

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

**“COMPARACION DE LA RESPUESTA INMUNE EN PACIENTES CON
SEPSIS EN ETAPA NEONATAL Y LACTANTE CON TRATAMIENTO
CONVENCIONAL E INMUNOMODULACION”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

PRESENTA:

DRA. GISELA MONDRAGON DIAZ

ASESORA CLINICA: DRA. ALBINA MARTINEZ PEREZ



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. Lino Cardiel Marmolejo
Jefe del servicio de Pediatría, HGM

Dr. Francisco Mejía Covarrubias
Profesor Titular del Curso de Pediatría, HGM

Dr. Luis Paulino Islas Domínguez
Coordinador de Enseñanza Médica en Pediatría, HGM

Dra. Albina Martínez Pérez
Tutor de tesis de Pediatría, HGM

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá, por sus cuidados, desvelos, sacrificios, por ser un ejemplo de fortaleza y amor infinito, por ayudarme a cumplir mis sueños y por ser la mejor mamá. A mi papá, por enseñarme a ser una persona responsable, por enseñarme la fortaleza con la que se enfrenta la vida. A mis hermanos, Hugo, Susana, Edgar, gracias por creer en mí y ser las maravillosas personas que han crecido junto a mí.

A mis queridos niños, Cristian, Enrique, Ximena Saian y Allison, por regalarme siempre su sonrisa, por llenar mi vida de alegría y hacer mejor cada día con su existencia.

A mi amor Fernando, compañero de mi vida, por la gran felicidad de estar a su lado.

A Adriana, simplemente por ser mi mejor amiga en estos difíciles años.

A mi asesora, Dra. Albina Martínez por sus enseñanzas apoyo y paciencia para hacer posible este proyecto por compartir sus valiosos conocimientos en Inmunología.

A mis pacientes, los que acuden buscando lo más valioso que tienen, su salud, por dejarme aprender de ellos y además regalarme momentos de alegría inolvidables, gracias a Yuriko, Luis, Erick, Angelo, Marina, Juanito, J. Pablo, Angelito, Lupita, Blanquita, Mariana...

Gracias Dios, por todo lo bueno que tengo en la vida.

INDICE

PAGINA

1.- INTRODUCCIÓN:

1.1. GENERALIDADES DE SEPSIS..... 5- 16

1.2. INMUNOMODULACION..... 17- 19

1.3. FACTOR DE TRANSFERENCIA..... 18- 23

1.4. INMUNOGLOBULINA..... 23-25

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... 27

3.- OBJETIVOS..... 28

4.-JUSTIFICACIÓN..... 29

5.- MATERIAL Y METODOS..... 30-31

6.- RESULTADOS..... 32-33

7.- DISCUSION..... 34

8.- CONCLUSIONES..... 35

9.- TABLAS Y GRAFICAS..... 36-50

10.- BIBLIOGRAFIA..... 51-54

INTRODUCCION

La sepsis neonatal de etiología bacteriana continúa representando importantes causas de morbilidad y mortalidad. El bajo peso, la desnutrición, la prematurez son factores de riesgo para desarrollar sepsis temprana así como la estancia hospitalaria prolongada favorece la sepsis nosocomial. Dentro de las complicaciones de la sepsis se encuentran la hipertensión pulmonar persistente, la neumopatía parenquimatosa, además pueden presentarse graves secuelas neurológicas, tanto debido a la infección del sistema nervioso central, como a la hipoxia secundaria al shock séptico. (1)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como ya hemos mencionado los pacientes en edad neonatal y lactantes menores de 6 meses son susceptibles a presentar sepsis en especial los recién nacidos prematuros, con alta morbilidad y mortalidad en nuestro Hospital donde se cuenta con alta población de esta edad en la Unidad de pediatría, se analizan los tratamientos y los adyuvantes para mejorar la respuesta y pronóstico de los pacientes involucrados, planteándose las siguientes interrogantes:

¿Cuáles son los valores esperados en una biometría hemática en un recién nacido y de acuerdo a la edad del paciente, y qué alteraciones fueron encontradas en el estudio?

¿Cómo afectan o beneficia el uso de inmunoterapia al paciente con sepsis?

¿Qué alteraciones inmunológicas fueron encontradas en nuestros pacientes que justifique el uso de inmunoterapia?

¿Cuánto se podría disminuir la estancia intrahospitalaria en pacientes infectados con el uso de la inmunoterapia?

SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SIRS)

Respuesta inflamatoria sistémica se debe a diversos agentes clínicos graves. La respuesta se manifiesta por dos o más de las siguientes condiciones: Temperatura mayor de 37.5 o menor de 36 grados centígrados, frecuencia cardíaca mayor del 160 latidos por minuto, frecuencia respiratoria mayor de 40 por minuto, recuento leucocitario anormal para la edad del recién nacido: leucocitosis o leucopenia, conteo de células inmaduras mayor del 10% del total de leucocitos.²

SEPSIS: Es definida por las manifestaciones incluidas en el SIRS más un cultivo positivo de cualquier líquido corporal normalmente estéril o por evidencia clínica.²

SEPSIS SEVERA: Sepsis asociada a disfunción de órganos, con hipotensión o hipoperfusión menor de una hora, que responde al manejo con líquidos intravenosos.²

SHOCK SÉPTICO: Sepsis severa con persistencia de más de una hora de hipoperfusión o hipotensión a pesar de una adecuada reanimación con líquidos y que requiere el uso de inotrópicos.²

SÍNDROME DE DISFUNCIÓN DE MÚLTIPLES ÓRGANOS Es definida como la falla de dos o más órganos (falla hepática, falla renal, coagulación intravascular diseminada, alteración del estado mental, síndrome de injuria pulmonar aguda) en un paciente críticamente enfermo en el cual la homeostasis no puede ser mantenida sin una intervención intensiva y cuya mortalidad está por encima del 50%.²

EPIDEMIOLOGIA

Diversos estudios documentan que el índice de septicemia de origen precoz fluctúa de 1 a 4 casos por 1000 nacidos vivos, datos publicados recientemente por los Center for Disease Control revelan que la septicemia de inicio precoz por estreptococos del grupo B (EGB) ha disminuido con la implementación de las recomendaciones para la profilaxis antibiótica intraparto frente a EGB. No obstante la incidencia entre los de peso muy bajo al nacer es cada vez mayor.³

En México no se cuenta con estadísticas al respecto, pero el comportamiento de la sepsis grave parece seguir teniendo la misma tendencia. A pesar de los grandes esfuerzos y los adelantos en el diagnóstico y la terapéutica, los índices de mortalidad por sepsis grave y choque séptico siguen siendo altos, del orden de 30 a 50%, y quizá más en países de escasos recursos.⁴

CLASIFICACION

Las definiciones relacionadas con los nuevos conceptos fisiopatológicos sobre sepsis, en recién nacido al igual que en los pacientes adultos y pediátricos en general tiene una gran utilidad en cuanto al manejo y al pronóstico de los pacientes. Desde el punto de vista de su presentación en el tiempo se clasifica en: Sepsis temprana, aquella que se presenta durante los tres primeros días después del nacimiento y sepsis tardía, la que se presenta después del cuarto día del nacimiento. Esta clasificación tiene un gran valor, para el diagnóstico, el manejo y el pronóstico de los recién nacidos.⁴

FACTORES DE RIESGO

Transmisión vertical	Transmisión nosocomial
----------------------	------------------------

Gérmes transmisibles en canal del parto en las 2 semanas previas al parto	Uso de catéteres intravasculares (relacionado con: edad RN en el momento de la canalización, tiempo de permanencia del catéter, condiciones de la técnica)
Bacteriuria por EGB sintomática/asintomática	RNMBP
Hermano previo con sepsis por EGB	Tubo endotraqueal, válvulas de derivación, sondas.
Prematuridad (<35 s)	Nutrición parenteral y lípidos
Sospecha de corioamnionitis RPM >18 horas	Tratamiento antibiótico previo
Infección materna al final del embarazo/ infección materna transmisible	Infección grave previa
Parto no aséptico	Fármacos (corticoides)
Gemelo muerto intraútero	exsanguinotransfusión
Reanimación profunda	Tiempo de estancia en el hospital
Cateterización umbilical laboriosa	Cirugía , Ventilación mecánica (>24-48 h)

ETIOLOGÍA

SEPSIS TEMPRANA	SEPSIS TARDIA
<i>Streptococcus grupo B</i>	<i>Estafilococo epidermidis</i>

<i>Gram negativo E. coli</i>	<i>Estafilococo aureus</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>Acinetobacter</i>
<i>Listeria monocitogenes</i>	<i>Serratia</i>
	<i>Especies de hongos</i>

El 9% de la infecciones en los recién nacidos es polimicrobiana, es decir, dos o más gérmenes están infectando al recién nacido al mismo tiempo.^{4,5}

FISIOPATOLOGIA

Lo más importante en sepsis neonatal para el diagnóstico temprano es reunir los factores de riesgo, las manifestaciones clínicas, tener una buena experiencia clínica en el manejo del neonato y un conocimiento adecuado en los exámenes de laboratorio a solicitar. La sepsis, el choque séptico y la disfunción orgánica múltiple representan estadios clínicos de un mismo proceso secuencial y dinámico. Dos son los factores que determinan la evolución clínica de la sepsis: los microorganismos infectantes y los mecanismos de defensa del huésped.⁵

Los sistemas de defensa del huésped implican la interacción de una gran variedad de células y sistemas humorales. Como parte de reacción inmunitaria de huésped, se libera una variedad de factores solubles, locales y sistémicos,

cuya función primaria inicial consiste en identificar, limitar y eliminar del organismo al agente infeccioso y a sus productos.⁶

Para entender las alteraciones celulares es necesario conocer la función inmunitaria que se genera después de la infección microbiana. El macrófago es la célula primaria que inicia la respuesta inmunitaria local y sistémica. Los antígenos microbianos específicos estimulan al macrófago, lo que determina que libere factores humorales con acción a nivel de órganos y sistemas.⁶

NIVELES DE ACCION DEL LIPOPOLISACARIDO

Muchos de los efectos del LPS son mediados por los macrófagos y sus productos secretores. Su activación representa el índice crítico, como parte de la reacción inmunitaria del huésped.^{5,6}

El macrófago, al ser estimulado por el LPS, experimenta cambios morfológicos y aumenta su capacidad fagocítica y bactericida, se producen de manera simultánea citocina pro inflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral e Interleucinas (IL), que además de su acción local tienen repercusión sistémica, y pueden generar disfunción celular o hística. *Linfocitos polimorfonucleares*: en contacto con el Lipopolisacárido incrementan la quimiotaxis, así como la adherencia, fagocitosis y capacidad bactericida.⁶

El LPS prepara al polimorfonuclear para la liberación del superóxido. Además actúa como mediador del metabolismo oxidativo favoreciendo la liberación de radicales libres de oxígeno. En el polimorfonuclear se lleva a cabo

desgranulación y liberación de enzimas tóxicas (lisozima, catepsina, elastasa, RNAasa) que destruyen a la bacteria.⁶

El receptor proteico del huésped que reconoce e interactúa con el LPS es el compuesto llamado CD14, que se encuentra en las membranas celulares de los macrófagos. La unión del LPS con el CD14 del macrófago del huésped inicia la producción y liberación de varios de los elementos que participan en la cascada de la respuesta inmunitaria. El compuesto LPS-CD14 es compleja y aún no se comprende del todo. A nivel hepático se producen proteínas que se unen al LPS denominadas LBP, y que tienen la función de facilitar la interacción del LPS-CD14. Varias líneas de investigación han sugerido que CD14 tiene una participación en la fisiopatología del choque séptico por bacterias gramnegativas. La activación de receptores CD14 del macrófago favorece la secreción de Factor de Necrosis tumoral alfa e interleucina B.⁶

Citocinas: Son moléculas producidas por macrófagos y otras células inflamatorias, con capacidad de modular la función y la respuesta secretoria de otras células del huésped. ⁶

Factor activador plaquetario: El macrófago estimulado libera fosfolípidos que desencadenan la vía del ácido araquidónico activando la cadena lipooxigenasa y ciclooxigenasa. Entre sus efectos se encuentran: estimular otros mediadores, iniciar la quimiotaxis plaquetaria, generar liberación de FNT e interleucina 1. Entre sus efectos clínicos destacan el producir hipertensión pulmonar, broncoconstricción e hipotensión sistémica.⁷

El óxido nítrico influye de manera importante en los mecanismos de defensa antibacteriana del huésped. Puede también ocasionar citotoxicosis a través de la inhibición de sistemas enzimáticos. *Radicales libres de oxígeno:* La función

de los neutrófilos es eliminar al agente infeccioso, lo cual logran por dos mecanismos: formación de radicales libres de oxígeno, los cuales son tóxicos para las bacterias, y mediante liberación de proteínas microbidas almacenadas en gránulos que se encuentran en el citoplasma de los neutrófilos.⁷

CONSIDERACIONES INMUNOLÓGICAS ESPECIALES DEL RECIÉN NACIDO

Los recién nacidos tanto a término y prematuros tienen alteraciones en los mecanismos de defensa inmunes y no inmunes que los hacen más susceptibles a las infecciones en comparación a los demás grupos de edades. Tienen alteraciones en el mecanismo de defensa no inmune como la piel, la mucosa y la flora bacteriana. ⁷

Alteraciones en los mecanismos de defensa inmune inespecíficos como: deficiencia en el complemento, fibronectina, que son sustancias fundamentales en el proceso de muerte bacteriana. Deficiencia cualitativa y cuantitativa de macrófagos y fagocitos. Tienen además, deficiencia en los mecanismos de defensa inmune específico dado por los linfocitos T y B y los diferentes tipos de inmunoglobulinas, sustancias básicas en el proceso de opsonización, quimiotaxis y posterior muerte bacteriana por el macrófago y polimorfonuclear.⁸

Es básico entender que el recién prematuro carece de los niveles adecuados de inmunoglobulina G en sus cuatro subclases, ya que ésta atraviesa la placenta sólo a partir de la semana 28 adquiriendo niveles adecuados de protección en el recién nacido a término. Los otros tipos de inmunoglobulina no atraviesan la placenta y los niveles en el momento del

nacimiento reflejan producción del feto y del recién nacido a estímulos de tipo infeccioso.⁸

Los estudios de caracterización fenotípica de Células Mononucleares de sangre periférica (CMSP) de cordón umbilical de productos a término muestran que el 0.84% del total de las células son positivas para el antígeno CD34, de las cuales 40% coexpresan CD45RA y alrededor del 6% expresan marcadores de diferenciación linfoide CD2, CD5, CD7, CD10, CD19.

