

16  
2ej

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CENTRO MEDICO NACIONAL  
"20 DE NOVIEMBRE"  
I. S. S. S. T. E.  
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

DEMANDAS VENTILATORIAS EN RECIEN NACIDOS  
SOMETIDOS A EXANGUINOTRANSFUSION  
POR CHOQUE SEPTICO

**TESIS DE POSTGRADO**

PARA OBTENER EL TITULO  
EN LA ESPECIALIDAD DE:

**P E D I A T R I A M E D I C A**

**P R E S E N T A :**

**DRA. PATRICIA ALEJANDRA BOTELLO LOPEZ**



**ISSSTE**

MEXICO, D. F.

1995



Universidad Nacional  
Autónoma de México



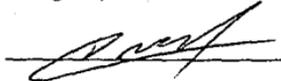
## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

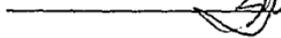
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

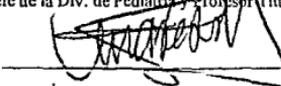
**DRA. AURA ERAZO VALLE**  
Jefe del Departamento de Desarrollo y  
Divulgación, CMN 20 de Noviembre



**DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ**  
Jefe de Enseñanza e Investigación



**DR. MIGUEL ANGEL PEZZOTTI Y BENERIA**  
Jefe de la Div. de Pediatría y Profesor Titular



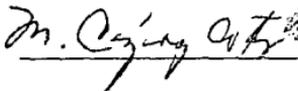
**DRA. ALICIA E. ROLDANO GALVAN**  
Jefe de Enseñanza e Investigación de Pediatría



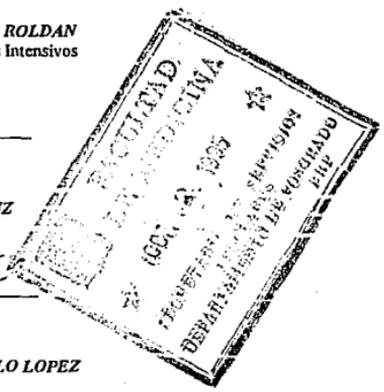
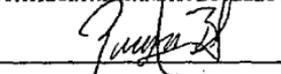
**DRA. MA. DE LOS ANGELES SEGURA ROLDAN**  
Jefe del Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos  
Neonatales



**DR. MANUEL CAZARES ORTIZ**  
Asesor de Tesis



**DRA. PATRICIA ALEJANDRA BOJELLO LOPEZ**



**A MIS PADRES:**

**FRANCISCO BOTELLO URIBE  
OFELIA LOPEZ VELASCO**

**Como un testimonio de eterno agradecimiento por el apoyo que desde siempre me brindaron y con el cual he logrado finalizar una meta más de mi formación profesional, que es para mí la mejor de las herencias.**

**A MI COMPAÑERO Y ESPOSO:**

**GABRIEL ZARATE GARDUÑO**

Por su apoyo infinito y su gran cariño

**A MIS HERMANOS Y SOBRINOS:**

**LUPITA, ELSA, JESUS, CECI, JUAN, PACO**

**Y ELVIRA.** Por la confianza brindada

y principalmente por su amor incondicional.

**A MI AMIGO DE TODA LA VIDA:**

**ALEJANDRO RODRIGUEZ ASSAD**

Por su gran lealtad y humanismo.

**A TODOS MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS.**

**Y EN ESPECIAL A ELEONORA, REBECA, ALEX,**

**CARMEN, ADELA, ANALLA, ANGELICA,**

**FERNANDO Y FELIPE**

Por compartir juntos, muchos momentos bellos de la vida.

**A MIS MAESTROS CON RESPETO Y ADMIRACION.**

## *INDICE*

I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES	2
1.- Conceptos	2
2.- Incidencia y mortalidad	3
3.- Factores predisponentes	4
a) Factores maternos	
b) Factores ambientales	
c) Factores del huésped	
4.- Germen causal	6
5.- Fisiopatogenia	7
6.- Alteraciones hemodinámicas durante el choque séptico	10
7.- Manejo	13
a) Generalidades	
b) Utilidad de la exanguinotransfusión	
III. JUSTIFICACION	16
IV. OBJETIVO	16
V. METODOLOGIA	17
1.- Hipótesis	17
2.- Material y métodos	17
VI. RESULTADOS	20
VII. DISCUSION	22
VIII. CONCLUSIONES	23
IX. GRAFICAS Y CUADROS	24
X. BIBLIOGRAFIA	27

## *I. INTRODUCCION*

El recién nacido, principalmente el prematuro, es un individuo con menos suficiencia inmunológica que los niños de otras edades. Además, se ve sometido a un proceso en el que transita de un pequeño mundo protector a un ambiente hostil, con gérmenes y maniobras capaces de someter a un individuo susceptible. Es así, como un proceso infeccioso en estos pacientes, puede llevarlos, con relativa facilidad, a complicaciones severas como el choque séptico.

Dentro de la fisiopatología del choque séptico entran en juego gran cantidad de sustancias exógenas y sustancias endógenas liberadas en cadena que van definiendo alteraciones hemodinámicas, con patrones de insuficiencia circulatoria letal y no letal en los pacientes. La evolución de un recién nacido con choque séptico puede ser rápidamente progresiva y llevarlo en poco tiempo a la falla orgánica múltiple y a la muerte.

Durante el choque séptico, el suministro de oxígeno es insuficiente para satisfacer las necesidades celulares, por lo que las demandas ventilatorias del paciente son elevadas. Esta es la razón por la cual, ocasionalmente hay necesidad de utilizar parámetros de ventilación mecánica muy elevados, con el riesgo implícito de barotrauma.

El tratamiento óptimo para los pacientes con choque séptico, incluye el monitoreo y el manejo agresivo del paciente en una unidad de cuidado intensivo. Además de los antibióticos, es de suma importancia, durante las primeras 48 horas, proporcionar apoyo para el sistema cardiovascular y otros sistemas orgánicos del paciente. La intervención incluye el manejo con volumen, agentes vasoactivos, corticosteroides e inmunoterapia.

En el presente estudio, intentamos demostrar el beneficio de la exanguinotransfusión como parte del manejo integral del recién nacido con choque séptico, para ayudarlo a conseguir la

disminución más rápida de sus necesidades ventilatorias, con la consiguiente disminución tanto del barotrauma, como de la mortalidad.

## II. ANTECEDENTES

### 1.- CONCEPTOS

Las infecciones bacterianas sistémicas, que rara vez se presentaron antes de este siglo, se han convertido en un problema común de todos los hospitales que cuentan con unidad de cuidados intensivos. En la literatura médica anterior a 1920 se encuentran registrados menos de 100 casos y su aumento en la actualidad se atribuye a la introducción de los agentes antimicrobianos, además del uso de otros adelantos de la práctica médica quirúrgica, como el tratamiento inmunosupresor cada vez más utilizado, la intervención quirúrgica más agresiva y la sobrevida de recién nacidos más prematuros (1,2).

