

11249-



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

3  
Lej.

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

PREVENCION DE LA NEUMONIA ASOCIADA AL VENTILADOR UTILIZANDO FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITO Y DESCONTAMINACION SELECTIVA DEL TRACTO GASTROINTESTINAL EN EL NEONATO

**TESIS DE POSTGRADO**  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
**ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA**  
P R E S E N T A  
**DRA. MARIA GUADALUPE CASTILLO ESTRADA**



**IMSS**

ASESOR DE TESIS: DR. JOSE VICENTE ESTRADA FLORES.

MEXICO, D. F.

FEBRERO, 1999



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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).

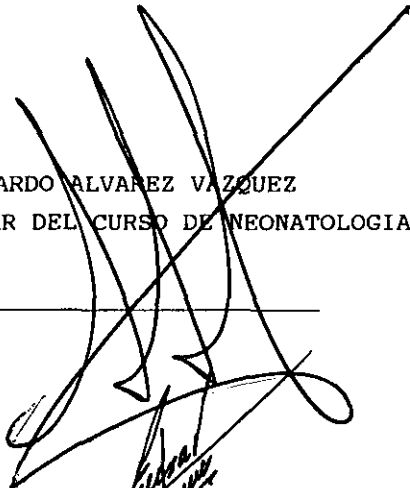
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

DR. JOSE VICENTE ESTRADA FLORES  
ASESOR DE TESIS



---

DR. EDUARDO ALVAREZ VAZQUEZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEONATOLOGIA



---

DR. EMILIO ESCOBAR PICASSO  
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA



## AGRADECIMIENTOS

### A MI MADRE :

María del Carmen Estrada Beltrán porque gracias a su amor y apoyo he logrado realizar uno de mis grandes sueños.

### A MIS HERMANAS:

Marieta, carmen y Vero por su cariño y apoyo durante todo este tiempo

### A MIS SOBRINOS:

Ma. Fernanda, Pepito, Moisés y Jorge por su amor y ternura que me inspiran seguir adelante.

### A MIS AMIGOS:

Rosy, Víctor y Héctor por su paciencia y cariño. Por los momentos buenos y difíciles que hemos compartido.

### A CARLOS :

Por su amor, cariño y comprensión, por los momentos bellos que hemos compartido.

### A MIS MAESTROS Y MEDICOS DEL SERVICIO DE NEONATOLOGIA:

Gracias por sus enseñanzas

### AL DR. JOSÉ VICENTE ESTRADA FLORES:

Por su apoyo, cariño y dedicación, por sus enseñanzas y sobre todo por su Amistad

### A LOS NIÑOS :

Ya que sus sonrisas me alientan a superarme.

**PREVENCIÓN DE LA NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR  
UTILIZANDO FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE  
GRANULOCITO Y DESCONTAMINACIÓN SELECTIVA DEL TRACTO  
GASTROINTESTINAL EN EL NEONATO.**

## RESUMEN.

**Objetivo.** Prevenir la neumonía asociada a ventilador en recién nacidos con asistencia mecánica a la ventilación mediante la administración de descontaminación selectiva del tracto gastrointestinal y factor estimulante de granulocito.

**Metodología.** Se estudiaron todos los recién nacidos sometidos a asistencia mecánica a la ventilación que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos a su ingreso, el grupo A recibió manejo convencional del neonato intubado, incluyendo la administración de antimicrobianos sistémicos si así lo consideraba adecuado su médico tratante. El grupo B recibió, además de este manejo convencional, la administración de descontaminación selectiva del tracto gastrointestinal, consistente en la aplicación local de una solución conteniendo vancomicina y amikacina, en dosis ponderal similar a la empleada por vía sistémica. La descontaminación selectiva se realizó mediante la aplicación por irrigación de los antimicrobianos en orofaringe y alrededor de la cánula orotraqueal bajo visualización directa en una cantidad aproximada de 1 mL seguida de la aplicación intragástrica de la misma solución 2 mL a través de sonda orogástrica, seguida de retiro de la misma con perfusión de la solución 1 mL durante su retiro. Estos pacientes recibieron, además factor estimulante de colonias de granulocito por vía subcutánea 5 µg/kg/dosis por 3 dosis administradas cada tercer día. Se registraron los cambios en la biometría hemática tomada los mismos días de aplicación del factor estimulante de colonias de granulocito, resultado de coprocultivo, exudado faríngeo, cultivo de aspirado traqueal, días con ventilación mecánica, peso al nacer, sexo, edad al momento del estudio, diagnóstico de ingreso, administración de antibióticos sistémicos y presencia de neumonía asociada al ventilador.

