

64  
24.

11237

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO.**

**FACULTAD DE MEDICINA.**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE  
POSTGRADO.**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS  
TRABAJADORES AL SERVICIO DEL ESTADO.  
HOSPITAL REGIONAL PRIMERO DE OCTUBRE.**

***TRATAMIENTO DE SEPSIS NEONATAL CON INMUNOGLOBULINA HUMANA  
INTRAVENOSA.***

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA  
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA PRESENTA:**

**DR. DANIEL HERNÁNDEZ ARRAZOLA.**

**TESIS CON  
FALLA LE CRIGEN**

1997



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

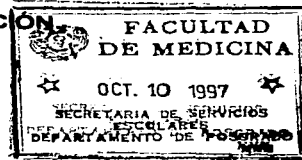
**TESIS SIN PAGINACION**

**COMPLETA LA INFORMACION**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS  
TRABAJADORES AL SERVICIO DEL ESTADO.**

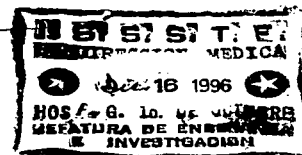
**HOSPITAL REGIONAL PRIMERO DE OCTUBRE.**

**COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.**



  
DR. HORACIO OLVERA HERNÁNDEZ.

COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

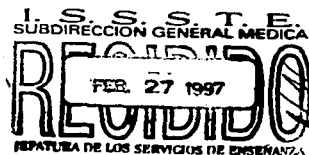


  
DR. LUIS A. EQUIZA SALOMÓN.

TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN  
EN PEDIATRÍA.

  
DR. JUAN ALVA VALDEZ.

ADJUNTO DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN  
EN PEDIATRÍA Y ASESOR DE TESIS.



**Universidad Nacional Autónoma de  
México.  
Facultad de Medicina.  
División de estudios de post-grado.**

**Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los  
Trabajadores al Servicio del Estado.  
Hospital Regional Primero de Octubre.**

**Trabajo de investigación de postgrado que para  
obtener el título de la especialidad en Pediatría  
presenta:**

*Daniel Hernández Arrazola.*

*Título: Tratamiento de sepsis neonatal con  
inmunoglobulina humana intravenosa.*

**México, D. F.**

**1996.**

**TÍTULO: TRATAMIENTO DE SEPSIS NEONATAL CON INMUNOGLOBULINA HUMANA  
INTRAVENOSA.**

**AUTOR: Dr. Daniel Hernández Arrazola.**

**ASESOR: Dr. Juan Alva Valdez.**

**Hospital Regional Primero de Octubre. I.S.S.S.T.E.  
Av. Instituto Politécnico Nacional 1669.  
Colonia Magdalena de Las Salinas.  
Delegación Gustavo A. Madero.  
Tel: 5866011. México, D.F.**

## **Tratamiento de sepsis neonatal con inmuno-globulina humana.**

\* Dr. Daniel Hernández Arrazola. \* Dr. Juan Alva Valdez.

Servicio de Pediatría, Hospital Regional Primero de Octubre I.S.S.S.T.E.. Av. Instituto Politécnico Nacional 1669, Col. Lindavista. Del. G. A. Madero, México D.F. C.P. 07320.

### **Resumen.**

En virtud de que la sepsis neonatal continúa alcanzando riesgo de mortalidad hasta de 50% y con el objetivo de establecer la eficacia de la terapéutica de esta patología con inmunoglobulina humana intra-venosa; se realizó el presente estudio, en 24 prematuros nacidos en el Hospital Regional Primero de Octubre del I.S.S.S.T.E., de manera aleatoria en estudio doble ciego, siendo manejados con antimicrobiano más placebo y antimicrobiano más inmunoglobulina en dosis de 500 mcg kilo dosis, evaluando control clínico, metabólico e infeccioso; en pacientes con peso promedio de 1350 gramos, con edad gestacional promedio de 34 semanas; sin observarse predominio de sexo. Observando en el estudio que no existió diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, sin embargo se concluye que el recién nacido prematuro cuenta con valores promedio normales de 955 mg/dl de IgG, 9 mg/dl de IgA y para IgM de 110; y en el paciente infectado se han detectado variaciones: 400 mg/dl menos IgG, IgA 4 mg/dl, y de IgM 60 mg/dl, lo que es factor de riesgo de infección. No encontramos diferencia estadísticamente significativa en el estudio respecto de variaciones en valores de inmunoglobulinas, pero si en cuanto a cantidad de complemento incrementándose este en 33% en los pacientes sépticos. Detectamos una mortalidad del 35%. Situación que nos orienta a establecer alternativas de tratamiento como puede ser el uso de inmunoglobulina específica contra los microorganismos aislados o

utilizar otras rutas terapéuticas coadyuvantes como sería el factor de transferencia.

