con un 7.4% de las bacterias aisladas.

Schmidt y cols [37], observaron en 789 RN que un 10.1% de los aislamientos bacterianos correspondieron a Staphylococcus epidermidis, aunque se trataba principalmente de RNP. Estos autores asocian la septicemia por esta bacteria a procedimientos invasivos y tiempo de hospitalización prolongado. En otros países en desarrollo, como la India, el 76% de los aislamientos bacterianos en RN parece corresponder a bacterias gram-negativas, mientras que Staphylococcus epidermidis aparece con poca frecuencia [43]. Además, en ese estudio Streptococcus del grupo B también fue un hallazgo raro, lo cual ha sido corroborado por otros autores [22,42].

La asociación de sepsis con meningitis fue del 13.9%, cifra

similar a la detectada en nuestro medio por otros autores [9,27,28], pero diferente a la observada en otros países [1,15,16,19,25]. La explicación a este fenómeno está relacionada con los agentes causales, y que es probable que Klebsiella pneumoniae tarde más en diseminarse a sistema nervioso central y que las cepas K-1 de Escherichia coli sean menos frecuentes en nuestro medio; sin embargo, no se cuenta con información que corrobore estas suposiciones [9].

Algunos autores, como Kafetzis y cols [90], recomiendan el uso de cefotaxima en las infecciones severas por gram-negativos, pero el uso de cefalosporinas de segunda y tercera generación como medicamentos de primera elección favorecen la aparición de bacterias resistentes más rápidamente que con los aminoglucósidos [70,71], por lo cual consideramos que el manejo con una penicilina y un aminoglucósido sigue siendo el tratamiento de primera elección.

Los antibióticos como tratamiento en la sepsis neonatal debe estar supereditado a la estrecha vigilancia epidemiológica de cada hospital, lo cual repercute en la disminución de la morbi-mortalidad por esta enfermedad. Además debe tenerse en mente que las medidas coadyuvantes como la inmunoglobulina intravenosa, debe ser considerada como una alternativa terapéutica útil en los RN con septicemia, particularmente en los prematuros.

La mortalidad encontrada en este estudio fue más baja que el 46.6% observado en los años 1960 a 1985 [9] y similar a la reportada en otros países [12,19,28].

6. RESUMEN :

Con el objetivo de identificar diferencias entre recién nacidos (RN) de término y de pretérmino con septicemia neonatal y conocer el patrón etiológico en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", se realizó una revisión de todos los hemocultivos positivos en los RN hospitalizados durante un periodo de enero de 1986 a diciembre de 1987.

Se encontraron 150 hemocultivos positivos de RN en 7,230 hemocultivos realizados durante el periodo citado; 96 hemocultivos (64%) correspondieron a RN a término (RNT) y 54 (36%) a RN de pretérmino (RNP), con edades gestacionales promedio de 39 ± 1 semanas para los RNT y de 34 ± 1 para el grupo de los RNP. Los casos con hemocultivos positivos fueron calificados como bacteriemia verdadera o contaminaciones, según los criterios de Frommell y Todd (51), encontrando 22 (23.3%) contaminados en los RNT y sólo tres (5.6%) en los RNP.

De los 115 casos considerados como septicemia, 64 fueron RNT y 51 fueron RNP; la edad promedio en los RNT fue de 10 ± 9 días y en los RNP fue de 7 ± 7 días. El sexo masculino predominó, con una relación de 1.6 a 1 en los RNT y de 1.3 a 1 en los RNP. El promedio de peso fue de 2.933 ± 0.549 kg en los RNT y de 1.932 ± 0.504 kg en los RNP. Diez neonatos tuvieron manejo antimicrobiano previo a su ingreso y en seis hubo un antecedente de hospitalización previa.

Las bacterias aisladas en el grupo de RNP fueron Escherichia

coli, Klebsiella pneumoniae y Enterobacter sp, mientras que en los RNT se encontró en primer lugar a Staphylococcus epidermidis con 27.9% de los aislamientos, seguido de Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae. Si se consideran en forma global ambos grupos, se encontraron en los tres primeros lugares como causa de septicemia neonatal a Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae y Staphylococcus epidermidis.