**Resultados.** En este reporte preliminar se presentan los resultados de 11 pacientes: 4 en el grupo A y 7 en el grupo B. No encontramos diferencias con relación al sexo, edad gestacional, peso al nacer, días con asistencia mecánica a la ventilación, edad de ingreso, patología motivo de ingreso y uso de antimicrobianos sistémicos entre los dos grupos. Tampoco encontramos diferencia en las cifras de hemoglobina, hematocrito, número de leucocitos, linfocitos, polimorfonucleares, eosinófilos, basófilos, bandas y plaquetas a lo largo del protocolo de estudio. Hubo diferencias significativas en el número de aislamientos de bacterias patógenas en el cultivo del aspirado traqueal entre ambos grupos en el primero y tercer día de estudio (1 vs 3 el día 1;  $p < 0.05$  y 0 vs 3 el día 3;  $p < 0.02$ ) aunque el efecto no fue aparente ya al quinto día en el cultivo. No encontramos diferencias en el aislamiento bacteriano en coprocultivo y exudado faríngeo. Hubo diferencia significativa en el número de pacientes con neumonía diagnosticada durante la asistencia mecánica a la ventilación y en los hallazgos radiológicos sugestivos de infección pulmonar al 5° día (0 vs 3 pacientes al 5° día de estudio;  $p < 0.02$ ) Ochenta y cinco por ciento de los pacientes del grupo B tuvieron aislamiento bacteriano en el exudado faríngeo en comparación al 75% del grupo A, sin embargo, en todos los pacientes del grupo B ocurrió negativización de los cultivos para el tercer día de estudio mientras que estos persistían positivos en el 50% de los pacientes del grupo A, aunque esto no alcanzó diferencias significativas. No se encontraron efectos adversos de la administración de los medicamentos.

**Conclusiones.** El empleo de descontaminación selectiva del tracto gastrointestinal y la aplicación de factor estimulante de granulocito parecen disminuir la frecuencia de la neumonía asociada a ventilador en recién nacidos. Se requieren estudios más amplios para determinar si este efecto es significativo en pacientes que ingresan a la UCIN.

## INTRODUCCION.

Las neumonías nosocomiales en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales tiene una alta morbimortalidad (1,2). Las infecciones locales (conjuntivitis, colonización de catéteres, etc.) se presentan hasta en un 100% de pacientes hospitalizados por tiempo prolongado. La neumonía nosocomial en pacientes que reciben ventilación mecánica es común, su frecuencia exacta no se conoce, aunque se reportan frecuencias hasta del 60% (2).

Se define como neumonía asociada al ventilador a la infección que acompaña a un proceso inflamatorio del parénquima pulmonar en pacientes que han recibido ventilación mecánica por 48 horas o más (3,4).

La neumonía asociada a ventilador es una complicación seria para cualquier recién nacido prematuro y a término. En los últimos años se ha convertido en un problema, ya que estas infecciones son determinante importante de morbimortalidad tardía y estancia intrahospitalaria prolongada (3,4).

La intubación endotraqueal es el factor predisponente aislado más importante, el riesgo de los pacientes intubados es alrededor del cuádruple de los no intubados en cuanto a desarrollar infecciones pulmonares (5). El tubo endotraqueal utiliza la vía aérea superior como filtro bacteriano, el daño de la mucosa favorece la colonización de germen Gram negativos, debido a las pérdidas de las barreras de defensa de la mucosa y a la pobre función de las vías primarias de defensa en el neonato, como los polimorfonucleares macrófagos. Otros factores predisponentes son el peso al nacimiento < 1500 g., estancia prolongada, múltiples procedimientos invasivos, equipo de ventilación contaminado, lavado de manos insuficiente del personal asistencial, etc. (6)

La mayoría de las infecciones pulmonares en la unidad de cuidados neonatales se deben a infecciones endógenas causadas por bacterias. La tráquea y los bronquios son normalmente estériles pese a la intensa colonización de la nariz y la orofaringe.

La colocación de un tubo endotraqueal induce colonización de la tráquea con rapidez, esto es especialmente cierto si el paciente es intubado después de las 12 horas de edad y por más de 72 horas (7). La presencia de colonización de la tráquea y los bronquios no significa infección en ausencia de signos clínicos, pero aumenta sustancialmente el riesgo de contraerla. (7)

El tracto digestivo es la fuente principal de bacterias Gram negativas aeróbicas, las bacterias colonizadoras más frecuentemente aisladas son *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp. y *E. coli* (4,8,9,11-13,16).