La cuantificación de células T en sangre de cordón umbilical y del adulto muestra un porcentaje de células T positivas mayor en adultos que en neonatos, en contraste, el porcentaje de células NK es mayor en muestras de neonatos que en las del adulto, se han realizado estudios sobre la expresión de receptores para citocinas (IL2, IL4, IFN gamma entre otros) en células de neonato y de adulto encontrándose una menor expresión de receptores para IL2 e IL4 y una igual cantidad de receptor para IFN-gamma en células de neonato con respecto a las del adulto.⁹

Otros estudios muestran que tanto las células de neonato como las de adulto pueden desarrollar una respuesta inmunológica eficaz en cuanto a citotoxicidad celular dependiendo de la presencia de señales coestimuladoras provistas por células presentadoras de antígeno (CPA), así mismo se ha demostrado que la dosis antigénica utilizada para estimular células de neonato y de adulto es importante para obtener activación mediada por la capacidad citotóxica de linfocitos T, así una dosis idéntica estimula células de adulto pero toleriza a células de neonato y una dosis en tres órdenes de concentración menor que la estimuladora en adultos activa eficazmente a células de neonato, por otro lado se ha demostrado que la capacidad para expresar un fenotipo

Th1 o Th2 de las células del neonato y adulto depende de la dosis del estímulo utilizado y que la respuesta es cuantitativamente similar.¹⁰

La inmadurez fisiológica del sistema inmune al nacimiento incluye su capacidad para producir niveles significativos de isótopos de inmunoglobulinas diferentes a IgM en respuesta a antígenos. Es un hecho bien conocido el que los neonatos de término tienen niveles similares a los del adulto de IgG como resultado de transporte activo de la IgG a través de la placenta. Sin embargo, como ya se mencionó anteriormente, la producción de IgG, IgA e IgE in vivo por células B neonatales es muy baja. Además se ha observado que la capacidad de opsonizar de IgG fue baja del nacimiento hasta los dos meses y medio de vida extrauterina en el RN pretérmino. La media de capacidad opsonizante de IgM fue muy baja al nacimiento tanto en niños de término como pretérmino.¹⁰

Este defecto fisiológico de la célula B puede contribuir a una mayor susceptibilidad a infecciones y a la inhabilidad para generar respuestas de anticuerpos contra ciertos antígenos de tipo polisacárido.¹⁰

Los linfocitos T del neonato al activarse producen IL-2, IFN-alfa, IFN-beta, pero son deficientes en su capacidad para secretar un número de citocinas entre ellas IL-4, IL-10, IFN-gamma, MIF, MAF y TNF. La baja secreción de IL-4 e IL-10 por parte de las células neonatales puede contribuir a la pobre capacidad para hacer cambio de clase de Igs por parte de las células B neonatales in vivo. Este defecto se ha atribuido a inmadurez de células B y a actividad de T cooperador reducida.¹¹

DIAGNÓSTICO

MANIFESTACIONES CLINICAS

Respiratorio: Pausas de apnea, cianosis, distrés respiratorio en las primeras 4-6 h. de vida de etiología poco clara. Cardio-circulatorio: Bradicardia con deterioro del estado general, hipotensión, taquicardia, mala perfusión periférica. Neurológico: Irritabilidad/letargia, hipotonía, disminución de la actividad espontánea, temblor/convulsiones, fontanela llena Digestivo: Mala tolerancia digestiva, rechazo del alimento, distensión abdominal, deposiciones con sangre, visceromegalias

Cutáneos: Coloración pálido-grisácea, púrpura, petequias, ictericia precoz.

Mala regulación térmica (hipotermia/fiebre (no metabólica). 7, 12

HEMOGRAMA Resaltando lo importante de la toma en forma dinámica en el tiempo y sus variaciones de acuerdo a la edad post-natal del recién nacido. Analizando la presencia de neutropenia, neutrofilia, trombocitopenia, leucocitosis, leucopenia, formas inmaduras, a la realización del índice séptico.¹³

Leucocitosis >30000/mm³

Leucopenia < 5000/mm³

Criterios de Monroe (para la fórmula a mano):

Neutrofilia >15000/mm³

Neutropenia <2500/mm³

Índice I/T > 0.16

Plaquetas <100000/mm³

Hemocultivo: Clave en el diagnóstico de sepsis; considerar es sepsis temprana un solo hemocultivo pues los gérmenes son típicamente patógenos. En sepsis tardía dos o más hemocultivos incluido hemocultivo a través del catéter, pues algunos de los gérmenes pueden ser contaminantes como en el

caso de los bacteroides y estafilococos cuagulasa negativos. Positivo: Obliga a continuar el proceso diagnóstico y a iniciar tratamiento antibiótico. 14

Dudoso: - En el segundo riesgo un resultado positivo obligará a repetir un tercer riesgo 12-24 h después del segundo.14

Punción lumbar: Siempre realizar punción lumbar en todo recién nacido con hemocultivo positivo, con diagnóstico de sepsis tardía, temprana con alta sospecha clínica de meningitis.14

Urocultivo: Siempre realizarlo es sepsis tardía, preferiblemente por punción suprapúbica.14

Aspirado gástrico: Dentro de las primeras seis horas después del nacimiento, cuando tengamos el antecedente de ruptura de membrana más corioamnionitis y se esté sospechando infección por hongos. 14.

Aspirado traqueal: Cuando tengamos diagnóstico de sepsis tardía más neumonía asociada al ventilador con alta sospecha de un germen resistente u hongos.2 *Biopsia de tejidos:* En algunos casos especiales como por ejemplo enterocolitis necrotizante en estadio III que haya intervención quirúrgica.11

Proteína C reactiva: Síntesis 6-8hrs de exposición a daño tisular Vida media de 19hrs Mayor sensibilidad y especificidad que la cuenta de neutrófilos POSITIVA PCR: > 12 mg/L. 15

Procalcitonina: Un nuevo marcador de sepsis de etiología bacteriana, Se asocia a neurotransmisión, inmunomodulación y control vascular durante la infección y SRIS Producción en hepatocitos y monocitos.13

Aumenta a las 4 hrs de la exposición con pico a las 6-8hrs y permanece así hasta la 24hrs. POSITIVA > 2 mg/dl. 15

Interleuquinas: Medición de interleuquina 1, 6, 8 y TNF, poco utilizadas en nuestro medio. ¹⁵

TRATAMIENTO: Antibioterapia empírica: sepsis: AMPICILINA +GENTAMICINA meningitis: AMPICILINA+CEFOTAXIMA

Control de parámetros vitales: Monitorización continua de FC, Sat O₂, monitorización glucemia y gases en sangre según clínica control de TA control de diuresis. Adecuados aportes de agua, electrolitos y glucosa, corrección de acidosis metabólica cuando EB < -10, Tratamiento del shock con expansores y drogas vasoactivas, Tratamiento de las alteraciones respiratorias, Valorar alimentación parenteral, Valorar otros tratamientos según evolución, Corrección de déficits inmunológicos: Transfusión de sangre o plasma fresco.¹⁶

LA INMUNOMODULACION

Las primeras ideas sobre la inmunidad posiblemente aparecieron en las más antiguas civilizaciones, al hacerse consciente el hecho de que ciertas enfermedades no se repetían a aquellos que ya las habían padecido. Muchos siglos después, el humano trato de prevenir una de las enfermedades más terribles, la viruela. Utilizaron los polvos de costras secas molidas, las que eran suministradas por vía nasal a los niños. Con este procedimiento, se lograba que muchos niños no enfermaran, sin embargo, algunos niños si lo hacían y algunos morían, pero en menor cantidad. Louis Pasteur, desarrolló el procedimiento de atenuación, mecanismo que permite la obtención de gérmenes poco agresivos

capaces de conferir protección a partir de gérmenes muy agresivos y virulentos fue capaz de conferir protección (inmunidad), contra el cólera de las

aves, ántrax y rabia. A esta forma de prevenir las enfermedades se le llamó vacunación, en honor a Jenner, ya que este había trabajado en la viruela de las vacas.¹⁷

En la actualidad se considera que la respuesta inmunológica en los animales multicelulares es el resultado de la adquisición de una serie de ventajas selectivas, que les permite eliminar microorganismos y parásitos multicelulares y células aberrantes, incluyendo neoplasias. Los mecanismos inmunológicos, se dividen en específicos y no específicos. En los primeros participan moléculas como anticuerpos y los linfocitos T, mientras que los segundos abarcan todos aquellos fenómenos que exhibe un animal normal y que les permite detectar y eliminar gérmenes a través de moléculas y células no específicas.¹⁷

Para lograr mantener la integridad del organismo e impedir la penetración masiva de gérmenes, los organismos multicelulares desarrollan tempranamente barreras mecánicas que en el humano están representadas por la piel y las mucosas. Aun cuando los mecanismos anteriormente descritos funcionen adecuadamente a causa de pequeñas excoiaciones u otro tipo de lesiones en la piel y las mucosas que comprometen su integridad, pueden introducirse microorganismos al interior de sus tejidos. Por la penetración de gérmenes y a la muerte celular por el traumatismo se liberan sustancias farmacológicas que inician uno de los mecanismos de protección más importante: la inflamación.¹⁸

Inmunidad específica o adquirida: Son cuatro las características de la inmunidad adquirida: es altamente específica, inducible, tiene memoria, y es

transferible. A nivel químico los anticuerpos son capaces de inducir de distinguir diferencias sutiles como la posición de un hidrófilo, también distinguen la posición de un grupo químico dentro de un anillo aromático, esta especificidad ha permitido utilizar a los anticuerpos como una valiosa herramienta para evidenciar una determinada sustancia, en la presencia de otras muy similares. La respuesta inmunológica tiene como segunda característica la de ser inducible y así se conoce que tiene que transcurrir un cierto tiempo para que se manifieste. Tiene memoria, lo que implica que un segundo encuentro con el mismo antígeno producirá una respuesta más vigorosa, y puede ser transferida de un individuo inmune a uno que no lo es. Gracias a esta propiedad es posible vacunar, preparando al organismo primero con un germen atenuado o con un producto del microorganismo virulento, para enfrentar su posterior encuentro con el germen patógeno causante de la enfermedad.¹⁹

La cuarta característica de la respuesta inmunológica adquirida o específica es que puede ser transferida de un individuo inmune a uno que no lo es. En la actualidad es posible transferir también la inmunidad celular por el empleo de Factor de Transferencia específico. El FT se obtiene de los linfocitos T de sangre periférica de un individuo sano con inmunidad a un determinado padecimiento.²¹

La inmunoterapia es una parte indispensable en el arsenal terapéutico moderno. Los enfoques experimentales hacia la inmunoterapia se ha desarrollado a lo largo de varios lineamientos importantes, su aplicación en la práctica clínica actual incluye varias patologías, no se reducen sus usos sólo a las inmunodeficiencias celulares, sino a varios tipos de enfermedades virales,

como apoyo a la antibióticoterapia en procesos bacterianos, procesos tumorales sobre todo en la radiaciones y medicamentos antineoplásicos, los cuales rompen el equilibrio del sistema inmunológico volviendo al paciente susceptible a infecciones mortales.¹⁹

Se ha reportado que se puede transferir pasivamente hipersensibilidad tardía de la sangre de un donador tuberculino positivo y también se logró transferir hipersensibilidad tardía a estreptococo.²² Hay evidencia de la exitosa autorización de una vacuna a base de factores de transferencia para el virus de la gastroenteritis transmisible en el ganado porcino. Esta observación claramente confirma la capacidad de los factores de transferencia de producir inmunidad efectiva y específica y de hacerlo en un período de tiempo mucho más corto que el proceso de inmunización activa.²⁰

FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) “extractos dializables leucocitarios (DLE), que transfieren la respuesta de linfocitos T de una manera antígeno específica. El Transferon se obtiene a partir de leucocitos de personas sanas.²⁴ Estos leucocitos son sometidos a un proceso farmacéutico controlado, en el cual las células se rompen y posteriormente se dializan con una malla muy fina que sólo permite la salida de moléculas menores a 12 kilodaltones, son péptidos hidrofílicos altamente polares, con partes ácidas, y que tienen dos regiones: una variable y una constante. La secuencia parcial de las regiones constantes de algunos de ellos ya se conoce por lo que no puede contener virus, bacterias y hongos. El producto final es sometido a pruebas de control de calidad que aseguran la calidad biológica del producto. Puede ser conservado a -20 grados centígrados por varios años o si se liofiliza puede almacenarse en refrigeración por períodos más prolongados sin que pierda su actividad.²¹