La relación entre sepsis y meningitis neonatales fue más alta para los RNP con un 17.6%, mientras que en los RNT fue de 10.9%. Los datos clínicos predominantes fueron rechazo a la alimentación, fiebre e ictericia en los RNT, en tanto que en el grupo de RNP se encontró ictericia, distensión abdominal e hipotermia como las principales manifestaciones clínicas. Entre los hallazgos de laboratorio se observó como la alteración más frecuente al índice de granulocitos inmaduros/totales con 38.6% en los RNP, seguido de neutrofilia y neutropenia; en cambio, en el grupo de RNT se encontró con mayor frecuencia neutrofilia en el 39.7% de los pacientes, seguido de hipoprotrombinemia y del índice de granulocitos inmaduros/totales.

Las complicaciones más frecuentes fueron bronconeumonía, choque séptico y sangrado de tubo digestivo en los RNT y en los RNP. La evolución clínica a la curación se encontró en 60.9% de los RNT y en el 43.1% de los RNP, mientras que la mortalidad relacionada con sepsis fue más alta en los RNP (47.1%) contra 23.4% de los RNT y una mortalidad global por septicemia del 32.6%.

En conclusión se detectó un cambio en el patrón etiológico encontrando a Staphylococcus epidermidis en los primeros lugares, principalmente para los pacientes RNT; así como diferencias importantes en manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio, complicaciones y mortalidad para el grupo de recién nacidos a término y de pretérmino, que deben ser consideradas para el manejo adecuado del paciente recién nacido.

7. REFERENCIAS :

1. Klein JO, Marcy SM: Bacterial sepsis and meningitis. En: Remington JS, Klein JO, eds: Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 2a ed. Philadelphia: W B Saunders, 1983: 679-735.
2. Dunham EC: Septicemia in the newborn. Am J Dis Child 1933; 45:229-253.
3. Silverman WA, Homan WE: Sepsis of obscure origin in the newborn. Pediatrics 1949; 3:157-176.
4. Nyhan WL, Fousek MD: Septicemia of the newborn. Pediatrics 1958; 22:268.
5. McCrackon GH, Shinefield HR: Changes in the pattern of neonatal septicemia and meningitis. Am J Dis 1966; 112:33-39.
6. Rentería G: Septicemia del recién nacido. Bol Med Hosp Infant Mex 1954; 11:17-23.
7. Torroella OJ: Septicemia del recién nacido. Bol Med Hosp Infant Mex 1961; 18:190-196.
8. Salas MM: Septicemia en el recién nacido. Bol Med Hosp Infant Mex 1974; 31:457-465.
9. Martínez-Limón A, Mancilla-Ramírez J, Santos-Preciado JI: Sepsis neonatal. Experiencia 1960-1985 del Hospital Infantil de México. Bol Med Hosp Infant Mex 1989; (En prensa).
10. Santos JI, Hill HR: Bacterial infections of the neonate. En: Kelley VC, ed: Practice of Pediatrics. Maryland: Harper & Row,

1987; 2.

11. Bradley JB: Neonatal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1985; 4:315-320.
12. Alistair GS: Detection of neonatal sepsis late onset. *JAMA* 1982; 247:489-492.
13. Freedman RM, Ingram DL, Cross I: A half century of neonatal sepsis at Yale. *Am J Dis Child* 1981; 35:140-144.
14. Harris MC, Folin RA: Septicemia neonatal. *Clin Pediatr Norteam* 1983; 2:237-252.
15. Siegel JD, McCracken GM Jr: Sepsis neonatorum. *N Engl J Med* 1981; 304:642-647.
16. Eriksson M: Neonatal septicemia. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72:1-8.
17. LaGamma EF, Drusin LM, Mackles AW, Machalek S, Auld FHM: Neonatal infections. *Am J Dis Child* 1983; 137:830-841.
18. McCracken GH Jr, Freij BJ: Bacterial and viral infections of the newborn. In: Avery GB, ed: *Neonatology*, 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1987:917-943.
19. Gotoff SP, Behrman RS: Neonatal septicemia. *J Pediatr* 1970; 76:142-150.
20. Mancilla-Ramirez J: Sepsis neonatal. *Monografía. Instituto Nacional de Perinatología, México*: 1985.