El reflujo gastroesofágico es frecuente en pacientes intubados y conduce a la colonización de la hipofaringe, produciendo alteración en las defensas del huésped, aumenta la adherencia de las bacterias Gram negativas aeróbicas a las células epiteliales y pequeñas cantidades de fluido pasan de la orofaringe a la tráquea, aún en presencia de cánulas endotraqueales adecuadas y pueden contaminar las vías aéreas bajas (12). La administración de antibióticos en aerosol directamente en el árbol bronquial lleva al desarrollo de bacterias resistentes y a un aumento en las muertes relacionadas con neumonías asociadas a ventilador (12).

El diagnóstico es difícil y se basa en los datos clínicos los cuales son inespecíficos, como fiebre, hipoactividad, hiporreactividad, rechazo a la vía oral, etc. Exámenes de laboratorio y gabinete como biometría hemática con leucocitosis o neutropenia. Secreción purulenta en tráquea. Aislamiento de bacterias mediante cultivo de aspirado bronquial. Radiografía de tórax con presencia de radio-opacidades. (1-3,10).

Debido al incremento en las muertes en las neumonías asociadas al ventilador, recientemente se han evaluado tratamientos mediante el uso de antibióticos no absorbibles como profilaxis. Este abordaje llamado descontaminación selectiva de orofaringe y del tracto digestivo consiste en la descontaminación con antibióticos no absorbibles que respetan la flora bacteriana anaeróbica. Estudios realizados (11-17) han demostrado que disminuye el índice de neumonía asociada al ventilador, mediante el mecanismo de interrumpir la ruta de infección tracto digestivo - orofaringe - tráquea (11-18).

En el neonato, en particular el prematuro, la descontaminación selectiva puede no ser una alternativa suficiente en la prevención de la neumonía asociada a ventilador, debido a las múltiples deficiencias cuantitativas y cualitativas en sus mecanismos de defensa humoral y celular. Entre ellos, uno de capital importancia es la función de los neutrófilos polimorfonucleares la cual se encuentra alterada de manera global en el neonato. Existen citocinas cuya acción sobre estos leucocitos incrementa su número y función, acciones que tienen lugar dependiendo de la dosis (19). Por lo que su administración a dosis bajas, para mejorar su función sin alterar el número puede ser de utilidad, empleándole de manera conjunta con la descontaminación selectiva en la prevención de



la neumonía asociada a ventilador. Trabajos previos de nuestro grupo y otros investigadores, han demostrado la utilidad de estas citocinas en la mejoría de la sobrevida en pacientes sépticos con función inmunológica severamente comprometida (20-26).

## **METODOLOGIA.**

Se estudiaron todos los recién nacidos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, en base a:

### **Criterios de inclusión:**

- Neonatos a término y pretérmino sometidos a ventilación mecánica por padecimientos pulmonares o extrapulmonares que requieran de este tratamiento por más de 48 horas.
- De ambos sexos.
- Con edades gestacionales comprendidas entre las 24 y 42 semanas.
- De cualquier edad posnatal inferior a los 30 días en los neonatos a término y de menos de 36 semanas de edad posconcepcional en los pretérmino.
- Con hoja de consentimiento informado firmada por los padres y/o tutor legal.

### **Criterios de no inclusión:**

- Neonatos a término y pretérmino sometidos a ventilación mecánica por causas pulmonares o extrapulmonares por menos de 48 horas.
- Con edad gestacional menor de 24 semanas o mayor de 42 semanas.
- Con edad posnatal mayor de 30 días para neonatos a término y mayor de 36 semanas de edad posconcepcional para los pretérmino.
- Con malformaciones del tubo gastrointestinal que prohíban la administración de la vía enteral debido a discontinuidad del mismo.
- Con malformaciones congénitas incompatibles con la vida.
- Con inmunodeficiencias humorales, celulares o mixtas al momento de su posible inclusión al estudio, congénitas o adquiridas.
- Cuyos padres no acepten su inclusión al estudio.

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes que no completen el protocolo de tratamiento con descontaminación selectiva del tracto gastrointestinal y/o administración de G-CSF.
- Pacientes que sean retirados de la ventilación mecánica durante el protocolo de investigación.
- Pacientes con efectos secundarios graves debido a al uso de la descontaminación selectiva y/o G-CSF.
- Pacientes cuyos padres y/o tutor legal soliciten su retiro del estudio.