El mecanismo por el cual tiene su efecto aun no es conocido sin embargo se piensa que puede desbloquear o desreprimir a los linfocitos T responsables de la inmunidad celular. ²²

Además de transferir la respuesta inmune celular en forma específica, los FT tienen efectos sobre los canales de calcio, estimulando el transporte de este ión en las células, probablemente activando la respuesta en células del sistema inmune.²²

Este fármaco es empleado y se ha comprobado su eficacia en el tratamiento en enfermedades infecciosas (bacterianas, micróticas, virales y micobacterianas), alérgicas, inmunodeficiencias, padecimientos autoinmunes y en el tratamiento de diferentes neoplasias.²³

El FT que se fabrica en el Departamento de Inmunología de la ENCB, se llama Transferón, y al igual que preparaciones de otros laboratorios en el mundo, ha sido utilizado como inmunomodulador poliespecífico en diversos padecimientos como: infecciones por herpes zoster, candidosis, tuberculosis pulmonar y extrapulmonar; coccidioidomicosis, lepra, brucelosis, leishmaniasis y toxoplasmosis; en padecimientos que pueden tener un fondo infeccioso viral como el síndrome de fatiga crónica; en inmunodeficiencias como síndrome de Wiskott-Aldrich y en pacientes con inmunodeficiencia que presentan candidiasis mucocutánea crónica; en padecimientos con fondo alérgico (asma, dermatitis atópica); en enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide y psoriasis. En los pacientes con padecimientos malignos como osteosarcoma y carcinoma nasofaríngeo se ha visto mejoría en la sobrevida. ²⁴ Las

propiedades inmunológicas del FT que se han descrito son:

- Conversión de la respuesta de la DTH a un determinado antígeno de negativa a positiva
- Capacitación de los linfocitos para producir linfocinas en respuesta a antígenos *in vitro*
- Proliferación de los linfocitos en respuesta a un antígeno *in vitro*
- Expresión de actividad citotóxica de los linfocitos.²⁵

Además, se ha reportado incremento en los niveles de INF-g en pacientes con herpes zoster que recibieron factor de transferencia. El herpes zoster es una enfermedad causada por el Virus varicela zoster la cual se caracteriza por un dolor localizado, a lo largo de la distribución del nervio y una erupción vesicular en la piel. ²⁶ En este estudio se aplicó Factor de Transferencia 1 unidad por vía subcutánea diariamente durante 4 días en la fase aguda y subsecuentemente cada 15 días, encontrando disminución estadísticamente significativa en la recurrencia de la enfermedad, Todos estos casos tratados con el FT no presentaron complicaciones posherpéticas y presentaron normalización de la inmunidad celular, demostrado por el estudio de rosetas activas y espontáneas las cuales antes del FT se encontraban por debajo de cifras normales. ^{26, 27}

En el asma bronquial extrínseca, se ha demostrado que existe un aumento en la IgE, observándose un decremento en los linfocitos T cooperadores tipo Th1 y un incremento de la actividad de los linfocitos T cooperadores tipo Th2, responsable de la producción de interleucina 4, trayendo como resultado una alteración en los mecanismos de respuesta inmune. En este estudio se seleccionaron 150 pacientes con asma extrínseca a los cuales se le aplicó 1

unidad de FT durante 5 días y posteriormente 1 unidad semanal durante 5 semanas, de los 130 pacientes 80% presentó mejoría clínica absoluta, ya que durante el período de observación que fue de 3 años no se presentaron eventos de broncoespasmo.^{19, 23}

En algunos padecimientos alérgicos ya se está empleando el factor de transferencia con buenos resultados como en dermatitis atópica y en asma.²³

USO DEL FT EN INFECCIONES GRAVES: Como el sistema inmune se ve afectado por la infección misma, la antibioticoterapia cada vez más sofisticada y agresiva lo desestabiliza, paradójicamente, por esta razón se añade a la terapéutica FT como modulador de la respuesta inmune, aplicándose a paciente con sepsis grave, conjuntamente con antibióticos seleccionados recuperándose 82.86% de los pacientes, Del grupo recuperado todos comenzaron a tener mejoría clínica entre el 3º y 5º día del inicio del FT y 9 de estos se recuperaron totalmente entre 5 y 10 días.²⁷

Durante el esquema de tratamiento pudimos observar que a los pacientes que se les comenzó el tratamiento con FT conjuntamente con antibioticoterapia, la respuesta y evolución clínica fue más favorable, comparado con el grupo al que se le comenzó a los 5 días posteriores a la antibioticoterapia.²⁷

INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA: En 1936 se fraccionó por primera vez la gammaglobulina inmune se utilizó para la profilaxis contra el sarampión y la hepatitis A en 1945. En 1952 fueron utilizados concentrados de inmunoglobulinas en el tratamiento de la enfermedad de inmunodeficiencia humana.²⁹ Actualmente, la inmunoglobulina es producida de pools de plasma derivados de sangre obtenidas de 500 a 2 000 voluntarios; en algunos países

se utiliza sangre placentaria.²⁸ El procedimiento que se ha utilizado para obtener las inmunoglobulinas es tratar el plasma con alcohol para precipitar la fracción que contiene inmunoglobulinas y después se purifica. La preparación estándar contiene aproximadamente 15 % de inmunoglobulinas, de las cuales 85 % es IgG, 10 % es IgM y 5 % es IgA, aunque se encuentran presentes otras proteínas del suero en cantidades trazas.²⁸

El desarrollo de la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) ha proporcionado un avance terapéutico sustancial en el tratamiento de la deficiencia de anticuerpos. Esto es porque grandes dosis de inmunoglobulinas que contienen una gran cantidad de anticuerpos pueden ser dadas con seguridad en forma concentrada. El mejor método de preparación no ha sido establecido. Existe un consenso general de que tales concentrados deberían contener subclases de IgG en las proporciones aproximadas presentes en el plasma normal.²⁹

Pacientes tratados adecuadamente con concentrados de inmunoglobulina mostraron mejoría significativa según se evidenció por la frecuencia reducida de infecciones de tracto respiratorio y episodios de otitis, sinusitis y conjuntivitis. No obstante, algunos investigadores han encontrado que el uso de altas dosis de inmunoglobulina intravenosa en tales pacientes será ventajoso. La infusión de estos productos es acompañada por un ritmo bajo pero continuado de reacciones adversas, la mayoría de las cuales ocurren por razones no claras. Un número pequeño de estas reacciones son debido a la presencia de anticuerpos anti IgA preexistentes.³⁰ Se ha postulado que la infusión de inmunoglobulina también puede ejercer efectos inmunomodulantes variados. ³⁰

La inmunoglobulina intravenosa ha sido empleada en el tratamiento y la profilaxis de infecciones bacterianas y virales, porque el individuo "normal" que desarrolla una infección invasiva, posee su sistema inmunológico que puede ser considerado normal; pero tales individuos son casi ciertamente deficientes en factores protectivos específicos al agente etiológico que causa su infección. Un medio de reconstituir el sistema inmune de un individuo "normal" infectado con la infección específica es mediante la administración pasiva de anticuerpos. La inmunoglobulina intravenosa es preparada del plasma de grandes números de donantes (2 000-5 000), y por lo tanto, debe reflejar una amplia experiencia inmunológica.³⁰

Se ha encontrado que la IGIV posee excelente actividad opsónica contra una variedad de patógenos bacterianos. Otros estudios han mostrado buena actividad opsónica en la IGIV contra estreptococos A, B, G y D, Staphylococcus epidermidis, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli y Pseudomonas aeruginosa.

puede tener un efecto beneficioso en neonatos humanos con infección bacteriana o con riesgo incrementado de desarrollar infección bacteriana.³¹

Específicamente hay buenos títulos de citomegalovirus (CMV), virus-varicelazoster y zotavirus, por lo que ha sido empleada en el tratamiento y la profilaxis de infecciones virales. Además, la IGIV ha sido utilizada en trastornos inmunorregulatorios, en enfermedades autoinmunes, en la miastenia gravis, artritis reumatoide, en la enfermedad de Kawasaki. ³¹

EFFECTOS ADVERSOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE IGIV

Comunes:	Raros	Muy raros
Escalofríos	Dolor torácico	Anafilaxia

Cefalea	Disnea	Artritis
Fiebre	Cefalea migrañosa	
Prurito	Meningitis aséptica	Trombosis
Rash cutáneo	Fallo renal	Muerte
Náusea	Hepatitis C	Infección fulminante
Hipotensión	o	Crioglobulinemia
hipertensión		
Sobrecarga líquida		Neutropenia
Acúfenos		Uveitis

La inmunoterapia debe ser orientada hacia la falla del sistema inmune y por lo tanto trata de corregirla. Para el estudio de esta, existe un conjunto de pruebas llamadas perfil inmunológico que incluyen exámenes donde se evalúa la inmunidad no específica, la inmunidad humoral y la inmunidad celular.

En este estudio se analizaron a 50 pacientes en edad neonatal y lactantes menores de 6 meses de edad, todos ellos con diagnóstico de sepsis, con criterios clínicos y con alteraciones en biometría hemática y reactantes de fase aguda, PCR y VSG, buscando además los valores sanguíneos de inmunoglobulinas, en todos estos pacientes se realizaron además cultivos, aislándose microorganismos en algunos de ellos, y en algunos otros sin lograr aislar ningún microorganismo.

Estos pacientes fueron sometidos a tratamiento con antibioticoterapia y corrección de las alteraciones hematológicas y metabólicas encontradas en cada uno de ellos, el 50%, es decir 25 pacientes fueron tratados con inmunoterapia, en este caso inmunoglobulina y/o Factor de Transferencia, simultáneamente a la terapéutica antimicrobiana y 50%, 25 pacientes no recibieron tratamiento con inmunoterapia encontrando diferencias en cuanto a su respuesta y tiempo de estancia hospitalaria.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la respuesta a tratamiento en base a la diferencia en días de estancia intrahospitalaria en pacientes con sepsis con tratamiento convencional más inmunomodulación y pacientes con sólo tratamiento convencional.

OBJETIVO ESPECIFICOS

Comparar los valores en biometría hemática previo a inmunoterapia y posterior a la misma.

Valorar la presencia de alteraciones en reactantes de fase aguda.

Determinar valores y alteraciones en inmunoglobulinas séricas.

Comparar respuesta hematológica a inmunoterapia.

Comparar respuesta a tratamiento en pacientes con y sin inmunoterapia.

JUSTIFICACION

La sepsis en etapa neonatal, lactante es un problema de Salud Pública en nuestro país, por su alto índice de morbimortalidad. En el Hospital General de México contamos con una población extensa de atención de neonatos y lactantes que cuenta con factores de riesgo para desarrollar sepsis como son la prematurez, peso bajo, desnutridos, corioamnioitis materna, infecciones perinatales, trauma obstétrico, asfixia perinatal, asfixia perinatal, necesidad de ventilación mecánica, uso de catéteres centrales, umbilical y/o yugular, lo que favorecen el riesgo de infecciones nosocomiales que hacen persistentes las infecciones, alterando la respuesta inmune lo que justifica el uso de inmunomoduladores como coadyuvante al tratamiento y corrección de trastornos hematológicos e inmunológicos, encontrando una mejor respuesta, que pueda disminuir la estancia intrahospitalaria el uso de de cambio de esquema antimicrobiano, disminuir las secuelas favorecidas por la meningitis e hipoxia secundaria a los eventos de septicemia y de esta manera disminuir los costos ya que la sepsis incrementa días de estancia hospitalaria ,

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo en el Hospital General de México OD a pacientes con diagnóstico de sepsis en un período comprendido entre Noviembre del 2007 a Abril del 2008.

Se estudiaron 50 pacientes a quienes se les diagnosticó sepsis los cuales contaron con criterios clínicos y de laboratorio. Los pacientes se dividieron en dos grupos, la mitad de la muestra de pacientes (25) fueron pacientes a quienes se les administró inmunoterapia en conjunto con manejo convencional, la otra mitad de la muestra 25 pacientes sólo recibió tratamiento convencional.

Criterios de inclusión

Pacientes en etapa neonatal y menor de 6 meses con manifestaciones clínicas de sepsis, tales como distermias, trastornos en la alimentación y alteraciones en el estado neurológico.

Presencia de alteraciones en exámenes de laboratorio en biometría hemática y perfil bioquímico.

Presencia de alteraciones medidas en reactantes de fase aguda.

Pacientes en tratamiento con terapéutica convencional

Pacientes en tratamiento con terapéutica convencional más inmunomodulación.

Criterios de exclusión

1. Pacientes sin manifestaciones o criterios de sepsis.
2. Pacientes que recibieron antimicrobianos como profilaxis por Factores de riesgo sin presencia de signos o síntomas de sepsis
3. Malformaciones o anomalías cromosómicas que sumen a factores depresores del sistema inmunológico.

Los métodos estadísticos utilizados fueron:

Los métodos estadísticos utilizados fueron:

- I. Estadística descriptiva
 1. Medidas de tendencia central (media, mediana y moda)
 2. Medidas de dispersión (rango y medidas de posición)
 3. Tablas de contingencia
 4. Tablas de frecuencia
- II. Estadística diferencial
 1. Pruebas de independencia Chi cuadrada
 - a) Con corrección de Yates
 - b) Sin corrección de Yates
 - c) Prueba exacta de Fisher
 - d) Chi cuadrada de Pearson
 - e) Chi cuadrada Máxima verosimilitud
 2. Análisis de varianza paramétrico de Fisher de uno, dos y tres factores
 3. Prueba de comparaciones múltiples post ANOVA de Fisher

RESULTADOS

La distribución de género en los grupos estudiados fue: en el grupo sin inmunomodulación 13 hombres (52%) y 12 mujeres (48%), en el grupo con inmunomodulación 22 hombres (68%) y 3 mujeres (12%) en total se encontraron 35 hombres (70%) y 15 mujeres (30%) con p significativa de 0.0054 (Fig 1).