*Palabras clave:* inmunoglobulina, prematuro, recién nacido, sepsis neonatal.

### **Summary.**

By virtue of that the being neonatal sepsis risk of mortality until of 50 % and with the objective of establishing the efficacy of the therapeutic of this pathology with human intravenous immune globulin; make it the present study, in 24 premature born in the Hospital Regional Primero de Octubre of the I.S.S.S.T.E., of aleatory way in study blind double, being managed antimicrobial + placebo and antimicrobial + immune globulin in dose of 500 mcg kilo dose, evaluating clinic control , metabolic, infectious; in patients with average of 1350 grams, with gestational age average of 34 weeks; without prevalence of sex. Observing in the study that not presents differentiates statistical significant between both groups, you however are concluded that the newborn premature has values normal average of 955 mg/dl of IgG, 9 mg/dl of IgA and for IgM of 110; and in the infected patient variations have been detected: 400 mg/dl less IgG, IgA 4 mg/dl, and of IgM 60 mg/dl, wath is factor of risk of infection. We didn't find difference stadistic significant in the study regarding variations in values of immune globulin, but if as for cuantity of complement increasing this in 33% in the septic patientes.

We detected a mortality of the 35%. Study can will guide us to establish alternative of treatment could be with specific immune globulin against the isolated microorganisms or use routes helping treatments like can will the factor of transfer.

*Words nail:* immune globulin, premature, newborn, neonatal sepsis.



### **Introducción.**

La sepsis neonatal es definida como una respuesta inflamatoria sistémica a la infección bacteriana durante los primeros 30 días de vida y en la que puede presentarse fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea o hiperventilación, leucocitosis o leucopenia e incluso la presencia de más del 10% de neutrófilos inmaduros.<sup>3</sup> La incidencia de esta patología varía de acuerdo a las localidades y debemos recordar que existen factores neonatales y obstétricos que predisponen a la septicemia, además de la inmadurez inmunológica que por ende presente el recién nacido prematuro.<sup>5,8,10</sup> Las alteraciones en la función fagocítica en los recién nacidos de término y de pre-término incluyen: una disminución cuantitativa de las células mieloides, disminución de las reservas de almacenamiento de los neutrófilos, la incapacidad para aumentar las reservas celulares posterior a una infección y decremento en la cantidad de reservas de células durante la infección, quimiotaxis insuficiente, defectos de aniquilamiento de bacterias, anormalidades en la expresión de receptores C3b.<sup>1,5,9,10.</sup>

A principios de 1982 la Organización Mundial de la Salud publicó los estándares recomendados para el origen, seguridad y control de calidad de las preparaciones de inmunoglobulina.<sup>11,13,15</sup> La inmunoglobulina intravenosa (IgIV), es una inmunoglobulina purificada, que se prepara a partir de miles de donadores, que constan de cuatro cadenas de aminoácidos unidas mediante enlaces disulfuro; Sandoglobulina® contiene por lo menos 96% de IgG, de los cuales la mayoría está en forma monomérica y el resto es la constituida por: IgG1- 62%, IgG2- 29.4%, IgG3 - 4.8%, IgG4 - 2.6%; con una vida media de 22 días.<sup>3,4,10.</sup> Los mecanismos básicos por los cuales actúa la IgIV en diversas patologías se han establecido en cuatro grandes apartados: a) remplazo de anticuerpos deficientes, b) bloqueo de receptores de Fc, c) supresión de autoanticuerpos con anti-idiotipos, d) interferencia con las cascadas de citocinas.<sup>1,8,11,13,14.</sup>

El carácter inmunológico del neonato lo hace susceptible a infecciones, sin embargo el uso de IgIV, ha demostrado disminuir las manifestaciones de sepsis neonatal, sus complicaciones, así como los días-cama intra-hospitalarios, mejoran su recuperación, disminuyen el número de secuelas, y los costos para la atención del neonato con sepsis, que redundan en una mejor distribución de los recursos materiales 9,15.

