

11239

101
2 ej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

División de Estudios de Postgrado

Facultad de Medicina

Hospital Regional 1º de Octubre

ISSSTE

UTILIDAD DE LA FRACCION C3 DE COMPLEMENTO EN EL DIAGNOSTICO DE SEPSIS
NEONATAL

TESIS PRESENTADA EN EL

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

COMO ASPIRANTE AL GRADO DE ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MEDICA

POR EL

Dr. Mario Morales García

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Pedro Rodriguez Chombo

FALLA DE ORIGEN

México, D.F.

1995



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 está 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.

A mis *Padres*
Inicio no comprendido

A *Angye*
Lo esencial es invisible a los ojos

A *Mamy*
Por tu amor y comprensión

**A mis Maestros,
Señores Médicos
Cariño, respeto y agradecimiento**

A las Instituciones que me formaron

A mis compañeros

**Al Honorable Cuerpo de Enfermería y
Personal Hospitalario**

A quien sigue luchando por vencer la ignorancia

Puedes darles tu amor, pero no tus pensamientos,

porque ellos tienen los suyos propios.

Puedes albergar sus cuerpos, pero no sus almas,

porque estas viven en la casa del mañana,

que tú no puedes visitar, ni siquiera en tus sueños.

Gibrán

A todos los niños del mundo

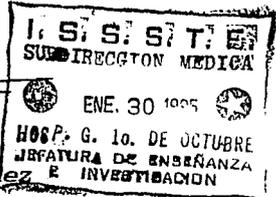
M

[Handwritten signature]

Dr. Juan Alva Valdés

Coordinador de Departamento de Pediatría

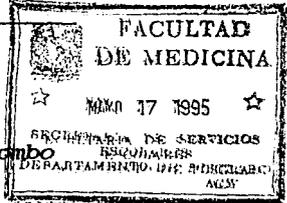
[Handwritten signature]



Dr. Horacio Olvera Hernández

Coordinador de Enseñanza e Investigación

[Handwritten signature]



Dr. Pedro Rodríguez Chambo

Director de Tesis

Dr. Arturo Equiza Salomón

Jefe de Enseñanza e Investigación en Pediatría

[Handwritten signature]

Indice

Resumen	1
Summary	2
Introducción	3
Antecedentes	6
Objetivos	60
Material y Métodos	61
Resultados	64
Discusión	75
Conclusiones	79
Bibliografía	83

Resumen

Con el objeto de determinar la utilidad de la fracción C3 del complemento en el diagnóstico temprano de sepsis neonatal, se procedió a elaborar un estudio prospectivo de casos y controles de recién nacidos incluidos en el examen protocolario de sepsis neonatal del Hospital Regional 1º de Octubre. Se determinó la cantidad de C3 en muestras sanguíneas por venopunción, recolectándose en forma simultánea hemocultivo, cultivo de líquido cefalorraquídeo o de alguna otra secreción.

Se incluyeron en el estudio a 142 neonatos, siendo 18 excluidos por criterio. De los 124 restantes, en 82 no hubo aislamiento y en 42 se tuvo positivo en una o más determinaciones. 26 neonatos eran pretérmino, teniendo antecedentes gineoobstétricos relevantes. Los resultados obtenidos mostraron una sensibilidad del 85.4% en ambos grupos, especificidad de 90.47%, exactitud predictiva positiva de 15.7% y exactitud predictiva negativa de 95.23%. Además se estudiaron la bacteriología, epidemiología, signología temprana asociada en cada uno de los grupos. Se concluye que la determinación de fracción C3 podría usarse en forma sistematizada para el diagnóstico de sepsis neonatal, aunado a las pruebas inespecíficas de alta sensibilidad.

SUMMARY

UTILITY OF C3 FRACTION FOR THE DIAGNOSIS OF NEONATAL SEPSIS

With the object to determinate the utility of C3 fraction in the diagnosis of neonatal sepsis. We proceeded to create the prospective study of cases and control of newborn included in the study of neonatal sepsis in the Hospital Regional 1º de Octubre. We measured the seric C3 fraction in samples obtained by venopuction with blood culture and/or CSF culture. We included 142 newborn, excluded 18. We included 124 newborn divided in two groups: 82 patients were no infected and 42 had positive cultures in single o more determinations. 26 infected newborn were premature infants, and they had obstetric relevant findings. The results in the both group determinated a sensibility of 85.4%, especificity 90.47%, predictive negative accurance 95.23% and predictive positive accurance 15.7%. For other hand, we evaluated bacteriology, epidemiol and signology related in every group. We accept that the C3 fraction could be used sistematically for the diagnosis of neonatal sepsis if it associated with other high sensitive tests.

Introducción

La septicemia en el recién nacido, es un padecimiento poco común y su frecuencia es de uno a tres por mil nacidos vivos¹. La importancia del diagnóstico radica en la escasa signología clínica específica, y su elevada mortalidad que varía de 10 a 30%¹⁻³, por lo que resulta obligado conocer la epidemiología para dar un tratamiento oportuno y adecuado.

El concepto simplista de que el choque es una entidad clínica que se debe a hipotensión, flujo sanguíneo disminuido y alta resistencia vascular y que puede tratarse rutinariamente de manera uniforme ha llevado a muchos errores en su manejo. Actualmente se acepta que el choque es un grupo de síndromes circulatorios diversos que tienen orígenes etiológicos diferentes, entre ellos: hemorragia, traumatismo, sepsis y función cardíaca disminuida^{4,5}. Las alteraciones hemodinámicas varían mucho a medida que la evolución del choque avanza y van definiendo en función del tiempo patrones de insuficiencia circulatoria letal y no letal en los pacientes. Un paciente con hipotensión en una fase inicial de choque puede responder bien casi a cualquier tratamiento. Sin embargo en una etapa tardía, un paciente con el mismo grado de hipotensión prácticamente no responde a ninguna medida.^{1,2,3,4,5}

El choque séptico es un síndrome que representa una de las complicaciones infecciosas de

manejo médico más difícil. La letalidad, como se mencionó, de este síndrome es muy alta, tanto en neonatos como en niños mayores, y se acompaña con frecuencia de falla orgánica múltiple.^{2,3,4,6,7} El choque séptico es una condición patológica muy dinámica y cambiante, que requiere de intervención médica igualmente dinámica, de ahí, que el término de estado de choque sea una mala denominación para este proceso de enfermedad. Aunque al choque se le reconoce clínicamente cuando se detecta hipotensión, los procesos fisiopatológicos principales tienen lugar en la etapa inicial del mismo, antes del primer episodio de hipotensión y exactamente después del acontecimiento etiológico.^{1-5,7,9} Este común denominador del periodo inicial de los síndromes de choque no es en el flujo sanguíneo bajo, a menos que este limitado por hipovolemia o disfunción del miocardio.^{9,10} La principal alteración es una mala distribución del flujo a nivel microcirculatorio, que resulta en un deficiente aporte de oxígeno a los tejidos durante una etapa de gran actividad metabólica y requerimientos energéticos aumentados.^{1,2,5,9,10}

El choque séptico se presenta en dos fases, una temprana en la cual la fosforilación oxidativa está aumentada, y una fase tardía, en la cual el metabolismo energético se encuentra francamente deprimido. La fase tardía es similar a la observada en el

choque hemorrágico y precede al daño tisular irreversible de órganos vitales.^{1,10}

Apenas en los últimos años se ha empezado a investigar la participación de mediadores inmunológicos en la fisiopatología del choque séptico^{11,12,13}. Los conocimientos recientes acerca de los mecanismos de acción de la endotoxina y mediadores inmunológicos han dado lugar a la investigación de nuevas modalidades de diagnóstico y tratamiento en el choque séptico, como es el caso de esta modalidad de diagnóstico, siendo posible determinarse con un costo beneficio en la posibilidad de la determinación que motivo el presente estudio. En nuestro país existen pocos estudios con respecto a detección temprana de una patología de mejor manejo en etapa primaria.

Antecedentes

La incidencia de sepsis se ha incrementado en forma clara a través de este siglo². Sólo se han reportado antes de 1920 poco menos de 100 casos en la literatura médica. En 1951, Waisbren¹⁴ reportó 29 pacientes con bacteremia por gram negativos e hizo una revisión bibliográfica desde 1899. Dieciocho pacientes recibieron antibiótico al tiempo que desarrollaron la bacteremia y en este caso predominaron gérmenes diferentes a la *E. coli.* (*Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aureginosa* y *Proteus* sp). Debido a que no se tuvieron reportes de número de admisiones, lo mismo que estadio posterior, no es posible determinar la incidencia en ese momento de la enfermedad. McCabe y Jackson¹⁵ reportaron el número de casos por mil admisiones hospitalarias del Hospital de la Universidad de Illinois, mostrando un incremento de 1951 a 0.75 en 1958 de 3.9. Du Pont y Spink¹⁶ notaron que la incidencia por mil admisiones en el Hospital de la Universidad de Minnesota incrementó de 4.9 en 1958 a 8.1 en 1966. Myerowitz y col.¹⁷, reportaron 10.7 episodios por 1000 admisiones en el Hospital de Brigham, de 1967 a 1969. Kreger y otros autores¹⁸ demostraron un incremento en la incidencia del Hospital de la Universidad de Boston, de 7 a 13 episodios durante 1965 a 1974. De estos y otros estudios. Se queda en claro que la sepsis surge como una de las infecciones más comunes en los hospitales de enseñanza en Estados Unidos.

Asumiendo que una incidencia de 10 casos por 1000 admisiones hospitalarias y extrapolando el total estimado de admisiones hospitalarias son de 30 millones anuales, Mc Cabe y colaboradores¹⁹ predijeron un promedio de 300,000 episodios de sepsis por año. Otros expresaron con respecto a estos datos que la extrapolación son sólo de los Hospitales de las Universidades de los Estados Unidos, subestimando la incidencia real.²⁰ Basados en los datos del Centro del Control de Enfermedades han estimado una incidencia de 71 000 a 142 000 casos, aunque posiblemente se mantenga por debajo de los parámetros no estimados.²⁰ La mayoría de los estudios en estos pacientes son de un sólo hospital. En las poblaciones menores existen pocos reportes, Filice y otros autores²¹ estudiaron las bacteremias en los pobladores del Condado de Charleston, Carolina del Sur, en los años de 1974 a 1976. Encontraron que la incidencia era más alta en los neonatos y los mayores de 70 años. El rango era mayor en negros que blancos, siendo indistinta la variable familiar. Excepto para las bacteremias, la frecuencia no varió con la estación del año. La incidencia real para el problema fue de 45 por 100 000 personas al año. Si se hiciera un ajuste con las estimaciones de Wolff y Bennett²⁰ con las de McCabe¹⁹ para la población total de los Estados Unidos en los años que estas publicaciones aparecieron, los rangos de incidencia son de 34 y 145 casos por 100 000 personas al año respectivamente. Podría

hacerse notar que estas estimaciones están basadas en datos colectados en un periodo de 15 años. Si la incidencia de sepsis hubiera incrementado en la actualidad, la frecuencia sería mucho más alta. Datos recientes del National Hospital Discharge Survey, colectados de una muestra estratificada de los Hospitales de manejo agudo reflejan que la septicemia es de 73.6 casos por 100 000 (164 000 casos) en 1979 a 176 por 100 000(425 000 casos) en 1987²² . El número total de egresos por septicemia es de 2 570 000 en un periodo de 9 años. En el mismo periodo, el porcentaje de todos los egresos hospitalarios que incluían el diagnóstico de sepsis como un diagnóstico incrementaron de 0.5% a 1.3%. La presencia de septicemia se basó en el listado de diagnósticos y la proporción de casos y la etiología no se estudió. En forma importante, los datos muestran que la septicemia es la causa decimotercera de mortalidad en los Estados Unidos.

El incremento en la frecuencia de sepsis se asocia a múltiples factores. El incremento inicial es seguido a la introducción de antibióticos y la selección de los mismos en el tratamiento de las enfermedades sistémicas infecciosas. Otros factores son los avances en la tecnología médica con más exactitud los procedimientos invasivos, principal situación para la entrada de microorganismos en las Unidades de Cuidados Intensivos, el uso mayor de terapia inmunosupresora de pacientes con

transplantes de órganos, radio y quimioterapia para pacientes con cáncer, y un incremento en la población donde se cuentan pacientes con problemas de fondo que pueden generar el proceso²³ .

Parte del problema para determinar la verdadera incidencia de sepsis esta asociada a la falta de definición de la misma⁴ . Sepsis es generalmente definida como la presencia de microbios patógenos o sus toxinas en la sangre o tejidos. Muchos de los estudios se han enfocado con bacteremia, documentándose con hemocultivos. Es claro, sin embargo que la endotoxemia puede darse sin la presencia del microorganismo y por tanto hemocultivos negativos. En un estudio prospectivo de 17 pacientes bajo litotripsia ultrasónica de cálculos del tracto urinario hecho por Tanaka²⁴ , mostró que 14 de ellos desarrollaron endotoxemia, manifestada por la prueba de lisado de amebocito limulus²⁵ hecha en muestras sanguíneas colectadas posterior al procedimiento. Seis de estos pacientes desarrollaron fiebre, pero solo uno tenía una bacteria gram positiva (*Proteus mirabilis*) encontrado en hemocultivo. Debido a que el tiempo necesario para demostrar el crecimiento en hemocultivos y la falta de pruebas para detectar endotoxinas y otros mediadores en los estudios rutinarios de laboratorio, se ha sugerido que es necesario mantener un criterio de observación clínica útil para detectar a los pacientes con riesgo o sepsis declarada. Bone y colaboradores²⁶ definieron el

síndrome séptico en pacientes con evidencia clínica de infección como son fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea y datos de inadecuada perfusión orgánica manifestada por hipoxemia, oliguria, lactato sérico elevado o alteraciones del estado de alerta. De los 191 pacientes de este reporte 84 (45%) tuvieron bacteremia. La sepsis generalmente es considerada en pacientes con evidencias clínicas de síndrome séptico y cultivo de microorganismo.

Microbiología

La septicemia neonatal suele definirse como un conjunto de signos y síntomas generales, acompañándose en un alto porcentaje de bacteremia que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida extrauterina. Los microorganismos causantes de septicemia neonatal varían de un país a otro, de un hospital a otro y en algunos casos dentro del mismo hospital se presentan variaciones que puedan depender de diferentes factores como son el uso indiscriminado de antimicrobianos, procedimientos de tipo invasivo para diagnóstico principalmente^{27,28,29}.

Un factor fundamental en la etiología de las infecciones sistémicas neonatales radica en el momento en que se produce la infección, ya sea en forma congénita, adquirida en el momento del paso por el canal del parto, o cuando se adquiere en el hospital. En los primeros casos tendremos microorganismos que generalmente colonizan el canal cervicovaginal como *Escherichia coli*,

síndrome séptico en pacientes con evidencia clínica de infección como son fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea y datos de inadecuada perfusión orgánica manifestada por hipoxemia, oliguria, lactato sérico elevado o alteraciones del estado de alerta. De los 191 pacientes de este reporte 84 (45%) tuvieron bacteremia. La sepsis generalmente es considerada en pacientes con evidencias clínicas de síndrome séptico y cultivo de microorganismo.

Microbiología

La septicemia neonatal suele definirse como un conjunto de signos y síntomas generales, acompañándose en un alto porcentaje de bacteremia que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida extrauterina. Los microorganismos causantes de septicemia neonatal varían de un país a otro, de un hospital a otro y en algunos casos dentro del mismo hospital se presentan variaciones que puedan depender de diferentes factores como son el uso indiscriminado de antimicrobianos, procedimientos de tipo invasivo para diagnóstico principalmente^{27,28,29} .