La edad en el grupo sin inmunomodulación fue de 31 días como media, con desviación estándar de 11, la edad mínima fue de 21 días y la máxima de 60 días, en el grupo con inmunomodulación le media fue de 38 días con desviación estándar de 25, con una mínima de 23 días y máxima de 90 días.(Fig 2)

En el grupo sin inmunomodulación, la media de peso fue de 2521 g con desviación estándar de 567, con un mínimo de 1200 g y máximo de 2695 g con desviación estándar de 1508, para el grupo con inmunomodulación la media fue de 2695 g con desviación estándar de 1508 g con un mínimo de 1200 g y máximo de 8000 g. (Fig 3).

La media de talla encontrada en el grupo sin inmunomodulación fue de 47, con desviación estándar de 3.4, un mínimo de 40 cm y máximo de 51 cm con inmunomodulación fue de 47 cm con desviación estándar de 6, con un mínimo de 40 cm y máximo 65 cm, con valor de $p= 0.578262$.(Fig 4)

El estado nutricional en el grupo sin inmunomodulación se reportó con desnutrición 17 (68%) y no desnutridos 8 (32%) y en el grupo con inmunomodulación se reporto con desnutrición 14 (56%) y sin desnutrición (44%) (Fig 5).

Los microorganismos aislados en el grupo sin inmunomodulación fueron gérmenes gramnegativos 2 (8%) y grampositivos 4 (16%), sin germen aislado 19 (76%). En el grupo con inmunomodulación los gérmenes aislados fueron gram negativos 2 (8%) y grampositivos 7 (28%), sin germen aislado 16 (64%). El valor de chi cuadrada encontrado fue de 9.9 con grado de libertad de 10 y $p=0.44720302$ (Fig 6).

El análisis del hemograma, reactantes de fase aguda (PCR y VSG), y la influencia del estado nutricional, influye sobre la respuesta inmunológica innata y específica. En el hemograma basal existe en el 100% de los casos leucocitosis así como neutrofilia, que es lo más relevante, así como elevación de los reactantes de fase aguda, estas alteraciones llegan a su normalidad al final del tratamiento convencional y con inmunomodulación como se muestra en las figuras 7 a 18, en este último grupo se observa que las cifras llegan a parámetros normales en menor tiempo que el grupo control, lo que favorece menor tiempo de días de estancia hospitalaria como se muestra en la figura 19 A y 19 B . Con respecto a la respuesta específica que fue valorada con las inmunoglobulinas sólo se solicitaron al inicio del tratamiento, la IgA, IgG, IgM se encontraron levemente bajas en el grupo con inmunomodulación comparado con el grupo control; con respecto a la IgE se encuentra levemente elevado en el grupo con inmunomodulación como se muestran en la figuras 20 a 23.

DISCUSION

La respuesta inmune del neonato y lactante se encuentra afectada, tanto por la edad como por el estado nutricional, lo que favorece la susceptibilidad a los procesos infecciosos y la facilidad de diseminación en el organismo. En nuestro estudio se ve en forma marcada la influencia del estado nutricional tanto en la respuesta innata, valorado por el hemograma y los reactantes de fase aguda así como en la respuesta específica, que sólo se valoró a través de determinación de inmunoglobulinas y que faltaría la determinación de la respuesta celular a través de subpoblación linfocitaria: CD3, CD4, CD8, relación CD4:CD8; debido a que estas son de alto costo y considerando que los gérmenes más frecuentes en nuestra población estudiada para la sepsis son gérmenes grampositivos y gramnegativos de tipo extracelular y que la respuesta utilizada con estos son de tipo humoral e inespecífica, sólo se pueden valorar a través del hemograma y reactantes de fase aguda así como perfil de inmunoglobulinas.

Los resultados obtenidos son de gran interés ya que como se muestra en los datos antes mencionados, donde la utilización de la inmunomodulación con Factor de Transferencia y con gammaglobulina, que fue en el 25% utilizaron ambos inmunomoduladores y el 25% sólo Factor de Transferencia, este último de bajo costo y sin ningún efecto adverso, lo que disminuyó en forma notoria los días de estancia hospitalaria y de esta manera los costos.

CONCLUSIONES

1. La inmunomodulación con Gammaglobulina y Factor de Transferencia inespecífico Humano, mejora la respuesta inmunológica tanto innata como específica lo que disminuye la estancia hospitalaria, y de esta manera disminuye los costos.
2. En los pacientes neonatos y lactantes con sepsis, desnutridos es conveniente la utilización de inmunomodulación.
3. Es conveniente la determinación del hemograma, reactantes de fase aguda, el perfil de inmunoglobulinas para valorar la respuesta inmunológica en el paciente con sepsis para determinar el manejo.