21. Quiroga CM, García CR, Reyes E: Morbimortalidad perinatal. Bol Med Hosp Infant Mex 1979; 36:871-883.
22. Washburn TC, Medearis DN Jr, Childs B: Sex differences in susceptibility to infections. Pediatrics 1965; 35:57.
23. Yoshida-Ando P, Mendoza-Férez AM: Estudios sobre recién nacidos de bajo peso al nacimiento y su seguimiento longitudinal. Salud Pública Mex 1988; 30:25-42.
24. Langer A, Arroyo P: La mortalidad perinatal en el Instituto Nacional de Perinatología. Bol Med Hosp Infant Mex 1983; 40:618-623.
25. Navarro FJ, Echevarría JL, Ybáñez NL, Barrera E, Espinoza R, Ruelas P: Bacteriología y factores de riesgo de septicemia en una unidad de cuidado intensivo neonatal. Bol Med Hosp Infant Mex 1987; 44:735-739.
26. Siegel JD: Neonatal sepsis. Seminar Perinatol 1985; 9:20-28.
27. Echevarría JL, Vargas A, Jasso GL: Meningitis purulenta en el neonato. Diagnóstico y bacteriología. Bol Med Hosp Infant Mex 1981; 38:933-939.
28. Vargas A, Falca AG: Meningoencefalitis purulenta neonatal. Bacterias causales y sensibilidad a los antimicrobianos. Rev Med IMSS 1985; 23:501-505.
29. Gluck L, Wood HF, Fourest MD: Septicemia of the newborn. Pediatr Clin North Am 1966; 13:1131-1147.

30. Collado ML, Kretschmer RR, Becker I, Guzmán A, Gallardo L, Lepe CM: Colonization of Mexican pregnant women with group B Streptococcus. *J Infect Dis* 1981; 143:134.
31. Anthony BF, Olada DM, Hobel CJ: Epidemiology of group B Streptococcus: longitudinal observations during pregnancy. *J Infect Dis* 1978; 137:524-530.
32. Kishore K, Debnari AK, Singh M, Paul VK, Bhujwala RA: Group B Streptococcus colonization & neonatal outcome in north India. *Indian J Med Res* 1986; 84:492-494.
33. MacFarlane DE: Neonatal group B streptococcal septicemia in a developing country. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76:470-473.
34. Vargas-Origel A, Escobedo-Chavez E, Mercado-Arellano A: Epidemiología de las bacteremias en una unidad de cuidado intensivo neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1985; 42:306-309.
35. Dunne WM Jr, Nelson DB, Chusid MJ: Epidemiologic markers of pediatric infections caused by coagulase negative staphylococci. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:1031-1035.
36. Freeman J, Platt R, Sidbottom DB, Leclair JM, Epstein MF, Goldman DA: Coagulase-negative staphylococcal bacteremia in the changing neonatal intensive care unit population. *JAMA* 1987; 258:2548-2552.
37. Schmidt EH, Furukami HM, Corey B, Lee DE, Alistair GFS, Fordjones EL: Coagulase-negative staphylococci as true pathogens in newborn infants: a cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 1987;

6:1026-1031.

38. Placzek MM, Whitelaw A: Early and late neonatal septicemia. Arch Dis Child 1983; 58:728.
39. Calderon E, Solonzano F, Conde C, Echániz G, Arredondo JL, Reyes JM: Septicemia neonatal por Staphylococcus epidermidis. Bol Med Hosp Infant Mex 1987; 44:511-520.
40. Munson DP, Thompson TR, Johnson DE, Rhame FS, vanDrunen N, Ferrieri P: Coagulase-negative staphylococcal septicemia: Experience in a newborn intensive care unit. J Pediatr 1982; 101:602-605.
41. Wilson MG, Armstrong DH, Nelson RC, Boal RA: Prolonged rupture of fetal membranes. Effect on the newborn infant. Am J Dis Child 1964; 107:74-82.
42. Sperling RS, Newton E, Gibbs RS: Intraamniotic infection in low-birth-weight infants. J Infect Dis 1980; 157:115-117.
43. St.Gene JW Jr, Murray DL, Carter J, Habel CJ, Leake RD, Anthony DF, Thibeault DC, Ross IB, Drago JS: Fetal bacterial infection after prolonged rupture of amniotic membranes: an analysis of risk and management. J Pediatr 1984; 104:608-615.
44. Wilson CB: Immunologic basis for increased susceptibility of the neonate to infection. J Pediatr 1986; 109:1-12.
45. Hill HR: Host defenses in the neonate: Prospects for enhancement. Semin Perinatal 1985; 9:2-11.