Esta patología representa usualmente una falla en las defensas del huésped para contener una infección local a cualquier nivel, con invasión de bacterias en el torrente sanguíneo (1). La *sepsis* es definida generalmente como la "*presencia de microorganismos piógenos y otro tipo de gérmenes patogénicos y sus toxinas, en la sangre o tejidos*" (1). Muchos estudios requieren documentar a la sepsis por el aislamiento de los gérmenes y/o sus productos en la sangre (1,3,11). Sin embargo, debido a que puede presentarse toxemia sin cultivos positivos, o debido a que muchas veces los laboratorios clínicos de rutina no están habilitados para detectar toxinas u otros mediadores, se ha sugerido que los datos clínicos observados puedan ser utilizados como criterios para identificar pacientes con sepsis (1).

La *sepsis neonatal* se manifiesta en las primeras cuatro semanas de vida extrauterina y tiene dos formas de presentación: la de inicio temprano, que está en estrecha relación con factores obstétricos y, la de presentación tardía, después de 72 horas de vida extrauterina (11,4).

Una de las complicaciones de la septicemia es el *choque*, definido como una "*condición en la que el suministro de oxígeno es insuficiente para satisfacer las necesidades metabólicas del cuerpo*" (5), éste puede resultar como una respuesta sistémica a una infección grave, considerándose la vía final de una septicemia. De aquí, que *choque séptico* se define como un "*síndrome clínico caracterizado por hipoperfusión tisular generalizada, en respuesta a un agente agresor que conlleva a alteración en el aporte de oxígeno y de nutrientes a la célula, daño en la utilización de sustratos por la misma y los consecuentes cambios funcionales y metabólicos*" (6).

## 2.- INCIDENCIA Y MORTALIDAD

Aunque no se conoce la frecuencia real, en Estados Unidos se calcula una incidencia entre 100,000 a 300,000 casos de infección sistémica por año, 40% de los cuales presentan el síndrome de choque séptico (7).

La incidencia de la septicemia neonatal es variable, de acuerdo con la serie estudiada, en México se reportan de 3 a 5 por 1000 nacidos vivos (4); sin embargo, en algunos hospitales, como el Instituto Nacional de Perinatología, se han reportado hasta 15.4 por 1000 nacidos vivos, lo cual se explica por el tipo de población atendida, como mujeres con embarazos de alto riesgo, que favorecen los partos pretérmino (4).

La mortalidad por sepsis en niños menores de un año, principalmente en recién nacidos prematuros es del 50% (8). Mientras tanto, en el adulto, la mortalidad por sepsis sin choque es de 10 a 20 % (7).

Los diferentes estudios a nivel mundial consignan una mortalidad por choque séptico que varía de 30 a 80%; en México, los registros indican que la letalidad es superior al 60% (6,7).

Idealmente, la mayoría de los recién nacidos con choque séptico deberían ser atendidos en alguna unidad de cuidado intensivo neonatal, como las existentes en los hospitales pediátricos de tercer nivel, en donde se diagnostican y tratan con cierta oportunidad pero en nuestro país, muchos neonatos no tiene acceso a estos servicios, por lo cual, seguramente, la mortalidad por choque séptico debe ser mucho mayor (7).

### 3.- FACTORES PREDISPONENTES

La presencia de determinados factores maternos, ambientales y del huésped, determinan qué niño expuesto a un germen patógeno puede, potencialmente, desarrollar sepsis.

#### a) Factores maternos

Entre los factores que predisponen a la infección neonatal se encuentran la raza, la salud y la flora vaginal de la madre.

Enfermedades maternas, como la hipertensión arterial, infecciones, y la desnutrición, entre otras; así como la falta de asistencia perinatal, favorecen la presentación de partos prematuros y de recién nacidos con bajo peso al nacer, lo cual implica un neonato más predispuesto a las infecciones (4). La población negra también se ha considerado de mayor riesgo, ello quizá por su bajo nivel asistencial (9).

De las complicaciones obstétricas en el período perinatal, las más significativas son la ruptura de membranas por más de 24 horas, la fiebre materna, la corioamnionitis, endometritis, sangrado excesivo y, un período expulsivo prolongado, particularmente cuando se asocia a sufrimiento fetal (9).

Los gérmenes de la flora vaginal más asociados a la sepsis neonatal son *E. coli*, *C. trachomatis* y estreptococos del grupo B. (9). Sin embargo, el hecho de que se ha documentado bacteriemia materna por muchos microorganismos antes del parto, y niños nacidos sin procesos infecciosos (3),

confirma la importancia de la correlación entre varias circunstancias predisponentes para el desarrollo de una enfermedad.

#### **b) Factores ambientales**

En condiciones normales, en la cavidad uterina, el feto se encuentra en un ambiente estéril provisto por el líquido amniótico. Este puede ser, sin embargo, contaminado por la flora vaginal. El mecanismo principal de contaminación e infección intrauterina es la ruta ascendente; que, aunque se puede producir con las membranas intactas, es más común después de la ruptura de membranas por más de 24 horas. La aspiración de líquido amniótico contaminado predispone a la infección sistémica del recién nacido (9).

Se produce infección cuando un neonato comprometido, por asfixia o prematuridad principalmente, es intensamente colonizado por microorganismos virulentos, por periodos prolongados, o a su paso por el canal vaginal. Esto puede ser favorecido por alteración de las barreras mucocutáneas normales, como en el caso de anomalías congénitas, manipulación obstétrica o esfuerzos vigorosos de reanimación (9).

En el período posnatal, el manejo del recién nacido con algún problema, como los descritos previamente, implica el uso de maniobras invasivas, como catéteres intravasculares, cánulas endotraqueales, sondas y punciones; asimismo, estos pacientes se concentran en unidades de cuidados intensivos, en donde pueden entrar en contacto con gran cantidad de gérmenes patógenos. Esto, aunado a la deficiencia inmunitaria del recién nacido, conlleva un mayor riesgo de infecciones severas (10).

#### **c) Factores del huésped**

El factor de riesgo aislado más importante para la septicemia neonatal es la prematuridad. Otros factores son el sexo masculino, aunque no se conoce la causa; el embarazo gemelar, determinado

básicamente por la prematuridad y bajo peso al nacimiento. Asimismo, las anomalías congénitas que alteran la piel, las mucosas, o que interfieren con la respuesta inmunológica a la infección, aumentan el riesgo (9).

Las anomalías de los mecanismos inespecíficos de defensa del recién nacido incluyen disminución de los linfocitos T, función granulocitaria defectuosa, actividad opsonina anormal del suero y deficiencias en los componentes del sistema de complemento (9,11).