#### **Material y métodos.**

Con el objetivo de establecer la eficacia de la inmunoglobulina en el tratamiento de sepsis neonatal, determinar la mortalidad de este tipo de pacientes así como su evolución se realizó un estudio aplicado, clínico, comparativo, longitudinal, prospectivo, incluyendo un total de 24 pacientes prematuros con sepsis, de ambos sexos divididos en forma aleatoria en dos grupos y un tercer grupo de 11 niños sanos. En quienes se determinó valores de inmunoglobulina, complemento fracción 3 y 4, obtención de hemocultivo, biometría hemática completa, estado clínico, al día 0, 3 y 7 de establecido cualquiera de los dos tratamientos. El grupo B se le administró ampicilina + aminoglucósido + placebo; y al grupo A ampicilina + aminoglucósido + inmunoglobulina intravenosa, y el grupo C fueron pacientes prematuros sanos. Además se determinó: edad gestacional, días estancia hospitalaria, complicaciones, mortalidad, presentación de sepsis y respuesta al tratamiento, valores de inmunoglobulina, complemento, hemoglobina, leucocitos, resultado de hemocultivo.

El manejo establecido consistió en ampicilina a dosis de 100 mg k día en dos dosis diarias, amikacina a 10 mg k dosis en una dosis diaria o 15 mg k día en dos dosis diarias según el peso del paciente; inmunoglobulina estandar

(Sandoglobulina de 1 gr) a razón de 500 mcg k dosis en una sola dosis instilada al 3% con solución glucosada al 5% a una velocidad de infusión de 2.5 ml k minuto previa prueba de tolerancia recomendada por el fabricante.

Encontramos un total de 324 ingresos de pacientes entre el periodo de septiembre de 1995 hasta agosto de 1996, de los cuales 142 contaban con el diagnóstico de sepsis neonatal, pero exclusivamente 98 contaban con características clínicas o de laboratorio que apoyaban este diagnóstico; y sólo 73 contaban con estudio de policultivos. De los 73 pacientes seleccionados se obtuvieron 54 prematuros de los que se excluyeron 17 (seis murieron en las primeras 12 horas de vida, tres presentaban malformaciones congénitas y 2 presentaron más de dos paros cardiorespiratorios). De los 37 pacientes restantes cumplieron requisitos de ingreso 28 pacientes, sin embargo solo en 24 se respetó el manejo convencional de antimicrobiano con ampicilina/amikacina y en estos mismos, se obtuvieron todos los estudios complementarios para estudio de investigación. Del total de pacientes se integraron en forma aleatoria a los grupos mencionados de la siguiente manera: 11 para el grupo A (manejándose con antimicrobiano + inmunoglobulina intravenosa el primero por espacio de 21 días y el segundo en una sola dosis al momento del diagnóstico); 13 para el grupo B (manejándose sólo con antimicrobiano por 21 días), y se seleccionaron 11 recién nacidos prematuros sanos de cunero de cuidados intermedios como control (y quienes no hubiesen tenido ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (U.C.I.N.) o a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Infeccionados (U.C.I.N.I.).

## Resultados

Se obtuvieron un total de 35 pacientes integrados al estudio en forma aleatoria (Cuadro 1). Encontrando que fallecieron 3 del grupo A (27%), 4 del grupo B (30.7%) y 2 del grupo C (18%), sin diferencia estadísticamente significativa en los grupos de estudio ( $p = 0.05$ ) (Cuadro 2). El valor promedio de IgG fue para 530 mg/dlm (Figura 1), 4mg/dl para IgA (Figura 2), y 83 mg/dl para IgM (Figura 3), observándose una variación respecto al control de 55.4% para IgG, 44.4% para IgA, y 75% para IgM. Existió una variación en valores de IgG de 70 mg/dl (11%) mayores en el grupo manejado exclusivamente con antimicrobiano (Figura 1), no hubo diferencia en el control de IgA, y un incremento en el valor de IgM en un 35% para el grupo manejado con antimicrobiano. Respecto a fracción de complemento 4 no hubo diferencia significativa (13 %) (Figura 4), pero respecto de complemento fracción 3 se incrementó en un 67% el en grupo manejado con antimicrobiano e inmunoglobulina intravenosa (Figura 5).