46. Anderson DC, Hughes BJ, Smith CW: Abnormal mobility of neonatal polymorphonuclear leukocytes. *J Clin Invest* 1981; 68:865-874.
47. Johnston RB, Altenburger KM, Atkinson AW, Curry RH: Complement in newborn infants. *Pediatrics* 1979; 64 (suppl):168-170.
48. Khatusa SP, Das AK, Chatterjee BD, Khatusa S, Ghose B, Saha A: Neonatal septicemia. *Indian J Pediatr* 1986; 53:509-514.
49. Larracilla J, Saravia JL, Fajardo A: Septicemia. Generalidades sobre su diagnóstico. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1980; 37:469-482.
50. Bonnet R, Eriksson H, Zetterstrom R: Bacterial etiology of neonatal septicemia in relation to prior antibiotic treatment. *Acta Paediatr Scand* 1987; 6:673-674.
51. Frommelt BT, Todd Jr: Polymicrobial bacteremia in pediatric patients. *Am J Dis Child* 1984; 138:266-269.
52. Ramnathan R, Durand M: Blood cultures in neonates with percutaneous central venous catheter. *Arch Dis Child* 1987; 62:621-625.
53. Flynn FM, Shoenp JL, Stokes DC, Barnett FF: In situ management of confirmed central venous catheter-related bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 76:673-674.
54. Adler SM, Denton RL: The erythrocyte sedimentation rate in

the newborn period. *J Pediatr* 1975; 86:942-948.

55. Evans HE, Glass L, Mercado C: The micro-erithrocyte sedimentation rate in the newborn infants. *J Pediatr* 1970; 76:448-451.

56. Philip AGS, Hewitt JR: Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1980; 65:1036-1041.

57. Mathers NJ, Pohland F: Diagnostic audit of C-reactive protein in neonatal infection. *Eur J Pediatr* 1987; 146:147-151.

58. Salvadó GA, Krausel VX, Mira VA: Utilidad de la proteína C reactiva en el diagnóstico precoz y seguimiento de la infección neonatal severa. *Rev Chil Pediatr* 1987; 58:174-178.

59. Alistair GP: Response of C-reactive protein in neonatal group B streptococcal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1985; 4:145-148.

60. Salmi II: Haptoglobin levels in the plasma of newborn infants with special reference to infections. *Acta Paediatr Scand* 1973; 241(suppl):29-38.

61. Gerdes JS, Folin RA: Sepsis screen in neonates with evaluation of plasma fibronectin. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:443-446.

62. Ishikawa GN, Shioiri T, Hattori Y, Nomura H, Ogawa J: Diagnostic significance of serum orosomucoid level in bacterial infections during neonatal period. *Acta Paediatr Scand* 1973; 62:629-632.

63. Gardes JS, Yoder MC, Douglas SD, Polin RA: Decreased plasma fibronectin in neonatal sepsis. *Pediatrics* 1983; 72:877-881.
64. Spector SA, Ticknor W, Grossman M: Study of the usefulness of clinical and hematologic findings in the diagnosis of neonatal bacterial infections. *Clin Pediatr* 1981; 20:385-392.
65. Manroe BL, Weinberg AB, Rosenfeld CR, Browne R: The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr* 1977; 95:67-98.
66. Akenzua GI, Hui YT, Milner R, Zipursky A: Neutrophil and band counts in the diagnosis of neonatal infections. *Pediatrics* 1974; 54:38-42.
67. Jasso GL, Vargas A: Trombocitopenia como indice de septicemia en el recién nacido. *Gac Med Mex* 1976; 11:317.
68. Crain EF, Gershel JC: Which febrile infants younger than two weeks of age are likely to have sepsis? A pilot study. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:561-564.
69. Anbar RD, Richardson-de Corral V, O'Malley PJ: Difficulties in universal application of criteria identifying infants at low risk for serious bacterial infection. *J Pediatr* 1986; 109:485-485
70. Bryan CS, Jonh JF Jr, Pai MS, Austin TL: Gentamicin vs cefotaxime for therapy of neonatal sepsis. *Am J Dis Child* 1985; 139:1086-1087.
71. McCracken GH Jr: Use of third-generation cephalosporins for treatment of neonatal infections. *Am J Dis Child* 1985; 139:1079-

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

1080.

72. Klein JD, Feigin RD, McCracken GH Jr: Report of the task force on diagnosis and management of meningitis. *Pediatrics* 1982; 78(Supl):959-982.