Las anomalías de los mecanismos específicos incluyen deficiencias cualitativas y cuantitativas de las inmunoglobulinas circulantes. La IgG neonatal se adquiere por vía transplacentaria desde la semana 8, y sus concentraciones se incrementan paulatinamente hasta la semana 40, en que los niveles son de 5 a 10% mayores que en la madre. Es así como el nivel sérico de IgG está directamente relacionado con la edad gestacional (9,11) y un recién nacido de 32 semanas, que es inmunodeficiente en forma importante, tiene menos de la mitad de la concentración sérica de IgG en relación con el recién nacido de término (12).

La IgA no atraviesa la placenta, y la síntesis fetal que comienza aproximadamente a las 30 semanas de gestación, es deficiente (9).

Los anticuerpos IgM no atraviesan la placenta, su síntesis se inicia en la semana 13 de gestación, y se detectan trazas de ellos en sangre de cordón (de 5 a 20 mg/dl); concentraciones mayores indican estimulación antigénica intrauterina, con frecuencia como consecuencia de una infección. La síntesis significativa de IgM se inicia en el período posnatal, y constituye la principal inmunoglobulina sintetizada por el niño durante los primeros meses de vida (9,11,12).

#### **4.- GERMEN CAUSAL**

La sepsis y el choque séptico son síndromes clínicos heterogéneos que pueden ser precipitados por muchos microorganismos, incluyendo bacterias, virus, hongos, parásitos (2,13,14).

Los agentes que intervienen en la etiología de la septicemia y choque séptico varían de un hospital a otro y de una zona geográfica a otra. Es muy raro que un paciente desarrolle choque

séptico a consecuencia de una infección adquirida en comunidad, limitándose, casi exclusivamente a infecciones hospitalarias (7).

En al etiología de las infecciones sistémicas neonatales influye el momento en que ésta se adquiere, ya sea en forma congénita, sea al momento del paso por el canal de parto o de tipo nosocomial. En las primeras dos formas de adquisición, los agentes etiológicos corresponderán a microorganismos que por lo general colonizan o infectan el canal endocervical, que además se han considerado como los más frecuentes. Estos gérmenes son *Escherichia coli*, *Streptococcus de los grupos B y D*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Listeria monocytogenes*, y otras bacterias anaerobias. En las infecciones nosocomiales predominan los microorganismos grampositivos como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y, gramnegativos como *Klebsiella pneumonia* y *Pseudomona aeruginosa* (3,4,9,15).

En las últimas dos décadas, los microorganismos que tradicionalmente habían sido considerados como comensales, incluyendo *Cándida albicans*, han mostrado un significativo incremento como patógenos responsables de infección sistémica del recién nacido (2,15). De hecho, en los últimos años, el *Staphylococcus epidermidis coagulasa negativo*, antes considerado como responsable del 10% de los casos (3), ocupa el primer lugar como agente etiológico de septicemia neonatal, seguido por *S. aureus*. Sin embargo, el *S. aureus* se ha visto implicado en brotes nosocomiales, lo cual puede interferir en la incidencia real del mismo (4).

## 5.- FISIOPATOGENIA

El hombre está expuesto a una amplia variedad de microorganismos del ambiente, pero sólo una pequeña proporción de éstos son capaces de provocar infección y enfermedad en el huésped. El proceso patógeno, mediante el cual los gérmenes ejercen sus efectos adversos, es una secuencia de reacciones en la cual se requieren varios componentes microbianos y su interacción con el huésped susceptible.

El primer paso de este complejo proceso, es el contacto entre el parásito y las superficies o tejidos del huésped (2). Los microorganismos y sus productos tóxicos, como la endotoxina de las bacterias gramnegativas y los fragmentos de la pared celular de las bacterias grampositivas (como el ácido teicoico del *S. aureus*), pueden producir un cuadro similar de infección sistémica (8,16).

Dependiendo de la virulencia del agente infectante y la inmunocompetencia del paciente, las defensas locales del huésped pueden ser vencidas; en este caso hay invasión bacteriana en la corriente sanguínea. Los productos tóxicos bacterianos en la circulación activan las defensas sistémicas del huésped. Esta respuesta inmunológica, en conjunto con las toxinas microbianas, contribuyen en gran parte, a las expresiones de las manifestaciones clínicas, así como al desarrollo del choque séptico (8,13).

De los diferentes productos que pueden producir el choque séptico, la endotoxina es la sustancia más estudiada. Su efecto inicia al unirse a los receptores para lipopolisacáridos, CD14, de las células receptoras, a través de una proteína fijadora de lipopolisacáridos (LPS). Posterior a esto, las células receptoras preparan a los gramnegativos y a los LPS para atacarlos y eliminarlos, a través de la producción de los mediadores endógenos denominados *citocinas*. Cuando la cantidad de LPS excede una concentración crítica, se inicia una respuesta inflamatoria severa (8).

Además de los LPS, otros microorganismos y sus toxinas son capaces de inducir la secreción de citocinas por las células receptoras (básicamente macrófagos, monocitos y células endoteliales). Las citocinas son pequeñas cadenas polipeptídicas, y de las más conocidas en la patogenia del choque séptico se encuentran: las interleucinas (IL-1, IL-1-beta, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10), el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF), el factor activador de plaquetas (PAF), y el interferón-gama. (7,8,16,17).

A la IL-1, anteriormente denominada pirógeno endógeno, se le considera como el factor inicial en la secuencia de eventos que conducen al choque séptico, y en conjunto con el TNF, constituyen las citocinas proinflamatorias primarias; juntas inducen la expresión de genes para la liberación de otras citocinas. La IL-6 induce la síntesis de proteínas hepáticas de la fase aguda, estas sustancias, al igual que varias citocinas, son productoras de radicales libres de oxígeno (17). La IL-1-beta, en

conjunto con otras dos citocinas, produce, depresión miocárdica severa, hipotensión e incremento de la permeabilidad endotelial, provocando un compromiso importante para la perfusión de los órganos. El PAF es el principal inductor de tromboxano A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>), que es un potente vasoconstrictor y agregador de plaquetas (7,8).

Otros efectos inducidos por las citocinas son: activación de los sistemas fibrinolítico y de la coagulación, liberación de bradicininas y otros componentes vasoactivos que pueden causar hipotensión; activación del complemento, tanto de la vía clásica como de la vía alterna. Producción de anafilotoxinas que aumentan la permeabilidad vascular. Ciertas citocinas, además del complemento, inducen la actividad y degranulación de los polimorfonucleares, que exacerban el daño del tejido endotelial. Asimismo hay liberación de factores estimulantes de colonias de macrófagos y de activación de los linfocitos (8,17,18).

Además de las citocinas, existen otros mediadores en la génesis del choque séptico, éstos incluyen a los eicosanoides derivados del ácido araquidónico, las endorfinas, y el factor depresor del miocardio.