Obtuvimos una edad gestacional promedio de 34 semanas con un peso de 1366 gramos (1000 a 1775 gramos). Un total de 19 pacientes femeninos y 16 masculinos (Cuadro 1). Encontrando además con hemocultivo positivo con el siguiente resultado: 41.6% para *Estafilococco aureus*, 16.6 % para *enterobacter sp.*, 8.3% para *Candida albicans*, 12.5 % germen no identificado, y 20.8% sin crecimiento bacteriano (Cuadro 3). Respecto de la estancia hospitalaria obtuvimos un valor de 22 días promedio para el grupo A, 9 para el B y 9.6 para el C (Cuadro 1).

### **Discusión.**

En el presente estudio hemos observado que existe una población diversa en la U.C.I.N.I. y en la U.C.I.N. del Hospital Regional Primero de Octubre, en cuanto a edad gestacional, peso y patologías. Dado estos antecedentes consideramos que el diagnóstico de sepsis neonatal en sus dos variedades (temprana y tardía), debe ser certeramente apoyado, es decir, si se sospecha debemos contar con los elementos mínimos indispensables clínicos y paraclínicos para corroborar o descartar el diagnóstico presuntivo, pues, en nuestro estudio del total de pacientes prematuros con diagnóstico de sepsis sólo 51% contaba con estudios completos para realizar diferencias entre otras entidades patológicas (exclusivamente en lo que se refiere a sepsis neonatal), y de los 54 pacientes prematuros seleccionados únicamente en 35 (64.8%) contamos con todos los elementos para comprobar que eran presa de sepsis.

No encontramos una diferencia significativa en nuestro estudio, respecto de variaciones de valores de inmunoglobulina en los sujetos de estudio, excepto en el valor de IgM. Debemos tomar en cuenta que sandoglobulina cuenta con inmunoglobulina estándar; y lo ideal para el manejo de sepsis coadyuvado con inmunoglobulina debería ser con inmunoglobulina específica de acuerdo a los agentes bacterianos con los que contamos en nuestra unidad. Por otra parte, la muestra de estudio es muy pequeña como para poder extrapolar resultados. Una situación que llama la atención es la actividad importante que muestra la fracción de complemento 3 (67% mayor en pacientes que se utilizó sandoglobulina), esto es explicado por la situación de que se activa la cascada de complemento por facilitación de fagocitosis ya que la inmunoglobulina actúa como mediador alostérico.

### **Conclusiones.**

El problema de sepsis neonatal en nuestra unidad alcanza una mortalidad global del 35%, no existe, en nuestro estudio, utilidad comprobada de inmunoglobulina en el tratamiento de sepsis neonatal, no acorta la estancia hospitalaria y no detectamos diferencia entre las secuelas en ambos grupos; sin embargo debemos considerar que la muestra no es representativa.

Se observó en el presente estudio que se incrementan los valores de complemento en el paciente sano, y observamos consumo del mismo en el paciente séptico, el valor incrementado de complemento 3 se puede considerar como un indicador de sepsis en el neonato, y puede evaluarse su valor pronóstico respecto al riesgo de mortalidad en este tipo de pacientes; dado que Sandoglobulina posee actividades funcionales Fab y Fc, no cuenta con actividad anticomplemento, sin embargo en presencia de un antígeno apropiado tiene una alta capacidad de fijar C1q, y puede activar el complemento por la ruta clásica, así como cuenta con actividad opsonizante. Por último debemos considerar que se demuestra el decremento de valores de inmunoglobulinas en el recién nacido prematuro infectado, dado esto de acuerdo a diversos estudios es de considerarse que una alternativa terapéutica puede orientarse hacia el uso de inmunoglobulina específica contra, en nuestro caso, *Estafilococo aureus* y *enterobacter sp.*