Un factor fundamental en la etiología de las infecciones sistémicas neonatales radica en el momento en que se produce la infección, ya sea en forma congénita, adquirida en el momento del paso por el canal del parto, o cuando se adquiere en el hospital. En los primeros casos tendremos microorganismos que generalmente colonizan el canal cervicovaginal como *Escherichia coli*,

epidermidis, *Streptococcus* del grupo B y *L. monocytogenes*). *Staphylococcus* coagulasa negativa forman particular flora mucocutánea normal en el humano. Por tal razón, la interpretación adecuada del aislamiento de este microorganismo en líquidos orgánicos habitualmente estériles, representan un reto al microbiólogo y el clínico para definir si el aislamiento correlaciona con infección o corresponde sólo a una contaminación en la forma del producto biológico.^{36,37} Durante muchos años, el concepto que prevaleció fue de que todo aislamiento de *Staphylococcus* coagulasa negativa, representaba una contaminación y se negaba sistemáticamente el potencial patógeno de este germen. En la actualidad se reconoce su participación como causante de infecciones nosocomiales.³⁷ La infección en pacientes con cuerpos extraños (implantes valvulares cardiacos, derivaciones ventriculo-peritoneales, prótesis, sondas, catéteres intravasculares, etc.)^{29,30} ; infección en pacientes con inmunodeficiencias y principalmente en los recién nacidos de pretérmino y bajo peso que requieren de manejo intensivos con procedimiento invasivos y el empleo de líneas endovenosas para alimentación, administración de líquidos, medicamentos, etc. En los últimos dos años en el Hospital Primero de Octubre del ISSSTE, el *Stafilococcus* coagulasa negativo ocupa el cuarto lugar como agente etiológico de septicemia neonatal siendo solo superadas por *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Proteus* y

Enterobacter. Todos los *Staphylococcus* coagulasa negativos aislados en padecimientos infecciosos han correspondido a la especie de *S. epidermidis*.³⁸ La prevalencia de infección en este periodo es de un caso por 1000 nacidos vivos. Alrededor del 80% de los neonatos atendidos en las áreas de cuidados intensivos e intermedios son recién nacidos de pretérmino con patología que requiere de maniobras invasivas para lograr su supervivencia. Aparentemente la necesidad de tecnología más sofisticada e invasiva en las unidades de cuidado intensivo neonatal proporciona las condiciones y medios adecuados para favorecer e incrementar la frecuencia de infecciones por *Staphylococcus* coagulasa negativos, sin embargo, estos antecedentes no fueron significativos en el estudio de Mancilla y col³⁴ ., probablemente por el tipo de población por ellos estudiada. Aún cuando desde 1973 en los Estados Unidos de América los *Streptococcus* del grupo B son considerados el principal agente etiológico en septicemia neonatal, en México la infección por este agente etiológico es considerada esporádica existiendo series que no lo incluyen dentro de los agentes etiológicos, este mismo hecho se observa en la serie de Mancilla y colaboradores³⁴ es aceptado que la frecuencia de septicemia por *Streptococcus* del grupo B guarda estrecha relación con el porcentaje de colonización cervicovaginal materna. En 1981 Collado y col., reportaron en mujeres mexicanas un

porcentaje del 1.5% de colonización³⁹ . En 1986 dentro de la población atendida en el INPer se encontró en un 10.3% de mujeres colonizadas⁴⁰ . Dillon y col., refieren una tasa de ataque de 3% en hijos de madres colonizadas por *Streptococcus* del grupo B con un global de infección temprana y tardía de 3.3 por 1000 nacidos vivos.⁴¹ La frecuencia estimada en EUA es de 1.3 a 3 por 1000 nacidos vivos con infecciones de inicio temprano y 0.6 a 1 por 1000 nacidos vivos de infecciones de inicio tardío. Como parte de un estudio prospectivo que se realiza en el INPer en tres años de seguimiento se ha encontrado una frecuencia de infección temprana de 0.6 por 1000 nacidos vivos y de infección tardía de 0.06 por 1000.^{42,43}

Las primeras revisiones sobre enfermedad listérica en adultos fue realizado por Hoeprich en 1958 y por Gray y Killinger en 1966, en 1972 Bojsen-Möller⁴⁴ de acuerdo a las presentaciones clínicas observadas describió a la listeriosis humana como una infección en la mujer embarazada, el feto y el recién nacido. En la etapa perinatal las alteraciones que se pueden presentar en el feto o neonato variadas y se relacionan con el periodo de gestación y la ruta de infección. La transmisión de la madre al feto es siempre directa, siendo un ejemplo de transmisión vertical.⁴⁵ La morbilidad y mortalidad causadas por *L. monocytogenes* no han sido bien definidas aún en los países con el mayor número de casos reportados. Entre el 30 y 50 % de los casos en el mundo

ocurren en menores de un año de edad⁴⁵. En un estudio en Los Angeles, California se encontró una incidencia de 1.5 casos por 10,000 nacimientos.

En nuestro país la identificación bacteriológica de *L. monocytogenes* es muy baja, su relación infecciones neonatal se reduce a tres publicaciones nacionales por lo que se desconoce su incidencia.^{46,47,48} En los tres últimos años, la frecuencia aproximada calculada es de 1 caso por 1,500 nacidos vivos, que de acuerdo a las características clínicas corresponden a septicemia de 1 de 3,000 nacidos vivos, meningitis 1 de 4,500 nacidos vivos y neumonía 1 de 1,500 nacidos vivos. La letalidad encontrada en este grupo de neonatos alrededor 30%.⁴⁸ Estos datos indican que *Listeria* no es un patógeno raro en nuestro medio. La elevada sensibilidad a betalactámicos (que son empleados en la mayoría de los hospitales) quizá explique el porque en instituciones a donde son referidos los neonatos de segunda intención, el germen no puede ser recuperado en los cultivos.⁴⁹

Hace aproximadamente 20 años comenzaron a referirse casos de infección puerperal y neonatal por *H. influenzae*, aunque aún hoy en la actualidad son esporádicos.^{50,52} De los diferentes reportes de neonatos infectados por este microorganismo, el 83% corresponde al Hi no tipificable (no capsulado)⁵¹. En nuestro país no contamos aún con referencias que indiquen la participación de Hi en los recién nacidos infectados; en

un total de 2,206 hemocultivos y 940 líquidos cefalorraquídeos no se documentó la participación de este microorganismo en ninguno de los casos.⁵³ Lo anterior permite concluir que por el momento esta especie bacteriana no representa un problema.

Por otro lado, se señala que la prevalencia de colonización cervical por *U. urealyticum* en mujeres embarazadas en estudios en nuestro país, es de 21.5%.⁵⁴ En recién nacidos con sospecha de septicemia y/o meningitis, el porcentaje de aislamiento en LCR, hemocultivo y aspirado bronquial fue de 10% predominando en neonatos pretérminos de bajo peso.⁵³

Mejorías recientes en las técnicas de aislamiento e identificación de varias especies de bacterias anaeróbias han permitido una mejor comprensión de su papel en la septicemia. Con excepción de *Clostridium tetani* y *Clostridium botulinum*, todos los anaerobios se tienen como flora normal humana.⁵⁵ Se encuentran en la piel, boca, intestino y tracto genitourinario.^{55,56} Bacterias anaerobias han sido aisladas de muestras sanguíneas de recién nacidos con sepsis de varios órganos en estudios de autopsia.⁵⁷ Feder revisó la meningitis causada por *Bacteroides fragilis*; siete de nueve casos reportados ocurrieron en neonatos.⁵⁸ Diversas bacterias anaerobias se han asociado a choque séptico, entre ellas están los géneros de *Bacteroides* (la más común), *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus* y *Clostridium*. Estas se

mantienen en un 10 a 15% de las infecciones hospitalarias como causa primaria de sepsis, principalmente en infección inflamatoria pélvica y sepsis abdominal, siendo *Bacteroides fragilis* la más frecuente.^{57,58} La incidencia de sepsis neonatal causada por anaerobios permanece incierta, los datos a la mano son pocos y existen solo estudios en los Estados Unidos de América, siendo los más significativos los de Spector en 1981 y Noel en 1988 teniendo en el primero una frecuencia de 26% y el segundo 29 episodios, en un intervalo de 18 años en el Hospital de Nueva York.^{57,60} La sepsis ocasionada por *Clostridium* está acompañada por una alta mortalidad. El tétanos neonatal es causado por el *Clostridium tetani*, una forma esporulada de anaerobio gram positivo. Este organismo se encuentra presente en las heces humanas y animales. La infección ocurre después de la contaminación del cordón umbilical, cuando las condiciones de atención del parto no son adecuadas o insalubres. En regiones de bajos recursos y en etapas de desarrollo, la incidencia y mortalidad son muy altas. En Sudán, el tétanos afecta a uno de cada 82 nacidos vivos; en Colombia en los años sesenta se tuvo un 11.6% de porcentaje con respecto a los nacidos vivos.^{61,62} La mortalidad en la actualidad es de 10%.

En nuestro país la tasa de presentación es de 6.5%, teniendo su más alta determinación en las áreas rurales.⁶³

El género *Citrobacter* es un bacilo gram negativo que se encuentra relacionado con el grupo de las *Enterobacterias* y es un habitante normal del tracto intestinal. Los cambios desarrollados por el uso de antibióticos en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales han hecho que este microorganismo mantenga una importancia en el desarrollo de sepsis en los últimos años.^{64,65} En los reportes de este tipo de infección al Centro de Control de Enfermedades mostró una mortalidad elevada (34 %) con el problema de secuela neurológica en la mayoría de los sobrevivientes.⁶⁵ En la literatura nacional no se tiene ningún reporte al respecto.

La *Pseudomona aureginosa* es la causa de sepsis tardía en la mayoría de los recién nacidos. En un tercio de los pacientes las manifestaciones iniciales son dificultad respiratoria teniendo en ciertos casos un patrón radiológico al de una membrana hialina en pacientes que han rebasado la etapa de riesgo.³¹ El *Enterobacter sakazakii* y *Enterobacter* sp es responsable de una parte de los episodios de sepsis neonatal sobre todo por contaminación en los cuneros. Su cuadro principal es a nivel meníngeo.⁶⁶

Existe la posibilidad de infección micótica sistémica teniendo como principales agentes a *Candida albicans* y en un menor porcentaje a *Aspergillus*, *Mucor*, *Torulopsis* y *Fusarium*.³¹

Continúa aún, en este momento, la línea abierta para completar el estudio de la etiología en la septicemia neonatal y, ya que en los reportes actuales existen diversos tipos de microorganismos capaces de desarrollar cuadros en el recién nacido.³¹

Epidemiología

Aún no se conoce la frecuencia real del choque séptico, tan solo en los Estados Unidos de América se calculan de 100 a 300 mil casos de infección sistémica al año, 40% de los cuales presentan choque séptico.⁵ La mortalidad global por choque séptico varía de 30 a 80%. Las mayores frecuencias de choque séptico en poblaciones pediátricas y adulta, se observan en los extremos de la vida; es decir, en el recién nacido y en el anciano.⁵ En un estudio prospectivo llevado a cabo en el Hospital Infantil Federico Gómez, se observaron un total de 122 casos de septicemia neonatal confirmada por hemocultivo y una cuarta parte de esos neonatos, tanto de término como pretérmino, presentaron choque séptico.³⁴ La mitad de los pacientes manifestaron además coagulación intravascular diseminada. Más adelante, en el Hospital del Niño de Villahermosa, Tabasco, pudimos confirmar el diagnóstico de septicemia neonatal por hemocultivos positivos en 51 recién nacidos durante el año de 1991 y observamos que 30% de estos pacientes presentaron choque séptico.⁶⁷ La letalidad en ambos estudios fue superior al 60%. Esto

significa que en nuestro medio 2 de cada tres neonatos que llegan a desarrollar choque séptico mueren.

En el mejor de los casos, podríamos pensar que los recién nacidos que presentan los signos de choque endotóxico estando hospitalizados en alguna Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, como las de los hospitales pediátricos de tercer nivel que reportaron, se diagnostica y trata con cierta oportunidad. Sin embargo, una gran cantidad de neonatos, no tienen acceso a este tipo de Servicio en nuestro país, con lo que seguramente, la mortalidad por choque séptico debe ser mucho mayor. La falta de información real a nivel epidemiológico, se agrega la dificultad en el diagnóstico; en la gran mayoría de las ocasiones se piensa en otras muchas entidades antes, sobre todo en los pacientes prematuros, pues como se mencionó, los signos y manifestaciones clínicas son muy inespecífica y no bien definidas y no es nada difícil que el diagnóstico de sepsis o choque pasen desapercibidos.^{32, 34} Otra dificultad propia del recién nacido en muchos casos en la fase hiperdinámica del choque séptico es muy corta y, al no reconocerla y revertir en su momento, en neonato pasa a la fase hipodinámica o que incrementa muy significativamente el riesgo de muerte.

Los agentes causales se relacionan directamente con las causas de septicemia y varían de un hospital a otro y de una zona geográfica a otra. Las bacterias

gramnegativas son la primera causa de manera universal, de las infecciones asociadas a choque séptico.^{68,69} Además de las bacterias gramnegativas que causan el choque endotóxico clásico, se han involucrado otros agentes etiológicos virales, micóticos ya mencionados e incluso parásitos como *Plasmodium* y otros de los factores de riesgo que se verán más adelante.^{31,32,33}

Factores de riesgo predisponentes y relacionados con antecedentes para sepsis neonatal.

Debido al peligro de retraso diagnóstico, es necesario poner atención en los antecedentes perinatales para valorar el riesgo de sepsis en un recién nacido. Los neonatos asintomáticos de alto riesgo han de recibir antibiòticoterapia empírica en espera de los resultados de los cultivos, en tanto los de riesgo bajo serán objeto de valoración y observación. Los recién nacidos de riesgo medio se tratan o se observan dependiendo del riesgo relativo aceptable para el médico. Una vez que este último entiende los riesgos únicos y aditivos para diversos antecedentes, es posible idear un enfoque racional para el tratamiento. Cada médico debe establecer un nivel de riesgo el cual instituirá antibiòticoterapia empírica, y usar ese nivel de riesgo más que un sentimiento arbitrario respecto a los que tienen riesgo alto. Por ejemplo, un recién nacido de término con ruptura prolongada de membranas y corioamnioitis debe tratarse de la manera que un prematuro con ruptura

prolongada de membranas sin amnioitis, porque los riesgos son equivalentes. El grupo con sospecha alta de sepsis incluye neonatos con cultivos negativos con alta probabilidad de infección bacteriana, como aquellos con neumonía. La tasa de infecciones probadas más las muy sospechosas parecen ser dos veces mayor que la tasa comprobada por cultivo.^{70,71}

Ruptura prolongada de membranas y corioamnioítis

Varios estudios han concluido que la incidencia sepsis comprobada en recién nacidos de madres con ruptura de membranas de más de 24 horas es de alrededor de 1%.⁷¹ Cuando existen signos y síntomas de corioamnioítis el riesgo de sepsis controlada aumenta de 3 a 5 %. Lamentablemente, el diagnóstico clínico de corioamnioítis puede ser difícil de confirmar, pero debe sospecharse cuando hay fiebre materna ($> 38^{\circ}\text{C}$), hipersensibilidad uterina, líquido amniótico purulento o fétido o taquicardia fetal. El diagnóstico anatomopatológico de la placenta es fácil de hacer, pero ese resultado, rara vez se obtiene a tiempo para influir sobre el tratamiento clínico. Hay poca correlación entre los datos anatomopatológicos de corioamnioítis y sepsis en el neonato.⁷²

Prematurez

En prematuros hay deficiencias inherentes en casi todos los extremos del sistema inmunitario, entre ellos la producción de inmunoglobulinas, complemento, funciones

de opsonización y capacidad fagocítica.⁷³ Como es sabido, el riesgo de sepsis por la flora habitual cervicovaginal es muy alto entre los prematuros. Después de la ruptura prolongada de membranas el riesgo de infección en prematuros es ocho a once veces mayor que la de recién nacidos de término. Estos pacientes muestran una tasa de ataque de 4 a 11 %.^{71,74}

Asfixia perinatal

Estudios hechos por Sant Geme y colaboradores,⁷¹ una puntuación de Apgar a los 5 minutos < 6 en presencia de ruptura de membranas prolongada fue un fuerte factor predictivo de sepsis neonatal como de corioamnioitis. De modo parecido, otro estudio demostró que 27% de los prematuros con ruptura prolongada y asfixia perinatal tuvo sepsis comprobada.⁷⁵ Se requiere de juicio clínico para excluir otras causas obstétricas de asfixia, pero no deberse a infección.

Género masculino

Las observaciones que datan de más de treinta años, así como las efectuadas durante este decenio, confirman que los recién nacidos varones tienen dos a seis veces más posibilidades de presentar sepsis neonatal que las del sexo femenino.^{71,76} No se han dilucidado las razones para ello. La mayoría de los médicos no toma en cuenta el género masculino al valorar al recién nacido bajo riesgo de sepsis, si bien los datos actuales sugieren que es prudente hacerlo.⁷¹

Líquido amniótico fétido o " recién nacido fétido"

Lo más probable es que el neonato fétido haya nacido a través de líquido amniótico infectado, quizá por bacterias anaerobias. Parece ser que el riesgo de infección en la ruptura prematura de membranas es inversamente proporcional a la edad del embarazo en el momento de la ruptura. La mayor incidencia de corioamnioitis e infección perinatal en embarazos tempranos, parece estar relacionada con una disminución de la actividad bacteriostática del líquido amniótico, lo que también ha sido mencionado con respecto a la desnutrición materna. De hecho, esta actividad bacteriostática menor al inicio del embarazo aumenta a medida que progresa la gestación. Otro factor importante está determinado por el equipamiento biológico del feto para defenderse de la infección.⁷⁷ Por otro lado, estudios recientes no han demostrado un aumento considerable de las infecciones presentadas al tiempo de latencia, cuando se evitan las exploraciones vaginales y se siguen técnicas cuidadosas del manejo de la paciente; más aún, quienes sostienen el tratamiento conservados, argumentan mejores éxitos perinatales al disminuir la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido en embarazos pretérmino.^{78, 79, 80, 81, 82.}

La mortalidad perinatal a causa de la ruptura prematura de membranas oscila entre 2.5 y 50% y son las causas principales, el síndrome de dificultad

respiratoria (29 a 70%) la infección (13 a 19%), la asfixia (5 a 46%) y las malformaciones congénitas (10 a 27%).⁸³

Múltiples autores han concluido que el síndrome de dificultad respiratoria debida a inmadurez pulmonar es la mayor problemática a la que se enfrenta el feto en un embarazo con ruptura de membranas antes del término, lo que en algunos lugares de los Estados Unidos de América ha cambiado el concepto tradicional de interrumpir de inmediato el embarazo con esta complicación para evitar el problema séptico. La interrupción indiscriminada en estos casos ha dejado de ser la norma ideal ya que existen evidencias bien documentadas de que la prolongación del periodo de latencia favorece el proceso de maduración fetal y que aproximadamente a las 24 horas de ruptura se establece el equilibrio estadístico entre la probabilidad de infección y el proceso acelerado de maduración pulmonar, calificado a través de la presencia o no del síndrome de dificultad respiratoria.⁸⁴ Como ha quedado establecido la sepsis perinatal es otra causa de morbilidad y determina la base de sustentación en la conducta intervencionista. En términos generales la sepsis neonatal ocurre en aproximadamente el 5% de todos los nacidos vivos con antecedentes de ruptura de membranas, tasa que se triplica cuando han transcurrido más de 24 horas de latencia sobre todo en embarazos pretérmino.⁸²

Infeción materna de vías urinarias

A menos que se trate y resuelva antes del trabajo de parto, la infección materna de las vías urinarias se relaciona con un mayor riesgo de infección en recién nacido, quizás al aumentar el peligro de parto prematuro y la tasa de corioamnioitis.⁸⁵

Riesgos añadidos y puntuaciones de investigación

El hecho de que los riesgos señalados y los mencionados son aditivos es inherente en la decisión clínica de tratar a un recién nacido asintomático con base en dichos factores. Así, St Geme y colaboradores⁷¹ observaron un incremento de cuatro a once veces en el peligro de infección cuando se agregaron amnioítis, género masculino o prematurez, al factor de riesgo primario de ruptura de membranas. Además de la presencia de dos de esos factores aumentó el riesgo hasta 25 veces, y al agregar los tres factores, el riesgo aumentó 30 veces. Con estos datos, St Geme y colaboradores⁷¹ idearon una puntuación de investigación para neonatos expuestos a rotura prolongada de membranas con base en los tres factores anotados, más asfixia y amnioítis anatomopatológica. En tanto el uso del sistema de puntuación para identificar recién nacidos de alto riesgo disminuyó la frecuencia de uso "inapropiado" de antibióticos, no originando reducción del uso total de antibióticos en este grupo de niños.