El ácido araquidónico es un ácido graso de la membrana celular, y a partir de polimorfonucleares, macrófagos, plaquetas y endotelio vascular, puede generar diferentes sustancias. *Tromboxano A<sub>2</sub>*, produce constricción del músculo liso vascular, agregación plaquetaria y de neutrófilos, aumento en la permeabilidad vascular y broncoconstricción; traduciéndose como respuesta fisiológica en hipertensión pulmonar, hipoxemia y disminución en la resistencia de la vía aérea. *Prostaglandinas*, con efectos vasoactivos también. *Leucotrienos*, que provocan vasoconstricción arteriolar, aumento en la permeabilidad venular, activación de la respuesta inflamatoria y de anafilaxia, quimiotaxis y quimiogénesis de los leucocitos y daño tisular (1,6).

Las *endorfinas*, son polipéptidos opioides endógenos que actúan como hormonas o neurotransmisores. Las toxinas estimulan la liberación de endorfinas por parte de la hipófisis y éstas ejercen su acción sobre receptores específicos, básicamente a nivel de sistema nervioso central y sistema nervioso periférico. Su participación fundamental dentro del choque séptico, radica en la depresión hemodinámica (hipotensión arterial) (6).

El *factor depresor del miocardio* es un polipéptido liberado por el lecho esplácnico, principalmente por el páncreas, ante un evento de isquemia severa. Ejerce un efecto inotrópico negativo, con bradicardia inexplicable ante la situación crítica del paciente (6,18).

En conjunto, las diferentes sustancias producidas en el organismo, en respuesta a los gérmenes y a sus toxinas, pueden llevar al paciente al choque hemodinámico, insuficiencia respiratoria progresiva, coagulación intravascular diseminada, falla orgánica múltiple y muerte (8,13).

## 6.- ALTERACIONES HEMODINAMICAS DURANTE EL CHOQUE SEPTICO

El choque séptico se presenta en 2 fases, una temprana o hiperdinámica y otra hipodinámica. El evento inicial consiste en vasodilatación capilar de las áreas inflamadas, de la piel y del área esplácnica; las vénulas y arteriolas se dilatan, pero se produce vasoconstricción del esfínter precapilar, lo que 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 las células, reduciendo el aporte de oxígeno necesario para la producción aerobia de energía a nivel de mitocondrias. La sangre regresa a las venas que no han alterado su retorno, por lo cual la presión arterial se mantiene normal. La vasodilatación periférica produce un descenso de la resistencia periférica, con lo cual disminuye la precarga y aumenta el gasto cardíaco. Esta fase hiperdinámica del choque séptico se caracteriza entonces por vasodilatación periférica, ausencia de hipotensión, resistencias periféricas disminuidas, gasto cardíaco aumentado y disminución de la diferencia arteriovenosa de oxígeno. Los datos que pueden encontrarse en el recién nacido durante esta fase son, piel marmórea y fría, llenado capilar lento, fiebre, taquicardia, taquipnea, presión venosa central normal, tensión arterial normal o discretamente alta. Puede haber además leucocitosis o leucopenia, alcalosis respiratoria en un inicio y después acidosis metabólica (7,18).

La fase hipodinámica representa una mala evolución de la primera fase. La hipoxia genera un metabolismo anaerobio, con formación de ácido láctico y, a través de la glucólisis anaerobia, se producen sólo 2 ATP, en lugar de las 38 moléculas de ATP, que se generan por la vía oxidativa de la

glucosa. La falta de ATP impide la utilización de lípidos, los cuales derivan a cetoácidos que junto con el lactato agravan la acidosis que, disminuye la actividad enzimática de la célula. Tanto el consumo de oxígeno como de glucosa y otros nutrientes disminuye a medida que esta crisis de generación de energía se prolonga; la síntesis de proteínas queda bloqueada; la función de la membrana celular se altera dejando pasar 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. 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. Los cambios metabólicos se agravan por dilatación del esfínter precapilar, con secuestro de volumen a este nivel, y la disminución consecuente del volumen circulante y de la presión hidrostática. El retorno venoso disminuye y baja el gasto cardíaco y la presión arterial, lo cual induce liberación de adrenalina que produce vasoconstricción de las arteriolas. Las resistencias periféricas aumentan. El aporte de oxígeno aumenta, pero el consumo del mismo es bajo, ya que la circulación capilar es lenta y el gasto cardíaco bajo, éste efecto resulta en un aumento de la diferencia arteriovenosa de oxígeno (7,18).

En el choque séptico, se pierde el equilibrio entre aporte y demanda de oxígeno, es evidente que los pacientes con choque séptico tienen requerimientos de oxígeno que sobrepasan el aporte disponible. Esto sugiere que, las intervenciones terapéuticas para incrementar el aporte de oxígeno pueden conducir a mejores resultados desde el punto de vista de mortalidad (25,26).

En esta fase hipodinámica, clínicamente los pacientes lucen francamente sépticos, sin datos de deshidratación, con hipotensión, PVC disminuida, taquicardia, pulso filiforme, piel mármorea y fría, cianosis, respiración superficial y rápida, y oliguria. Se presentan acidosis metabólica y aumento de los niveles de lactato en sangre, leucopenia, trombocitopenia, alteraciones diversas de la coagulación hasta CID (7,18).

El choque séptico constituye una forma de choque distributivo, en el cual hay disminución en las resistencias vasculares sistémicas y pérdida de la autorregulación normal del flujo sanguíneo, lo cual conduce a una distribución inadecuada. Además de haber repercusiones periféricas, éste

conduce a disfunción ventricular izquierda, que es reversible en 7 a 10 días después de iniciado el choque séptico (16).

Un 50% de los pacientes en choque séptico pueden desarrollar el síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, lo cual agrava el pronóstico. De hecho, la principal causa de muerte en el paciente con choque séptico es insuficiencia respiratoria. (7). La base de la alteración a nivel pulmonar es la lesión a la unidad alveolo capilar. Los eventos hemodinámicos que se suceden durante el choque séptico, producen hipoperfusión tisular, lo cual resulta en isquemia de las células alveolares tipo II con depleción del surfactante y disminución de su síntesis; ésto causa aumento en la tensión superficial con mayor tendencia al colapso, producción de microatelectasias y disminución de la distensibilidad pulmonar. La lesión mecánica es como consecuencia de la formación de microtrombos a nivel periférico, que por vía sistémica se van a depositar en los capilares pulmonares, que además del efecto directo del trombo, liberan aminas vasoactivas que producen aumentos focales del flujo sanguíneo capilar y lesión endotelial. Por tanto, los datos característicos de esta patología son, la producción de microatelectasias, disminución de la distensibilidad pulmonar, aumento de los cortocircuitos intrapulmonares de derecha a izquierda, hipoxemia y aumento o disminución del bióxido de carbono, aunados siempre, a la dificultad respiratoria progresiva. La trasudación de fibrina da lugar a la formación de membranas hialinas, y en etapas tardías (más de 72 horas) puede producirse fibrosis intersticial pulmonar, constituyéndose como irreversible(18).

