



UNIVERSIDAD DEL VALLE DE MÉXICO
CAMPUS CHAPULTEPEC

ESCUELA DE QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
INCORPORADA A LA UNAM

PRUEBAS AUXILIARES AL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS NEONATAL

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE QUÍMICA
FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA
NOHEMI BARRAGÁN GARCÍA

DIRECTOR DE TESIS
GUILLERMO DEL REY PINEDA

MÉXICO, D.F.

2008.



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.

INDICE

INDICE DE ABREVIATURAS:	4
RESUMEN	5
PRUEBAS AUXILIARES PARA EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS NEONATAL	6
INTRODUCCIÓN	6
SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SIRS)	7
SEPSIS	8
COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)	9
DEFINICIONES	11
ETIOLOGÍA	11
EPIDEMIOLOGÍA	12
FISIOPATOLOGÍA	13
INFLAMACIÓN	13
FASES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA	14
EFACTORES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA	17
REACCIÓN DEL HUÉSPED	18
FUNCIÓN DE LOS MACRÓFAGOS	19
FUNCIÓN DE LOS NEUTRÓFILOS	20
FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES	21
CITOCINAS	23
MEDIADORES DERIVADOS DE FOSFOLÍPIDOS	23
FACTORES DE LA COAGULACIÓN	25
ACTIVACIÓN DEL ENDOTELIO VASCULAR	25
CHOQUE SÉPTICO	26
PACIENTES VULNERABLES A SEPSIS	26
FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN POR ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO B	28
“UTILIZACIÓN DE SECUENCIAS GENÓMICAS PAM ESPECÍFICAS BACTERIANAS PARA DISCRIMINAR INFECCIÓN BACTERIANA DE VIRAL” ..	30
HEMOCULTIVO	30
<i>HIM-1</i>	32
BIOMETRÍA HEMÁTICA	33
TIEMPOS DE COAGULACIÓN	35
VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR (VSG)	36
LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)	37
EXAMEN GENERAL DE ORINA (EGO)	38
PRUEBAS ESPECIALES	39
ANTITROMBINA II (AT III)	39
PROTEÍNA C	40
PROTEÍNA S	40
PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE FIBRINÓGENO/FIBRINA	40
OBJETIVO:	42
TABLA 5. FACTORES DE RIESGO MATERNO Y FETAL	43
TABLA 6. DIAGNOSTICO PRIMARIO	44
TABLA 7. PRUEBAS DE LABORATORIO ALTERADAS	45
TABLA 8. ANALISIS TOTAL DEL PACIENTE Y SUS PRUEBAS	46

CONCLUSIÓN:47
ANEXO I GLOSARIO48
REFERENCIAS:51

INDICE DE ABREVIATURAS:

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AT III: Antitrombina III

BH: Biometría hemática

CID: Coagulación intravascular diseminada

DE: Desviación estándar

EGB: Estreptococo del grupo B

EGO: Examen general de orina

FT: Factor tumoral

HIMFG: Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

IgG: Inmunoglobulina G

IgM: Inmunoglobulina M

IL: Interleucina

LAP: Fosfatasa alcalina leucocitaria

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LPS: Lipopolisacárido

PC: Proteína C

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

PDF: Productos de degradación de fibrinógeno/fibrina

PMN: Polimorfonuclear

PS: Proteína S

RPM: Ruptura prematura de membranas

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

TNF: Factor de necrosis tumoral

TP: Tiempo de protrombina

TT: Tiempo de trombina

TTP: Tiempo de tromboplastina parcial

VSG: Velocidad de sedimentación globular

WBC: Leucocitos

RESUMEN

La mortalidad infantil ha disminuido progresivamente en México aunque persiste una causa que afecta principalmente a los prematuros; la sepsis neonatal que se define como un síndrome inducido por una infección confirmada caracterizado por un estado de inflamación generalizada.