Factores de riesgo clínicos para sepsis neonatal

La naturaleza inespecífica de los síntomas de posible sepsis neonatal, entre ellos sufrimiento respiratorio, letargia, fiebre o hipotermia, hipoglucemia o hiperglicemia, hipotonía, quejidos, vómitos, intolerancia a la alimentación, distensión abdominal, apnea, periodos de cianosis, crisis convulsivas, perfusión inadecuada o choque, petequias o púrpura, ictericia inexplicable, o "no tener buen aspecto".^{32,34} La gama y gravedad de los síntomas necesarios para emprender una valoración para sepsis es cuestión de juicio clínico y no puede dictarse mediante un protocolo escrito; sin embargo, se dispone de datos específicos para algunos de esos síntomas que auxilian en la toma de decisiones. La sepsis neonatal puede causar sufrimiento respiratorio de casi cualquier variedad. En prematuros no hay un método confiable para diferenciar con precisión entre neumonía y síndrome de dificultad respiratoria;⁸⁶ de hecho, ambas situaciones pueden coexistir. En recién nacidos de término con pulmones maduros, es más probable que el sufrimiento respiratorio se deba a sepsis o neumonía. El recién nacido con síndrome de aspiración de meconio también debe considerarse infectado hasta que se demuestre lo contrario. Es posible que se hayan aspirado bacterias con el meconio, o que la sepsis primaria haya causado el sufrimiento fetal, así como la expulsión y la aspiración subsecuentes de meconio. La mayoría de los

microorganismos patógenos pueden causar hipertensión pulmonar persistente,⁸⁷ y además se han relacionado con la aparición de hernia diafragmática del lado derecho.⁸⁸ En 10% de los recién nacidos con fiebre ($>37.8^{\circ}\text{C}$), no debida a causas ambientales, aparecerá sepsis bacteriana.⁸⁹ En contraste, la hipotermia es un dato inespecífico los primeros días de vida, puesto que muchos recién nacidos tienen cierta dificultad con el control de la temperatura durante la transición a la vida posnatal. Con todo, en un estudio efectuado en Arabia Saudita, 28% de los recién nacidos con hipotermia después de 72 horas de edad tuvo sepsis o meningitis bacteriana.⁹³ La sepsis, en particular la infección de vías urinarias, puede relacionarse con el aumento inexplicable de la concentración sérica de bilirrubina, en especial de la fracción directa.⁹⁴ Como se mencionó, la decisión de valorar y tratar a un recién nacido por posible sepsis, con base en síntomas, es cuestión de juicio clínico. Sin duda, casi todos los recién nacido con sufrimiento respiratorio importante, choque o fiebre deben recibir tratamiento en espera de los resultados de los cultivos. Más allá de esa recomendación, es necesario fundamentar en el interrogatorio y el examen físico cuidadosos, la valoración de la gravedad de los síntomas y la investigación de laboratorio.

Fisiopatología

El choque séptico se presenta en dos fases, una temprana o hiperdinámica y otra hipodinámica. La primera fase es característica de las endotoxinas y no se describe en las infecciones por gram positivas.⁹¹ El evento inicial consiste en vasodilatación capilar de las áreas inflamadas de la piel y del área esplácnica, las vénulas y arteriolas se dilatan por efecto de mediadores endógenos inducidos por la endotoxina, pero se produce vasoconstricción del esfínter precapilar, mediada principalmente por catecolaminas, lo cual resulta en un corto circuito funcional donde la sangre pasa directamente de la arteriola a la vénula. Este efecto hace que la sangre no llegue efectivamente a la célula, reduciendo el aporte de oxígeno necesario para la producción aerobia de energía a nivel mitocondrial. La sangre regresa a las venas que no han alterado su retorno, por lo cual la presión arterial se mantiene normal, mientras que la diferencia arteriovenosa disminuye. La vasodilatación periférica produce un descenso de la resistencia periférica, con lo cual disminuye la postcarga y aumenta el gasto cardíaco^{8, 9, 92, 93, 94}. La hipoxia tisular a su vez, induce mayor liberación de catecolaminas, que adicionalmente incrementan el gasto cardíaco. Esta fase hiperdinámica del choque séptico se caracteriza entonces por vasodilatación periférica, ausencia de hipotensión,

resistencias periféricas disminuidas, gasto cardiaco aumentado y disminución de la diferencia arteriovenosa (A/V) de oxígeno.^{5,8,9,91,94}

Aunque el adulto puede presentar piel sudorosa y caliente durante la fase hiperdinámica del choque séptico, en el lactante y en el recién nacido la piel aparece marmórea y fría, con llenado capilar lento, ya que la vasodilatación parece predominar en el área esplácnica.⁸ Los pacientes presentan fiebre, taquicardia, taquipnea, presión venosa central (PVC) normal, tensión arterial normal o discretamente alta, y los signos de septicemia se mezclan en esta etapa con los de choque sin hipovolemia. En esta etapa es común que se encuentre leucocitosis y una alcalosis respiratoria con pCO₂ baja, debido a un intento de barrer CO₂ para compensar la acidosis láctica que empieza a desarrollarse. Conforme el choque avanza se produce y agrava gradualmente la acidosis metabólica⁵. El hecho de encontrar cultivos negativos no descarta el diagnóstico de choque séptico y deben buscarse intencionalmente los focos primarios de infección, siendo los más comunes a nivel gastrointestinal, pulmonar y genitourinario; en los neonatos debe buscarse intencionadamente la posibilidad de meningoencefalitis.^{31,32}

La fase hipodinámica representa una mala evolución de la primera fase. La hipoxia que se ha iniciado durante la fase hiperdinámica del choque séptico genera un

metabolismo anaerobio con disminución de pH, pues al no haber una utilización adecuada de la glucosa, para obtener ATP por la vía normal del ciclo de Krebs, las mitocondrias producen piruvato a través de glucólisis anaerobia el cual es transformado a ácido láctico por acción de la deshidrogenasa láctica. El bloqueo de ciclo de Krebs impide también la obtención de ATP a través de la utilización de aminoácidos y en lugar de las 38 moléculas de ATP que genera una molécula de glucosa por vía oxidativa, se producen sólo dos ATP por glucólisis anaerobica. La falta de ATP impide la utilización de lípidos, los cuales derivan a acetoácidos, que junto con el lactato agravan la acidosis, que, por si misma, disminuye la actividad enzimática de la célula.^{95,96} Tanto el consumo de glucosa y otros nutrientes disminuye a medida que esta crisis de generación de energía se prolonga;^{97,98} la síntesis de proteínas queda bloqueada⁹⁶; la función de la membrana celular se altera dejando paso al sodio y calcio que no son extraídos, mientras escapan potasio y fosfatos, originando edema intracelular y liberación de enzimas lisosomales que terminan finalmente en daño celular irreversible.⁵

La hipoxia tisular en etapas tempranas del choque séptico se limita a órganos no vitales. Sin embargo, cuando el choque se prolonga afecta también al corazón y al encéfalo.^{8,99} Las alteraciones metabólicas mencionadas se agravan por cambios vasomotores inducidos, por

dilatación del esfínter precapilar el cual deja de responder a las catecolaminas debido a la acidosis y por efecto de las endorfinas circulantes se dilata, dando lugar a la apertura de capilares que secuestran volumen y hacen que disminuya la presión hidrostática y el volumen circulante.⁵ El retorno venoso disminuye y baja el gasto cardiaco y la presión arterial, lo cual induce la liberación de adrenalina que produce vasoconstricción de las arteriolas, las resistencias periféricas aumentan, no obstante que los esfínteres precapilares se encuentran dilatados. El aporte de oxígeno aumenta, pero el consumo del mismo es bajo, ya que la circulación capilar es lenta y el gasto cardiaco bajo; este efecto resulta en un aumento de la diferencia arteriovenosa (A/V) de oxígeno.

Esta fase hipodinámica se caracteriza por gasto cardiaco bajo, hipotensión, resistencias periféricas aumentadas y diferencia A/V de oxígeno amplia. Clínicamente, los pacientes lucen francamente sépticos, sin datos de deshidratación, con hipotensión, PVC disminuida, taquicardia, pulso filiforme, piel marmórea y fría, cianosis, respiración superficial y rápida y oliguria. Se presenta acidosis metabólica e incremento de los niveles de lactato en sangre; la leucopenia y la trombocitopenia son comunes en esta etapa, además de otros signos de sepsis.^{100,101} La mayoría de los pacientes con choque séptico desarrollan en algún momento alteraciones de la coagulación si el choque persiste, se

consumen factores y se produce el síndrome de coagulación intravascular diseminada^{5,34}. Hasta un 50% de los pacientes en choque séptico pueden desarrollar el síndrome de insuficiencia del adulto en el niño, lo cual agrava el pronóstico.^{5,8} La causa principal de muerte del paciente con choque séptico es insuficiencia respiratoria.^{5,102} Si no se interrumpe el círculo vicioso de acidosis, cambios vasomotores, bajo volumen circulatorio, hipoxia celular y crisis energética, el paciente sufrirá daño multisistémico, con insuficiencia orgánica múltiple irreversible y muerte.

Mediadores del choque séptico

La generación de metabolitos vasoactivos del ácido araquidónico, como leucotrienos, prostaglandinas y tromboxanos participan de manera decisiva en la disregulación vasomotora del choque séptico. Estos compuestos bioactivos, son producidos principalmente por células endoteliales y macrófagos en respuesta a agentes y productos microbianos y a mediadores endógenos denominados citocinas^{11,103,104}. Recientemente, se ha descrito la presencia de una proteína sérica que reconoce al lípido A del lipopolisacárido y sirve de enlace con una proteína receptora en la membrana celular denominada CD14.¹⁰⁵ Este proceso de reconocimiento induce a las células señales intracelulares y activación de diferentes respuestas metabólicas. Una de estas respuestas es la inducción de síntesis proteica. En múltiples estudios

experimentales se ha demostrado que los lipopolisacáridos de muchas bacterias, al igual que otros microbios, como toxinas, polisacáridos y exotoxinas inducen a la producción del principal pirógeno endógeno: la Interleucina-1 (IL-1).¹⁰⁶⁻¹¹⁰

Existen dos genes que codifican para las dos formas de IL-1 α y β , las cuales son producidas por diversas células, pero principalmente por macrófagos; estas dos proteínas comparten las mismas actividades biológicas y reconocen a los mismos receptores celulares.^{107,110,111} Prácticamente todos los tejidos del organismo responden de alguna manera al efecto de esta citocina.^{107,111} Además, IL-1 induce a la producción de otros importantes mediadores de la respuesta inflamatoria aguda, como IL-6 y factor tumoral de necrosis (TNF), las cuales guardan una estrecha relación con IL-1.^{107,109,112,113}

En un modelo experimental animal, Okusawa y colaboradores⁵ demostraron que pequeñas dosis de IL-1 inducen a cambios hemodinámicos característicos de choque endotóxico; que estos efectos son aditivos con TNF y que pueden ser prevenidos con la administración de un inhibidor de ciclooxigenasa, por lo que sugieren que tales cambios son mediados a través de la producción de PGE₂, un efecto muy característico de la activación de ciclooxigenasa por IL-1.^{107,108,109}

Estudios recientes han confirmado estas observaciones, al bloquear los efectos hemodinámicos de IL-1 con la administración de un antagonista natural (IL-1ra) que reconoce a los receptores celulares de IL-1.¹¹¹ La elevación de los niveles séricos de TNF en respuesta a la administración de lipopolisacáridos de *E. coli* es más temprana que la de IL-1.¹¹⁴

Estudios experimentales en animales demuestran que la administración de anticuerpos contra TNF mejora también la sobrevivencia de la endotoxina, mientras que la administración de interferón γ (IFN γ) aumenta la mortalidad producida por LPS.^{104,115} Anticuerpos contra IFN γ inhiben tal efecto, sin afectar la producción de TNF. El IFN γ , al igual que IL-6, activa como señal negativa para la producción y liberación de IL-1.¹¹⁶ lo anterior sugiere que el bloqueo de la producción de IL-1 por IFN γ puede ser uno de los mecanismos involucrados en el aumento en la mortalidad por endotoxemia. La participación de TNF en el choque séptico es muy importante, ya que además de simular muchos de los efectos de IL-1, constituye una señal positiva para la producción y liberación de la misma IL-1 y del factor activador de plaquetas (PAF).⁶⁸ El PAF es el principal inductor de tromboxano A2 (TXA2) que es un potente vasoconstrictor y agregador de plaquetas. Al lesionarse las células endoteliales durante el

choque séptico, se presenta un desequilibrio entre TXA₂ y la prostaciclina (PGI₂), que tienen efectos antagónicos, lo que resulta en un aumento de la producción de TXA₂, que contribuye al mantenimiento del choque.⁵

Los leucotrienos, otros productos del ácido araquidónico induce a la agregación de leucocitos al endotelio vascular, broncoconstricción, vasoconstricción y permeabilidad capilar aumentada. Algunos parecen actuar de manera similar a la factor C5a del complemento, como anafilotoxinas.⁵ La endotoxina también activa directamente a las dos vías del complemento dando lugar a la generación de C5a, el cual induce quimiotaxis y agregación de neutrófilos, aumenta la permeabilidad vascular y es citotóxica; además, C5a induce la liberación de IL-1,^{107,111} contribuyendo a esta compleja red de mediadores solubles que mantienen los cambios característicos del choque. La respuesta de IL-1 a los agentes causales de sepsis, constituye un mecanismo de defensa del organismo, pues el bloqueo total de sus receptores durante el proceso de septicemia es perjudicial como lo es la inhibición de su liberación por IFN γ , pero cuando el estímulo es exagerado y su producción elevada, IL-1 induce una respuesta exagerada que conduce a daño tisular a menos que sus efectos sean

bloqueados parcialmente, como sucede al administrar dosis bajas del antagonista.¹¹⁷

La medición de estas tres citocinas puede ser de utilidad diagnóstica y pronóstica en pacientes con septicemia, ya que sus efectos en la respuesta inflamatoria aguda que sigue a una infección, guarda una estrecha relación con la evolución hacia complicaciones de tipo del choque séptico.⁶⁸ Sin embargo, una vez que el choque séptico se ha establecido la medición de estos factores es de poca utilidad.¹¹⁸

Estudios preliminares sugieren que una hiperproducción de estas citocinas es responsable de muchos de los cambios observados en el choque séptico y de su mala evolución; pueden explicar también los casos de choque "refractario" al tratamiento farmacológico y sugieren posibilidades de inmunomodulación e inmunoterapia. En estudios in vitro, los macrófagos son capaces de producir el IL-1ra en respuesta de moléculas de IgG,¹¹¹ lo que se relaciona con el efecto benéfico del uso de inmunoglobulina intravenosa en adultos¹¹⁹ y en neonatos¹²⁰ con septicemia y con el síndrome de choque séptico.

El uso de anticuerpos monoclonales contra LPS¹²¹ es una alternativa bastante atractiva en el caso de choque endotóxico, pues bloquea el estímulo inicial que desencadena la producción de IL-1 y la cascada de generación de metabolitos vasoactivos del ácido

araquidónico; es decir, de leucotrienos, prostaglandinas y tromboxanos. Ziegler y colaboradores¹²¹ la mortalidad por sepsis y choque séptico disminuyó de manera significativa al administrar tales anticuerpos monoclonales; sin embargo, en otros estudios la simple aplicación de metilprednisolona fue capaz de reducir la mortalidad por choque séptico en una proporción similar.¹²²

El uso de antagonistas de receptores IL-1 y TNF parecen ser las mejores opciones de inmunoterapia natural del choque séptico en estudios posteriores^{68,111}.