73. Christensen RD, Rothstein G, Anstall HB, Ebyre B: Granulocyte transfusions in neonates with bacterial infection, neutropenia, and depletion of mature marrow neutrophils. *Pediatrics* 1982; 70:1-5.

74. Cairo MS: Granulocyte transfusions in neonates with presumed sepsis. *Pediatrics* 1987; 80:738-740.

75. Cairo MS, Worcester C, Rucker R, Benetts GA, Amilie R, Perkin R, Anas N, Hicks D: Role of circulating complement and polymorphonuclear leukocyte transfusion in treatment an outcome in critically neonates with sepsis. *J Pediatr* 1987; 110:935-941.

76. Santos JI, Shigenoha AD, Hill HR: Functional leukocyte administration in protection against experimental neonatal infection. *J Pediatr* 1980; 96:1408-1409

77. Stegagno M, Fascone R, Colanizi P, Laurenti F, Isacchi G, Buccì G, Carapella de Luca E: Immunologic follow-up of infants treated with granulocyte transfusion for neonatal sepsis. *Pediatrics* 1982; 76:508-512.

78. Laurenti F, Ferro R, Isacchi G, Panero R, Savignoni FG, Malagnino F, Palermo D, Mandelli F, Buccì G: Polymorphonuclear leukocyte transfusion for the treatment of sepsis in the newborn

infant. *J Pediatr* 1981; 98:118-123.

79. Fisher GW, Hamming VG, Hunter KW, Glosor H, Bachmayer H, von Pilar CE, Helting T, Weisman LC, Wilson SR, Baron PA: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neonatal sepsis: Therapeutic strategies and laboratory studies. *Pediatr Infect Dis J* 1986;5(supl):171-175.

80. Anthony BF: The role of specific antibody in neonatal bacterial infections: An overview. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5(supl):164-167.

81. Mancilla-Ramírez J, González-Yunes R, Castellanos-Cruz C, Santos-Preciado J: Efecto de la inmunoglobulina intravenosa en la evolución clínica de recién nacidos con sospecha de sepsis. *Memorias del XIII Congreso Internacional de Infectología, México: Asociación Mexicana de Infectología, 1988: 39-40.*

82. Mancilla J, Castellanos MC, Santos JI: Opsonic activity and protective efficacy of an intravenous immunoglobulin against Klebsiella pneumoniae. 27th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. New York, American Society for Microbiology. 1987: Resumen 544.

83. Mancilla-Ramírez J, Nurió-Shein S, Castellanos-Cruz MC, Santos-Preciado JI: Efectividad terapéutica de inmunoglobulina intravenosa p/i 4.00 en sepsis neonatal experimental por Klebsiella pneumoniae. *Bol Med Hosp Infant Mex: 1989: (En prensa).*

84. Lubschence LO: Assessment of weight and gestational age. *En:*

Avery GB, ed: Neonatology, 3a. ed. Philadelphia: Lippincott Company, 1987:235-257.

85. Alistar GSP, Jean RH: Early diagnosis of neonatal sepsis. Pediatrics 1980; 65:1036-1041.

86. Pichichero ME, Todd Jk: Detection of neonatal bacteremia. J Pediatr 1979; 94:958-960.

87. Jasso L: Neonatología práctica. 2a ed. México: El Manual Moderno, 1983:144.

88. Bennet R, Eriksson M, Melen B, Zetterstrom R: Changes in the incidence and spectrum of neonatal septicemia during a fifteen year period. Acta Paediatr Scand 1985; 74:687-690

89. Avila FC, Ramirez GL, Alpuche AC, Arredondo GL, Santos PJ: Infecciones noscomiales en un hospital pediátrico. Salud Pública Mex 1986; 28:616-622.

90. Kafetzis DA, Brater DC, Kapiki AN, Papas CV, Dellagrammatras H, Papadatos CJ: Treatment of severe neonatal infections with cefotaxime. Efficacy and pharmacokinetics. J Pediatr 1982; 100:483-489.

ANEXO 1 SEPSIS NEONATAL EN EL H.I.M. 1986-1987
 Drs. Sánchez-Saucedo; Mancilla-Ramírez.