Los pacientes que más frecuentemente presentan sepsis son los neonatos que tienen los siguientes factores asociados: mala nutrición, hipotermia, catéteres venosos centrales, intubación endotraqueal, ventilación mecánica, alguna enfermedad crónica o cierta inmunodeficiencia.

El diagnóstico de sepsis se realiza de manera empírica por los datos clínicos como hipotensión, estupor, lesiones cutáneas, etc. en un paciente con foco infeccioso, conocido o no, permitiéndonos establecer un alto grado de sospecha de sepsis, entonces es necesario realizar varias pruebas de laboratorio (como un hemocultivo, una biometría hemática, un examen general de orina o un líquido cefalorraquídeo) para identificar al agente causal de la infección y tratar oportunamente al recién nacido.

La prueba de laboratorio que es nuestro estándar de oro es el hemocultivo que va a emplear aproximadamente de 1 a 3 mL de muestra, su sensibilidad no supera el 20% y es más baja cuando ya se ha comenzado la terapia antimicrobiana; la detección de microorganismos se limita a los que sean capaces de desarrollarse en un determinado tipo de medio y según el método que se esté empleando puede detectarse un positivo cuando los microorganismos comienzan a metabolizar los nutrientes que existan.

Una desventaja que tiene esta prueba es que puede detectarse un caso donde la microbiota del paciente de positivo, sin embargo esto puede darse también por contaminación del personal que obtuvo la muestra o del personal de laboratorio al momento de la extracción y no debido a una bacteria real. Tomando esto en consideración el cultivo de sangre debe complementarse analizando otros fluidos como la orina o el líquido cefalorraquídeo.

En el líquido cefalorraquídeo (LCR) se miden factores como glucosa, proteínas, leucocitos, eritrocitos y microorganismos si se llegan a observar. Debido a la naturaleza de este fluido, en condiciones normales no deberíamos encontrar bacterias ni ningún cuerpo extraño, el método que se emplea para realizar el análisis de este líquido tiene una sensibilidad menor del 30% ya que básicamente es un análisis cualitativo en donde se da un aproximado de la cantidad de células observadas en cruces, en caso de encontrar bacterias sólo se mencionará si se observó una o tres cruces de microorganismos.

En el **examen general de orina** se determinan factores similares a los del LCR pero también se toman en cuenta los nitritos y el examen microscópico, donde alcanzarían a observarse microorganismos que podrían emplear cruces, si son escasos, moderados o abundantes, esta prueba también tiene una sensibilidad baja ya que no es específica para detectar bacterias.

Biometría hemática. Esta es una prueba que en casos de infección pueden encontrarse alterados los leucocitos, los neutrófilos y los monocitos que son las células que nos ayudan a controlar la cantidad de bacterias que entran a nuestro organismo, pero al revisar el extendido en el caso de una septicemia, podríamos encontrar neutrófilos que tienen en su interior bacterias o encontraríamos un aumento en los neutrófilos en banda con una vacuolización aumentada de los monocitos y neutrófilos. Esta prueba sólo nos indica que podría haber una infección, tampoco es particular para determinar si es o no un caso de sepsis.

Un marcador de sepsis neonatal debe permitir un diagnóstico precoz de forma altamente sensible para diferenciar entre una causa infecciosa o no ante una inflamación e informar acerca del pronóstico si es posible.

PRUEBAS AUXILIARES PARA EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS NEONATAL

INTRODUCCIÓN

La reacción del huésped frente a los microorganismos invasores consiste en una verdadera polifonía rápidamente amplificada de señales y respuestas que pueden extenderse más allá del tejido invadido. Fiebre, hipotermia, escalofríos, taquipnea y taquicardia suelen ser los síntomas que anuncian el comienzo de una reacción inflamatoria generalizada contra la invasión microbiana.¹