Manifestaciones clínicas de sepsis

Las manifestaciones clínicas de sepsis neonatal suelen ser muy sutiles, como se menciono al principio de la exposición, e incluso semejantes a otras condiciones no infecciones son: dificultad respiratoria, hipertermia o hipotermia, rechazo al alimento, irritabilidad alternada con periodos de somnolencia. Otros datos de menor frecuencia son vómito y diarrea. Ahora dependiendo de la gravedad del cuadro se pueden agregar periodos de apnea, ictericia, petequias, zonas de equimosis y escleredema; todos ellos, datos de muy mal pronóstico. Es obvio que además de las manifestaciones sistémicas, tendremos otras localizadas y que generalmente son el resultado de los focos de infección que dieron origen a la septicemia.

Otro punto importante es la diferenciación hecha por Mancilla y Sánchez³⁴ determinando las principales

características clínicas entre recién nacidos de término y prematuros, concluyendo en los primeros, rechazo al alimento, fiebre, ictericia, dificultad respiratoria, diarrea, hepatomegalia, convulsiones, distensión abdominal; en los segundos, ictericia, distensión abdominal, hipotermia, apneas, rechazo a la alimentación.

Pruebas diagnósticas de laboratorio específicas y definitivas.

El aislamiento de bacterias de un líquido corporal central es el método estándar y más específico para diagnosticar sepsis neonatal.

Hemocultivo

La obtención bajo técnica estéril mediante punción venosa, de 0.5 a 1 ml de sangre, colocada en frasco único y sin ventilación para cultivo, que contenga caldo de soya triptico enriquecido es un método microbiológico estándar disponible en todos los laboratorios de hospitales. La obtención de la muestra de un catéter colocado en la arteria umbilical inmediatamente después del parto también del parto también es adecuada, y la tasa de contaminación de solo 1.8%.¹²³ En contraste, las muestras que se obtienen de catéteres venosos umbilicales a permanencia no son confiables.¹²⁴ La preparación especial de una muestra obtenida por punción en el talón también puede ser una opción satisfactoria, aunque la sensibilidad de este método puede ser menor en

El hemocultivo se debe incubar 72 horas antes de considerarlo negativo, momento en el cual se ha identificado 98% de los cultivos positivos.¹²⁶ Esta eficacia del diagnóstico varía de un hospital a otro y según el microorganismo. A últimas fechas se han sugerido hemocultivos cuantitativos como una manera para distinguir entre contaminantes y microorganismos verdaderos. Uno de los principales problemas para identificar recién nacidos infectados es que la "regla de oro" (el hemocultivo) no es muy útil.¹²⁷

Pierce y colaboradores¹²⁸ y Squire y colaboradores¹²⁹ encontraron que en recién nacidos suficientemente graves como para morir, los cultivos premortem solo identificaron a 81 a 82% de los lactantes con infección comprobada por medio de cultivos y necropsia inmediatos post mortem. Es apropiado preguntarse cual sería la tasa de falsos negativos en lactantes con síntomas leves y cultivos negativos quienes se recuperan luego del inicio de la antibióticoterapia. Más aún, en recién nacidos con sepsis de inicio temprano bien definida en clínica, suele haber disparidad entre la incidencia de hemocultivos positivos y de pruebas positivas de aglutinación de látex en la orina.⁵⁰ Además hubo hemocultivos negativos hasta en 50% de los recién nacidos con neumonía bacteriana congénita según se define mediante datos clínicos más un cultivo positivo de aspirado traqueal (obtenido en el transcurso de las primeras 12 horas de vida).¹³⁰ Es claro,

que los hemocultivos no son confiables como parámetro final para diagnóstico clínico de infección neonatal.

Examen y cultivo de líquido cefalorraquídeo

A los recién nacidos con posible sepsis como diagnóstico primario se le debe hacer punción lumbar. No todos los lactantes con meningitis bacteriana presentan signos específicos. Mas aún, 15% de los recién nacido con cultivos positivos de líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden tener hemocultivos negativos.¹³¹ En algunas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, una punción lumbar puede ser opcional si la sepsis es secundaria, como en casos de aspiración de meconio sin otros signos de infección. Como quiera que sea, es claro que la demostración es responsabilidad del juicio del médico.

En ausencia de antibióticoterapia materna anteparto, los cultivos de LCR son confiables para el diagnóstico definitivo de meningitis neonatal bacteriana, el cultivo muestra crecimiento en el transcurso de 72 horas. En contraste con el cultivo de LCR, el examen preliminar de éste para recuento de células, cuenta diferencial, glucosa y proteína puede ser difícil de interpretar. Se han encontrado recuentos leucocitarios de hasta $32/\text{mm}^3$ en el líquido cefalorraquídeo de recién nacidos normales no infectados. Más aún, la media de ± 2 desviaciones estándar de los recuentos celulares en dicho líquido tiene un límite superior de $22 \text{ células}/\text{mm}^3$ en prematuros y de $25 \text{ células}/\text{mm}^3$ en recién nacidos de término. Sin

embargo, 29% de los lactantes con meningitis por estreptococo del grupo B pueden tener recuentos celulares por debajo de estos límites.¹³² Las concentraciones de glucosa y proteína en el líquido cefalorraquídeo tiene poca aplicación en el diagnóstico de meningitis neonatal, puesto que las variaciones normales de las concentraciones de glucosa (24 a 119 mg/dl) y de proteína (20 a 170 mg/dl) en recién nacidos no infectados son considerables.¹³²

Urocultivo

Los urocultivos obtenidos de muestra de orina recolectada en bolsa son poco confiables y fácilmente contaminables. En consecuencia, se deduce que no deben hacerse, salvo como prueba de curación después de dar tratamiento para una infección de vías urinarias previamente establecidas. Si bien una muestra obtenida bajo técnica estéril (punción vesical) es útil en el diagnóstico de infección intrahospitalaria en recién nacidos,¹³³ los urocultivos son más difíciles de obtener y tienen rendimiento bajo durante las primeras 72 horas de vida.¹³⁴

Aspirados traqueales

Aún cuando la diferenciación entre colonización e infección puede plantear dificultades al valorar cultivos de aspirado de tubo endotraqueal en recién nacido bajo ventilación crónica, las muestras de aspirado traqueal son útiles durante las primeras 72 horas de vida. Sherman

y colaboradores¹³⁰ demostraron que pueden encontrarse en cultivos positivos de aspirado traqueal en 44% de los lactantes con neumonía y hemocultivo negativo. Además, la identificación de bacterias con la tinción de Gram del aspirado traqueal tiene buena correlación con neumonía clínica o anatomopatológica, y 47% de exactitud predictiva positiva para identificar lactantes con bacteremia.¹³⁵

Identificación de antígenos bacterianos

Los métodos inmunológicos para identificar los antígenos de estreptococos del grupo B son lo bastante precisos como para recomendar su empleo sistémico en el diagnóstico de sepsis por estos gérmenes. En estos casos el uso más temprano de contrainmunolectroforesis ha quedado suplantado por la prueba de aglutinación de partículas de látex (LPA) que es más sensible y específica.^{136,137,138,139} Dicha prueba se ha aplicado con buenos resultados en suero, líquido cefalorraquídeo y orina; una muestra de orina concentrada proporciona la sensibilidad más alta.¹⁴⁰ Aún cuando en estudios iniciales se encontró sensibilidad de 100% y especificidad alta (84 a 100%),^{137,138,140} la experiencia encontrada tan baja como 67 a 90% y valor predictivo positivo de solo 56%.^{139,141} Si bien se dispone de pruebas de antígenos para *Escherichia coli*, no se han practicado suficientes estudios clínicos para apoyar su confiabilidad clínica. El recién nacido asintomático con prueba positiva de partículas de látex

en orina para cultivo negativo para estreptococos del grupo B es un dilema. Otras razones de la aparición de reacciones positivas falsas incluyen reacción cruzada con otras especies bacterianas que causan sepsis^{139,141} o aglutinación inespecífica en la orina. Una causa posible es la contaminación de la orina. Sánchez y colaboradores¹⁴² informaron pruebas de látex falsas positivas en 15% de los recién nacidos asintomáticos probados, todos los cuales tuvieron cultivos perineales y urinarios positivos para estreptococo del grupo B, lo que sugiere que la contaminación de la piel y de la orina fue la causa de las pruebas de látex "positivas falsas".¹⁴² En contraste, Harris y colaboradores¹³⁹ no encontraron contaminación local de la piel perineal como causa de la prueba falsa positiva; también obtuvieron cultivos de la piel perirrectal antes de recolectar orina, con todo, alrededor del 50% de los lactantes en ese estudio mantenían una reacción falsa positiva en la muestra de orina obtenida sin técnica estéril, al repetir el examen en muestra de bolsa estéril éste fue negativo.¹³⁹ Así, aún no se responde la pregunta de reacciones falsas positivas "verdaderas" en contraposición con falsas. A pesar de estos problemas, la prueba de látex para estreptococo del grupo B combinada con cultivos es un recurso diagnóstico útil que aumenta la exactitud diagnóstica del médico.

Pruebas diagnósticas coadyuvantes inespecíficas
Las dificultades para identificar con precisión a recién

nacidos con sepsis dando pie a que se valoren muchas pruebas coadyuvantes que pueden indicar infección, pero que no identifican al microorganismo causal. Debido a la gravedad de la enfermedad, es de lo más importante que las pruebas coadyuvantes no permitan que pasen casos inadvertidos (que tengan sensibilidad de 100%) y que excluyan de manera convincente sepsis cuando la enfermedad en realidad no está presente (que tenga alta exactitud predictiva negativa). Para alcanzar estos objetivos, es necesario estar dispuesto a tratar a algunos neonatos que en realidad están infectados (aceptar especificidad y exactitud predictiva más bajas).

Recuento leucocitario

La prueba coadyuvante obtenida más a menudo en el recuento leucocitario con cuenta diferencial. Durante muchos años, se consideró que dicho recuento es poco útil para ayudar en el diagnóstico de sepsis neonatal.^{101,143,144} Con todo, en el decenio pasado, los trabajos de Manroe y colaboradores¹⁴⁵ han aumentado la utilidad de esta prueba al establecer los límites de referencia normales para recuentos totales de neutrófilos e índices de neutrófilos inmaduros. El límite normal inferior para recuentos totales de neutrófilos en recién nacidos empieza en 1 800/mm³ , aumenta a 7 200/mm³ a las 12 horas de edad, y después disminuye y persiste en 1, 800/mm³ después de las 72 horas de edad . Se ha demostrado una curva similar para

el recuento total de neutrófilos inmaduros, que muestra un número máximo de 1 400 células/mm³ a las 12 horas de edad. La proporción entre neutrófilos inmaduros y totales (proporción de I/T) es de 0.16 o menos en el momento de nacer, y disminuye hasta una cifra máxima de 0.12 después de 72 horas de edad. Se cree que la neutropenia es el mejor factor predictivo de sepsis, en tanto que la neutrofilia no muestra buena correlación. Manroe y colaboradores¹⁴⁵ observaron utilidad predictiva negativa de 100% si el recuento total de neutrófilos, el de neutrófilos inmaduros y la I/T eran normales. Aún así, en un estudio subsecuente, esos índices solo identificaron a 94% de los pacientes sépticos.¹⁴⁶ Otros autores han optado por modificar los criterios con base en la experiencia propia en su hospital,¹⁴⁷ o por cambiar a propósito la sensibilidad o especificidad de la prueba con base en datos clínicos. La amplia variedad de utilidad predictiva de los valores señalados se explica en base a varios factores. En algunos estudios se ha reunido a neonatos que tienen sepsis comprobada con aquellos en los que sólo se sospecha. Además, es probable que haya considerable variabilidad entre los observadores en la obtención de las cuentas diferenciales de células. Las diferencias en la población bajo estudio pueden conducir a variación, porque hay factores clínicos que no son la infección que puede causar cambios hematológicos en recién nacidos. Por decirlo, la hipertensión materna, la

asfisia perinatal y la hemorragia intraventricular causan neutropenia.¹⁴⁵ Si bien la hipertensión materna no genera proporción I/T elevada, estrés inespecíficos como asfisia,¹⁴⁸ fiebre materna o trabajo de parto difícil, pueden elevar la proporción I/T.^{145,149} Los recuentos leucocitarios pueden ser más altos en sangre capilar que en arterial o venosa.^{150,151} La cronología también es importante, puesto que los índices leucocitarios en lactantes con sepsis pueden ser normales en el momento de la valoración inicial, pero anormales varias horas después.^{152,153}

Esfuerzos adicionales por mejorar la precisión diagnóstica del recuento leucocitario han demostrado que la presencia de vacuolización o degranulación tóxica de neutrófilos quizá es una indicación de sepsis tan buena como algunos de los índices leucocitarios.¹⁵⁴ Rodwell y colaboradores¹⁵⁵ idearon un sistema de puntuación hematológica de siete puntos con base en el recuento leucocitario, recuentos y proporciones de neutrófilos totales e inmaduros, cambios degenerativos y neutrófilos y trombocitopenia. Este método parece ser útil al obtenerse sensibilidad de 96% y valor predictivo negativo de 99%; sin embargo, los problemas potenciales del recuento sanguíneos mencionados y la imposibilidad de identificar a todos los recién nacidos sépticos dejan a esta puntuación como una prueba muy útil pero no definitiva.

Proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda, rápida, sintetizada por el hígado en el transcurso de 6 a 8 horas de un estímulo inflamatorio, dado que la infección es la causa más probable de inflamación de recién nacido, la elevación de la proteína C reactiva ha sido un útil marcador en muchos estudios, aún cuando la sensibilidad y la utilidad predictiva negativa no son lo bastante altas como para que dicha proteína sola sea una prueba diagnóstica definitiva.^{147,156,157,158} Al igual que el recuento leucocitario, la proteína C reactiva puede no ser positiva en etapas tempranas de la evolución de una infección.¹⁵⁹ Mathers y Polhandt¹⁵⁷ encontraron que la sensibilidad diagnóstica de la proteína C reactiva > 1.0 mg/dl fue de 16% en el momento del ingreso para valoración de sepsis, pero de 92% a las 24 horas de edad. Otros padecimientos neonatales u obstétricos como síndrome de aspiración de meconio, asfixia, ruptura prolongada de membranas o choque, también pueden causar elevación leve de la proteína C reactiva.¹⁵⁶

Los valores normales de proteína C reactiva son de < 1.6 mg./dl en los días 1 a 2 y de > 1.0 mg/dl a partir de entonces. El método más rápido, exacto y cuantitativo para determinar la concentración de proteína C reactiva es mediante nefelometría. Como otra posibilidad, una prueba de aglutinación de látex positiva para proteína C reactiva en una muestra no diluida corresponde a una

concentración plasmática de dicha proteína de 0.8 a 1.0 mg/dl. La normalización de la elevación de esta sustancia parece un recurso útil para establecer la reacción a la antibióticoterapia y la duración de la última^{158,159,160,161} y el no haber respuesta de aquella puede ser un signo de pronóstico ominoso.¹⁵⁹

Índice de sedimentación eritrocitaria

El índice de microeritrosedimentación globular (microVSG) es una prueba de investigación económica y fácil de practicar al lado de la cuna, para determinar sepsis neonatal; se mide en milímetros de asentamiento de eritrocitos en un tubo capilar colocado verticalmente durante una hora. Los valores normales aumentan con la edad postnatal y son iguales al día de vida más 3 mm/hr hasta un máximo de 15 mm/h.¹⁶² La microVSG parece ser menos sensible que la proteína C reactiva o la I/T anormal, pero es bastante específica. Es posible que haya reacciones falsas positivas ante hemólisis en tanto los resultados falsos negativos pueden deberse a coagulación intravascular diseminada con consumo de fibrinógeno que disminuye la formación de las " pilas de monedas".¹⁶²

Otros reactivos de fase aguda

La haptoglobina y el orosomucoide son reactantes de fase aguda que han recibido cierta atención como auxiliares diagnósticos para sepsis neonatal, pero la utilidad está limitada por su reacción más lenta a la infección que a la que se encuentra en la proteína C

reactiva.¹⁵⁸ La utilidad del orosomucoide esta limitada por su respuesta inadecuada a la infección por estreptococo del grupo B.¹⁵⁸ La fibronectina plasmática es una glucoproteína opsonizante que es un reactante de fase aguda, pero por lo general disminuye durante la evolución de sepsis en recién nacidos. En un estudio prospectivo, una concentración plasmática baja de fibronectina fue un indicador razonablemente sensible de sepsis, pero proporcionó poca precisión adicional a un grupo de pruebas para investigar sepsis que constó de recuento leucocitario, I/T, proteína C reactiva, microíndice de sedimentación globular. La fibronectina plasmática también esta disminuida en el síndrome de dificultad respiratoria y asfisia perinatal; ello limita su utilidad en estas situaciones.¹⁶³

Otras pruebas:

El complejo inhibidor elastasa- α -1 proteinasa se encuentra en el plasma cuando se libera elastasa a partir de neutrófilos activados. Datos preliminares publicados por Speer sugieren que dicho complejo inhibidor aumenta con rapidez durante la evolución de la infección, y que es 100% sensible, si bien no muy específico.¹⁶⁴

Se encuentra endotoxina, medida con la prueba de lisado de amebocito limulus, en el plasma calentado de muchos recién nacidos con infección. Hay muchas pruebas falsas positivas en recién nacido que parece que tienen

sepsis pero con hemocultivos negativos, lo cual suscita la posibilidad de que la búsqueda de endotoxina sería más sensible que los hemocultivos para indicar sepsis verdadera.¹⁶⁵

La observación directa de bacterias en neutrófilos teñidos con naranja de acridina después de centrifugación citológica es un dato muy específico, pero no basta como prueba única para diagnosticar sepsis.^{166,167}

Los neutrófilos de pacientes sépticos pueden reducir el colorante nitroazul tetrazolio con mayor rapidez que los individuos sanos; sin embargo, la prueba es un poco engorrosa y usada sola no tiene valor diagnóstico adecuado.¹⁶⁶

Tinción de Gram y cultivo de aspirado gástrico. En varios estudios y en la experiencia clínica se ha demostrado que el examen del aspirado gástrico no es un indicador útil de infección neonatal.¹⁶⁸ Sin embargo, es posible que la presencia de neutrófilos y bacterias indiquen que el recién nacido está en riesgo debido a exposición a corioamnioítis.¹⁶⁹ En esta situación, la prueba puede usarse para confirmar el diagnóstico de corioamnioitis si dicho diagnóstico no es claro.