GRAFICAS Y TABLAS

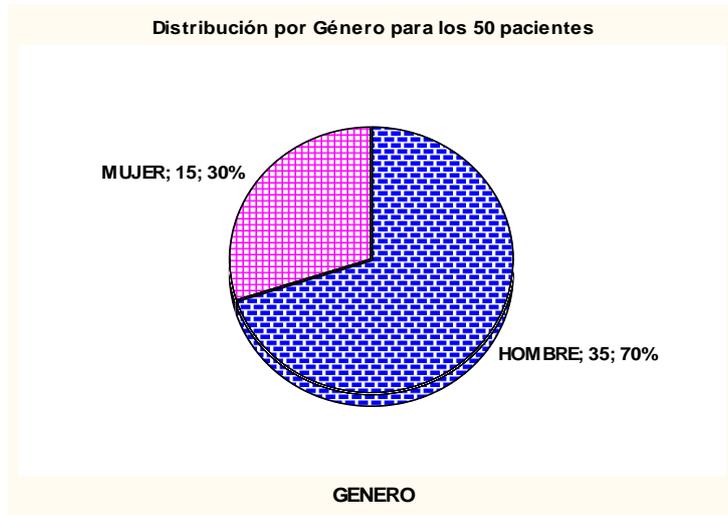


Figura 1a

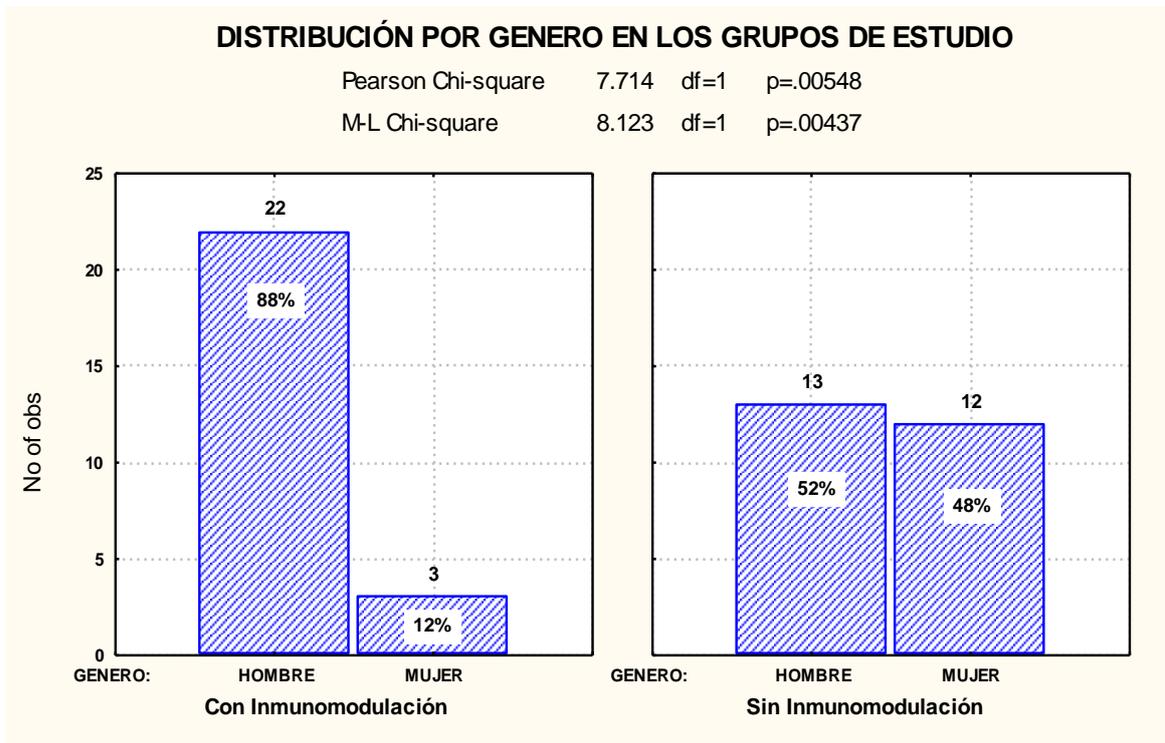


Figura 1b

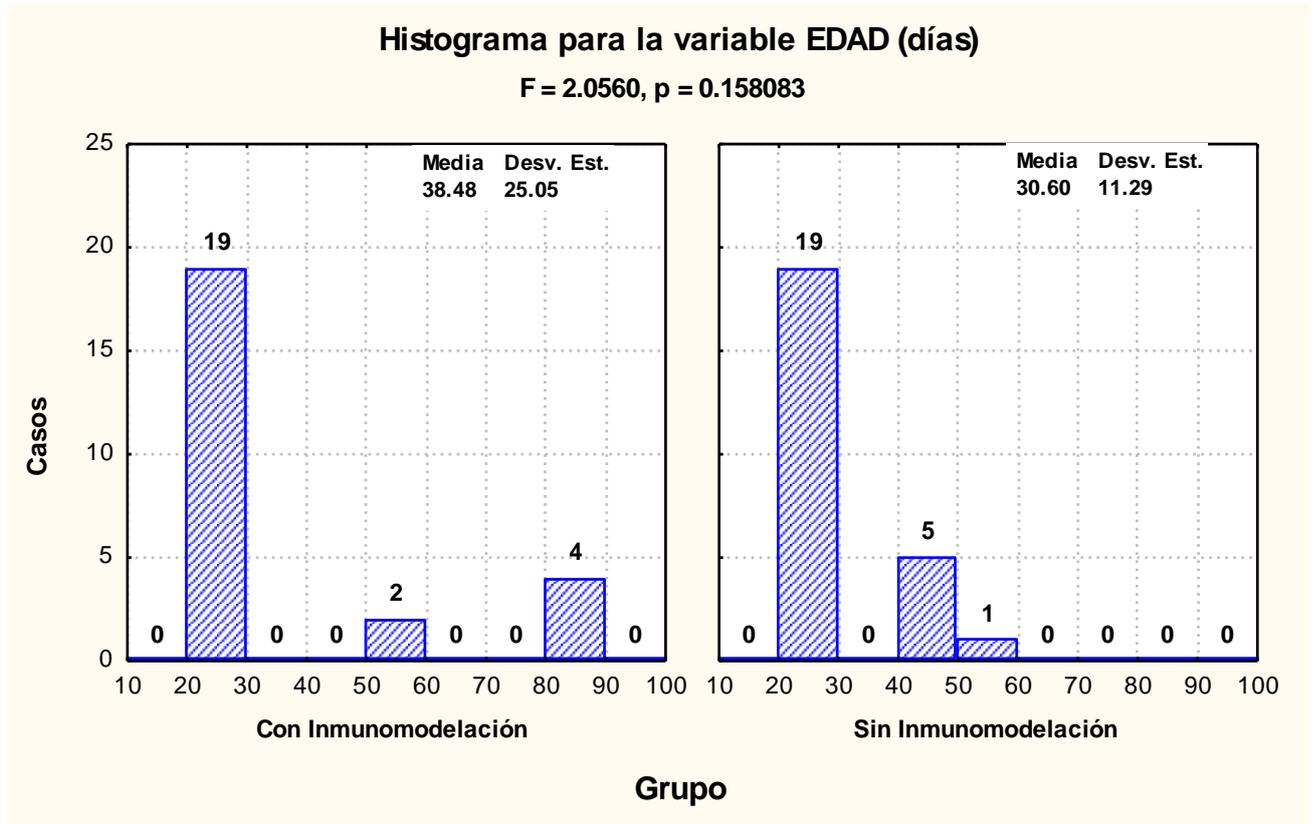


Figura 2

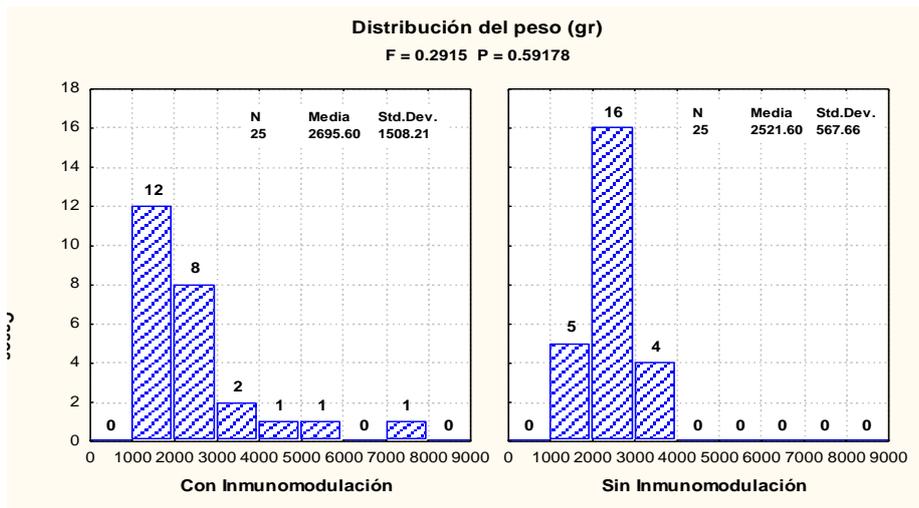


Figura 3

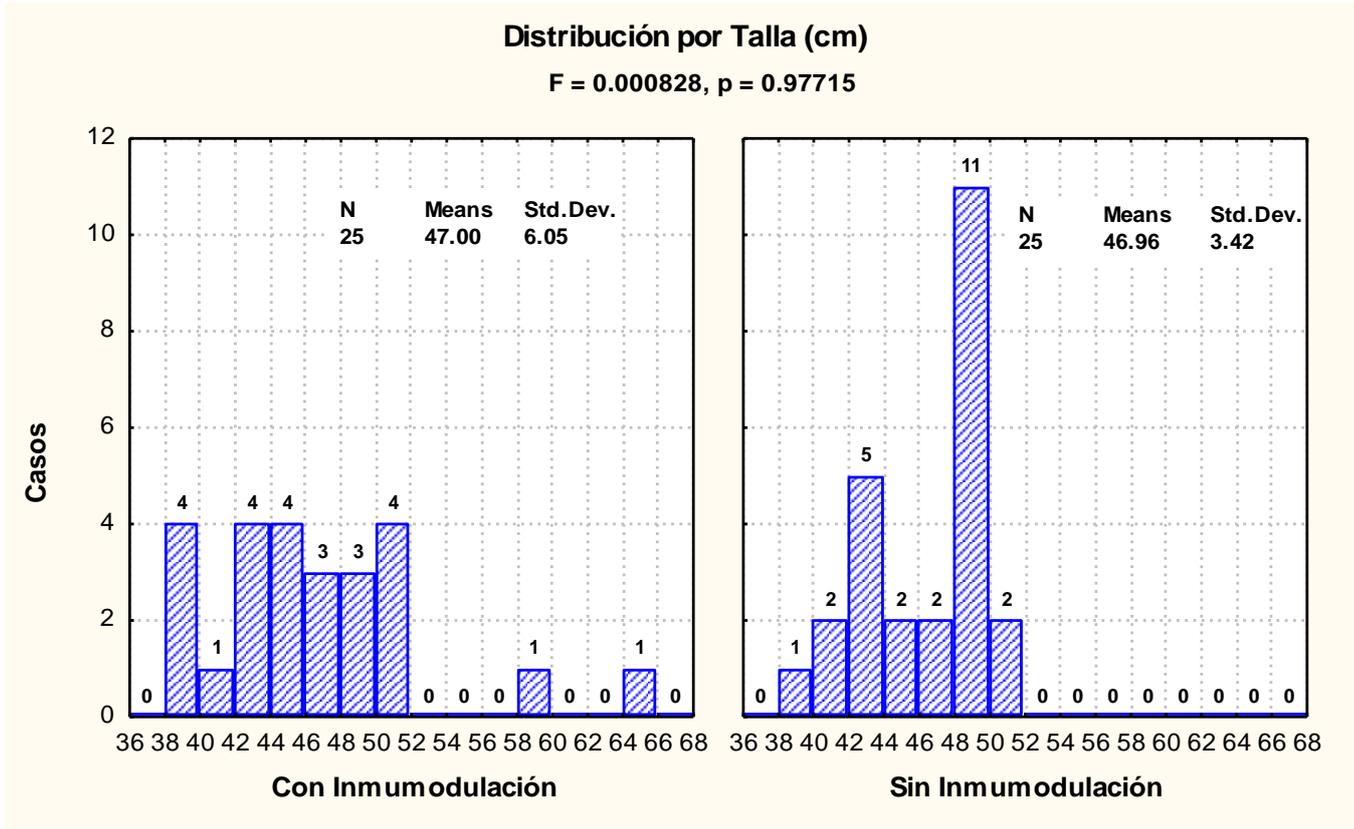


Figura 4

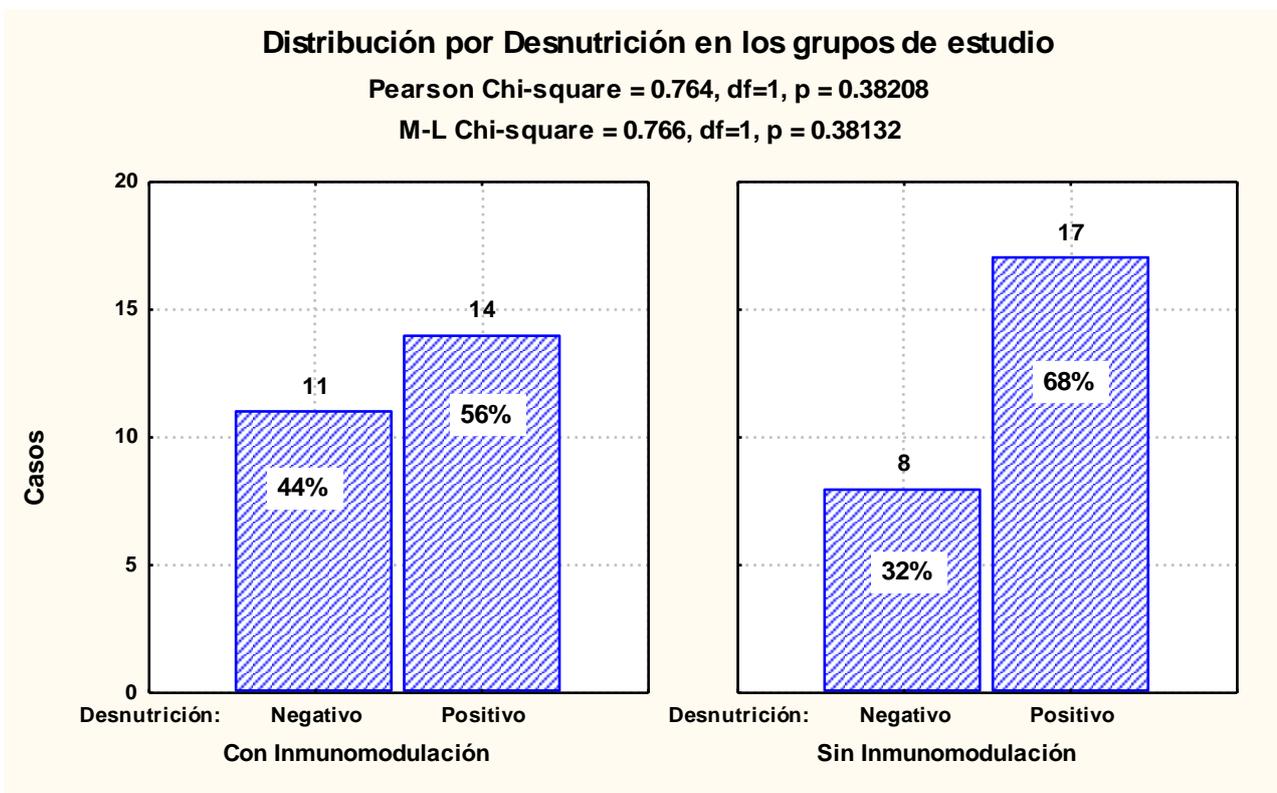


Figura 5

Distribución del Microorganismo Aislado por grupo de estudio

Pearson Chi-square = 9.924, df=10, p= 0.44721

M-L Chi-square = 13.414, df=10, p = 0.20147

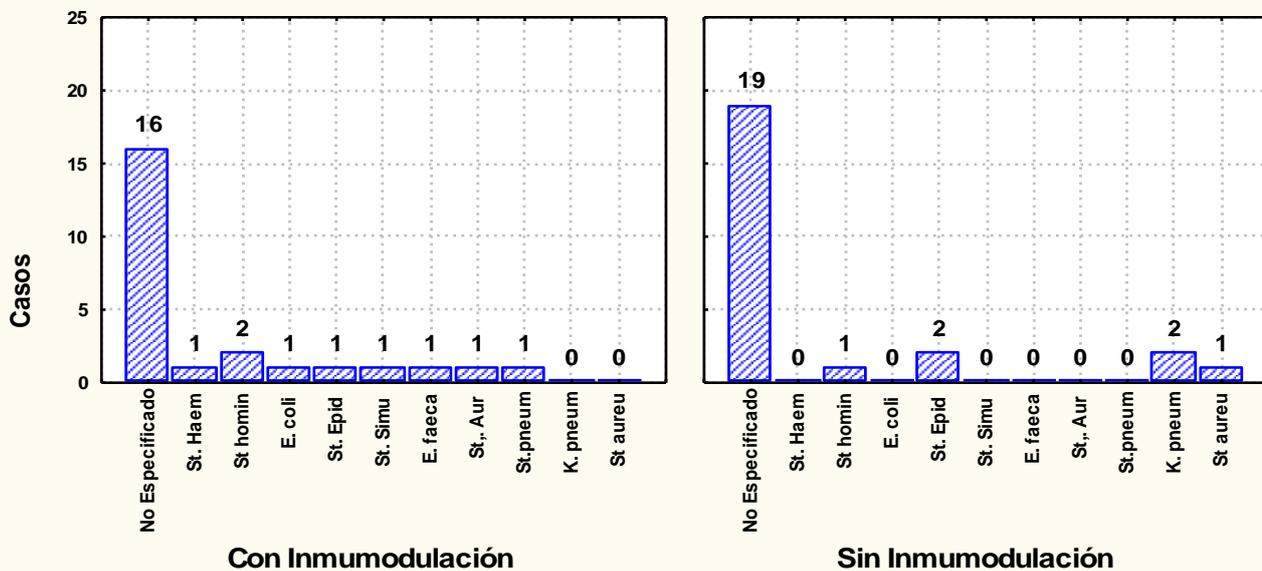


Figura 6

Leucocitos Totales