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

**Bibliografía.**

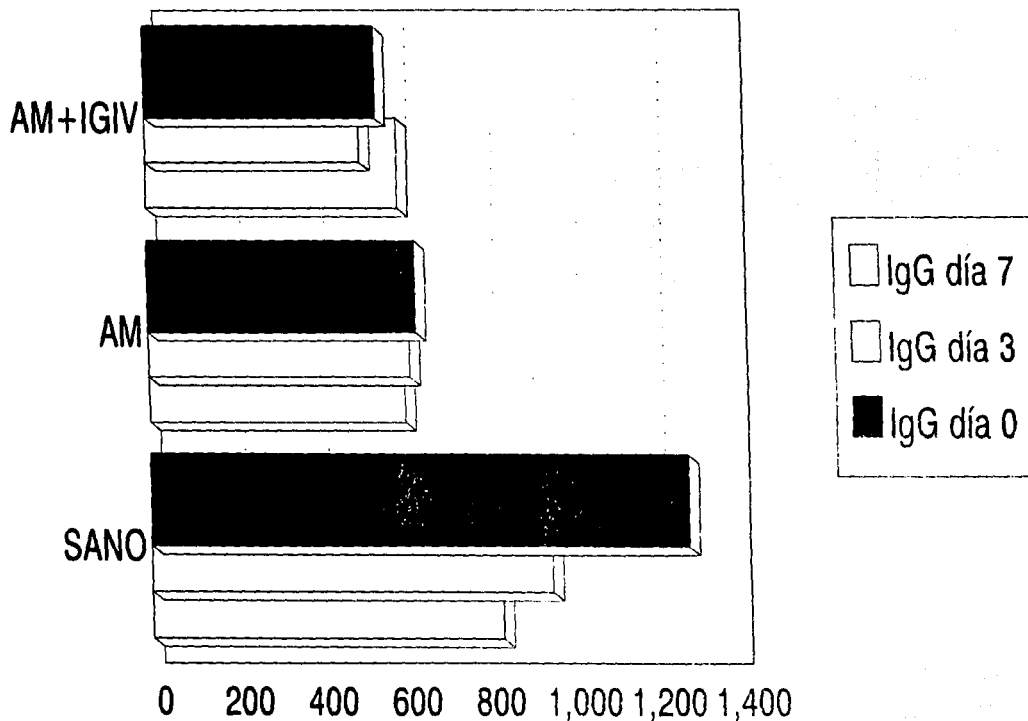
1. Arredondo GJ, Ortiz IF, Segura CE. Etiología de la septicemia neonatal en una unidad de perinatología: informe de siete años. Bol Med Hosp Infant Mex. 1994;51:317-324.
2. Barriere SL, Lowry SF. An overview of mortality risk prediction in sepsis. Critical Care Medicin. 1995;125:922-926.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest. 1992;101:1644-1655.
4. Dominion L, Nydegger UE. Intravenous immunoglobulins Today & Tomorrow. Royal Society of Medicine Services. London. 1992.
5. Feigin RD, Line MW. Seminars in pediátrics infectious diseases. Intravenous immunoglobulins. 1992;3:141-167.
6. González MV, Benítez CM. Validez de una escala de pronóstico vital en el síndrome de falla orgánica múltiple: experiencia de una UCI pediátrica. Bol Med Hosp Infant Mex. 1993;50:577-581.
7. Lai R, Visser L, Et al. Postnatal changes of CD45 expression in peripheral blood T and B cells. British Journal of Haematology. 1994;87:254-256.

8. Mancilla RJ, González YR. Inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de septicemia neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1992;49:4-10.
9. Murguía TS, Santos PI. Sistema inmune e inmunoterapia en el recién nacido. I. El recién nacido como hospederero inmunocomprometido. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1994;51:206-213.
10. Murguía TS, Santos PI. Sistema inmune e inmunoterapia en el recién nacido. II. Inmunoterapia. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1994;51:298-304.
11. Schiff RL. Transmission of viral infections through intravenous immune globulin. *N Engl J Med.* 1994;334: 1648-1650.
12. Solórzano SF, Miranda NG, Fajardo GA. Factores de riesgo para sepsis en pacientes con infección por *Staphylococcus coagulasa negativa*. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1994;51:348-388.
13. Pacheco SE, Shearer WT. Aspectos de laboratorio de la inmunología. En: *Clínicas pediátricas de norteamérica.* 1994;4:664-673.
14. Weisman LE, Bascom FA. Comparasion of group B streptococcal hyperimmune globulin and standard intravenously administered immune globulin in neonates. *J Pediatr* 1993;122:929-937.
15. Weisman LE, Stoll BJ, Keuse TJ. Intravenous immune globulin prophylaxis of late-onset sepsis in premature neonates. *J Pediatr* 1994;125:922-930.