La determinación de fracciones de complemento (C3) que es la base de la presente tesis. Reportados únicamente existen una sola publicación¹⁷⁰ donde determina que la formación de subproductos de C3 mantiene una

sensibilidad de 74% especificidad de 84%, exactitud predictiva positiva de 44% y exactitud predictiva negativa de 95%, siendo por tanto una de las pruebas adicionales de mejor examen estadístico y por ende, ante la posibilidad de realización en nuestra Unidad su determinación en el diagnóstico de sepsis neonatal.

Diagnóstico diferencial

Situaciones encontradas a cualquier nivel orgánico dan la posibilidad clínica de sepsis, por lo que será necesario mantener apoyo clínico y pruebas afines para determinar la diferenciación entre cada entidad.¹⁷¹ Entre los principales diagnósticos tenemos:

Signos y síntomas del sistema nervioso central :
encefalopatía hipóxica, hemorragia intracraneana.

Trastornos hidroelectrolíticos y ácido base:
deshidratación, acidosis metabólica, hiponatremia, hipocalcemia, hipocalemia, hipoglicemia.

Insuficiencia respiratoria: anomalías pulmonares congénitas, neumotórax, taquipnea transitoria del recién nacido, enfermedad de membrana hialina, enfisema lobar, neumonía por aspiración, atelectasias, edema pulmonar, hemorragias, neumotórax, eventración diafragmática, Hernia de Bochdaleck.

Ictericia: Incompatibilidad a grupo y Rho, atresia de vías biliares, hipotiroidismo, trombocitopenia materna idiopática, lupus eritematoso materno, leucemia congénita, trombocitopenia trombótica.

Síntomas gastrointestinales: uso de medicamentos, alteraciones metabólicas, deficiencias enzimáticas.

Insuficiencia cardiaca: Cardiopatías congénitas.

Tratamiento

El tratamiento específico de la infección estará necesariamente en relación directa al agente causal, sin embargo, por ningún motivo el clínico debe esperar los resultados de los cultivos para iniciar el tratamiento antibiótico, ya que esto agravaría el pronóstico del paciente.^{31, 32, 171} La elección inicial debe tener en cuenta:

- a) tipo de microorganismo aislado con mayor frecuencia
- b) la sensibilidad del germen respecto del antibiótico utilizado
- c) localización de la infección
- d) obtención de concentraciones bactericidas adecuadas en el sitio de infección
- e) toxicidad de los elementos elegidos.

Los antibióticos de elección en el tratamiento de sepsis neonatal incluyen ampicilina más un aminoglucósido, siendo este último seleccionado según la sensibilidad de cada hospital.

1. Ampicilina: 100 a 200 mg./kg./día IV o IM cada 12 horas en menores de una semana y cada 6 a 8 horas en mayores de una semana.

2. Amikacina: 7.5 mg./kg./dosis IV o IM cada 12 horas en menores de una semana y cada 8 horas en mayores de una semana.

3. Gentamicina: 2.5 mg/kg./dosis IV o IM cada 12 horas en menores de una semana, y cada 8 horas en mayores de una semana.

Cuando se tenga el germen aislado en hemocultivos y no haya mejoría clínica, el tratamiento se adecuará a la sensibilidad. La duración del mismo dependerá de los siguientes factores:

- Vía de entrada y sitio del organismo afectado
- Respuesta al tratamiento
- Evolución del paciente

En términos generales, en casos de septicemia el tratamiento se mantiene por espacio de 10 a 14 días, pero si existe afección del sistema nervioso central se prolonga durante 21 días.

Las cefalosporinas de tercera generación constituyen una opción en el manejo de la sepsis neonatal debido a su sensibilidad para gérmenes gram negativos que incluyen cepas resistentes a los aminoglucósidos, además de la ventaja de su adecuada penetración en líquido cefalorraquídeo, sin embargo es necesario tomar nota que las cefalosporinas mencionadas no son efectivas contra enterococo o *Listeria monocytogenes*, por lo que se recomienda asociarla con ampicilina.

En el manejo de sepsis existe un apartado de suma importancia que es el manejo del choque derivado de esta entidad. Ya empleados los antimicrobianos específicos para la causa de la septicemia o en su defecto el esquema más adecuado para el manejo particular. El manejo ideal debe ser establecido en forma multidisciplinaria por infectólogos, internistas y neonatólogos, quienes deben tomar las decisiones ante los antimicrobianos y demás fármacos a utilizar en cada caso, pues existen condiciones especiales que ameritan esquemas particulares, por ejemplo, neonatos con insuficiencia renal y leucopenia grave. Es importante identificar los focos primarios de infección y drenar abscesos o debridar heridas infectadas.^{31, 32}

El uso de inmunoglobina intravenosa es deseable, siempre que se disponga de este recurso, ya que cumple dos funciones: la opsonización de los agentes infecciosos que facilitan la fagocitosis y destrucción de los mismos,^{172, 173} y la activación de macrófagos y células inmunocompetentes, lo que mejora la capacidad de la respuesta inflamatoria aguda, favoreciendo además la liberación de antagonistas de citocinas que pueden modular la producción de metabolitos vasoactivos y la intensidad de las respuestas metabólicas en el choque.^{68, 111}

En el manejo inicial del choque séptico es indispensable mantener una función respiratoria adecuada;

muchos pacientes presentan pO₂ arterial baja, por lo cual se debe administrar oxígeno en mascarilla o campana cefálica, aunque en algunas ocasiones es necesaria intubación endotraqueal y dar presión positiva con un ventilador de ciclado y presión para tratar de limitar la hipoxemia severa.⁹⁴ En la fase hiperdinámica se deben manejar líquidos intravenosos con mucho cuidado y manteniendo siempre vigilancia estrecha de signos hemodinámicos como PVC, presión arterial frecuencia cardiaca, gasto cardiaco y demás parámetros monitorizables, pues en esta etapa existe el riesgo de producir edema pulmonar si se administran líquidos en exceso.^{99,102} Cuando el pH sanguíneo es menor de 7.1 debe administrarse bicarbonato.^{5,174} En la fase hipodinámica, además de los líquidos intravenosos, puede ser necesario utilizar sangre, plasma, albúmina y otros expansores de volumen.¹⁷⁵ Si existe oliguria, se deben manejar líquidos altos con administración muy vigilada de furosemide para mantener el flujo urinario adecuado, pero teniendo cuidado de identificar oportunamente la presencia de insuficiencia renal aguda.⁵

La administración intravenosa continua de dopamina disminuye la resistencia periférica y causa vasodilatación mesentérica y renal. La dosis inicial debe ser de 2 a 5 µg/kg./min, y se incrementa hasta mejorar el flujo urinario, lo cual se produce al aumentar el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular. La dopamina

es el precursor natural inmediato de la noradrenalina y dependiendo de la dosis, puede estimular receptores betaadrenérgicos en el corazón consiguiendo aumentar el gasto cardiaco, pero sin incrementar la frecuencia cardiaca ni la presión sanguínea. Las dosis se pueden aumentar hasta obtener la respuesta deseada en cada paciente en particular, ya que la respuesta deseada en cada paciente en particular, ya que la respuesta a este medicamento varía ampliamente entre individuos, sobre todo cuando se trata de recién nacido con septicemia.¹⁷⁶ El isoproterenol tiene un efecto vasodilatador a nivel de arteriolas y vénulas y tiene un efecto inotrópico positivo del corazón, por lo que disminuye las resistencias periféricas y aumenta el gasto cardiaco, sin aumentar el trabajo cardiaco. Sin embargo, la hipotensión puede empeorar si la administración de líquidos intravenosos no es adecuada cuando se usa este medicamento. Los pacientes con hipotensión arterial severa y depresión profunda del miocardio no responden a los agentes inotrópicos como dopamina e isoproterenol; en tales casos se debe administrar adrenalina o noradrenalina.¹⁷⁷

Aunque el uso de corticosteroides en choque sigue siendo controversial, numerosos estudios han demostrado el efecto benéfico del uso de metilprednisolona en la limitación del daño pulmonar y mejoría de la sobrevida.^{5,122} Debe administrarse en dosis

de 30 mg./kg., tan pronto como el choque séptico se detecta y puede repetirse cada 4 horas en los pacientes gravemente enfermos. El empleo de naloxona también es controversial, aunque podría ser útil en el manejo de la fase hipodinámica del choque séptico. La naloxona antagoniza a las endorfinas, con lo cual favorece el efecto de las catecolaminas y varios autores prefieren utilizarla cuando no obtienen respuesta al manejo con metilprednisolona.¹²²

Los pacientes que tienen niveles de lactato en sangre superiores a los 5mM/L y los que responden al manejo de líquidos intravenosos y expansores de volumen circulante, ni al manejo adecuado de fármacos inotrópicos y esteroides, se convierten en candidatos a exanguinotransfusión.⁵ Los infectólogos e internistas prefieren utilizar esta modalidad terapéutica en forma temprana, con el objetivo adicional de remover microorganismos, toxinas y otros productos que mantienen los estímulos que generan los cambios hemodinámicos del choque séptico.⁵ No está por demás insistir en la necesidad de que estos pacientes sean atendidos en unidades hospitalarias que cuenten con recursos y servicios de terapia intensiva y que deben ser manejados por un equipo interdisciplinario, atendiendo de manera integral los procesos alterados y los requerimientos de sostén durante las fases críticas del choque séptico, la

convalecencia del proceso infeccioso sistémico y la rehabilitación de las secuelas.

El uso de inhibidores de ciclooxigenasa, como indometacina, aspirina e ibuprofén, que bloquean la producción de prostaglandinas y tromboxanos, han demostrado ser útiles en diversos modelos animales de experimentación para la prevención y manejo del choque endotóxico,⁶⁸ pero no se cuenta aún con la suficiente experiencia con humanos y tienen serias limitaciones en neonatos. Se dan otras modalidades de tratamiento en fase experimental, que tienden a bloquear los efectos fisiopatológicos de mediadores solubles en el choque séptico y representan una esperanza de solución este problema que sigue siendo la primera causa de muerte en las unidades de terapia intensiva de niños y adultos a nivel mundial.

Objetivos

Principal:

Demostrar que la determinación de fracción C3 de complemento en pacientes con septicemia neonatal es un método confiable y permite el diagnóstico temprano del proceso séptico.

Secundarios:

Seleccionar todos los recién nacidos con el diagnóstico presuncional de septicemia en la Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatos Infectados (UCINI) del Hospital Regional 1º de Octubre en el lapso de 1 de abril de 1992 a 31 de marzo de 1993.

Solicitar de los recién nacidos los seleccionados las siguientes variables:

- a) Determinación de C3
- b) Determinación de hemocultivos, de ser posible de otros fluidos.
- c) Determinación de estudios de biometría hemática
- d) Connotar la signología inicial de sospecha de sepsis
- e) Correlacionar los factores de riesgo obstétricos y septicemia
- f) Determinar la etiología asociada a sepsis en la UCINI
- g) Correlacionar los cambios clínicos existentes y determinar la diferenciación entre los recién nacidos tanto de término como de pretérmino

Material y Métodos

Se hace un estudio prospectivo donde se incluyeron a los recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal, recolectándose muestras desde el mes de abril de 1992 a marzo de 1993. Se incluyeron aquellos que tuvieron los siguientes criterios: a) Atención del nacimiento en la Unidad Tocoquirúrgica del Hospital 1º de Octubre del Instituto de Seguridad y Servicio Social de los Trabajadores del Estado; b) Colección simultánea de cultivo y muestra sanguínea para determinación de fracción C3 de complemento; c) Manejo de antimicrobianos no instalado. Las variables de edad gestacional, peso al nacer, sexo, calificación de Apgar se anotaron para correlación posterior. Además se hicieron determinaciones inespecíficas con biometría hemática completa y conteo de plaquetas. Se excluyeron aquellos pacientes con enfermedad hemolítica, los que al inicio del estudio ya presentaban crisis convulsivas o tenían síndrome de aspiración de meconio.¹⁴⁵

Según los resultados bacteriológicos los casos se dividieron en neonatos infectados y no infectados.

Se consideró neonato no infectado cuando no hubo crecimiento bacteriano en uno o más hemocultivos y/o cultivo de líquido cefalorraquídeo, dentro de las setenta y dos horas posteriores de haberse hecho la siembra, ni

después de 10 días de observación. Se tuvo como neonato infectado cuando el cultivo se obtuvo positivo en el crecimiento bacteriano en sangre y/o líquido cefalorraquídeo, más el aislamiento de la misma bacteria cuando menos en otro sitio de toma diferente (orina, cordón umbilical, catéter, heces).

Para la obtención de muestra para hemocultivo se utilizó punción venosa, previas maniobras de asepsia, con medios de transporte de peptona y penicilinas.

Los procedimientos de aislamiento e identificación de los microorganismos se realizaron por el Departamento de Microbiología del Hospital Regional 1º de Octubre del ISSSTE.

La determinación de la fracción C3 de complemento se realizó con la técnica de contrainmunofluoresis en forma cuantitativa dando como valores de referencia de 85-140 mg./dl.¹⁷⁸

Los valores anormales tomados en cuenta son neutropenia con menos de $1,750/\text{mm}^3$ ¹⁴⁵, trombocitopenia con menos de $100,000/\text{mm}^3$ ¹⁷⁹, relación I/T igual o mayor de 0.18.¹⁵⁵

Se determinaron los valores de C3 con los valores mínimos, máximos y medianas. Los resultados obtenidos se cruzaron, considerando los resultados de los cultivos contra los valores obtenidos cuantitativos de C3. Posteriormente se aplicó las normas de estadística descriptiva, para determinar la sensibilidad y

especificidad de la prueba en cada apartado, con análisis estadístico para comparar las diferencias entre los grupos infectados y no, la edad gestacional, aplicando la prueba de χ^2 con corrección de Yates y un nivel alfa de significancia de 0.05. Cuando las frecuencias fueron menores de 5 se determinó la prueba exacta de Fisher. La prueba de Bartlett para homogeneización de varianza se aplicó.^{180,181}

Resultados

Se incluyeron en el estudio 142 neonatos, 18 se eliminaron por tener algún criterio de exclusión. De los 124 restantes, en 82 no se tuvo aislamiento en hemocultivo, en 42 se documentó con hemocultivos positivo en una o más determinaciones. Por lo que se dividieron los resultados en dos grupos: A con sepsis neonatal demostrada (n=42) y B sin infección (n=82). Se revisaron hemocultivos en 246 determinaciones, con 74 positivos (74/246), con 8 considerados contaminados (8/74) y los 66 restantes (66/74) correspondieron a los 42 recién nacidos infectados.

De la población estudiada 26 fueron recién nacidos pretérmino (26/42) es decir 61.9%. El 30 % de los pretérminos fue bajo para su edad gestacional (8/26) y los de término en un 25% (4/16) teniendo un porcentaje global de 28.57 para el grupo total (12/42). Predominio del sexo masculino en un 59.52% (25/42), conservando una relación de 1.47: 1 global y de término 1.6:1, pretérmino de 1.44:1 ; asfixia al nacimiento 42.8% (18/42), el tiempo de inicio de la signología clínica o primeros datos de septicemia fue de 5.2 días \pm 1.3 con un intervalo de dos a quince días y en un 71.4% lo manifestaron a las 72 horas, con un promedio de 12.4 días. El mismo porcentaje se tuvo de pacientes con asistencia ventilatoria (30/42), sólo dos pacientes con

catéter umbilical(2/42) dando un 4%, un 33% se manejaron con exanguíneotransfusión (14/42) siendo repetida en dos casos. La letalidad del proceso se mostró en un 42.8% (18/42).

Cuadro 1

Características de 42 neonatos con septicemia

Variables	Por ciento
Pretérmino	61.9
Bajo peso para edad	28.57
Pretérmino y bajo peso	30
Término y bajo peso	25
Sexo masculino	59.52
Asfixia neonatal	42.8
Catéter umbilical	4
Asistencia ventilatoria	71.4
Exanguinotransfusión	33
Inicio de septicemia	5.2 días(15)
Inicio a las 72 horas	71.4
Letalidad	42.8

Los antecedentes ginecoobstétricos de importancia en los pacientes estudiados fueron obtención por parto 28.5% (12/42), normal en tres casos y distócico en los nueve restantes, por vía abdominal 71.5% (30/42); factores de riesgo comunes fueron amenaza da parto prematuro 66.6% (28/42), ruptura prematura de membranas mayor de 24 horas

57.1% (24/42), preeclampsia severa 28.6% (12/42), corioamnioitis 7% (3/42).