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 (7,18).

## 7.- MANEJO

### a) Generalidades

En el manejo inicial del choque séptico es indispensable mantener una función respiratoria adecuada; muchos pacientes presentan presión arterial de oxígeno muy baja, por lo cual se debe administrar oxígeno en máscara o campana cefálica, aunque algunas veces es necesario hacer intubación endotraqueal y dar asistencia respiratoria con un ventilador de ciclado y presión positiva para tratar de limitar la hipoxemia severa (7).

Los antibióticos son críticos en el manejo de pacientes con choque séptico, y la selección inicial de los agentes se debe basar en el germen más probable, y en patrones locales de resistencia a antibióticos (7,16).

Debido a la deficiente oxigenación tisular y a que la hipovolemia es un hallazgo frecuente en los pacientes con choque séptico, el siguiente punto básico a manejar en estos enfermos, es la administración de líquidos, los cuales pueden ser cristaloides o coloides, dependiendo del monitoreo hemodinámico efectuado. Los objetivos iniciales de la resucitación con líquidos, incluyen: restablecer el volumen sanguíneo circulante, incrementar el retorno venoso al corazón, aumentar el gasto cardíaco, incrementar el aporte de oxígeno a los tejidos, reducir al mínimo los efectos adversos (16,19).

Cuando la infusión de líquidos no corrige de manera adecuada las alteraciones hemodinámicas, se deben utilizar agentes vasopresores. La dopamina, de acuerdo a la dosis que se emplee, se utiliza para mejorar la perfusión a nivel esplácnico o en pacientes con hipotensión severa. La dobutamina, proporciona aumento en el inotropismo sin vasoconstricción, y reduce la resistencia vascular periférica; además tiene mejor efecto sobre el suministro y consumo de oxígeno, debido a que vasodilata la circulación previamente contraída e intensifica la perfusión tisular mediante la mejoría de la distribución del flujo microcirculatorio. La fenilefrina se puede utilizar en casos de pacientes con arritmias recurrentes (5).

A pesar de que el uso de corticosteroides en el choque séptico sigue siendo controvertido, algunos estudios han demostrado efecto benéfico. Se refiere, entre otros efectos, que la metilprednisolona limita el daño pulmonar y mejora la sobrevida (7,8,16).

La naloxona, es un antagonista de las endorfinas, con lo que favorece el efecto de las catecolaminas. Sin embargo, su utilidad no está claramente demostrada. El beneficio de otros agentes para el choque séptico como por ejemplo los inhibidores de la ciclooxigenasa, está menos claro (7).

Se están investigando nuevos tratamientos dirigidos contra los mediadores del choque séptico. Sobresalen, entre ellos, los anticuerpos monoclonales dirigidos contra la endotoxina, con resultados alentadores. (8,12,16,17,20,21). Sin embargo, hasta el momento ninguno de estos tratamientos ha mostrado eficacia clínica. Esto puede ser debido a que tomar una sola toxina microbiana como blanco, puede no representar una estrategia viable al tratar una respuesta inflamatoria compleja de igual manera, este manejo puede no resultar porque las células inmunológicas y las citocinas juegan papeles tanto patogénicos como protectores (13).

#### **b) Rol de la exanguinotransfusión en el manejo de pacientes con choque séptico**

La resucitación con líquidos, incluye aumentar la volemia del paciente aún hasta un 50% más de su volemia normal (19). Sin embargo, la utilización de líquidos en el recién nacido debe ser muy cautelosa, debido a que fácilmente puede presentar complicaciones como insuficiencia cardíaca y edema pulmonar agudo.

Al utilizar productos sanguíneos en la resucitación con líquidos, se ha visto que se incrementa de manera simultánea la capacidad de transporte de oxígeno y las presiones de llenado. Si la presión capilar pulmonar es baja, el incremento en el llenado del ventrículo izquierdo eleva el gasto cardíaco y en consecuencia, mejora todavía más el aporte de oxígeno (19).

Una ventaja importante de la exanguinotransfusión en el manejo del recién nacido, es la utilización de los beneficios de los productos sanguíneos, sin incrementar forzosamente el volumen circulante.

Hasta el momento, no hay normas establecidas que indiquen el manejo preciso de la exanguinotransfusión en el recién nacido que presenta choque séptico. En algunos trabajos se refiere como medida heroica para manejo de choque irreversible (7,18). Sin embargo, algunos autores recomiendan utilizar la exanguinotransfusión en forma temprana (7,22,23). Lo anterior tiene su base en que los recién nacidos y, especialmente los prematuros, solo responden a un tratamiento temprano, debido al rápido curso de la septicemia y el choque séptico en ellos (23).

En un estudio realizado en recién nacidos de muy bajo peso con síndrome de dificultad respiratoria, se encontró que presentan mejoría y disminución importante de la letalidad posterior al manejo con exanguinotransfusión. Se ha conseguido en estos pacientes disminuir el oxígeno inspirado, conservando una oxigenación sanguínea satisfactoria; lo cual sugiere, que la ventilación y/o perfusión pulmonar mejoran como resultado de la exanguinotransfusión. También se ha considerado que el mejor suministro de oxígeno es producido por la sustitución de hemoglobina del adulto con poca afinidad por el oxígeno, por la hemoglobina fetal, con alta afinidad por el oxígeno (24).

Además de lo expuesto, otros beneficios de la exanguinotransfusión son:

Rápido control del choque circulatorio.

Mejoría de los mecanismos de defensa humoral y celular. La exanguinotransfusión consigue un aumento significativo en la cuenta total y en la función de los leucocitos y neutrófilos, probablemente debido a que la sangre transfundida es de adulto. Con esto, se logra incrementar la respuesta contra gérmenes patógenos y disminuir la mortalidad del paciente.

Remueve y retira de la circulación los microorganismos, toxinas y sustancias tóxicas producidas por el mismo huésped. Entre otras, elimina el lactato de la sangre, que, como se sabe, su aumento está directamente relacionado con mayor mortalidad en el paciente con choque séptico.

En suma, en el recién nacido con choque séptico y con dificultad respiratoria moderada a severa, la exanguinotransfusión juega un papel importante para conseguir una rápida mejoría. Esto determina una disminución del tiempo de manejo con ventilador, así como menos efectos colaterales y menor mortalidad. (7,18,22,23,24).

### *III. JUSTIFICACION*

Un paciente es estado de choque evoluciona tan rápidamente, que puede llegar a presentar un cuadro con alteraciones bioquímicas y hemodinámicas severas, llegando a constituirse como irreversible.