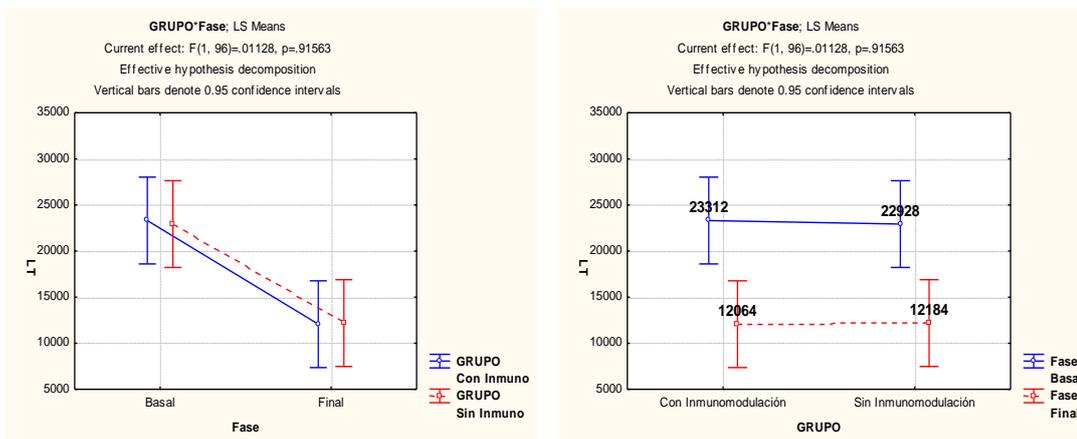


Figura 7

Neutrófilos

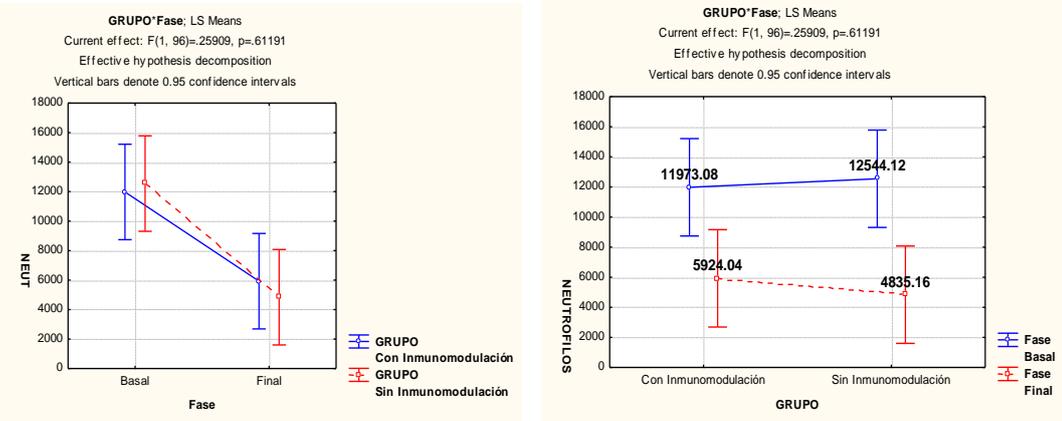


Figura 8

Linfocitos

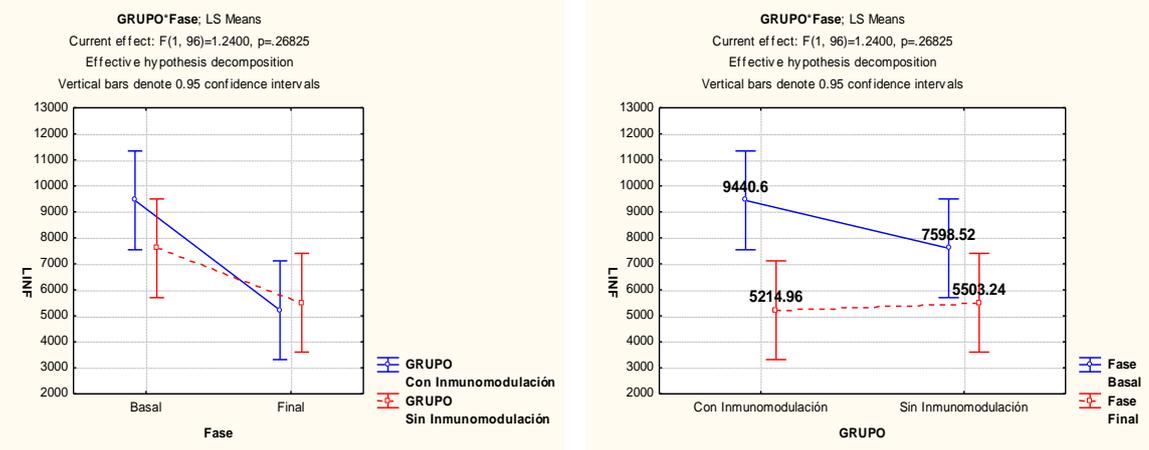


Figura 9

Monocitos

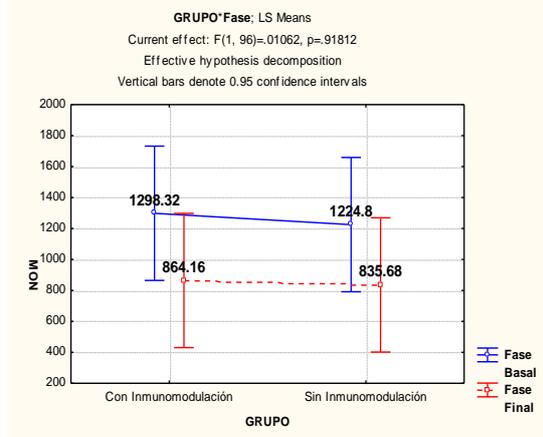
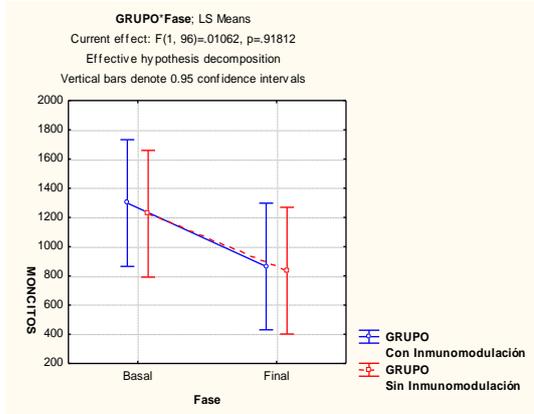


Figura 10

Basófilos

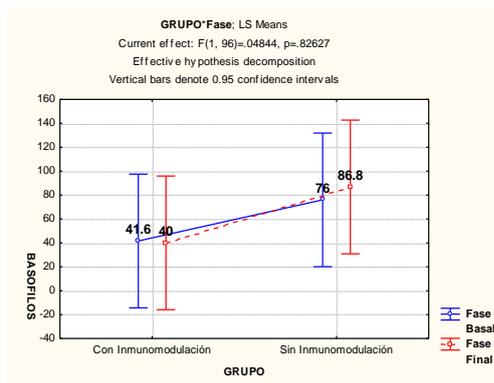
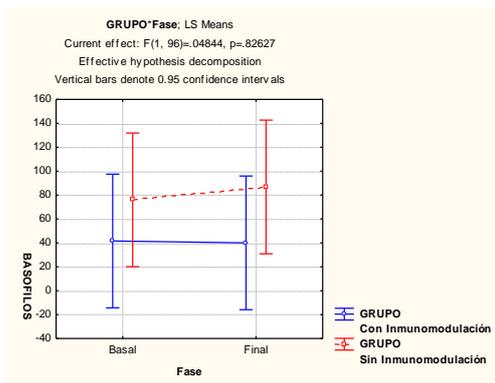


Figura 11

Eosinófilos

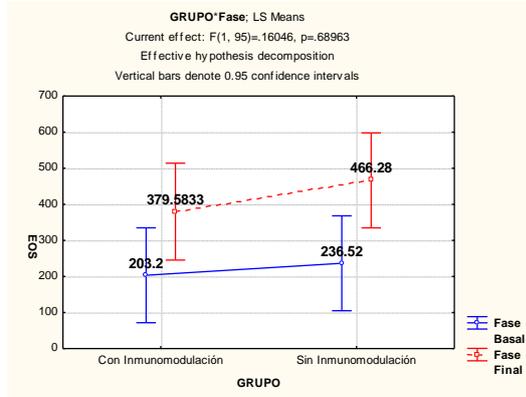
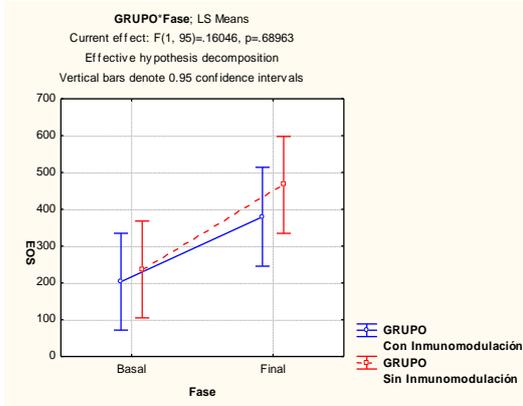


Figura 12

Hemoglobina

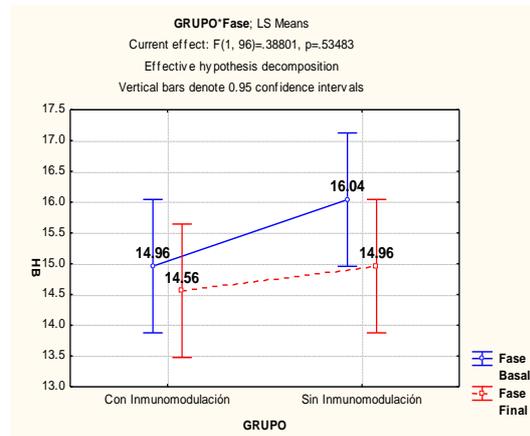
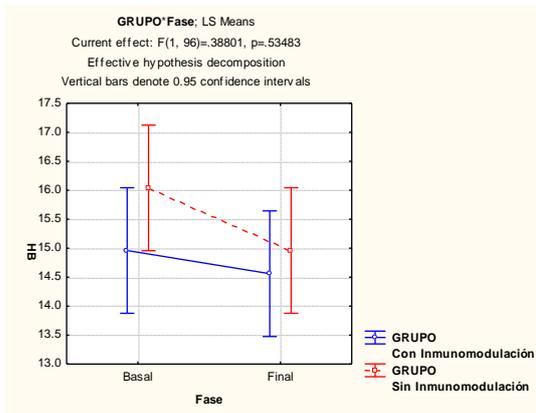