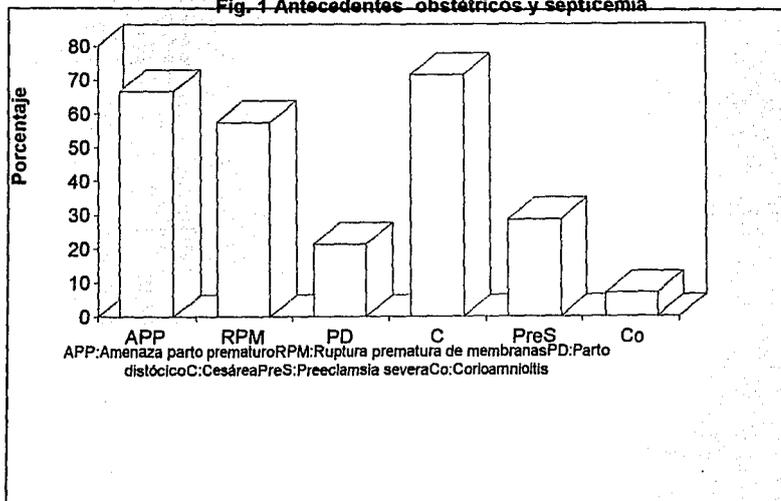
Cuadro 2

Antecedentes Ginecoobstétricos en Neonatos con Septicemia

Variabes	Porciento
Parto distócico	21.42
Cesárea	71.5
Amenaza parto prematuro	66.6
Ruptura de membranas de más de 24 horas	57.1
Preeclampsia severa	28.6
Corioamnioitis	7

Otros factores como el uso de corticosteroides en la madre, diabetes gestacional, sangrado en el tercer

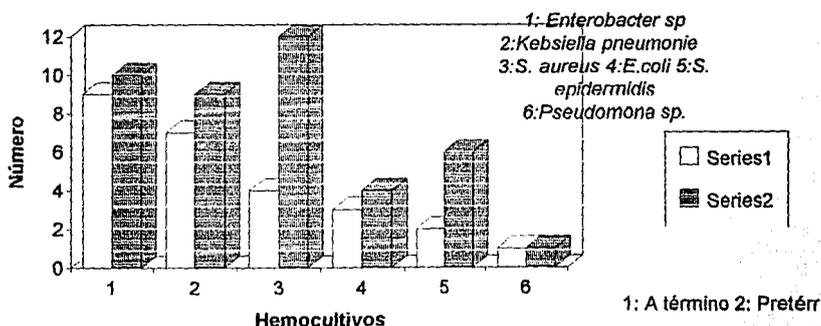
Fig. 1 Antecedentes obstétricos y septicemia



trimestre o problemas a nivel umbilical fueron en un paciente por cada apartado (2%).

Los gérmenes encontrados en orden de frecuencia fueron: *Staphylococcus aureus* 28.6% (12/42), *Enterobacter* sp 23.8% (10/42), *Klebsiella pneumoniae* 21.4% (9/42), *Staphylococcus epidermidis* 14.3% (6/42), *Escherichia coli* 9.5% (4/42), *Pseudomona* sp 2.4% (1/42). Dentro de la diferenciación de los pretérminos afectados se tuvo *Enterobacter* sp 34.6% (9/26), *Klebsiella pneumoniae* 27% (7/26), *Staphylococcus aureus* 15.4% (4/26), *Escherichia coli* 11.5% (3/26), *Staphylococcus epidermidis* 7.7% (2/26) y *Pseudomona* sp 3.8% (1/26). En los de término *Staphylococcus aureus* 50% (8/16), *Staphylococcus epidermidis* 25% (4/16), *Klebsiella pneumoniae* 18.75% (3/16), *Escherichia coli* 6.25% (1/16).

Fig. 2 Bacteriología de recién nacido sépticos



Cuadro 3

Hemocultivos en Recién Nacido con Septicemia

Germen aislado	RN pretérmino	RN a término
<i>Enterobacter</i> sp	34.6%(9)	23.8%(10)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27.0%(7)	21.4%(9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	15.4%(4)	28.6%(12)
<i>Escherichia coli</i>	11.5%(3)	9.5%(4)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7.7%(2)	14.3%(6)
<i>Pseudomona</i> sp	3.8%(1)	2.4%(1)

En ninguno de los aislamientos se determinó más de una bacteria en el momento del proceso

Las determinaciones de C3 en los neonatos no infectados se encontraron 70 valores por arriba de los 60 mg./dl, 85.4% (70/82), 9 entre 59 y 50 mg./dl, 11% (9/82), 1 entre 49 y 40 mg./dl 1.2% (1/82), 2 menores de 40 mg./dl 2.4% (2/82). De los neonatos infectados 38 valores se mantuvieron por debajo de los 40 mg./dl, 90.5% (38/42), dos entre 40 y 49 mg./dl, 4.75% (2/42), los dos restantes entre 50 y 55 mg./dl, 4.75% (2/42). Respecto a la diferenciación entre los datos detectados en pretérminos no infectados se obtuvo >60mgs 82.7% (48/58),

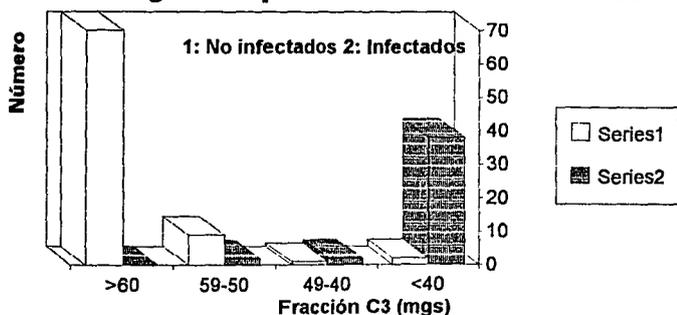
entre 59 y 50mgs 12% (7/58), entre 49 y 40mgs 1.7% (1/58) y menos de 40 mg. 3.6% (2/58); por otro lado, los de término no infectados tuvieron 91.6% (22/24) para > de 60mgs y 8.3% (2/24) entre 59 y 50 mg. En el caso de los neonatos infectados <40mgs se tuvo en 96.15% (25/26), 3.85% (1/26) entre 40 y 49 mg./dl. En los de término infectados <40mgs 81.25% (13/16), entre 40 y 49mgs/dl 6.25%(1/16) y entre 50 a 55mgs 12.5% (2/16).

Cuadro 4

Rangos de valores de C3 en neonatos

Intervalo	Término		Pretérmino	
	No infectado	Infectado	No infectado	Infectado
>60mgs	82.7	0	91.6	0
<59y>50	12.0	0	8.3	12.5
<49y>40	1.7	3.85	0	6.25
<40mgs	3.6	96.15	0	81.25

Fig. 3 Comparación de valores C3 en neonato:



Con lo anterior se tiene una significancia no importante entre los datos de recién nacidos de pretérmino y de término (NS), pero lo encontrado entre los datos de infectados y no infectados es de $p < 0.001$, tanto en pretérminos y de término. Con los resultados anteriores se tiene que calculando como límite inferior los 40 mg./dl se tiene una sensibilidad de 85.4% y especificidad de 90.47%, exactitud predictiva positiva de 15.7% y exactitud predictiva negativa de 95.23%.

Fig.4 Comparación de C3 en neonatos pretérmino

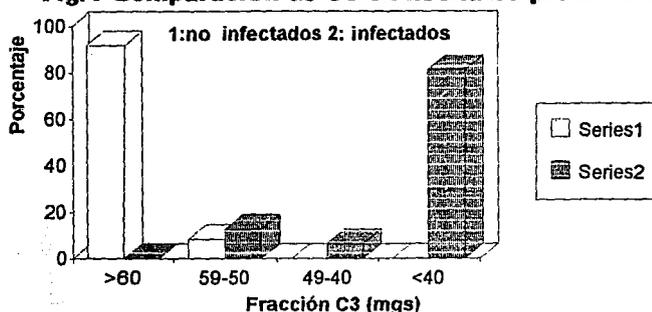
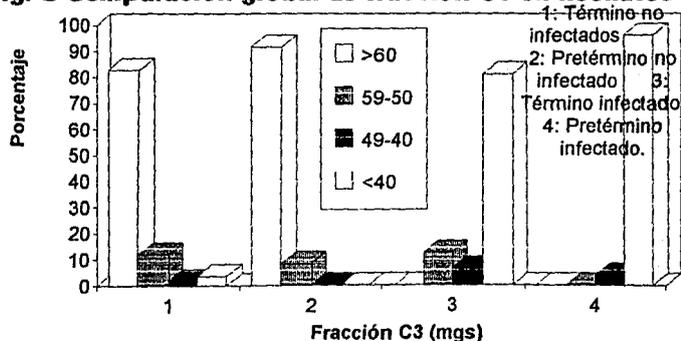


Fig. 5 Comparación global de fracción C3 en neonatos



Con respecto a las manifestaciones clínicas se tuvo en orden de frecuencia en los de término hepatomegalia 75% (12/16), rechazo a la alimentación 62.5% (10/16), fiebre 62.5% (10/16), irritabilidad extrema 50% (8/16), convulsiones 50% (8/16), esplenomegalia 50% (8/16), piel marmórea 43.73% (7/16), distensión abdominal 50% (8/16), diarrea 37,5% (6/16), hipotermia 31.25%(5/16), apneas 25% (4/16), ictericia 25% (4/16), dificultad respiratoria 25%(4/16), " mal aspecto" 25% (4/16). Otras menos comunes fueron presencia de eritema, lesión localizada o cambios coloración localizados (flebitis, flictenas). Con respecto a los pretérmino infectados se tuvo igualmente en orden de frecuencia: dificultad respiratoria 77% (20/26), ictericia 69% (18/26), hipotermia 69% (18/26), apnea 61.5% (16/26), hepatomegalia 53.8 (14/26), rechazo a la alimentación 50% (13/26), piel marmórea 46.15% (12/26), distensión abdominal 46.1% (12/26), fiebre 38.46% (10/26), convulsiones 34.6% (9/26). Con menos frecuencia se encontraron irritabilidad, diarrea y lesiones localizadas. Calculándose la significancia se tuvo: dificultad respiratoria , ictericia, hipotermia, apnea ($p < 0.001$), hepatomegalia ($P < 0.01$), distensión abdominal y fiebre ($P < 0.05$) entre pretérmino y término.

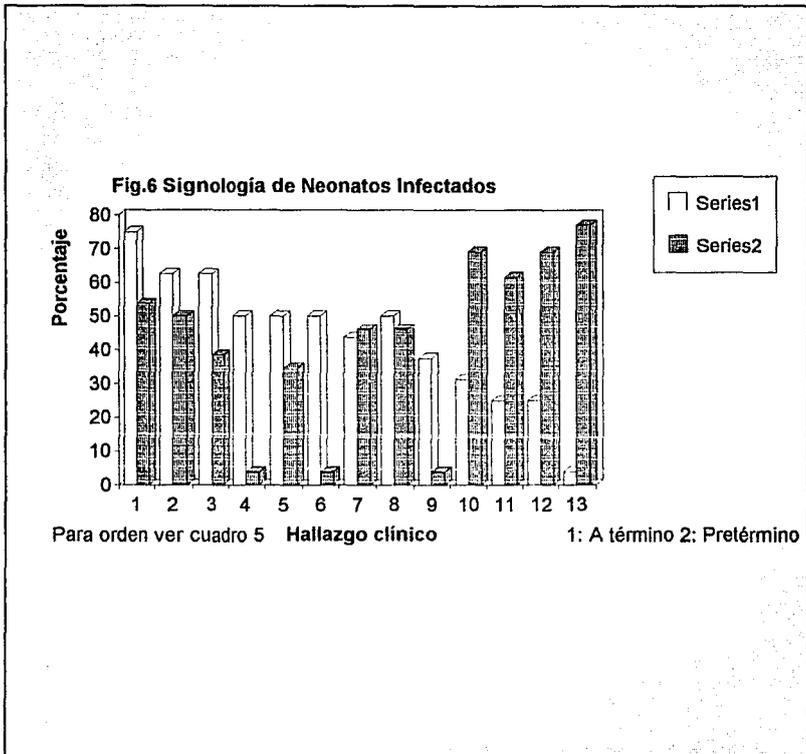
Cuadro 5
Signología de Recién Nacidos Infeccionados

Signo	Término(%)	Pretérmino(%)
Hepatomegalia	75	53.8
Rechazo al alimento	62.5	50
Fiebre	62.5	38.46
Irritabilidad	50	3.85
Convulsiones	50	34.6
Esplenomegalia	50	3.85
Piel marmórea	43.7	46.15
Distensión	50	46.1
abdominal		
Diarrea	37.5	3.85
Hipotermia	31.25	69
Apneas	25	61.5
Ictericia	25	69
Dificultad respiratoria	3.85	77

Con respecto a término y pretérmino se tuvo irritabilidad, hepatomegalia, esplenomegalia, fiebre, diarrea, hipotermia ($P < 0.001$); rechazo al alimento, convulsiones ($P < 0.01$).

Los otros hallazgos de laboratorio hematológicos resultaron como sigue: en los infectados de término se obtuvo bandas aumentadas en 87.5% (14/16), trombocitopenia 75% 12/16, I/T aumentada 62.5% (10/16),

leucopenia 56.25% (9/16), neutropenia 50% (8/16), bandemia 25% (4/16), neutrofilia 25% (4/16) y leucocitosis 18.75% (3/16). En los pretérminos infectados I/T aumentada 92.3% (24/26), bandemia 84.6% (22/26), trombocitopenia 84.6% (22/26), neutropenia 76.9% (20/26), leucopenia 69.2% (18/26), neutrofilia, bandas aumentadas y leucocitosis en 15.38% (4/26).

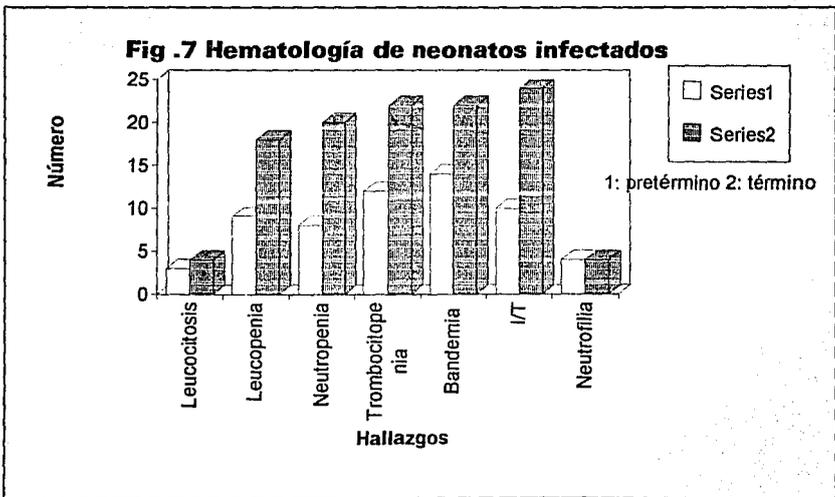


Cuadro 6

Hematología de Recién Nacidos Infechados

Hallazgo	Término	Pretérmino
Leucocitosis	18.75	15.38
Leucopenia	56.25	69.2
Neutropenia	50	76.9
Trombocitopenia	75	84.6
Bandemia	87.5	84.6
I/T aumentada	62.5	92.3
Neutrofilia	25	15.38

Calculando significancia en pretérmino con respecto a neonato de término infectado bandemia ($P < 0.001$), I/T aumentada ($P < 0.01$), neutropenia ($P < 0.05$). De término a pretérmino se obtuvo en bandas aumentadas ($P < 0.001$) únicamente, las demás fueron no significativas.



DISCUSION

Desde tiempo atrás los autores han considerado la posibilidad para detectar en un estadio inicial a los procesos infecciosos, sobre todo con respecto al recién nacido.¹³⁸ En el diseño del presente trabajo se permite definir el uso de los métodos ya conocidos específicos e inespecíficos, añadiendo a ellos el empleo de la determinación de la fracción C3 del complemento. En los resultados obtenidos puede definirse como una prueba de alta sensibilidad(85.4%), especificidad de 90.47%, concordante con los estudios hechos con anterioridad.¹⁷⁰ Empleando el criterio bacteriológico estricto, permite señalar las diferencias entre los grupos de riesgo con proceso comprobado, manteniendo con ello una alta expresión de confiabilidad, ya que el rango de exactitud predictiva positiva es de 15.4% y exactitud predictiva negativa de 95.23%, encima del reporte del estudio anteriormente comentado. La prueba por si sola no es un factor único de probabilidad aunque unido a los factores de riesgo y conjuntamente a las pruebas asociadas el incremento en la posibilidad de certeza es más alto que otras pruebas más costosas y con menos posibilidades de determinación. ^{130,144,164,165.}

Por otro lado es conocido que la epidemiología de cada hospital con respecto a los agentes causales de sepsis varía de una Unidad a otra, además de que el

tiempo juega un papel preponderante en ello ante el avance del uso antibiótico.^{2,3} Aunque en general se tuvo una frecuencia mayor en el caso de las bacterias gramnegativas¹, es evidente la diferencia encontrada entre los grupos de término, con *Staphylococcus aureus* en primer lugar, explicado por los métodos invasivos y flora habitual de los hospitales^{2,28}. Por lo observado, el gramnegativo *Enterobacter* sp mantuvo prevalencia en los pretérminos, lo mismo como segundo implicado en la etiología de sepsis en neonato de término. Situación no acorde con los reportes establecidos por Navarro, Mancilla o Arredondo^{28,32} reportándolo hasta en quinta opción. La explicación a ello es el brote epidémico encontrado en la Unidad de Cuidados Neonatales durante la realización del estudio. El número de hemocultivos asociados por paciente es bajo en 1.57 por paciente debido a la dificultad de provisión para medios de transporte, aunque lo recomendado es de tres por paciente¹⁸². La cifra de hemocultivos contaminados es de 1.2%, debajo del porcentaje esperado.¹⁸³ Los neonatos con mayor riesgo son los pretérmino y diferente a lo reportado de éstos, los que tuvieron antecedente de ruptura de membrana mayor de 24 horas^{1,171}. Otros factores asociados son la asfixia perinatal, teniendo como explicación la necesidad de manejo en estos pacientes con maniobras invasivas.¹²²

Se mantuvo la predisposición de predominio del sexo masculino sobre lo reportado en últimos trabajos.²⁸ En los recién nacidos de término se mantuvo una aparición del proceso en un promedio de 5.2 días, coincidiendo con los resultados obtenidos en todos los estudios y además definiendo que el principal tipo de invasión es posterior a la colonización intrahospitalaria,^{2,28} como es el caso de la toma de muestras, lavados bronquiales, toma de gasometrías, intubación repetida, procedimientos que condicionan invasión aún con las medidas adecuadas¹⁸⁴.