En la literatura mundial, no existe información suficiente sobre el manejo de la exanguinotransfusión en el recién nacido con choque séptico. En el presente estudio, intentamos sentar bases que apoyen la realización de nuevas investigaciones prospectivas en poblaciones significativas, para crear normas sobre la utilización de la exanguinotransfusión en fases iniciales del choque; esto, con el objeto de impedir la progresión de los eventos que llevan al paciente a la muerte.

Durante el choque séptico, al igual que en otros tipos de choque, gran parte del tratamiento está encaminado a mejorar el suministro de oxígeno a los tejidos. Con la adecuación de los parámetros ventilatorios al favorecerse la oxigenación tisular después de la exanguinotransfusión, nosotros proponemos un método para valorar la utilidad del tratamiento instaurado.

### *IV. OBJETIVOS*

1. Demostrar la utilidad que tiene la exanguinotransfusión para disminuir la letalidad por choque séptico en el recién nacido.
2. Demostrar la utilidad que tiene la exanguinotransfusión para mejorar la oxigenación del paciente con choque séptico, provocando la disminución de los parámetros del ventilador y, por ende, del riesgo de barotrauma.

3. Sentar antecedente para la realización, a futuro, de investigaciones prospectivas en grandes poblaciones, con la finalidad de crear normas sobre la utilización de la exanguinotransfusión, como parte del manejo del choque séptico en el recién nacido, para lograr la disminución de la mortalidad a consecuencia del mismo.
4. Mostrar la utilidad de la adecuación de los parámetros del ventilador como método para valorar el beneficio de la exanguinotransfusión en el manejo del choque séptico del recién nacido.

## ***V. METODOLOGIA***

### **1.- HIPOTESIS**

La exanguinotransfusión y la adecuación de los parámetros ventilatorios a las demandas de cada paciente durante el estado de choque séptico, mejora la sobrevida de los neonatos con tal complicación.

### **2.- MATERIAL Y METODOS**

Para la realización del presente trabajo, se incluyó a pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital 20 de Noviembre, con sede temporal en las instalaciones del Hospital Tacuba, del Instituto de Seguridad y Servicio Social para los Trabajadores del Estado. Los pacientes sujetos a estudio, fueron recién nacidos que presentaron choque séptico y que fueron sometidos a exanguinotransfusión y a ventilación mecánica.

Para la selección de la muestra se utilizaron los siguientes criterios:

a).- Criterios de inclusión:

Recién nacidos que se encontraran hospitalizados en la UCIN del Hospital Tacuba

Ambos sexos

Cualquier edad gestacional y peso al nacimiento

Que por clínica y por laboratorio se hubiera confirmado choque séptico

Que hubieran sido sometidos a exanguinotransfusión para manejo del choque séptico

Que estuvieran sometidos a manejo ventilatorio durante el choque séptico

b) Criterios de exclusión:

Pacientes que no fueron tratados con exanguinotransfusión para el choque séptico

Pacientes que no fueron sometidos a ventilación mecánica durante su estado de choque

Se trata de un estudio retrospectivo en el cual se analizaron los datos de cuatro recién nacidos que presentaron choque séptico. El manejo integral de los pacientes incluyó exanguinotransfusión y ventilación mecánica. La información se obtuvo de los expedientes sobre: eventos del nacimiento, datos clínicos y de laboratorio del proceso infeccioso y, condiciones ventilatorias a través de la evolución del choque séptico.

Además de los cuatro recién nacidos de la muestra definitiva, se excluyeron otros dos pacientes; uno de los cuáles, porque su expediente no presentaba la información suficiente para el estudio, y el otro neonato se excluyó porque durante su estado de choque no fué manejado con apoyo ventilatorio.

El diagnóstico de septicemia y de choque séptico, se realizó con base en criterios clínicos e índices hematológicos y gasométricos, incluyendo hemocultivo. Asimismo, se determinaron variables cardiorrespiratorias relacionadas con la oxigenación tisular, como índice de oxigenación y gradiente alveolo arterial de oxígeno.

En el manejo integral de los pacientes en estudio, se recurrió a un monitorco continuo; se emplearon líquidos, incluyendo coloides, antibióticos de amplio espectro y específicos contra *Staphilococcus*; además, de un apoyo tanto ventilatorio, con ventilación mandatoria intermitente,

como cardiorrespiratorio con aminas vasoactivas. De la misma manera, en el momento en que se detectó el choque séptico en su fase hiperdinámica, se realizó exanguinotransfusión.

Se consignaron los parámetros ventilatorios y gasométricos de acuerdo a la evolución del choque séptico, así como su relación con el momento de realizarse la exanguinotransfusión.

La exanguinotransfusión se realizó utilizando sangre reconstituida, de menos de cinco días de extraída. Se realizaron recambios al doble de la volemia del paciente, por dos vías diferentes, y por un tiempo que varió entre 2 a 3 horas por cada procedimiento. Cada paciente se exanguinó de una a tres veces durante su estado de choque.

## VI. RESULTADOS

Del grupo de seis pacientes que estudiamos, y de los cuales sobrevivieron todos, solo incluimos cuatro. Tres correspondieron al sexo masculino y uno, al sexo femenino.

Las características de los pacientes que, finalmente integran la muestra total, se resumen en el cuadro I. Los cuatro pacientes tuvieron una edad gestacional entre 35 a 36 semanas; todos fueron obtenidos por cesárea y su peso varió de 2,000 a 2,530 gramos. Con excepción de un paciente que requirió intubación orotraqueal al momento del nacimiento (paciente número 1), ninguno de los otros tres presentó asfisia perinatal, por lo que no requirieron de ningún procedimiento invasivo durante la reanimación.

Los datos clínicos de los pacientes fueron apnea y respiraciones periódicas, hipoactividad, esplenomegalia, disminución de la peristalsis. El momento de inicio de la sintomatología sugestiva de sepsis en cada paciente, fué a las 24, 72, 30 y 96 horas de vida extrauterina, respectivamente.

Los datos de laboratorio reportaron alteraciones en el hemograma en los cuatro pacientes, siendo los hallazgos más frecuentes la leucopenia y plaquetopenia. La proteína C reactiva se elevó en tres de los pacientes y en el otro niño, se encontró en límites normales altos. El germen aislado en dos de los casos fué *S. aureus* coagulasa positivo, y en los pacientes número uno y tres, no se desarrolló ningún microorganismo en el hemocultivo.

Método estadístico.- Debido a lo pequeño de la muestra, los resultados se analizaron únicamente con la comparación de los promedios y sus desviaciones standard.

Los cuatro pacientes fueron sometidos a ventilación mandatoria intermitente; en ellos, el promedio del pH y de las presiones parciales de oxígeno y bióxido de carbono se mantuvo constante, tal como se indica en la figuras 1 y 2. Sin embargo, según se aprecia en la figura 3, hubo necesidad de incrementar en forma importante los parámetros del ventilador para lograr mantener las constantes de pH,  $pCO_2$  y la oxigenación de los pacientes en niveles adecuados.