NOMBRE _____ REGISTRO _____ FECHA INGRESO _____
 EDAD _____ EDAD GESTACIONAL _____ SEXO _____ PESO _____ TALLA _____
 DXS: _____
 HOSPIT. PREVIA: Fecha _____, días: _____ CULT. POSIT. _____
 _____ ANTIBIOTICOS (días) _____
 CULT. POSIT. H.I.M. (Fecha) Bacteria Sensibilidad
 HEMO _____
 LCR _____
 Otros _____
 FIEBRE _____ días, _____ °C. HIPOTERMIA _____ días, _____ °C
 RECH.V.O. * DIARREA _____ x día _____ días; sangre ---- moco
 VOMITOS _____ x día _____ días; gástrico _____ biliar _____ DIST ABDOM.
 HEPATOMEG _____ ESPLENOMEG _____ RINORREA _____ APNEAS _____
 INSUF. RESP. _____ S-A _____ VENT. MEC _____ días
 PNEUM _____ DERR. PL _____ OTITIS _____ CONJUNT _____ ONFALITIS _____
 INSUF. CARD _____ CHOQUE SEPT. _____ NO-SEPT _____ INSUF RENAL _____
 HEMATURIA _____ OSTEOARTR _____ HERIDAS INFECT. _____
 IRRITAB. _____ SOPOR _____ COMA _____ CR. CONV. _____
 TONO: hiper _____ hipo _____ EXANTEMA _____ PETEQUIAS _____
 HEMORRAGIA EN: _____ C.I.V.D. _____ ICTERICIA _____
 COMPLICACIONES: _____
 ALIM. PARENT. _____ días.
 ANTIBIOTICOS _____ VIA _____ DOSES _____ DIAS. _____

 Leuc. Tot. _____ Segun _____ Band _____ Plaq _____ VSG _____ TP _____
 Bil. Tot. _____ Dir _____ Indir _____
 EGRESO _____ CURACION _____ MEJORIA _____ SECUELAS _____
 MUERTE _____ CAUSA _____
 NECROPSIA _____
 OBSERVACIONES: _____

ANEXO 2. VALORES NORMALES DE LABORATORIO

PARACLINICO	EDAD	VALOR MINIMO - MAXIMO	REFERENCIA
LEUCOCITOS	1 DIA	9,000 - 30,000	(64,65)
$\times \text{mm}^3$	2-14 DIAS	5,000 - 21,000	
	> 14 DIAS	5,000 - 20,000	
NEUTROFILOS	1 DIA	7,000 - 12,500	(65)
$\times \text{mm}^3$	2 DIAS	4,000 - 8,500	
	3 DIAS	1,800 - 7,000	
	> 4 DIAS	1,800 - 5,400	
BANDAS	1-4 DIAS	1,800	(65)
$\times \text{mm}^3$	> 4 DIAS	1,200	
RELACION I/T	1 DIA	0.16	(65)
	2-4 DIAS	0.13	
	> 4 DIAS	0.12	
PLAQUETAS ($\times \text{mm}^3$):		100,000	(87)
BILIRRUBINEMIA (mg/dL):			
INDIRECTA	1 DIA	10	(87)
	2 DIAS	13	
	> 3 DIAS	15	
DIRECTA	RN	2.5	(87)
VELOCIDAD DE SEDIMENTACION			
(mm/h)	1-3 DIAS	10	(61)
	> 4 DIAS	15	

CUADRO 1. HEMOCULTIVOS DURANTE LOS AÑOS 1986 Y 1987 EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

HEMOCULTIVOS	1986	1987	TOTAL
TOMADOS	3481	3749	7230
POSITIVOS	405 (11.6%)	396 (10.6%)	805 (11.1%)
POSITIVOS EN RECIEN NACIDOS	73 (2.0%)	62 (1.6%)	135 (1.9%)

CUADRO 2. CORRELACION CLINICA DE HEMOCULTIVOS POSITIVOS EN NEONATOS CON DIAGNOSTICO CLINICO DE SEPSIS

HALLAZGO	R.N. A TERMINO	R.N. DE PRETERMINO	TOTAL
HEMOCULTIVOS POSITIVOS	96 (64.0%)	54 (36.0%)	150
SEPTICEMIA	64 (66.7%)	51 (94.4%)	115
CONTAMINACION	32 (33.3%)	3 (5.6%)	35

CUADRO 3. CARACTERISTICAS GENERALES DE 115 NEONATOS CON SEPTICEMIA

CARACTERISTICAS	R.N. A TERMINO	R.N. DE PRETERMINO
EDAD AL INGRESO (DIAS):	10 ± 9	7 ± 7
EDAD GESTACIONAL (SEMANAS):	39 ± 1	34 ± 2
PESO CORPORAL (kg):	2.9 ± 0.55	1.9 ± 0.50
SEXO MASCULINO	40	29
FEMENINO	24	22
RELACION M:F	1.6:1	1.3:1
ESTANCIA HOSPITALARIA (DIAS):	22 ± 16	23 ± 21

± Promedio ± Desviación estándar.