Se tuvieron diferencias significativas en las primeras manifestaciones de los neonatos infectados. En el caso de los prematuros los signos de dificultad respiratoria, ictericia, hipotermia y apneas ocuparon los primeros lugares como manifestación inicial, mientras que la hepatomegalia, rechazo a la alimentación, fiebre, irritabilidad extrema se vieron en los neonatos de término.

La letalidad reportada es alta con respecto a la reportada tanto en México como en Estados Unidos de América (10 a 35%)^{1,28} siendo de 42.8% siendo el choque séptico y la insuficiencia renal las causas principales de mortalidad.

Las pruebas hematológicas registradas mostraron diferencias significativas entre neonatos de pretérmino y de término obteniéndose que neutropenia y bandemia son

más frecuentes en los primeros y la trombocitopenia y la relación I/T elevada son comunes en ambos.

De esto se desprende que es importante mantener a la vanguardia los manejos en los padecimientos neonatales, pero es aún más relevante conservar el estudio bacteriológico del área donde se maneja al recién nacido; además de utilizar todos los medios posibles para diagnóstico tanto clínico como de laboratorio para definir en forma más exacta la posibilidad de septicemia, proceso que complicado sigue siendo la causa número uno de mortalidad en las Unidades de Terapia. El objetivo final y obvio de esto es la disminución de las complicaciones y secuelas encontradas en los pacientes y los altos costos a todo nivel que significan cada una.

CONCLUSIONES

1. La utilización de la fracción C3 como prueba inespecífica para septicemia neonatal es adecuada, con una significancia estadística equivalente a las pruebas tradicionales de más confiabilidad.

2. Los valores encontrados entre los grupos de control para determinar negatividad para infección generalizada, muestran a la prueba adecuada en el manejo de ambos neonatos (pretérmino y a término).

3. A pesar de la deficiencia natural encontrada en los recién nacidos pretérmino, existió una diferencia estadísticamente significativa entre los infectados y no infectados, tan relevante como la obtenida en los de término.

4. Los rangos de confiabilidad son de pocas unidades, pero suficientes para su determinación y obtención de datos estadísticamente adecuados para discernimiento.

5. El valor de fracción C3 inferior considerado con mayor frecuencia para neonatos infectados, en ambos grupos, es de 40mg/dl; mientras que el inferior para no infectados es de 60mg/dl.

6. La septicemia neonatal es un proceso que se manifiesta en forma inespecífica siendo posible detectarla con estudios clínicos y hallazgos de laboratorio.

7. La epidemiología de cada hospital o región es diferente, con lo cual es necesario determinar la bacteriología de cada una para establecer con carácter presuntivo el manejo inicial más adecuado al neonato infectado.

8. La incidencia de septicemia en neonatos del Hospital Regional 1o de Octubre fue de 1.5 por 1000 recién nacidos vivos, en periodo comprendido entre abril 1992 y marzo de 1993.

9. El sexo más comprometido fue el masculino con una relación de 1: 1.4.

10. El inicio de sintomatología se dio después de las 72 horas de vida y estancia hospitalaria en el 71.4% del total de los neonatos estudiados.

11. El promedio de días para la aparición del evento es de 5.2 días.

12. Los pacientes más afectados fueron los neonatos de pretérmino con una incidencia del 61.9%

13. Los principales datos en los neonatos de pretérmino fueron dificultad respiratoria, hipotermia, apneas,

14. Los principales datos en los neonatos de término fueron hepatomegalia, fiebre, rechazo a la alimentación, distensión abdominal.

15. Uno de los factores de riesgo más importante en los neonatos fue la ruptura de membranas, asfixia perinatal .

16. La mayor parte de los neonatos (71.5%) se obtuvieron por vía abdominal y doce de ellos por vía vaginal, siendo nueve por parto distócico.

17. Los hemocultivos realizados fueron de 1.54 por paciente, sin embargo mantuvieron un nivel alto de detección de procesos sépticos.

18. El germen más aislado es el *Staphylococcus aureus*, siguiendo el *Enterobacter*, definiendo el tratamiento para bacterias grampositivas y gramnegativas.

19. No se aisló *Listeria monocytogenes* ni *Streptococcus*.

20. En recién nacido pretérmino aún son más comunes los gramnegativos.

21. Las pruebas hematológicas son un buen coadyuvante en el diagnóstico de sepsis neonatal y conjuntadas tiene un nivel de predicción positivo y negativo altos.

22. La letalidad en el Hospital 1º de Octubre es elevada para sepsis neonatal (42.8%), siendo el choque séptico y la insuficiencia renal la causa más común de complicación.

23. Se requiere un estudio bacteriológico para determinar la epidemiología de patógenos más frecuentes en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y determinar el manejo de antibióticos inicial y el control de sanidad específicos.

24. Se requieren medidas profilácticas para disminuir los factores de riesgo asociados a la septicemia.

Bibliografía

- 1 Erikson M. Neonatal Septicemia. Acta Paediatr Scand, 1983;72:1.
- 2 Freedman RM, Ingram DL, Gross I, Ebrenkranz RA, Warshaw JB, Baltimore RS: A half century of neonatal sepsis of Yale. Am J Dis Child, 1981; 135: 140- 144.
- 3 Jasso GL: Septicemia neonatal. Bol Med IMSS, 1979; 21:105
- 4 Bone RC: Sepsis, the septic syndrome, multiorgan failure a plea for comparable definitions. Ann Intern Med, 1991; 114:332.
- 5 Zimmerman JJ, Dietrich KA. Perspectivas actuales sobre choque séptico. Clin Pediatr Norteam, 1987; 1: 149.
- 6 Yeh TS, Pollack MM, Ruttimann UE. Validation of physiologic stability index for use in critically ill infants and children. Pediatr Res, 1984; 18: 445.
- 7 Bennet R, Ericksson M, Zetterström R. Increasing incidence of neonatal septicemia: causative organism and predisposing risk factors. Acta Paediatr Scand, 1981;70:207.
- 8 Rackow EC, Astiz ME. Pathophysiology and treatment of septic shock. JAMA, 1991; 266: 548.
- 9 Snell JR, Parrillo JE: Cardiovascular Dysfunction in septic shock. Chest, 1991;99: 1000.
- 10 Ellner JJ. Septic shock. Pediatr Clin North Am, 1983;30:365.
- 11 Calandra T, Glausser MP. Cytokines and septic shock. Diagn Microbiol Infect Dis, 1990; 13: 377.
- 12 Dinarello CA. Interleukin-1 and its biologically related cytokines. Adv Immunol, 1989; 44: 153.
- 13 Steinbeck MJ, Roth JA: Neutrophil activation by recombinant cytokines. Rev Infect Dis, 1989;11:549.
- 14 Waisbren BA: Bacteremia due to gram-negative bacilli other than the *Salmonella*. A clinical and therapeutic study. Arch Intern Med, 1951;88, 467.
- 15 McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia II. Clinical laboratory and therapeutic observations. Arch Intern Med, 1962;110; 856.
- 16 DuPont HL, Spink WW. Infections due to gram-negative organisms. An Medical Center, 1958-1966. Medicine, 1969;48:307.
- 17 Myerowita RL, Madeiras AA, O'Brien TF: Recent experience with bacillemia due to gram-negative organisms. J Inf Dis, 1971; 124: 239.
- 18 Kreger BE, Craven DE, Carling PC. Gram-negative bacteremia III. Reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients. Am J Med, 1980; 68: 332.

- 19 McCabe WR, Kreger BE, Johns M. Type specific and cross-reactive antibodies in gram-negative bacteremia. *N Engl J Med*, 1972; 287: 261.
- 20 Wolff SM, Bennett JV. Gram-negative rod bacteremia. *N Engl J Med*, 1974; 291: 733.
- 21 Filice GA, Van Etta L, Darby CP. Bacteremia in Charleston County, South Carolina. *Am J Epidemiol*, 1986; 123:128
- 22 Centers for Disease Control. Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia United States, 1979-1987. *MMWR*, 1990;39:31.
- 23 Young LS. Gram-negative sepsis. En Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. *Principles and Practice of Infectious Disease*, ed 3, Nueva York, Churchill-Livingstone, 1990: 611.
- 24 Tanaka M, Matsumoto T, Kumazawa J. Endotoxemia and bacteremia in patients following ultrasonic lithotripsy. *Urol Res*, 1987; 15:45
- 25 Levin J, Poore TE, Zabner NP. Detection of endotoxin in the blood of patients with sepsis due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med*, 1970; 283: 1313.
- 26 Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP. Sepsis syndrome: A valid clinical entity. *Crit Care Med*, 1989; 17: 389.
- 27 Arredondo JL, Solórzano SF, Conde GC. Infección nosocomial en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Como influye el uso de antibióticos. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 1988; 45:42.
- 28 Navarro F, Echavarria JL, Yañez MC, Espinoza R. Bacteriología y factores de riesgo de septicemia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 1987;44:735.
- 29 Landers S, Moise A, Kennard F, Smith O, Baker J. Factors associated with umbilical catheter-related sepsis in neonates. *AJDC*, 1991;145:165.
- 30 Vargas OA, Escobedo ChE, Mercado AA. Epidemiología de las bacteremias en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. *Bol Med Hosp Inf Mex*, 1985; 42: 306.
- 31 Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. En: Remington JJ, Klein JO, ed. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, ed 3 Philadelphia, WB Saunders, 1990:601.
- 32 Mancilla J. Sepsis en el neonato pretérmino. En: Gómez M, ed. *Temas selectos sobre recién nacido prematuro*, México, Distribuidora y Editora Mexicana, S.A., 1990: 274.
- 33 Martínez AJ, Mancilla J, Santos JI. Sepsis neonatal: experiencia 1980-85 del Hospital Infantil de México. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 1989; 46: 77.
- 34 Mancilla J, Sánchez LU. Septicemia Neonatal: diferencias entre recién nacido de término y de pretérmino. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 1990; 47: 227.

- 35 Reporte de Estadística y Archivo de 1990-1993 del Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE.
- 36 Bradley JS. Neonatal infections. *Pediatr Infect Dis*, 1985; 4: 315.
- 37 Calderón E, Solórzano F, Conde C, Arredondo JL. Septicemia Neonatal pos *Staphylococcus epidermidis*, *Bol Med Hosp Infant Mex*, 1987; 44: 511.
- 38 Reporte de Microbiología de 1990-1993 del Laboratorio del Hospital 1º de Octubre del ISSSTE.
- 39 Collado ML, Kretschner R, Backer I. Group B Streptococci among pregnant mexican women. *J Infect Dis*, 1981; 143:134.
- 40 Solórzano SF, Echaniz AG, Conde GC, Calderón JE, Arredondo JL. Cervicovaginal infection with group B Streptococci among pregnant mexican women. *J Infect Dis*, 1989; 159: 1003.
- 41 Dillon HC, Khare S, Gray BM. Group B streptococcal carriage and disease: a six year prospective study. *J Pediatr*, 1987;110:31.
- 42 Solórzano SF, Díaz RR, Arredondo JL. Diseases caused by group B *Streptococcus* in México. *Pediatr Infect Dis J*, 1990; 9:66.
- 43 Solórzano SF, Arredondo JL, Ortiz IJ, Diaz RR, Cazáres OM, Echaniz AG. *Streptococcus* del grupo B en la etiología de la infección neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 1990; 47: 146.
- 44 Bojsen-Møller J. Human listeriosis. Diagnostic, epidemiological and clinical studies. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1972; 229 (Supl 1):1
- 45 Boucher M, Yonekura L. Perinatal listeriosis (early onset). Correlation antenatal, manifestations and prenatal outcome. *Obstetric Gynecol*, 1986; 68:593.
- 46 Pérez A, GronoCS. La infección perinatal listérica en México II. Aislamiento de *Listeria monocytogenes* en sepsis del recién nacido. *Rev Inst Sal Hosp Mex*, 1963; 28:103.
- 47 Bonilla SL, Jasso A. Septicemia por *Listeria monocytogenes* en el neonato. Reporte de un caso. *Rev Med IMSS*, 1983; 21:180.
- 48 Solórzano SI, Arredondo JE, Udaeta ME, Ortiz JE, Echaniz AG, Beltran AM. Infección sistémica neonatal por *Listeria monocytogenes*. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 1989;46:711.
- 49 Scheld W. Evaluation of rifampin and other antibiotics against *Listeria monocytogenes* in vitro and in vivo. *Rev Infect Dis*, 1983; 5(Supl 1):S593.
- 50 Murphy JF, Minchom P. *Haemophilus influenzae* infection in the newborn. *Arch Dis Child*, 1983; 58: 477.
- 51 Murphy TI, Apicela MA. No typable *Haemophilus influenzae*. A review of clinical aspects surface antigens and the human immune responses to infection. *Rev Inf Dis*, 1987; 9:1.

- 52 Abdul A, Schreiber JR. Neonatal *Haemophilus influenzae* type b sepsis. *Pediatr Infect Dis J*, 1990; 9: 918
- 53 Solórzano F, Arredondo JL. Nuevos patógenos en septicemia neonatal. *Rev INPer*, 1992;8:167.
- 54 Narciso RI, Solórzano SE, Arredondo JL, Calderón J, Beltrán ZM. Etiología de la infección cervicovaginal en pacientes embarazadas y no embarazadas. *Ginecol Obstet Mex*, 1989;57:77.
- 55 Gorbach SL, Barlett J. Anaerobic infections. *N Engl J Med*, 1974; 290: 1177.
- 56 Finegold SM. Anaerobic Infections. *Surg Clin North Am*, 1980; 60:49.
- 57 Chow AW, Laake R, Yamauch T. The significance of anaerobes in neonatal bacteremia: Analisis of 23 cases and review of the literature. *Pediatrics*, 1974; 54: 736.
- 58 Feder HM. *Bacteroides fragilis* meningitis. *Rev Infect Dis*, 1987; 9:783.
- 59 Chaney NE. *Clostridium* infection in mother and infant. *Am J Dis Child*, 1980; 134: 1175.
- 60 Noel GJ, Laufer DA, Edelson PJ. Anaerobic bacteremia in a neonatal intensive care unit: an eighteen years experience. *Pediatr Infect Dis J*, 1988; 7: 858.
- 61 Woodruff AW, El Beshir EA, Yugusuk AZ. Neonatal tetanus mode infection, prevalence and prevention in Souther Sudan. *Lancet*, 1984; 17:378.
- 62 Schofield F. Selective primary health care: strategies for control of disease in the developing world XXII: Tetanus a preventable problem. *Rev Infect Dis*, 1986; 8: 144.
- 63 Pérez JC, Saltigeral P, Macías MP. Tétanos. En *Infectología Clínica Pediátrica*. 4ed, Trillas, México, 1993: 447
- 64 Sugandhi RP, Beena PG, Shivananda MB. *Citrobacter* sepsis in Infants. *Indian J Pediatr*, 1992; 59: 309
- 65 Kline MW, Nason EV, Kaplan JL. Characterization of *Citrobacter* diseases strains causing neonatal meningitis. *J Inf Dis*, 1988; 157: 101.
- 66 Willis J, Robinson JE. *Enterobacter sakazakii* meningitis in neonatos. *Pediatr Infect Dis J*, 1988; 7: 196
- 67 Alfaro Tavaréz E, Mancilla Ramírez J. Bacteremia y septicemia en el Hospital del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón". Tesis, 1992 (copia).
- 68 Dinarello CA. The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of septic shock syndrome. *J Infect Dis*, 1991; 163: 1177.
- 69 Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA. Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in séptic shock and experimental endotoxin fever. *J Inf Dis*, 1990; 161: 79.