# Figura 1.

Valores inmunoglobulina G.

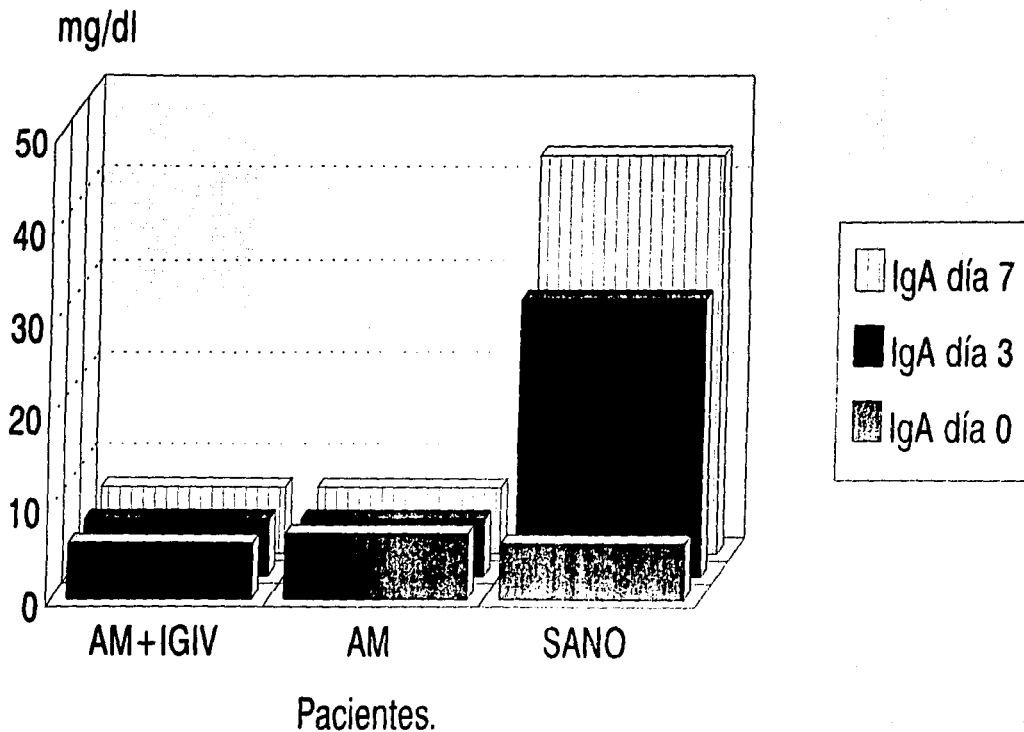


am+igiv = antimicrobiano más inmunoglobulina.

am = antimicrobiano.

# Figura 2

Valores de inmunoglobulina A.