La sepsis y el choque séptico son difíciles de diagnosticar y manejar, además es poco lo que se conoce sobre su frecuencia real en nuestro medio. La sepsis es una infección sistémica que según su gravedad se manifiesta con diversos grados de una respuesta inflamatoria sistémica. El uso de antibióticos sigue siendo el pilar en su tratamiento, pero la morbilidad y letalidad de la sepsis no ha disminuido significativamente y la aparición de cepas resistentes es alarmante, lo cual plantea la necesidad de nuevas alternativas terapéuticas.²

Se reporta que cada año mueren aproximadamente 10.7 millones de niños menores de 5 años de edad, de ellos 3 millones son óbitos y cuatro millones mueren durante las primeras 4 semanas de vida. La muerte neonatal en general es secundaria debido a complicaciones por prematuridad, asfixia, trauma al nacer, infección, malformaciones congénitas graves y otras causas perinatales. Aunque la asfixia perinatal, tétanos e infección se presentan con mayor frecuencia en países donde la mortalidad es elevada.³

La tasa de mortalidad infantil en México ha disminuido progresivamente de 44.2 en 1990 a 28.5 en 2000 y 23/1000 nacidos vivos en 2005 a diferencia de la mortalidad neonatal en donde la disminución no ha tenido tanto impacto como la infantil, se ha reportado de 21.9 en 1990, 17.0 en 2000 y 12.9/1000 nacidos vivos en 2005.^{4,5}

La sepsis neonatal sigue siendo un desafío para el neonatólogo a pesar del uso de terapias más agresivas, antibióticos de amplio espectro y la creación de unidades de cuidados intensivos neonatales, la mortalidad sigue siendo inaceptablemente alta, sobre todo en el prematuro. El éxito de tratamiento de la sepsis neonatal requiere del reconocimiento precoz de la infección, de una terapia antimicrobiana apropiada y de un soporte respiratorio, quirúrgico y cardiovascular agresivo.

En 1992 una conferencia de expertos planteó un nuevo conjunto de definiciones para la sepsis y cuadros similares (infección, bacteremia, hipotensión, síndrome séptico, sepsis, choque séptico y disfunción multiorgánica) acuñándose también el término de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS).⁶

SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SIRS)

SIRS es por definición del American “*College of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine*” un proceso inflamatorio que ocurre después de algún trauma, infección, quemadura, pancreatitis y otras enfermedades.⁷

SIRS en adultos utiliza diferentes variables clínicas y de laboratorio específicas para este grupo. Posteriormente se comenzó a manejar aspectos vinculados a la edad pediátrica en la literatura referente al tema.

En este consenso se incorporan nuevos conceptos específicos para la edad pediátrica ya que las variables clínicas utilizadas para definir SIRS y disfunción orgánica cambian en forma notoria en función de la edad. Se establecieron diferentes grupos de edad para contemplar la variación fisiológica propia de la edad pediátrica y poder correlacionar signos vitales y datos de laboratorio por grupo.

Manifestaciones clínicas:⁸

Presencia de al menos dos de los siguientes cuatro criterios, de los cuales temperatura o recuento leucocitario deben ser anormales:

1. **Temperatura central:** (rectal, vesical, oral o por catéter central) > 38.5 o <36°C.
2. **Taquicardia:** frecuencia cardíaca >2 desviaciones estándar (DE) para la edad, en ausencia de estímulos externos, drogas de uso crónico, estímulos dolorosos, o inexplicable elevación por más de 0.5 a 4 horas. Para niños <1 año bradicardia: <p10 para la edad en ausencia de estímulos vagales, betabloqueadores o cardiopatía congénita u otra causa inexplicable por más de 0.5 horas.
3. **Polipnea:** frecuencia respiratoria >2DE para la edad o ventilación mecánica para un proceso agudo no vinculado a enfermedad neuromuscular o anestesia general.
4. **Leucocitos elevados o disminuidos para la edad:** (no secundario a quimioterapia) o >10% de neutrófilos inmaduros.