Figura 13

Hematócrito

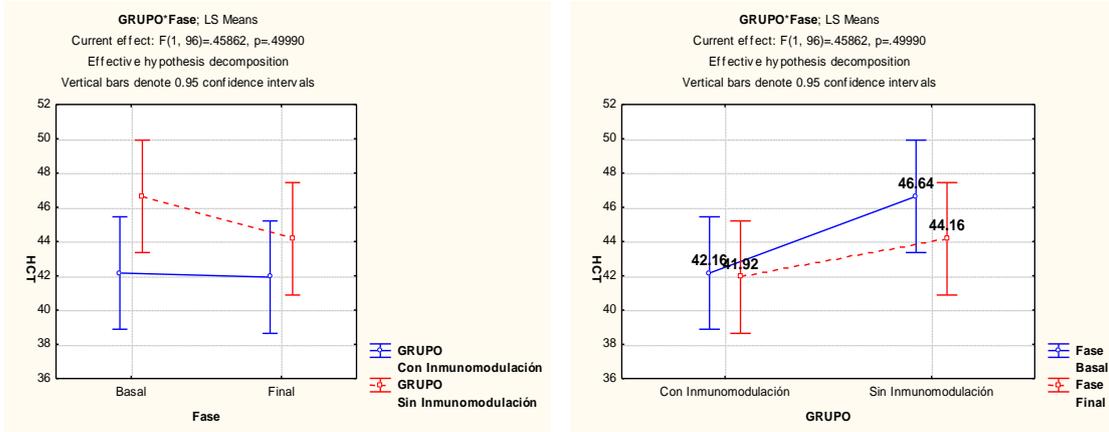


Figura 14

PLAQUETAS

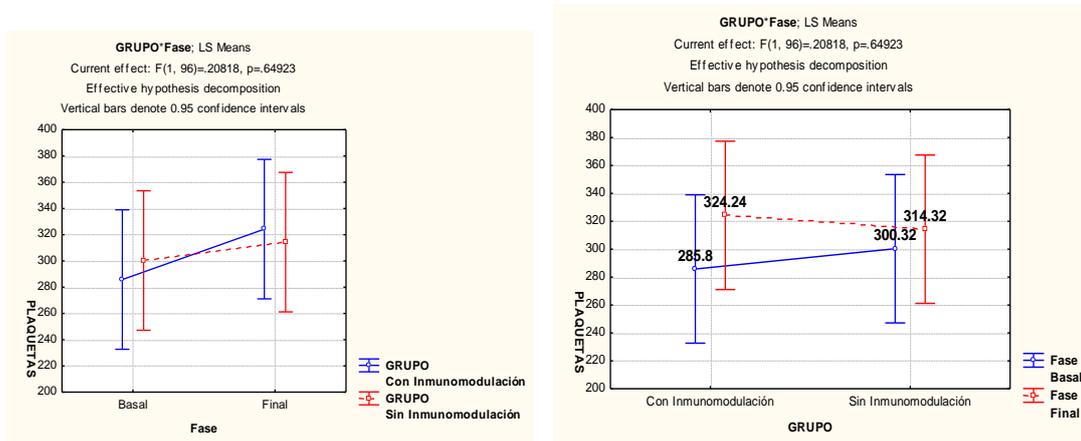


Figura 15

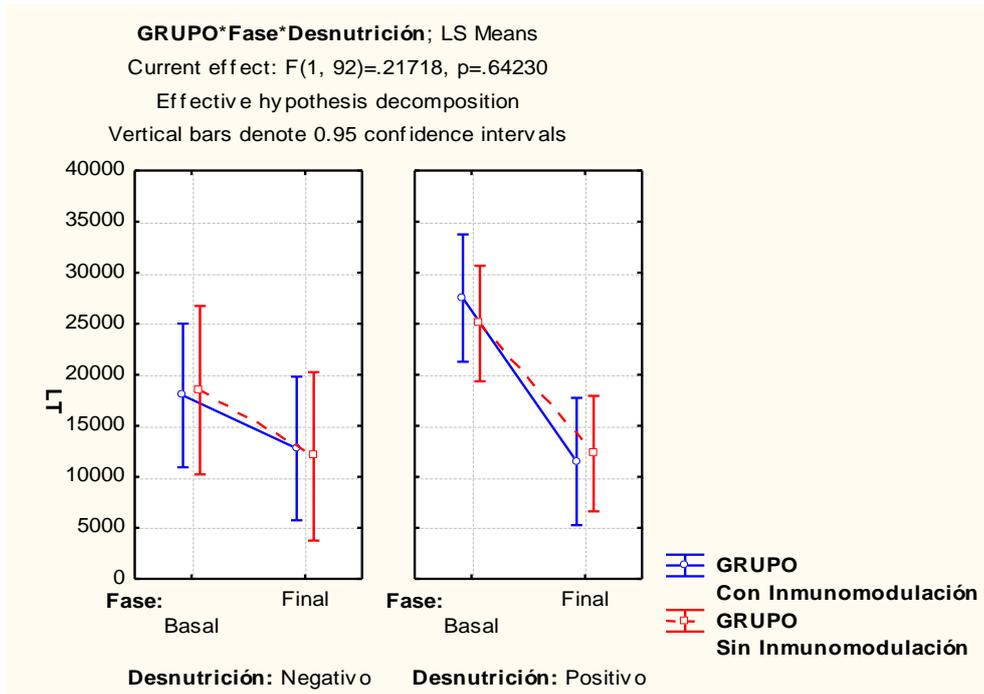


Figura 16

Velocidad de Sedimentación Globular

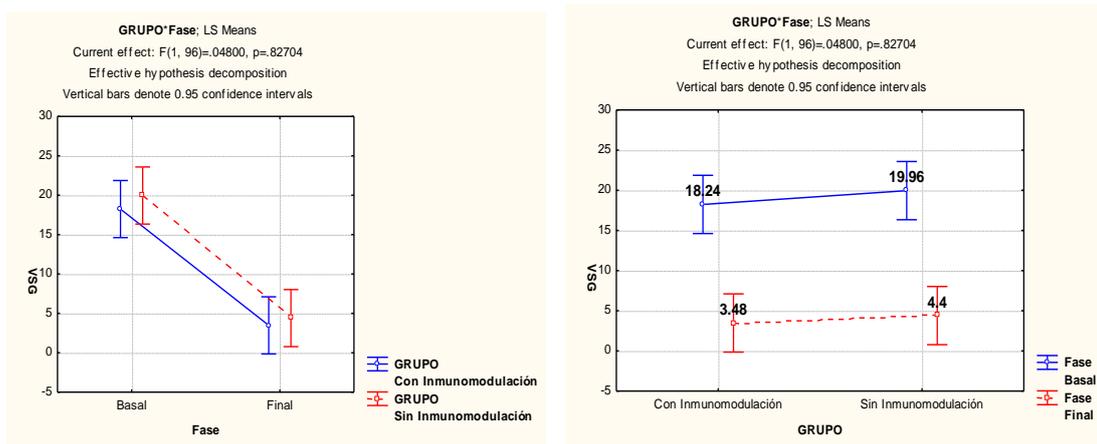


Figura 17

Proteína C Reactiva

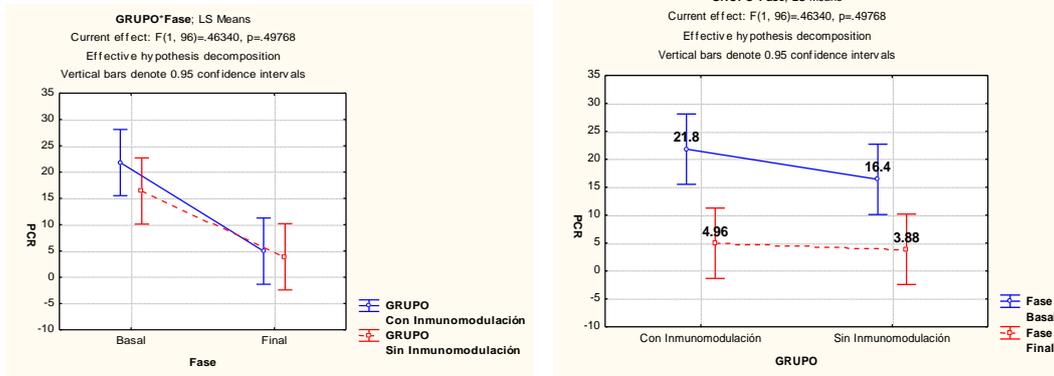


Figura 18

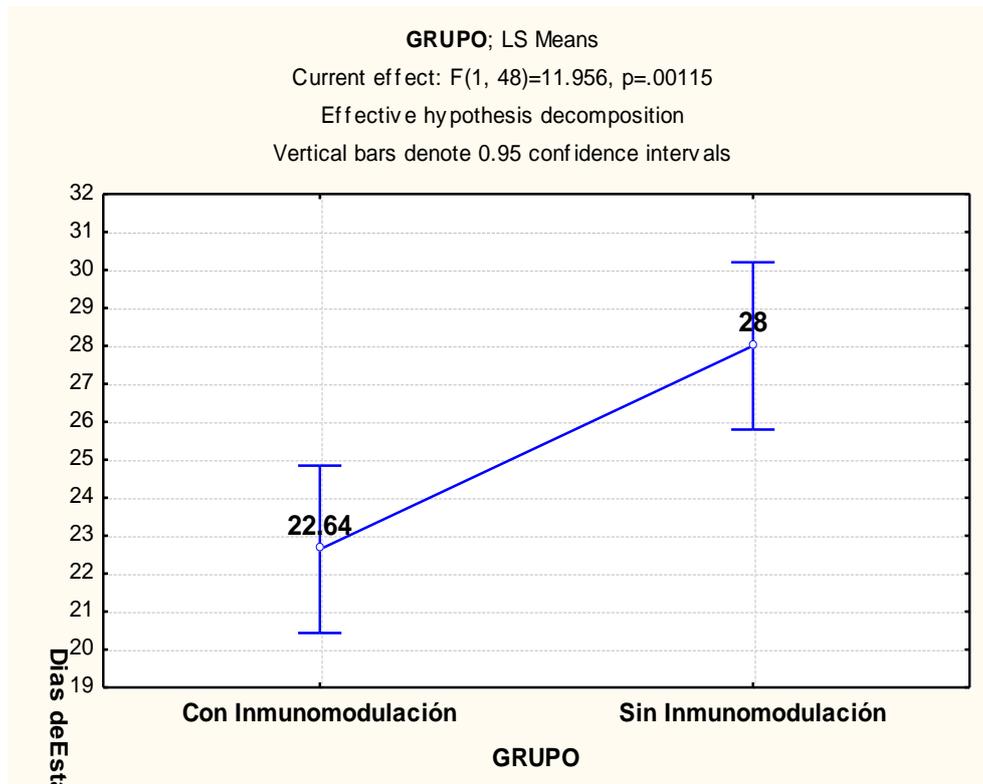


Figura 19

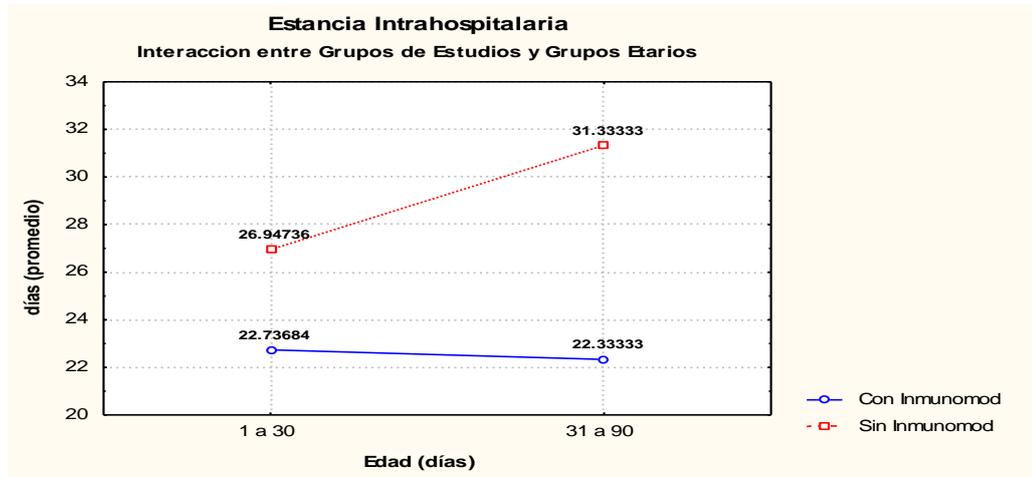


Figura 19 B

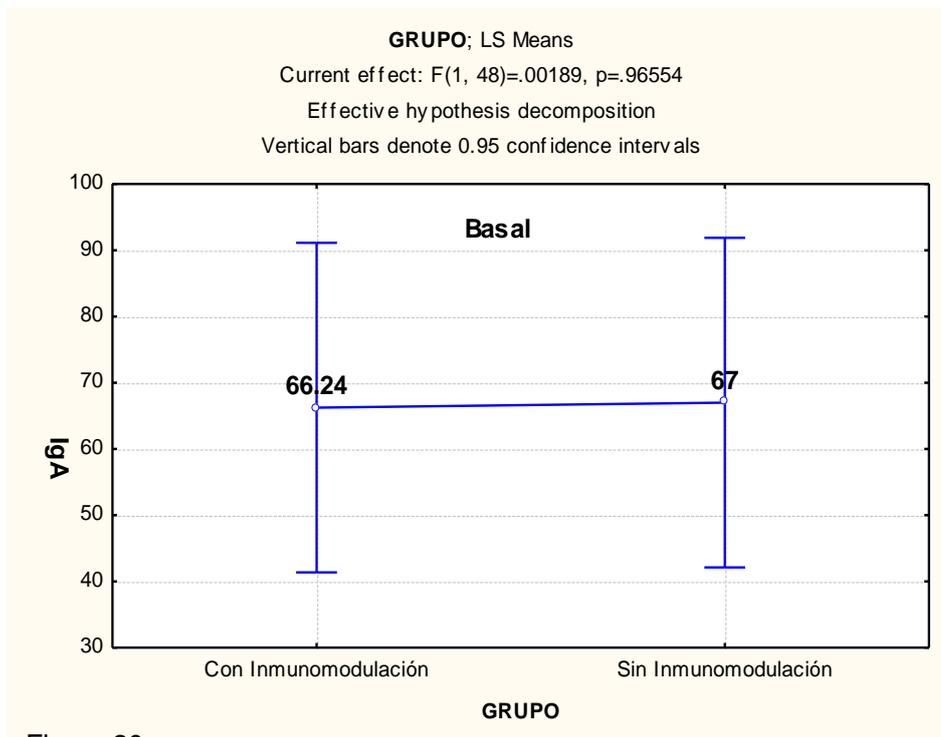


Figura 20

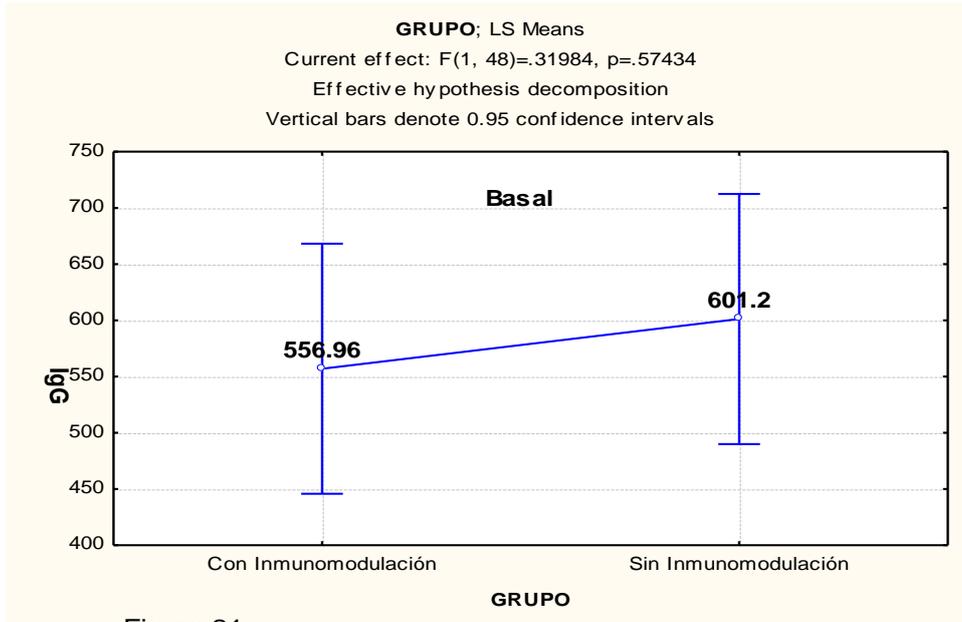


Figura 21

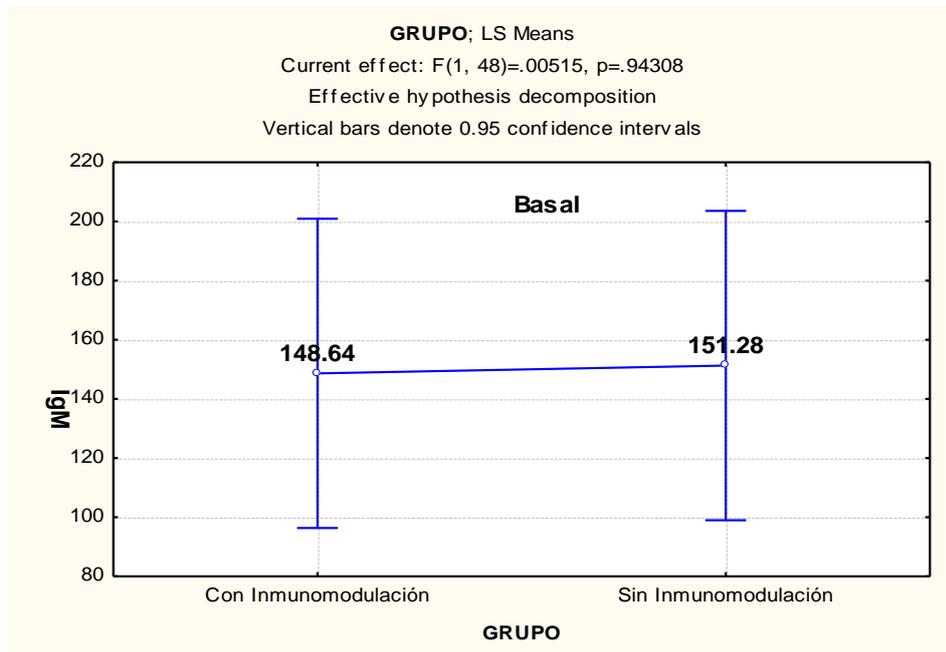


Figura 22

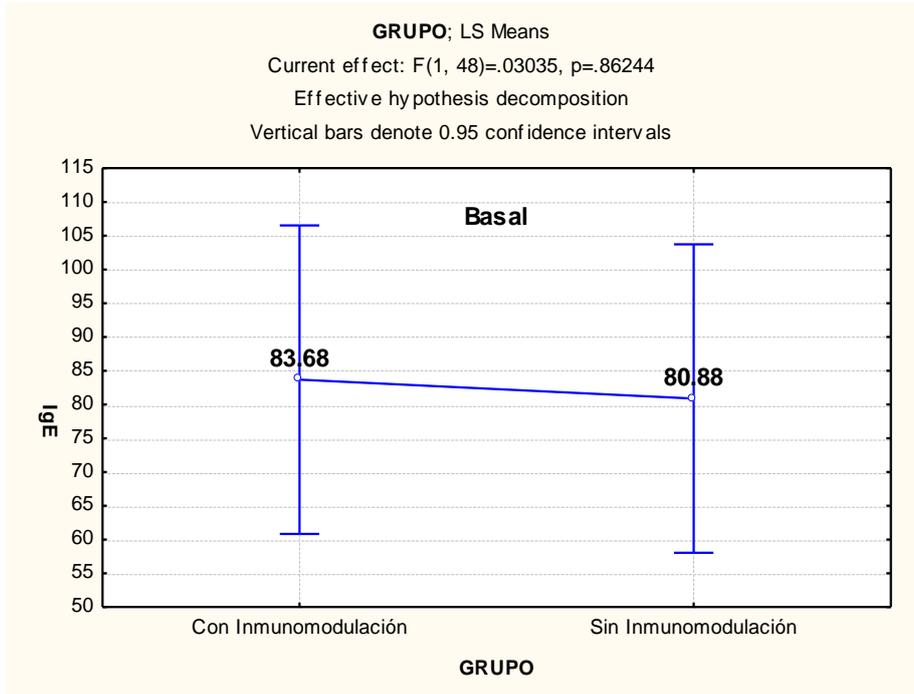


Figura 23

Tabla 1. Resumen de medidas estadísticas de las variables: Edad, Peso, Talla y días de estancia intrahospitalaria de los grupos de estudio.