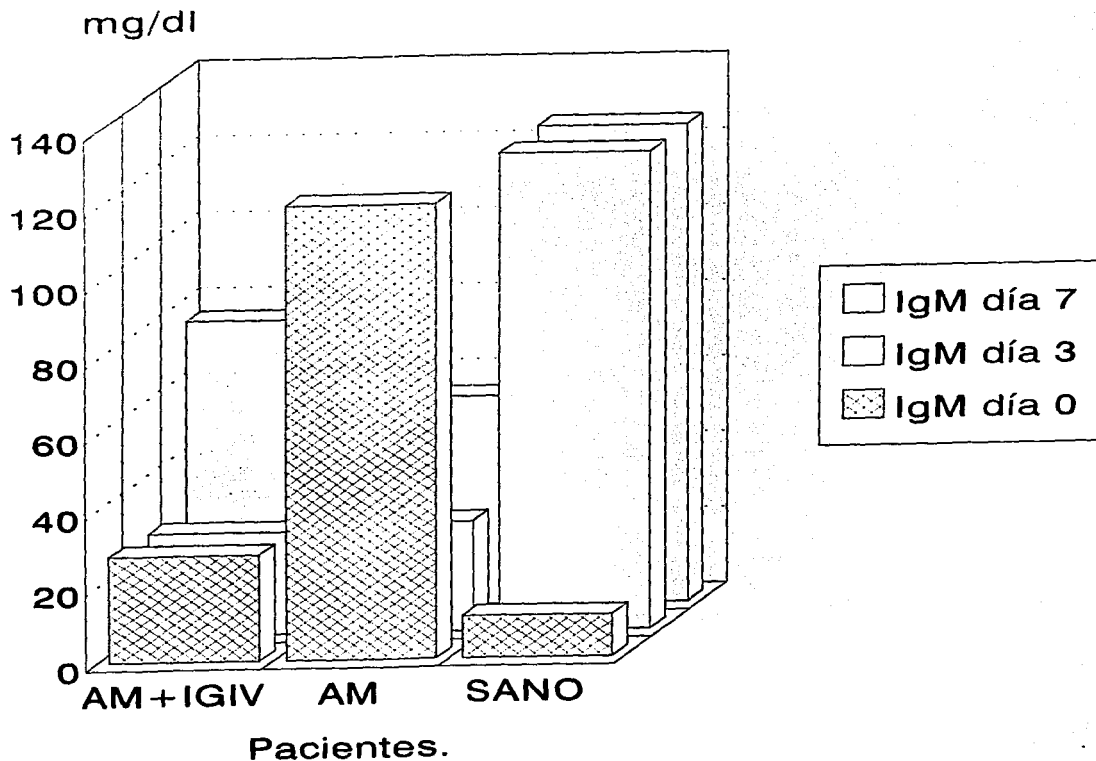


am+igiv = antimicrobiano más inmunoglobulina.

am = antimicrobiano.

# Figura 3

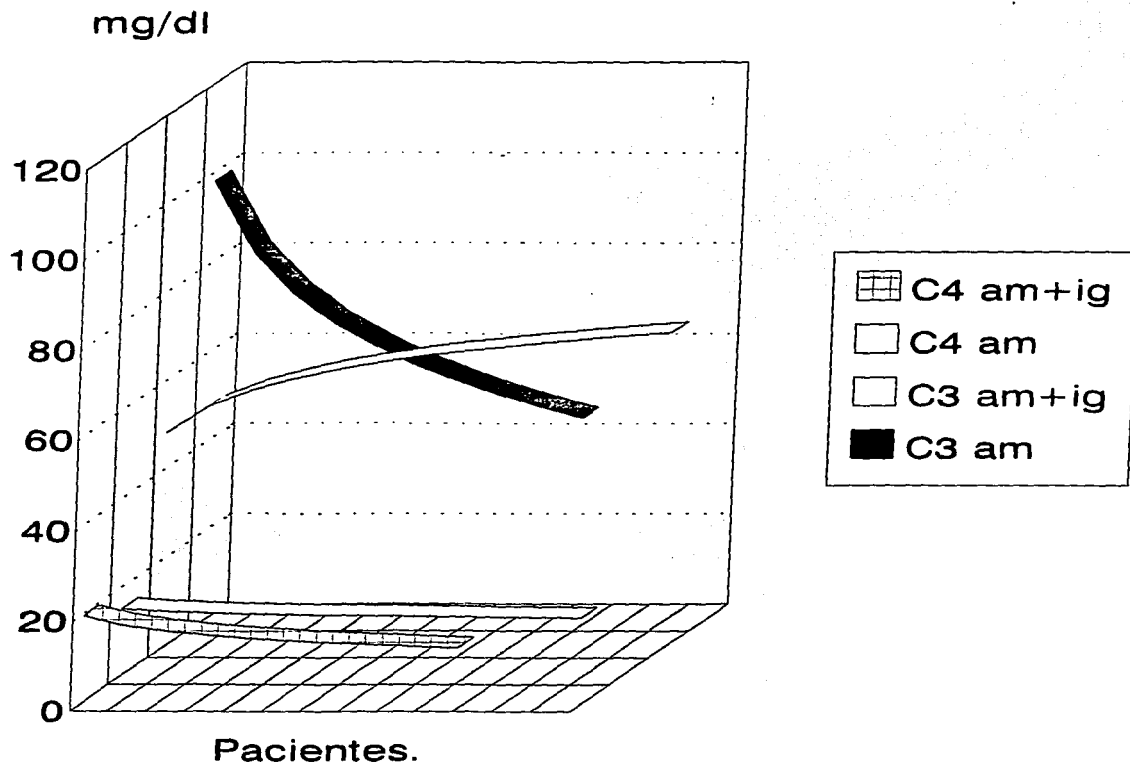
Valores de inmunoglobulina.



am+igiv = antimicrobiano más inmunoglobulina.  
am = antimicrobiano.