El diagnóstico de SIRS en pacientes pediátricos requiere que la temperatura o las anomalías en leucocitos estén presentes (por ejemplo; SIRS no debe ser diagnosticado en un paciente pediátrico si exhibe solamente elevados el ritmo cardíaco y la respiración).⁹

La intensidad y evolución de la respuesta inflamatoria es determinada por la magnitud de la lesión disparadora y por el balance existente entre la respuesta inflamatoria y la respuesta antiinflamatoria compensadora.

Es bien conocido que en el SIRS se desencadena una reacción inflamatoria masiva y daño endotelial generalizado que es mediado por una gran cantidad de moléculas proinflamatorias.¹⁰

SEPSIS

Sepsis es un síndrome inducido por una infección confirmada, caracterizado por un estado de inflamación generalizada y representa una complicación frecuente en pacientes operados. La reacción normal a la infección cubre una serie de procesos inmunológicos complejos. Hay varios niveles de gravedad de la sepsis, relacionados con el pronóstico:

1. **Sepsis grave.** Se asocia a disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión. La hipoperfusión puede producir acidosis láctica, fallo renal o alteración del nivel de conciencia.
2. **Hipotensión inducida por la sepsis.** Se define como la tensión arterial sistólica < 90 mmHg o el descenso > 40 mmHg sobre su valor normal, en ausencia de otras causas de hipotensión.
3. **Shock séptico.** Se trata de un cuadro de sepsis grave en el que a pesar del adecuado aporte de fluidos persiste la hipotensión y los datos de hipoperfusión periférica, requiriendo tratamiento con agentes inotrópicos y/o vasopresores.

La sepsis suele ser contrarrestada por mecanismos de regulación, cuando estos mecanismos son sobrepasados, cosa que suele ocurrir cuando los microorganismos se desplazan desde su localización inicial al torrente sanguíneo, los mecanismos de homeostasis pueden fallar, apareciendo entonces los trastornos funcionales de los órganos importantes. Un nuevo fallo en el control de la regulación conduce al choque séptico, que se caracteriza por hipotensión y alteraciones funcionales de los órganos. Conforme la sepsis empeora y evoluciona a choque séptico, el riesgo de muerte aumenta sustancialmente.^{1,11}

Existe un patrón hemodinámico característico; hiperdinámico con hipotensión, taquicardia, aumento del gasto cardíaco y disminución de las resistencias vasculares periféricas.

El diagnóstico de sepsis se debe realizar ante determinados datos clínicos de la anamnesis y de la exploración física. No existen síntomas específicos, pero la asociación de varios de ellos (hipotensión, estupor, lesiones cutáneas, etc.) en un paciente con foco infeccioso conocido o no, permite establecer un alto grado de sospecha de sepsis. La existencia de escalofríos con tiritona sugiere la posibilidad de bacteremia.

1. **Fiebre.** Es el signo más común de la sepsis (puede existir hipotermia en pacientes ancianos o debilitados). Puede ser intermitente o mantenida.
2. **Manifestaciones cardíacas.** Puede existir desde taquicardia y aumento del gasto cardíaco, hasta fallo de bomba. El patrón hemodinámico va evolucionando a lo largo del cuadro de sepsis hasta el shock.
3. **Manifestaciones respiratorias.** Puede existir hiperventilación (alcalosis respiratoria), fallo de músculos respiratorios y Síndrome de Distrés respiratorio del adulto (SDRA); éste es muy frecuente en la sepsis y su presencia ensombrece el pronóstico.
4. **Manifestaciones renales.** Se puede producir oliguria por daño del túbulo renal inducido por hipoperfusión o por las propias endotoxinas. La existencia de poliuria es menos frecuente, siendo secundaria al aumento del gasto cardíaco.