El gradiente alveolo - arterial de oxígeno, aumentó ostensiblemente durante el estadio de choque séptico, y declinó acercándose a los valores previos cuando los pacientes lograron estabilizarse (figura 4).

Finalmente, no obstante lo elevado de las presiones en la vía aérea que se mantuvieron durante el estado de choque, ningún paciente presentó complicación inherente a esto (barotrauma). En particular, los pacientes uno y tres de la muestra, desarrollaron insuficiencia respiratoria severa, para lo cual hubo necesidad de someterlos a parámetros de ventilación mecánica muy elevados.

## VII. DISCUSION

A pesar de lo referido en la literatura mundial acerca de la mortalidad del 30 al 80% en pacientes con choque séptico, en nuestra población estudiada, no hubo ningún fallecimiento. Es importante hacer notar que, además del tratamiento convencional sugerido en las revisiones bibliográficas actuales, el manejo de nuestros pacientes incluyó, como base de nuestra investigación, el uso de la exanguinotransfusión en la fase inicial del choque séptico. Consideramos que ésto influyó en la nula mortalidad encontrada.

En cuanto a los factores de riesgo, y de acuerdo con lo esperado, todos los pacientes fueron recién nacidos de pretérmino y de manera predominante del sexo masculino. Aparentemente los recién nacidos no estuvieron expuestos a gérmenes de la flora vaginal materna, pues todos se obtuvieron por vía abdominal y las madres no tenían antecedentes de riesgo. A pesar de que la sintomatología se inició básicamente antes de las 72 horas de vida extrauterina, lo anterior sugiere la adquisición posnatal del proceso infeccioso. Más aún, aunque el *S. aureus* es un germen que puede causar infección intrauterina al feto, su participación es más común como patógeno de adquisición intrahospitalaria y, en nuestro estudio, fué el único agente causal aislado.

Es evidente, que durante el choque séptico hay incremento importante de la demanda de oxígeno, así como del gradiente alveolo arterial en los pacientes, lo cual implica, hipoperfusión pulmonar y formación de derivaciones pulmonares (shunt), entre otras alteraciones hemodinámicas. En nuestro trabajo corroboramos lo expuesto, y nos vimos obligado, por ello, a someter a nuestros pacientes a incrementos ostensibles de la presión ventilatoria para lograr mantener una mejor entrega tisular de oxígeno. De acuerdo a lo referido en la literatura, el 50% de los pacientes con choque séptico, desarrollan insuficiencia respiratoria progresiva, consideramos, que en dos de los recién nacidos del estudio (pacientes no. 1 y 3) desarrollaron esta patología.

A pesar de lo descrito, consideramos que los pacientes con las condiciones pulmonares ya descritas durante el choque séptico, éstos toleran presiones ventilatorias importantes, con un riesgo en el pronóstico de vida menor que si no se someten a las presiones ventilatorias que ellos requieren.

## VIII. CONCLUSIONES

La exanguinotransfusión en fase inicial del choque séptico, resultó útil para disminuir la mortalidad en el recién nacido por esta causa.

La exanguinotransfusión consigue mejorar la oxigenación del paciente con choque séptico, corroborado por la falta de progresión del síndrome, y la disminución de los parámetros ventilatorios.

En los pacientes con choque séptico, la adecuación de los parámetros ventilatorios, aún a niveles elevados, consigue mejorar el equilibrio entre demanda y suministro de oxígeno, a nivel tisular. Pese al temor del barotrauma inherente a presiones ventilatorias elevadas, en nuestro estudio no se observó ninguna complicación de este tipo.

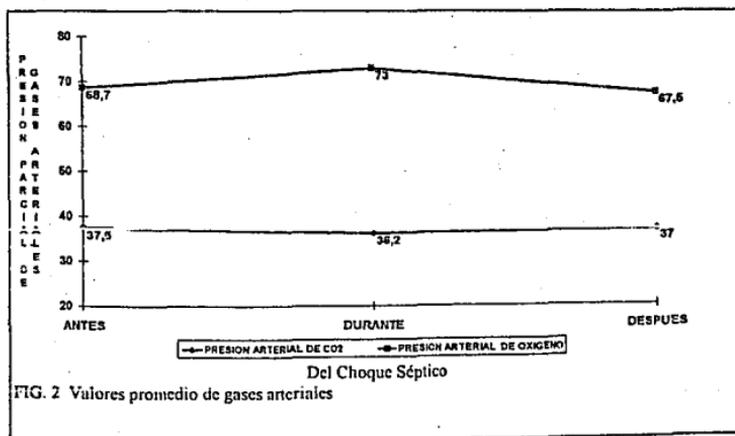
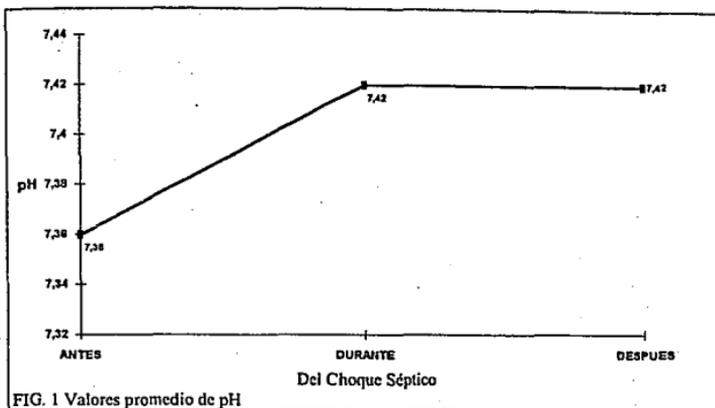
Finalmente, consideramos que la muestra es muy pequeña y, que por lo tanto, nuestras conclusiones carecen de fuerza. Sin embargo, se abre una línea de investigación sobre los pacientes en estado de choque para mejorar su sobrevida; lo cual es importante, pues éste tiene una alta mortalidad.