# Figura 4.

## Valores de complemento.

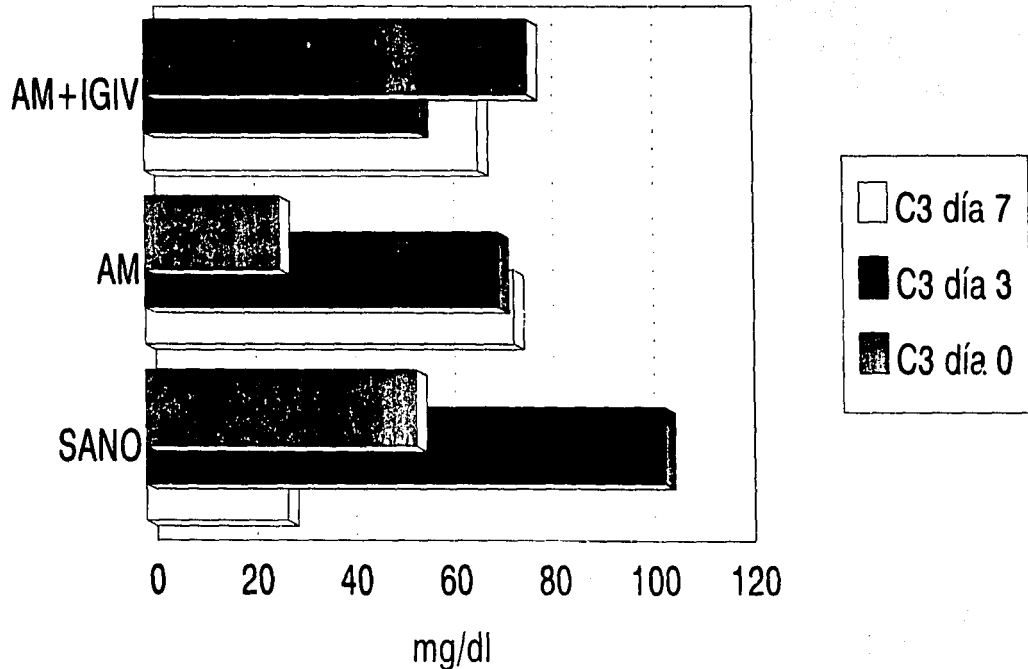


am+ig = grupo con antimicrobiano + inmunoglobulina.  
am = grupo con antimicrobiano.

# Figura 5

Valores de complemento.

Pacientes.



am+igiv = antimicrobiano más inmunoglobulina.

am = antimicrobiano.

# Cuadro 1.

Tratamiento de sepsis neonatal con inmunoglobulina.

---

Pacientes.	Grupo A. (AM+IGIV).	Group B. (AM).	Group C. (SANO)
Universo.	11	13	11
Estancia.	22	9	9.6
Femenino.	6	6	7
Masculino.	5	7	4
Peso.	1350	1400	1350

AM+IGIV=antimicrobiano más inmunoglobulina.

AM=antimicrobiano.

# Cuadro 2.

## Mortalidad.

---

Pacientes.	Grupo A. (AM+IGIV).	Group B. (AM).	Group C. (SANO)
Universo.	11	13	11
Mortalidad.	3	4	2
Porcentaje.	27	30.7	18

M+IGIV=antimicrobiano más inmunoglobulina.  
M=antimicrobiano.

# Cuadro 3.

## Tratamiento de sepsis neonatal con inmunoglobulina humana.

---

	Grupo AM+IGIV.	Grupo AM.	PORCENTAJE.	TOTAL.
Esiafilococo aureus.	6	4	(41.6 %).	10
Enterobacter sp.	1	3	(16.6 %).	4
Candida albicans.	1	1	(8.3 %).	2
Gérmén no identificado.	2	1	(12.5 %).	3
Negativo.	2	3	(20.8 %).	5

Resultado de hemocultivo (n=24).

AM+IGIV=Antimicrobiano más inmunoglobulina.

AM=Antimicrobiano.