CUADRO 4. HEMOCULTIVOS POSITIVOS EN RECIEN NACIDOS CON SEPTICEMIA

BACTERIAS AISLADAS	R.N. A TERMINO n=64 (%)	R.N. DE PRETRMINO n=51 (%)	TOTAL n=115 (%)
<u>Escherichia coli</u>	16 (23.5)	19 (35.2)	35 (30.4)
<u>Klebsiella pneumoniae</u>	9 (13.2)	18 (33.3)	27 (23.5)
<u>Staphylococcus epidermidis</u>	19 (27.9)	4 (7.4)	22 (20.0)
<u>Enterobacter sp.</u>	7 (10.3)	5 (9.3)	12 (10.4)
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	6 (8.8)	5 (9.3)	11 (9.6)
<u>Staphylococcus aureus</u>	6 (8.8)	1 (1.8)	7 (6.1)
<u>Salmonella grupo D</u>	2 (2.9)	0	2 (1.7)
<u>Serratia marcescens</u>	1 (1.5)	1 (1.8)	2 (1.7)
<u>Salmonella grupo D</u>	1 (1.5)	0	1 (0.9)
<u>Proteus mirabilis</u>	1 (1.5)	0	1 (0.9)
<u>Salmonella grupo C</u>	0	1 (1.8)	1 (0.9)
TOTAL DE HEMOCULTIVOS	68	54	122

CUADRO 5. CULTIVOS DE LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO DURANTE LOS AÑOS DE 1986 Y 1987 EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

CULTIVOS DE LCR	1986	1987	TOTAL
TOHADOS	2725	4710	7435
POSITIVOS	92 (3.4%)	85 (1.8%)	177 (1.6%)
POSITIVOS EN RECIEEN NACIDOS	5 (0.2%)	18 (0.4%)	23 (0.3%)
MENINGITIS EN RECIEEN NACIDOS CON SEPSIS	4 (6.5%)	12 (22.2%)	16 (13.9%)

CUADRO 6. FORMA DE INICIO DE SEPSIS NEONATAL

INICIO DE SEPSIS	R.N. A TERMINO	R.N. DE PRETERMINO
TEMPRANA	24 (37.5%)	29 (56.9%)
TARDIA	40 (62.5%)	22 (43.1%)

CUADRO 7. SIGNOS CLINICOS EN RECIEN NACIDOS CON SEPTICEMIA

SIGNO CLINICO	R.N. A TERMINO n=64 (%)	R.N. DE PRETERMINO n=51 (%)	TOTAL n=115
RECHAZO A LA ALIMENTACION	35 (54.7)	16 (31.4)	51 (44.3)
ICTERICIA	25 (39.0)	26 (51.0)	51 (44.3)
DISTENSION ABDOMINAL	16 (25.0)	22 (43.1)	38 (33.0)
FIEBRE	29 (45.3)	7 (13.7)	36 (31.3)
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	22 (34.4)	13 (25.5)	35 (30.9)
HIPOTERMIA	13 (20.3)	20 (39.2)	33 (28.7)
DIARREA	20 (31.2)	10 (19.6)	30 (26.0)
CRISIS CONVULSIVAS	18 (28.1)	9 (17.6)	27 (23.5)
VOMITOS	13 (20.3)	12 (23.5)	25 (21.7)
IRRITABILIDAD	16 (25.0)	8 (15.7)	24 (20.9)
HEPATOMEGALIA	19 (29.7)	4 (7.8)	23 (20.0)
INSUFICIENCIA CARDIACA	11 (17.2)	7 (13.7)	18 (15.6)
APNEAS	5 (7.8)	12 (23.5)	17 (14.8)
ESPLENOMEGALIA	5 (7.8)	0	5 (4.3)