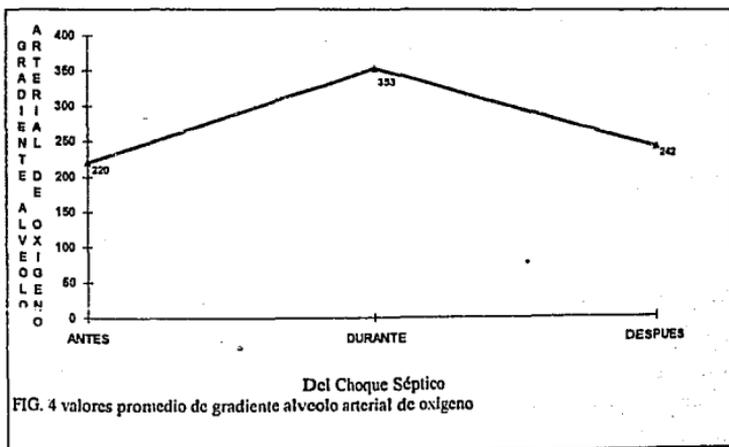
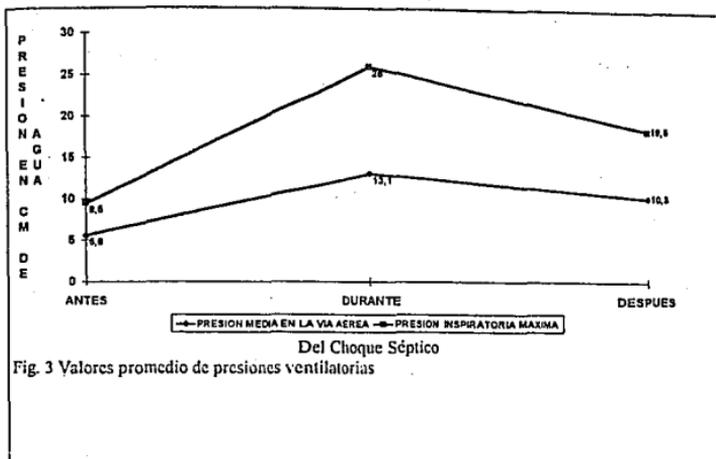
## IX.- GRAFICAS Y TABLAS

No. de Paciente	Sexo	E.G. (sem)	Peso (Gr.)	APGAR		Via de Nacim.
				1'	5'	

1	M	35.5	2,000	Int	Int	Cesárea
2	M	35.5	2,000	8	9	Cesárea
3	M	36.0	2,530	8	9	Cesárea
4	F	35.1	2,450	7	7	Cesárea

**Cuadro 1.- Características Generales de la Población estudiada.**





## X. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Lowell S. Young, et al. Infectious Disease Clinics of North America. Ed. Interamericana. Dec 91. Vol. 5 (4),
- 2.- Gerald L. Mandell y col.; Infectología, principios y prácticas, Tomo I, Ed. Panamericana; Nueva York, 1991, Pags. 3, 40, 41, 161-165, 642-647.
- 3.- Gordon B. Avery y col; Neonatología. 3era. ed., Ed. Panamericana; Buenos aires, 1990: 926-930.
- 4.- Arredondo García, Ortiz Ibarra; Etiología de la septicemia neonatal en una Unidad de Perinatología. Informe de siete años. Bol. Med. Hosp. Inf. Méx.; Mayo, 1994, 51 (5): 317-323.
- 5.- William C. Shoemaker, J. Denis Edwards; Transporte de oxígeno: Un parámetro importante en el tratamiento del shock. Informe distribuido por lab. Lilly, 1990: 2-16.
- 6.- Napoleón González Saldaña, Andrés Torales Torales; Infectología clínica pediátrica, Cap. 41; Ed. Trillas, 5ta. ed., 1era. reimpresión; Ene 1994: 666-680.
- 7.- Javier Mancilla Ramírez; Choque séptico en neonatos. Bol. Med. Hosp. Inf. Méx.; Nov 1992; 49(11): 766-776.
- 8.- Hamid S Jafari and George H. Mcracken Jr.; Sepsis and septic shock: a review for clinicians. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, Sept 1992; 11(9): 739-747.
- 9.- Marshall H. Klaus y Avroy A. Fanaroff. Asistencia del recién nacido de alto riesgo; Cap. 12; Ed. Panamericana; 3era. ed.; 1987: 286-297.
- 10.- Joseph E. Parrillo. Septic Shock in Humans. *Ann. Intern. Med.*; 1990; 113(3): 227-242.
- 11.- Gomez Gomez Manuel; Temas selectos sobre el recién nacido prematuro, Cap. 23, 24; Ed. Mexicana; 1990: 266-273 y 273-289.
- 12.- A. Whitelaw; Treatment of sepsis with IgG in very low birthweight infants; *Arch. dis. Childhood*; 1990; 65: 347-148.
- 13.- Natanson Charles; Estrategias seleccionadas de tratamiento para el choque séptico basadas en los mecanismos patogénicos propuestos. *Ann. Int. Med. Ed. Mexicana*; 1994; 2(4): 193-206.

- 14.- Roger C. Bone; Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome). *JAMA*. Dec 1992;268(24): 3452-3455.
- 15.- Igor M. Gladstone, Richard A. Ehrenkranz; A ten year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty year experience; *Pediatr. Infant. Dis. J.*; Nov 1990; 9(11):819-825.
- 16.- Joseph E Parrillo. Patogénesis y tratamiento del choque séptico. Distribuido por Lab. Lilly; 1993: 1-8.
- 17.- Charles A. Dinarello. The Proinflammatory Cytokines Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor and Treatment of the Septic Shock Syndrome; *J. Inf. Dis.*; Jun 1991;163:1177-1184.
- 18.- Olvera Hidalgo; Temas selectos de Terapia Intensiva Pediátrica; Ed. Mendez Oteo; 1990: 65-132.
- 19.- Brian S.Kaufman; Resucitacion con Líquidos del Paciente en Choque Séptico; Distribuido por lab. Lilly. 1991: 52-57.
- 20.- J. Roman F. Fernandez, F. Velasco; Serum TNF Levels in Neonatal Sepsis and Septic Shock. *Act. Pediatr*; 1993; 82: 352-354.
- 21.- E. J. Ziegler, Ch. J. Fisher et al; Treatment of Gram-Negative Bacteremia and Septic Shock with HA-1A Human Monoclonal Antibody against Endotoxin. *The New Eng. J. Med.*; Feb 1991; 324(7): 429-436.
- 22.- Mathur, M. Subramanian. Exchange transfusion in Neutropenic Septicemic Neonates: effect on Granulocyte functions. *Acta Pediatr*; 1993; 82: 939-943.
- 23.- U. Tollner, F. Pohlandt, F. Heinze; Treatment of Septicaemia in the Newborn Infant: Choice of initial antimicrobial drugs and the role of Exchange transfusion. *Acta Paediatr. Scand.*; 1977, 66: 605-610.
- 24.- M. A. Gottuso, M: J: Williams and F. A. Oski; The role of Exchange transfusions in the management of Low-birth-weight Infants with and without Severe Respiratory Distress Syndrome. *Aug 1976; 89(2):279-285.*
- 25.- J: A: Tuchschildt; Consumo de Oxígeno en la Sepsis y el Choque Séptico; Distribuido por Lilly; 1990: 20-25.

26- W. C. Shoemaker. Update on the Management of Hemodynamics of Septic Shock. An Overview of Oxygen Transport in Shock. 1994. Distrib. por Lilly; 71-79.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**