#### Protocolo de estudio.

Una vez ingresados al estudio se registrarán las siguientes variables de control en los pacientes: edad gestacional, peso al nacimiento, sexo, trofismo, Apgar, Silverman, diagnóstico que ocasionó el empleo de ventilación mecánica, duración de la ventilación mecánica al momento de su inclusión al estudio, otras enfermedades infecciosas locales concurrentes al momento de su inclusión, uso de antimicrobianos sistémicos, edad posnatal y los siguientes estudios de laboratorio: biometría hemática con diferencial, electrolitos séricos, química sanguínea y pruebas de función hepática (todas estas últimas pruebas de laboratorio parte del estudio rutinario de todos los pacientes que ingresan a la UCIN del Servicio de Neonatología del HG CMR.

Realizado lo anterior se procederá a dividir a los pacientes en 2 grupos en forma aleatoria, el grupo A (control) recibirá sólo el vehículo (SG 5%) de la descontaminación selectiva siguiendo los mismos lineamientos para el procedimiento y no se simulará la administración subcutánea del G-CSF; el grupo B (estudio) recibirá el protocolo de estudio con descontaminación selectiva del tracto gastrointestinal y G-CSF.

La descontaminación selectiva del tracto gastrointestinal se llevará a cabo mediante la administración de vancomicina 10 mg/kg/dosis y amikacina 7.5 mg/kg/dosis diluidas en una solución isosmolar de SG al 5% en un volumen total de 4 mL. De ella 1 mL se administrará como irrigación a través de una sonda de alimentación K-731 en orofaringe alrededor de la cánula orotraqueal y 3 mL a goteo continuo por gastroclisis en un lapso de 60 minutos con intervalos de 8 horas durante un período total de 5 días.

El G-CSF se administrará a una dosis de 5 mcg/kg/dosis por vía subcutánea en una sola dosis diaria cada tercer día por 3 dosis. Con monitorización de la temperatura corporal y la saturación arterial de oxígeno del neonato durante las 2 horas siguientes a la administración del medicamento. Se registrará la presencia de neumonía asociada a ventilador de acuerdo a los criterios establecidos en estudios previos, y se tomará biometría hemática completa con diferencial, exudado faríngeo y coprocultivo al inicio y a los días 3 y 5 del protocolo de estudio. Se anotarán, así mismo, todos los efectos secundarios posiblemente relacionados con el protocolo de estudio y no descritos previamente.

Se registrará el destino final del paciente (alta o defunción), así como la morbilidad y mortalidad corregida a los 30 días para los neonatos a término y a las 36 semanas de edad posconcepcional para los pretérmino. Se registrará la duración total de la ventilación mecánica, días con oxígeno suplementario y duración de la estancia intrahospitalaria. El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación del Hospital y fue necesaria la autorización por escrito de los padres mediante firma de una hoja de consentimiento informado.

Análisis estadístico.

La estadística descriptiva se realizará mediante tablas, gráficos, medidas de tendencia central y de dispersión (desviación estándar, error estándar). La estadística inferencial se realizará mediante la aplicación de prueba t con corrección de Bonferroni y análisis de varianza para mediciones repetidas para las variables escalares; prueba de  $\chi^2$  cuadrada con corrección de Yates y probabilidad exacta de Fisher para las variables categóricas, según sea apropiado. Se considerarán significativas diferencias con una  $p < 0.05$ .

## **DISCUSION.**

Los resultados preliminares del presente estudio parecen mostrar que la administración de descontaminación selectiva del tracto gastrointestinal con vancomicina y amikacina a dosis habituales conjuntamente con la aplicación de G-CSF, disminuye la tasa de colonización orofaríngea y de vías respiratorias altas en neonatos sometidos a asistencia mecánica a la ventilación por más de 48 horas. E incluso parece modificar esta colonización si ya ha ocurrido con bacterias potencialmente patógenas, en particular para el neonato con asistencia ventilatoria.

En orofaringe, aunque los aislamientos iniciales fueron similares, se observó una reducción drástica de las unidades formadoras de colonias bacterianas, tras la administración de la descontaminación selectiva y el G-CSF. La explicación para esto es, quizá, por dos razones. Primera, la descontaminación selectiva, dirigida a los patógenos más frecuentes en nuestra UCIN pudo haber favorecido la erradicación de la flora patógena y evitar la colonización del árbol respiratorio superior por los mecanismos de microaspiración demostrados en el paciente intubado; por otra parte, la aplicación de G-CSF con sus conocidos efectos sobre la optimización del funcionamiento del polimorfonuclear maduro, contribuiría a la eliminación de dichos gérmenes facilitando su fagocitosis y destrucción intracelular con el aumento en el metabolismo oxidativo de los neutrófilos.