5. **Manifestaciones neurológicas.** Las más frecuentes son los trastornos de conducta y del nivel de alerta (confusión, desorientación, obnubilación), asociándose a mal pronóstico. Su etiología es multifactorial (acidosis metabólica, insuficiencia hepática, alteraciones hemodinámicas).
6. **Manifestaciones cutáneas.** Es frecuente su existencia y en algunos casos pueden orientar al diagnóstico etiológico de la sepsis (ectima gangrenoso asociado a *Pseudomonas*, exantemas urticariales y morbiliformes en infecciones por Gram negativos, petequias en relación con meningococos).^{8,12,13}

Esta enfermedad junto con sus secuelas se manifiestan como estadios progresivos de un mismo proceso inmunológico del paciente que puede generar una reacción inflamatoria generalizada en órganos distantes a la lesión inicial y eventualmente inducir disfunción orgánica múltiple; los estafilococos más agresivos y que pueden coagular la sangre son los que dan positiva la prueba de coagulasa.¹⁴

La sepsis consiste en una serie de alteraciones inflamatorias y hemostáticas causadas por la invasión de microorganismos en la sangre; esta infección es el mayor estímulo para la liberación de citocinas por la acción de moléculas bacterianas, como el lipopolisacárido (LPS) que es reconocido por células del sistema inmune innato.¹²

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un desorden que siempre ha despertado controversias tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico, el cual se observa en diferentes entidades no relacionadas pero que comparten un trastorno en común, la activación del sistema procoagulante y del sistema fibrinolítico que desborda los mecanismos de autocontrol, conduciendo a un daño orgánico múltiple o falla multisistémica.

El mecanismo de coagulación activado desencadena la formación de fibrina con oclusión trombotica de vasos de mediano y pequeño calibre, comprometiendo un adecuado aporte de sangre a los diferentes órganos vitales que unido a alteraciones metabólicas (acidosis, liberación de endotoxinas) y hemodinámicas (daño vascular), contribuye a la falla multiorgánica. Se acompaña también de depleción plaquetaria y de factores de coagulación los cuales sumados a una alteración de la fibrinólisis inducen un sangrado severo y dados los niveles innatos de factores de coagulación encontrados en los recién nacidos los colocan en un riesgo extremadamente alto para CID, complicando aún más el manejo del paciente.

CID causa isquemia tisular originada por los microtrombos, así como sangrado proveniente del consumo de plaqueta, factores de la coagulación y el efecto anticoagulante de los productos secundarios de la fibrinólisis.

En sepsis el factor tisular que es el disparador más común de este trastorno, puede ser generado y expresado en las membranas de los monocitos y células endoteliales durante el SIRS. La prevalencia de la generación de trombos en sepsis induce a la deposición de fibrina que conlleva a la obstrucción de los vasos, y el consumo de cantidades sustanciales de los factores hemostáticos, como plaquetas, fibrinógeno, factor V, VIII y otros como la Proteína C y la Antitrombina III.¹⁵

La plasmina circulante actúa sobre los factores V, VIII, XI y XII; sobre la fibrina liberando el dímero D y puede activar el complemento, especialmente la fracción C1 y C3 y eventualmente las fracciones C8 y C9 con lisis de glóbulos rojos y lisis plaquetaria.

Una vez activado el factor XII se activa también el sistema de las quininas, en el cual incrementa la permeabilidad vascular causando hipotensión y shock. Se ha demostrado en pacientes con sepsis que la activación de la proteína C puede estar alterada como resultado de una regulación negativa de la trombomodulina y procitocinas inflamatorias, observándose una reducción en los niveles de proteína C en la mayoría de estos pacientes y asociado con riesgo incrementado de muerte.