Grupo	Variable	N	Media	Desv. Est.	Q25	Mediana	Q75	F	Valor p
Con Inmumodulación	Edad	25	38.5	25.1	23.0	28.0	30.0	2.056	0.158083
Sin Inmumodulación	(Días)	25	30.6	11.3	23.0	27.0	30.0		
Todos		50	34.5	19.6	23.0	27.0	30.0		
Con Inmumodulación	Peso	25	2695.6	1508.2	1940.0	2030.0	2800.0	0.291	0.591784
Sin Inmumodulación	(gr)	25	2521.6	567.7	2250.0	2650.0	2900.0		
Todos		50	2608.6	1131.2	1950.0	2442.5	2850.0		
Con Inmumodulación	Talla	25	47.0	6.0	44.0	45.0	49.0	0.001	0.977159
Sin Inmumodulación	(cm)	25	47.0	3.4	44.0	49.0	50.0		
Todos		50	47.0	4.9	44.0	47.0	50.0		
Con Inmumodulación	Días de	25	22.6	3.9	21.0	23.0	25.0	11.956	0.001151
Sin Inmumodulación	Estancia	25	28.0	6.7	23.0	27.0	31.0		
Todos	Intrahospitalaria	50	25.3	6.1	21.0	23.0	28.0		

Tabla 2. Resumen de medidas estadísticas para las variables de la Bioquímica Sanguínea en el Grupo

tratado con Inmunomodulación, en las fases basal y final.

Grupo/Fase	Variable	N	Media	Desv. Est.	Mínimo	Percentil 5	Mediana	Percentil 95	Máximo	Rango
Con Inmunomodulación Basal	LT	25	23312.0	15571.3	6600.0	7400.0	19200.0	51900.0	71400.0	64800.0
	NEUT	25	11973.1	11858.3	700.0	1122.0	9984.0	41400.0	51700.0	51000.0
	LINF	25	9440.6	6652.1	3400.0	3600.0	7223.0	26500.0	31552.0	28152.0
	MON	25	1298.3	1356.8	0.0	200.0	1000.0	2626.0	6900.0	6900.0
	BASOF	25	41.6	86.2	0.0	0.0	0.0	200.0	370.0	370.0
	EOS	25	203.2	374.5	0.0	0.0	100.0	500.0	1818.0	1818.0
	HB	25	15.0	2.7	9.0	12.0	14.0	20.0	20.0	11.0
	HCT	25	42.2	7.1	26.0	35.0	40.0	56.0	57.0	31.0
	PLAQ	25	285.8	147.7	20.0	68.0	271.0	510.0	673.0	653.0
	VSG	25	18.2	13.5	0.0	4.0	12.0	38.0	52.0	52.0
	PCR	25	21.8	28.9	3.0	5.0	10.0	88.0	124.0	121.0
	IgA	25	66.2	75.0	18.0	22.0	37.0	236.0	360.0	342.0
	IgG	25	557.0	285.4	126.0	235.0	509.0	1010.0	1300.0	1174.0
	IgM	25	148.6	140.2	29.0	32.0	107.0	400.0	567.0	538.0
	IgE	25	83.7	55.2	0.0	11.0	78.0	201.0	230.0	230.0
Con Inmunomodulación Final	LT	25	12064.0	4401.1	6900.0	7500.0	12100.0	18000.0	27100.0	20200.0
	NEUT	25	5924.0	3657.2	1400.0	1500.0	4300.0	11400.0	16620.0	15220.0
	LINF	25	5215.0	2515.3	2896.0	2900.0	4500.0	10900.0	13900.0	11004.0
	MON	25	864.2	669.3	0.0	0.0	800.0	2300.0	2439.0	2439.0
	BASOF	25	40.0	115.5	0.0	0.0	0.0	300.0	500.0	500.0
	EOS	24	379.6	374.8	0.0	0.0	400.0	1100.0	1400.0	1400.0
	HB	25	14.6	2.5	10.0	11.0	14.0	19.0	19.0	9.0
	HCT	25	41.9	7.4	30.0	30.0	42.0	55.0	58.0	28.0
	PLAQ	25	324.2	101.2	182.0	198.0	311.0	484.0	605.0	423.0
	VSG	25	3.5	3.1	0.0	0.0	3.0	10.0	10.0	10.0
	PCR	25	5.0	3.4	2.0	3.0	3.0	13.0	14.0	12.0

Tabla 3. Resumen de medidas estadísticas para las variables de la Bioquímica Sanguínea en el Grupo no tratado con Inmunomodulación, en las fases basal y final.

Grupo/Fase	Variable	N	Media	Desv. Est.	Mínimo	Percentil 5	Mediana	Percentil 95	Máximo	Rango
Sin Inmunomodulación Basal	LT	25	22928.0	17109.8	4100.0	9600.0	17100.0	54300.0	83500.0	79400.0
	NEUT	25	12544.1	10376.3	2300.0	2300.0	9900.0	31226.0	47100.0	44800.0
	LINF	25	7598.5	5775.8	1200.0	2200.0	5800.0	15000.0	28800.0	27600.0
	MON	25	1224.8	1469.7	0.0	196.0	800.0	3986.0	7100.0	7100.0
	BASOF	25	76.0	153.5	0.0	0.0	0.0	500.0	500.0	500.0
	EOS	25	236.5	258.8	0.0	0.0	100.0	900.0	992.0	992.0
	HB	25	16.0	3.3	9.0	10.0	16.0	21.0	23.0	14.0
	HCT	25	46.6	10.8	23.0	29.0	48.0	64.0	64.0	41.0
	PLAQ	25	300.3	145.0	102.0	127.0	256.0	611.0	663.0	561.0
	VSG	25	20.0	11.4	3.0	3.0	23.0	37.0	37.0	34.0
	PCR	25	16.4	12.5	3.0	3.0	14.0	43.0	56.0	53.0
	IgA	25	67.0	45.0	17.0	23.0	60.0	167.0	200.0	183.0
	IgG	25	601.2	267.5	150.0	209.0	560.0	1050.0	1300.0	1150.0
	IgM	25	151.3	119.1	30.0	32.0	156.0	340.0	500.0	470.0
IgE	25	80.9	58.4	0.0	10.0	78.0	200.0	201.0	201.0	
Sin Inmunomodulación Final	LT	25	12184.0	2864.2	8400.0	8500.0	11900.0	17100.0	18400.0	10000.0
	NEUT	25	4835.2	2049.9	1200.0	1500.0	4600.0	7600.0	9376.0	8176.0
	LINF	25	5503.2	2750.4	186.0	1100.0	5700.0	10200.0	11960.0	11774.0
	MON	25	835.7	570.1	0.0	0.0	800.0	1800.0	1800.0	1800.0
	BASOF	25	86.8	187.1	0.0	0.0	0.0	600.0	700.0	700.0
	EOS	25	466.3	304.8	0.0	0.0	400.0	1000.0	1080.0	1080.0
	HB	25	15.0	2.3	11.0	11.0	15.0	19.0	20.0	9.0
	HCT	25	44.2	7.2	30.0	34.0	44.0	54.0	59.0	29.0
	PLAQ	25	314.3	136.6	131.0	156.0	257.0	501.0	663.0	532.0
	VSG	25	4.4	3.3	0.0	0.0	4.0	12.0	12.0	12.0
	PCR	25	3.9	1.1	3.0	3.0	3.0	6.0	6.0	3.0

BIBLIOGRAFIA

1. Nicholas G. Guerina Infecciones bacterianas y fúngicas. John P Cloherty
Manual de cuidados neonatales. México, Ed. Masson 2005; 306-46.
2. Goldstein B, Giroir B. International pediatric sepsis consensus
conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics.
Pediatr Crit Care Med. 2005; 6; 2–8.
3. Reyna FJ, Ortiz IFJ. Meningitis bacteriana en recién nacidos.
Experiencia en el Instituto Nacional de Perinatología de 1990 a 1999. Bol
Med Hosp Infant Mex. 2004; 6; 402–11.
4. Jesús Reyna Figueroa, Rafael Briseño Validación de la escala NOSEP–
1 para el diagnóstico de sepsis nosocomial en recién nacidos
prematuros menores de 1500 g Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2005. 62;
5-12.
5. Chapman F. Persistent bacteremia and outcome in late onset infection
among infants in a neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J.
2003; 22; 17–21.
6. Schaffer, A., and Avery: Disease of the newborn, 5rd Edition.
Philadelphia, W., B. Saunders , 2005
7. Illana F., R. Aguilera, PROTOCOLO PARA EL DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO PRECOZ DE LA SEPSIS NEONATAL MARZO 2004.
8. López Sastre, Coto Cotallo. Reflexiones en torno a la infección en el
recién nacido. An Esp Pediatr 2002; 56;493-96.
9. Santoius B et al Comparative cytokine production by in Vitro stimulated
mononucleated cells from cord blood and adult blood. Exp hematomol
2004; 25; 103-8.

10. Elizabeth Bonney and Polly Matzegner The maternal Immune System's Interaction with circulating Fetal Cells . Journal of immunology 2005; 25 ; 23-9.
11. Takashani N et al. Evidence of immunology immaturity of cord T cell Cord blood T cell are susceptible to tolerance induction to in vitro stimulation with a superantigen Journal of immunology 2005; 155; 5213-9.
12. Ahmed AS; Khan NZ Ciprofloxacin treatment in preterm neonates in Bangladesh. Lack of effects on growth and development Pediatric Infectious Disease Journal. 2006; 25; 1137-41.
13. Eduardo Perotti*, Carlos Cazales Estrategias para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía Rev Med Uruguay 2005; 21; 314-20.
14. Joseph A Garcia-Prats, Timothy R Cooper. Detección rápida de microorganismos en los hemocultivos de recién nacidos utilizando un sistema automatizado de hemocultivo. Pediatrics 2000, 49; 203-4.
15. Alistair GS Philips, Pamala C Mills. Utilización de la PCR para minimizar la exposición a los antibióticos: experiencia en recién nacidos ingresados inicialmente en una sala de neonatología para recién nacidos sanos. Pediatrics 2004, 50; 44-7.
16. Bromberger P., J. M. Lawrence: Influencia de los antibióticos intraparto en el espectro clínico de la infección estreptocócica del grupo B de comienzo precoz en niños a término. Pediatrics 2006; 50; 2-6.
17. Inmunidad Innata Roitt Inmunología Fundamentos. México. Ed. Panamericana, 2005; 1-13

18. Kirkpatrick CH, Rozzo SJ. Murine transfer factor. III. Specific interactions between transfer factor and antigen. *J Immunol.* 2005; 135; 4027-33.
19. Stephen J. McGeady *Immunocompetence and Allergy Pediatrics* 2004; 113; 1107-13.
20. Bennett R. H. Memoria inmunitaria activa transferible: El caso de los factores de transferencia antigéno específicos. *Applied Life Sciences* 2003; 2; 14- 21.
21. Alvarez Thull L, Kirkpatrick CH. Profiles of cytokine production in recipients of transfer factors. *Biotherapy.* 2006; 9; 55-9.
22. Kirkpatrick CH. Transfer factors: identification of conserved sequences in transfer factor molecules. *Mol Med.* 2000; 6; 332-41.
23. Huerta LJ Factor de transferencia: Una alternativa en el tratamiento de las enfermedades alérgicas. *Rev Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2002; 11; 1-4.
24. Duhamel GE, Bernoco D, Davis WC. Distribution of T and B lymphocytes in mammary dry secretions, colostrum and blood of adult dairy cattle. *Vet Immunol Immunopathol.* 1997; 14; 101-22.
25. Jesus Kumate Overview of immunology in Mexico *Archives of Medical Research.* 1999; 26; 586-91.
26. Sergio Estrada, Raúl Chavez Immunotherapy with Transfer Factor of recurrent Herpes Simplex Type I Dpto de Inmunología ENCB IPN *Archives of Medical Research* 2005; 26; 2-8.
27. Henry T. Richard C. Comparative study of transfer factor and acyclovir in the treatment of Herpes Zoster *International Journal of Immunopharmacology* 2001; 20; 14; 113-9.

28. Cicutinni and Boyd. Hemopoietic and lymphoid progenitor cells in human umbilical cord blood. *Dev Immunol* 2003; 4; 1-11.
29. Richard T. Smith Gamma-A Immunoglobulins and the concept of local immunity. *Pediatrics*. 2000; 43; 3 : 317-21.
30. Nowak-Wegrzyn A, Lederman H. Supply, use, and abuse of intravenous immunoglobulin. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11; 533-9.
31. Immunoglobulin Study Group. Intravenous immunoglobulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 325; 73-80.