- 70 Nelson SN, Merenstein GB, Pierce JR. Early onset group B streptococcal disease: Is it underdiagnosed? *J Perinatol*, 1987; 6: 234
- 71 St Geme JW, Murray DL, Carter J. Perinatal infection after prolonged rupture of membrane: an analysis of risk and management. *J Pediatr*, 1984; 104: 608
- 72 Salem FA, Thadepalli, H. Microbial invasion of the placenta cord, and membranes during active labor: A not infrequent finding usually unassociated with clinical sepsis of the newborn. *Clin Pediatr*, 1979; 18: 50
- 73 Yoder MC, Polin RA. Immunotherapy of neonatal septicemia. *Pediatr Clin North Am*, 1986; 33: 481
- 74 Varner MW, Galask, RP. Conservative management of premature rupture of the membrane. *Am J Obstet Gynecol*, 1981; 140: 39.
- 75 Knudsen FU, Steinrud J. Septicemia of the newborn, associated with rupture fetal membrane, discoloured amniotic fluid or maternal fever. *Acta Paediatric Scand*, 1976; 65: 725.
- 76 Washburn TC, Medearis DN, Childs B. Sex differences in susceptibility to infections. *Pediatrics*, 1965; 35: 57.
- 77 Scheiber J, Benedett T. Conservative management of preterm rupture of the fetal membranes in a low socioeconomic population. *Am J Obstet Gynecol*, 1980; 136: 92.
- 78 Bercowitz RL, Hoder EL, Freedman RM, Scott DT, Maltzer MC. Results of a management protocol for premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol*, 1982; 60: 271.
- 79 Diakoky DF, Johnson RB, Johnson MC, Simmons MA. Premature rupture of membranes and preterm labor: Neonatal infection and perinatal mortality risks. *Obstet Gynecol*, 1981; 58: 417.
- 80 Graham L, Gilstrops LC, Hauth JE, Kodack S, Conaster DG. Conservative management of patients with premature rupture of fetal membranes. *Obstet Gynecol*, 1982; 59: 609.
- 81 Kappy KA, Ceterolo CL, Knuppel RA, Ingardia CJ, Ibarra AJ, Scerbo JC, Mitchell GN. Premature rupture of the membrane. A conservative approach. *Am J Obstet Gynecol*, 1979; 134: 655.
- 82 Miller JM, Brazy JE, Gall SA, Crenshaw MC, Jelousek FR. Premature rupture of membranes, maternal and neonatal infectious morbidity related to betamethasone and antibiotic therapy. *J Reprod Med*, 1980; 25: 173.
- 83 Naeye RL, Peters EC. Causes and consequences of premature rupture of fetal membranes. *Lancet*, 1980; 1: 192.
- 84 Taesh HW, Frigoletto F, Katzmilller J, Avery ME, Henre A, Fromm B, Lawson E, Neff K. Risk of

- respiratory distress syndrome after prenatal dexamethasone treatment. *Pediatrics*, 1979; 63: 64.
- 85 Naeye RL. Causes of excessive rates of perinatal mortality and prematurity in pregnancies complicated by maternal urinary tract infections. *N Engl J Med*, 1979; 300: 819.
 - 86 Leslie GI, Scorr RD, Borr PA. Early-onset bacterial pneumonia: A comparison with severe hyaline membrane disease. *Aust Pediatr J*, 1981; 17: 202.
 - 87 Shan Karan S, Farooki ZQ, Desai R. B hemolytic Streptococcal infection appearing as persistent fetal circulation. *Am J Dis Child*, 1982; 136: 725.
 - 88 Harris MC, Maskowitz WB, Enale WB: Group streptococcal septicemia and delayed onset diaphragmatic hernia: A new clinical association. *Am J Dis Child*, 1981; 135: 723
 - 89 Voora S, Srinivaan G, Lilien LD. Fever in full-term newborns in the first four days of life. *Pediatrics*, 1982; 69:40
 - 90 Sahib EI, Radhi A, Jawad M. Sepsis and hypothermia in the newborn infant: Value of gastric aspirate examination. *J Pediatr*, 1983; 103:300
 - 91 Danner RL, Elin RJ, Hosseini JM, Wesley RA, Reilly JM Parrillo JE. Endotoxemia in human septic shock. *Chest*, 1991; 99:164.
 - 92 Parker MM, Suffredini AF, Natanson C. Survives of septic shock in humans. Develop reversible myocardial depression and ventricular dilatation. *Clin Res*, 1986; 34: 413A
 - 93 Parrillo JE, Burch C, Shelhamer J. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock: Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest*, 1985; 76: 1539
 - 94 Rackow EC, Kaufman BS, Falk JI. Hemodynamic response to fluid repletion in patients with septic shock: Evidence for early depression of cardiac performance. *Circ Shock*, 1987;22:11.
 - 95 Cerra FB, Caprioli J, Siegel J. Proline metabolism in sepsis, cirrhosis and general surgery: the peripheral energy deficit. *Ann Surg*, 1979; 190: 577
 - 96 Cerra FB, Siegel JH, Colman B. "Autocannibalism", a failure of exogenous nutritional support. *Ann Surg*, 1980; 192: 570
 - 97 Long C, Kinney J, Geiger J. Nonsuppressibility of gluconeogenesis in septic patients. *Metabolism*, 1976;25:193.
 - 98 Elwyn DH, Kinney JM, Juvanandum M. Influence of increasing carbohydrate intake on glucose kinetics in injured patients. *Ann Surg*, 1979; 190: 117
 - 99 Tuchschildt I, Fried J, Swinney R, Sharma OP. Early hemodynamic correlates of survival in patients with septic shock. *Crit Care Med*, 1989; 17: 719

- 100 Jasso L, Vargas A. Trombocitopenia como índice de septicemia en el recién nacido. *Gac Med Mex*, 1976; 11: 317
- 101 Franco G, Garza O. Indicadores hematológicos de septicemia neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 1989; 6: 372.
- 102 Pilz G, Werden K. Cardiovascular parameter and scoring systems in the evaluation of response to therapy in sepsis and septic shock. *Infection*, 1990; 18: 253
- 103 Lee J, Vilcek J. Biology of disease: Tumor necrosis factor and interleukin-1: Cytokines with multiple overlapping biological activities. *Lab Invest*, 1987; 56: 234.
- 104 Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE. Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon- α and interferon- γ in the serum of patients with septic shock. *J Infect Dis*, 1990; 161: 982
- 105 Wright SD, Ramos RA, Tobias PS. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science*, 1990; 249: 1431
- 106 Schindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorban R, Clark SC, Dinarello CA. Correlations and interactions in the production of IL-6, IL-1 and TNF by human blood mononuclear cells, IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* 1990; 75: 40
- 107 Dinarello CA. Interleukin-1 and its biologically related cytokines. *Adv Immunol*, 1989; 44: 153
- 108 Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM. New concepts on the pathogenesis of fever. *Rev Infect Dis*, 1988; 10: 168
- 109 Dinarello CA, Cannon JG, Mancilla J, Bishai I, Lees J, Coceani F. Interleukin-6 as an endogenous pyrogen: induction of prostaglandin E2 in brain but not in peripheral blood mononuclear cells. *Brain Res*, 1991; 562: 199.
- 110 Granowitz EU, Clark BD, Mancilla J, Dinarello CA. Interleukin-1 receptor type II-Interleukin receptor. *J Biol Chem*, 1991; 266: 14147
- 111 Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood*, 1991; 77: 1627
- 112 Waage A, Halstensen A, Espevik T. Association between tumour necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet*, 1987; 1: 355
- 113 Waage A, Halstensen A, Shalaby R. Local production of tumor necrosis factor α , interleukin 1 and interleukin 6 in meningococcal meningitis: Relation to the inflammatory response. *J Exp Med*, 1989; 170: 1859
- 114 Wallach D, Holtman H, Engelmann H. Sensitization and desensitization to lethal effects

- of tumor necrosis factor and IL-1. *J Immunol*, 1988; 140:2994
- 115 Girardin E, Grau GE, Dayer JM. Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infections purpura. *New Engl J Med*, 1988;319:397.
- 116 Schindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R, Clark SC, Dinarello CA. Correlations and interactions in the production of IL-6, IL-1 and TNF by human blood mononuclear cells: IL-6 supresses, IL-1 and TNF. *Blood*, 1990; 75:40
- 117 Mancilla J, Garcia P, Dinarello CA. IL-1-receptor antagonist (IL-1ra) can either protect or enhance the letality of *Klebsiella pneumoniae* sepsis in newborn rat. *Cytokine*, 1991; 3:502
- 118 Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA. Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental fever. *J Infect Dis*, 1990; 161: 79
- 119 Dominioni L, Dionigi R, Zanallo M. Effects of high dose IgG on survival of surgical patients with sepsis scores of 20 or greater. *Arch Surg*, 1991; 126: 236
- 120 Mancilla J, Gonzalez A, Castellanos C, Garcia P, Santos JI. Inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de septicemia neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 1992; 49:4
- 121 Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL. Treatment of gramnegative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double blind, placebo- controlled trial. The HA-1A Sepsis study Group. *N Engl J Med*, 1991;324: 429
- 122 Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Bolk R. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone severe sepsis study group. *Crit Care Med*, 1989; 17: 389
- 123 Cowett RM, Peter G, Hakanson DO. Reliability of bacterial culture of blood obtained from an umbilical artery catheter. *J Pediatr*, 1976; 86: 759
- 124 Anagnostakis D, Kamba A, Petrochilou V. Risk of infection associated with umbilical venous catheterization, a prospective study in 75 newborn infants. *J Pediatr*, 1975; 86:759.
- 125 Knudson RP, Alden ER: Neonatal heelstick blood culture. *Pediatrics*, 1980; 65:505.
- 126 Pichichero ME, Todd JK. Detection of neonatal bacteremia. *J Pediatr*, 1979;94:958
- 127 St Geme JW, Bell LM, Baumgart S. Distinguishing sepsis from blood culture contamination in young infant with blood. Cultures growing coagulasa negative staphylococci. *Pediatrics*, 1990; 86:157
- 128 Pierce JR, Merestein GB, Stocker JT: Immediate postmortem cultures in an intensive care nursery. *Pediatr Inf Dis J*, 1984; 3: 510

- 129 Squire E, Favara B, Todd J. Disgnosis of neonatal bacterial infection. Hematologic and pathologic finding in fatal and nonfatal cases. *Pediatrics*, 1979; 64:60
- 130 Sherman MP, Goetzman BW, Ahlfors CE. Tracheal aspiration and its clinical correlates in the diagnosis of congenital pneumonia. *Pediatrics*, 1980; 65:258
- 131 Visser VE, Hall RT. Lumbar puncture in the evaluation of suspected neonatal sepsis. *J Pediatr*, 1980; 96: 1063
- 132 Sarff LD, Platt LD, McCracken GH. Comparison of high risk neonatales with or without meningitis. *J Pediatr*, 1976;88: 473
- 133 Ginsburg CM, Mc Cracken GH. Urinary tracts infections in young infant. *Pediatric*, 1982; 69: 409
- 134 Visser VE, Hall RT: Urine culture in the evaluation of suspended neonatal sepsis. *J Pediatr*; 1979; 94: 635
- 135 Sherman MP, Chance KH, Goetzman BW. Gram's stain of tracheal secretions predict neonatal bacteremia. *Am J Dis Child*, 1984; 138: 848
- 136 Baker CI, Rench MA. Commercial latex agglutination for detection of group B streptococcal antigen in body fluids. *J Pediatr*, 1983; 102: 393
- 137 Bromberger PI, Chandler B, Gezon H. Rapid detection of neonatal Group B streptococcal infections by latex agglutination. *J Pediatr*, 1980; 96: 104
- 138 Friedman CA, Wender DF, Rawson JE. Rapid diagnosis of group B streptococcal infection utilizing a commercially available latex agglutination assay. *Pediatrics*, 1984; 73:27
- 139 Harris MC, Deuber C, Polin RA. Investigation of apparent fase-positive urine latex particle agglutination test for the detection of group B streptococcus antigen. *J Clin Microbiol*, 1989; 27:2214
- 140 Hamouidi AC, Maricon MJ, Cannon HJ. Comparison of three major antigen detection methods for the diagnosis of group B streptococcal sepsis in neonates. *Pediatr Inf Dis J*, 1983; 2: 432
- 141 Rabalais GP, Bronfin DR, Daum RE: Evaluation of a commercially available latex agglutination test for rapid diagnosis of Group B streptococcal infection. *Pediatr Inf Dis J* 1987; 6: 177
- 142 Sánchez PJ, Siegel JD, Cushion AB: Significance of a positive urine group B streptococcal latex agglutination test in neonates. *J Pediatr*, 1990; 116:601
- 143 Jahnhe S, Bartiromo G, Maisels MJ. The peripheral white blood cell count in the diagnosis of neonatal infection. *J Perinatol*, 1985; 5: 50

- 144 Weitzman M. Diagnosis utility of white blood cell and different cell counts. *Am J Dis Child*, 1975; 129: 1183
- 145 Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR. The neonatal blood count in health and disease I. Reference values for neutrophil cells. *J Pediatr*, 1979; 95: 89
- 146 Benuck I, David RJ. Sensitivity of published neutrophil indices in identifying newborn infants with sepsis. *J Pediatr*, 1983; 103: 961.
- 147 Philip AGS, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics*, 1980; 65: 1036
- 148 Merlob P, Amir J, Zaizov R. The differential leukocyte count in full-term newborn infants with meconium aspiration and neonatal asphyxia. *Acta Pediatr Scand*, 1980; 69: 779
- 149 Engle WD, Rosenfield CR. Neutropenia in high risk neonates. *J Pediatr*, 1984; 105: 982
- 150 Christensen RD, Rothstein G. Pitfalls in the interpretation of leukocyte counts of newborn infants. *Am J Clin Pathol*, 1979; 72: 608.
- 151 Peevy KJ, Grant PH, Hoff C. Capillary venous differences in neonatal neutrophil values. *Am J Dis Child*, 1982; 136: 357
- 152 Christensen RD, Rotnstein G, Hill HR. Fatal early-onset group B streptococcal sepsis with normal leucyte count. *Pediatr Infect Dis J*, 1985; 4: 242
- 153 Rozychi HJ, Stahl GE, Baumgart S. Impaired sensitivity of a single early leukocyte count in screening for neonatal sepsis. *Pediatr Inf Dis J*, 1987; 6: 440
- 154 Liu CH, Lehan C, Speer ME. Degenerative changes in neutrophils: an indicator of bacterial infection. *Pediatrics*, 1984; 74: 823.
- 155 Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr*, 1988; 12: 761.
- 156 Ainbender E, Cabato EE, Guzman DM. Serum C reactive protein and problems of newborn infants. *J Pediatr*, 1982; 101: 438
- 157 Mathers NI, Polhandt F. Diagnostic audit of C-reactive protein in neonatal infection. *Eur J Pediatr*, 1987; 146: 147
- 158 Sann L, Bienveno F, Bienveno J. Evolution of serum pre-albumin, C-reactive protein, and orosomucoid in neonates with bacterial infection. *J Pediatr*, 1984; 105: 977.
- 160 Philip AGS. Response of C-reactive protein in neonatal group B streptococcal infection. *Pediatr Infect Dis J*, 1985; 4: 145
- 161 Peltola H, Luhtala K, Valmari P. C-reactive protein as a detector of organic complications during recovery from childhood purulent meningitis. *J Pediatr*, 1984; 104: 869.

- 162 Adler SM, Denton RL. The erythrocyte sedimentation rate in the newborn period. *J Pediatr*, 1975; 86: 942
- 163 Gerdes JS, Paul M, Yoder MC. tracheal lavage and plasma fibronectin. Relation ship to respiratory distress syndrome and development of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*, 1986; 108: 601
- 164 Speer CP, Ninjo A, Gari M. Elastase- α 1-proteinase inhibitor in early diagnosis of neonatal septicemia. *J Pediatr*, 1986; 108: 987
- 165 Scheifele DW, Melton P, Whitcho V. Evaluation of the limulus test for endotoxemia in neonates with suspected sepsis. *J Pediatr*, 1981; 98: 899
- 166 Kite P, Millar MR, Gorham P. Comparison of 5 tests in diagnosis of neonatal bacteraemia. *Arch Dis Child*, 1988; 63: 639
- 167 Kleiman MB, Reynolds JK, Schreiner RL. Rapid diagnosis of neonatal bacteremia with acridine orange. *J Pediatr*, 1984; 105: 419.
- 168 Evans ME, Schaffner W, Federspiel CF. Sensitivity, specificity and predictive value of body surface cultures in a neonatal intensive care unit. *JAMA*, 1988; 259: 249.
- 169 Ramos A, Stern L. Relationship of premature rupture of membranes to gastric fluid aspirate in the newborn. *Am J Obstet Gynecol*, 1969; 105: 1247
- 170 Guillois B, Berthou C, Awad H. The importance of C3d estimation in the diagnosis of generalized bacterial infections in newborn infants. *Acta Paediatr Scand*, 1989; 78: 369
- 171 Calderón E, Arredondo JL, Karchmer S, Nasrallah E. Conceptos actuales en infectología perinatal. Francisco Cervantes Editores, México, 1988: 287
- 172 Mancilla J, Nurko S, Castellanos C, Santos JI. Efectividad terapéuticas de inmunoglobulina intravenosa pH 4.25 en sepsis neonatal experimental por *Klebsiella pneumoniae*. *Bol Med Hosp Inf Mex*, 1989; 46: 89
- 173 Mancilla J, Gonzalez Y, Castellanos C, García P, Santos JI. Inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de septicemia neonatal. *Bol Med Hosp Inf Mex*, 1992; 49: 4
- 174 Parrillo JE, Parker MM, Natanson C. Septic shock in human. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction and therapy. *Ann Intern Med*, 1990; 113: 227
- 175 Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of Early Fluid Resuscitation in Pediatric Septic Shock. *JAMA*, 1991; 266: 1242
- 176 Mancilla J, Rodríguez RS, Santos JI. Enterocolitis necrosante neonatal. *Bol Med Hosp Mex*, 1987; 44: 552