CUADRO 8. HALLAZGOS DE LABORATORIO EN RECIEN NACIDOS CON SEPTICEMIA

HALLAZGOS	R. N. A TERMINO (%)	R. N. DE PRETERMINO (%)	TOTAL (%)
NEUTROFILIA	23/58 (39.7)	16/44 (36.4)	39/102 (38.2)
INDICE DE GRANULOCITOS (INMADUROS/TOTALES)	15/58 (25.9)	17/44 (38.6)	32/102 (31.3)
HIPOPROTROMBINEMIA	15/46 (32.6)	10/37 (27.0)	25/83 (30.1)
BANDEMIA	15/58 (19.0)	13/44 (29.5)	24/102 (23.5)
TROMBOCITOPENIA	10/54 (18.5)	10/35 (28.6)	20/89 (22.5)
NEUTROPENIA	7/58 (12.1)	15/44 (34.1)	22/102 (21.6)
HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA	12/48 (25.0)	8/46 (17.4)	20/94 (21.3)
LEUCOPENIA	7/63 (11.1)	11/51 (21.6)	18/114 (15.8)
HIPERBILIRRUBINEMIA DIRECTA	9/48 (18.7)	3/46 (6.5)	12/94 (12.8)
LEUCOCITOSIS	7/63 (11.1)	5/51 (9.8)	12/114 (10.5)

CUADRO 9. ANTIBIOTICOS UTILIZADOS EN ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE SEPSIS NEONATAL

ANTIBIOTICO	PRIMER ESQUEMA	
	R.N. A TERMINO (%)	R.N. DE PRETERMINO (%)
AMIKACINA	59 (92.9)	48 (94.1)
AMPICILINA	57 (89.1)	49 (96.1)
GENTAMICINA	0	3 (5.9)
CEFOTAXIMA	1 (1.6)	1 (2.0)
CEFUROXIMA	1 (1.6)	1 (2.0)
OTROS	2 (3.1)	2 (3.9)

CUADRO 10. ANTIBIOTICOS UTILIZADOS EN ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE SEPSIS NEONATAL

ANTIBIOTICO	SEGUNDO ESQUEMA	
	R.N. A TERMINO (%)	R.N. DE PRETERMINO (%)
CEFOTAXIMA	13 (46.4)	7 (35.0)
CARBENICILINA	7 (25.0)	10 (50.0)
CEFUROXIMA	6 (21.4)	3 (15.0)
AMIKACINA	4 (14.3)	3 (15.0)
CEFTAZIDIMA	3 (10.9)	3 (15.0)
TOBRAMICINA	4 (14.3)	2 (10.0)
OTROS	9 (32.1)	7 (35.0)
TOTAL	28 (43.7)	20 (39.2)

CUABRO 11. COMPLICACIONES Y LOCALIZACIONES EN SEPSIS NEONATAL

COMPLICACIONES	R.N. A TERMINO (%)	R.N. DE PRETERMINO (%)	TOTAL (%)
BRONCOEUMONIA	19 (29.7)	12 (23.5)	31 (26.9)
SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO	14 (21.9)	14 (27.4)	28 (24.3)
CHOQUE SEPTICO	15 (23.4)	12 (23.5)	27 (23.5)
CONJUNTIVITIS	12 (18.7)	4 (7.8)	16 (13.9)
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	9 (14.0)	7 (13.7)	16 (13.9)
HEMINGITIS	7 (10.9)	9 (17.6)	16 (13.9)
CHOQUE NO SEPTICO	8 (12.5)	5 (9.8)	13 (11.3)
COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA	6 (9.4)	7 (13.7)	13 (11.3)
HEMORRAGIA PULMONAR	4 (6.2)	7 (13.7)	11 (9.6)
ONFALITIS	3 (4.7)	1 (2.0)	4 (3.5)

CUADRO 12. EVOLUCION CLINICA DE RECIEN NACIDOS CON SEPTICEMIA

EVOLUCION	R.N. A TERMINO (%)	R.N. DE PRETERMINO (%)	TOTAL (%)
CURACION	39 (60.9)	22 (43.1)	61 (53.0)
MUERTE	15 (23.4)	22 (43.1)	37 (32.2)
SECUELAS	8 (12.5)	6 (11.8)	14 (12.2)

" LOS NIÑOS SON COMO MATITAS TIERNAS
DE MAIZ: Hay que cuidarlas, limpiar
las, arrimarles la tierra, regarlas
para que prosperen con fruto."

Así dicen los huicholes de sus
niños.