Una prueba adicional de ello lo constituyen los hallazgos en el cultivo del aspirado traqueal de los neonatos de ambos grupos, mientras que parece haber ocurrido una colonización inicial temprana en ambos grupos, con cifras de aislamiento similares, la persistencia de aislamiento de gérmenes patógenos en el cultivo traqueal de los pacientes del grupo A y desarrollo posterior de infección pulmonar, clínica y radiológica, en ellos hace suponer que la erradicación del germen de orofaringe puede facilitar la erradicación del germen del tracto respiratorio por los mecanismos de defensa de primera línea como el moco, macrófagos e inmunoglobulinas si se evita la siembra bacteriana persistente a través de microaspiraciones procedentes de orofaringe.

El pequeño número de pacientes de este reporte preliminar impide el concluir de manera terminante si la descontaminación selectiva y el G-CSF disminuyen de manera definitiva la frecuencia de neumonía asociada a ventilador en recién nacidos, sin embargo, los resultados

tempranos son alentadores para continuar investigando esta técnica en el neonato intubado con asistencia mecánica a la ventilación y obtener conclusiones más claras con una muestra mayor.

#### **BIBLIOGRAFIA.**

1. Pingleton SK, Leeper VK. Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 102: (Suppl. 1) S53-6.
2. Wunderink LG, Gilbert C. Methodology for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 102: (Suppl. 1) S81-8.
3. Baselsk VS, Torky ME, Coalson JJ, Griffin JP. The standardization of criteria for processing and interpreting laboratory specimens in patient with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ches* 1992; 102: 571-9.
4. Atherton ST, White DI. Stomach as source of bacteria colonising respiratory tract during artificial ventilation. *Lancet* 1978; 4: 968-9.
5. Hemming VG, Overall JC, Britt MR. Nosocomial infections in a newborn intensive care unit. *N Eng J Med* 1976; 294: 1310-6.
6. Harris H, Wirtschaffer D, Cassady G. Endotracheal intubation and its relationship to bacterial colonization and systemic infection of newborn infants. *Pediatrics* 1976; 58: 679-85.
7. Johnson WG, Pierce AK, Sanford JP. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. *Ann Inter Med* 1972; 77: 701-8.
8. Torres A, El-Ebrary M, Padrá L. Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 324-31.
9. Johanson WG, Seidenfeld JJ, Gómez P, De los Santos R, Coalson JJ. Bacteriologic diagnosis of nosocomial pneumonia following prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 137: 259-64.
10. Winer-Muran HI, Sanford AR, Miniati M, Ellis JV. Guidelines for reading and interpreting chest radiographs in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 1992; 102: 565-70.

11. Cerra FB, Madaus MA, Dunn DL. Selective gut decontamination reduces nosocomial infections and length of stay but not mortality or organ failure in surgical intensive care unit patients. *Arch Surg* 1992; 127: 163-9.
12. Pugin J, Auckenthaler R, Lew DP, Suter PM. Oropharyngeal decontamination decreases incidence of ventilator-associated pneumonia. *JAMA* 1991; 265: 2704-10.
13. Stoutenbeek CP, Saene HK, Miranda DR, Zandstra D, Langrehr D. The effect of oropharyngeal decontamination using topical nonabsorbable antibiotics on the incidence of nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. *J Trauma* 1987; 27: 357-64.
14. Gastinne H, Wolff M, Delatour F. A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the digestive tract with nonabsorbable antibiotics. *N Eng J Med* 1992; 326: 594-9.
15. Kerver AJH, Rommes JH, Mevissen-Verhage EAE, Hulstaert PF, Vos A, Verhoff J, Wittebol P. Prevention of colonization and infection in critically ill patients: a prospective randomized study. *Crit Care Med* 1988; 16: 1087-93.
16. Ledingham IM, Alcock SR, Eastway AT, McDonald JC, McKay IC, Ramsay G. Triple regimen of selective decontamination of the digestive tract, systemic cefotaxime, and microbiological surveillance for prevention of acquired infection in intensive care. *Lancet* 1988; 8589: 785-90.
17. Brun-Buisson C, Legrand P, Rauss A, Richard C, Montravers F, Besbes M, Meakins JL, Soussy CJ, Lemaire F. Intestinal decontamination for control of nosocomial multiresistant gram-negative bacilli. *Ann Intern Med* 1989; 110: 873-81.
18. Flaherty J, Nathan C, Kabins SA, Weinstein RA. Pilot trial of selective decontamination for prevention of bacterial infection in an intensive care unit. *J Infect Dis* 1990; 162: 1393-7.
19. Welte K, Zeidler C, Reiter A, Müller W, Odenwald E, Souza L, Riehm H. Differential effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor in children with severe congenital neutropenia. *Blood* 1990; 75: 1056-63.

20. Estrada-Flores JV, Fernández-Celis JM, Ballesteros del Olmo JC. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of neonatal sepsis in neutropenic patients. *Blood* 1998 (in press)
21. Cairo MS. Review of G-CSF and GM-CSF effects on neonatal neutrophil kinetics. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989; 11: 238-44.
22. Gillan ER, Christensen RD, Suen Y, Ellis R, van de Ven C, Cairo MS. A randomized, placebo controlled trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration in newborn infants with presumed sepsis: significant induction of peripheral and bone marrow neutrophilia. *Blood* 1994; 84: 1427-33.
23. Dale DC, Liles C, Summer WR, Nelson S. Review: granulocyte colony-stimulating factor. Role and relationships in infectious diseases. *J Infect Dis* 1995; 172: 1061-75.
24. Ishiguro A, Inoue K, Nakahata T, Nishihira H, Kojima S, Ueda K, Suzuki Y, Shimbo T. Reference intervals for serum granulocyte colony-stimulating factor levels in children. *J Pediatr* 1996; 128: 208-12.
25. Cairo MS, Christensen RD, Sendere LS, Elliss R, Rosenthal J, van de Ven C, Worcester C, Agosti JM. Results of a phase I/II trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in very low birth weight neonates: significant induction of circulatory neutrophils, monocytes, platelets and bone marrow neutrophils. *Blood* 1995; 86: 2509-15.
26. Drossou-Agakidou V, Kanakoudi-Tsakalidou F, Srafidis K, Taparkou A, Tzimouli V, Tsandali H, Kremenopoulos G. Administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor to septic neonates induces neutrophilia and enhances the neutrophil respiratory burst and  $\beta_2$  integrin expression. Results of a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 583-8.



Tabla 1. Características generales de los grupos de estudio.

Característica	Grupo A	Grupo B
Peso (g)	2162 ± 757	2434 ± 835
Edad gestacional (semanas)	35.8 ± 1.7	36.2 ± 2.4
Sexo (número)		
Femenino	2	2
Masculino	2	5
Edad de ingreso (días)	4.0 ± 1.4	8.0 ± 5.3
Días con asistencia mecánica a la ventilación	16.0 ± 5.9	10.7 ± 2.3
Diagnóstico de ingreso (número)		
Cardiopatía congénita cianógena	1	2
Síndrome de dificultad respiratoria	1	2
Gastrosquisis	0	2
Enterocolitis necrosante	0	1
Sepsis	1	0
Taquipnea transitoria del recién nacido	1	0
Antibióticos sistémicos (número)	2	5

Tabla 2. Comparación de hallazgos en biometría hemática y cultivos entre los 2 grupos.

Parámetro	Grupo A	Grupo B
Hemoglobina (g/dL)	13.3 ± 1.1	12.8 ± 1.4
Leucocitos totales (número por mm <sup>3</sup> )	11425 ± 5708	15728 ± 4193
Linfocitos (%)	28.5 ± 13.4	18.7 ± 8.7
Polimorfonucleares (%)	50.5 ± 9.3	62.5 ± 16.5
Eosinófilos (%)	4.0 ± 2.4	0.6 ± 0.53
Basófilos (%)	1.3 ± 0.5	0.37 ± 0.14
Monocitos (%)	6.3 ± 1.3	7.7 ± 4.0
Bandas (%)	9.0 ± 6.8	8.8 ± 5.7
Plaquetas (número por mm <sup>3</sup> )	87500 ± 25000	81142 ± 61664
Cultivo de exudado faríngeo (% positivo)		
Día 1	75	85
Día 3	50	0
Día 5	0	0
Cultivo de aspirado traqueal (% positivo)		
Día 1	75	13
Día 3	50	0
Día 5	50	0
Neumonía (número)		
Clínica	3	0
Radiológica	3	0

**Figura 1. Aislamiento bacteriano en cultivo de aspirado traqueal**