Tabla 1

Entidades más comunes asociadas a CID

1. Sepsis
2. Trauma
3. Accidentes obstétricos
4. Hemólisis microangiopática
5. Viremias
6. Neoplasias hematológicas y T-Sólidos.
7. Desórdenes vasculares
8. Quemaduras
9. Enfermedad hepática aguda
10. Reacciones transfusionales

Además, sepsis el mayor factor de riesgo para CID, ocurre en los infantes con una incidencia de 1 a 5 por 1000 nacimientos. La mortalidad es alta en los neonatos sépticos y los sobrevivientes presentan una morbilidad aumentada. Hipercoagulabilidad se observa frecuentemente durante la sepsis. La deposición de fibrina conlleva a trombosis con perfusión impar y como consecuencia daño en los órganos. Los neonatos que sobreviven a un episodio de CID tienen que cargar con las secuelas y la disminución en la calidad de vida. Por esta razón la terapia efectiva para CID tiene gran impacto.^{16, 17}

DEFINICIONES

A fin de evitar confusiones con el uso de diferentes términos para identificar condiciones clínicas similares, se impone la necesidad de establecer las siguientes definiciones.

Cuadro 1. Definiciones de SIRS y sepsis, según criterios del American College of Chest Physicians and society of Critical Care Medicine establecidos en su conferencia del consenso de 1992.^{2,6}

SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SIRS)

Cuando el paciente presenta dos o más de los siguientes criterios.

1. Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $>36^{\circ}\text{C}$
2. Frecuencia cardiaca >90 latidos / minuto
3. Respiración $>20/\text{min.}$ o $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
4. Cuenta de leucocitos $>12,000/\text{mm}^3$, $<4,000/\text{mm}^3$ o $>10\%$ en células inmaduras (bandas)

SEPSIS: SIRS más hemocultivo positivo

SEPSIS GRAVE: Sepsis más disfunción orgánica, hipotensión o hipoperfusión.

CHÓQUE SÉPTICO: Sepsis grave con hipotensión que no responde a carga de líquidos.

SEPSIS NEONATAL: Se define como una infección sistémica en los primeros 30 días de vida extrauterina. Al igual que en los adultos, la sepsis neonatal se establece cuando los microorganismos causales, principalmente bacterias y hongos, alcanzan la circulación diseminándose rápidamente a diferentes órganos y originando manifestaciones clínicas diversas, que de acuerdo a su gravedad, determinan las cuatro fases del SIRS que caracteriza a esta enfermedad y que son plenamente identificables tanto en neonatos como en los adultos, con algunas adecuaciones a la edad pediátrica.

ETIOLOGÍA

En cerca del 50% de los pacientes con sepsis no se identifica la etiología de la infección. Para los pacientes en los que se ha obtenido algún aislamiento los microorganismos prevalentes han sido los bacilos Gram negativos en 50 a 80% de los casos, mientras que las bacterias Gram positivas se aíslan en 5-25%. *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas spp.* Y *S coagulasa negativo* son los agentes patógenos más comunes.¹⁸

En los recién nacidos, los agentes causales han variado y en muchos hospitales ahora tiende a predominar la sepsis neonatal por Gram positivos, siendo cada vez más frecuente la sepsis grave asociada a infecciones por *Staphylococcus epidermidis* y por *Candida*, lo cual tiene una correlación directa con el tiempo de hospitalización y el empleo de instrumentación y medidas invasivas, principalmente catéter intravenosos.²

EPIDEMIOLOGÍA

En México las cifras de niños con sepsis han disminuido, se parecen cada vez más a las de los países desarrollados; por ejemplo, la morbilidad de la sepsis en EUA es de 1-5 casos por 1 000 nacidos vivos y en México de 4 a 15.4 casos por 1 000 nacidos vivos. En algunos hospitales del D.F. la sepsis ocupa el 4º lugar de morbilidad y el 30% de mortalidad.^{19,20}

La sepsis de inicio temprano o perinatal afecta a 1-2 de 1000 recién nacidos de término y llega a afectar hasta 19 de 1000 prematuros menores de 1 000 g. La sepsis tardía afecta a un 2 a 5 % de todos los recién nacidos hospitalizados y hasta un 15% de los RN ingresados en la UTI por más de 48 horas.²¹

Los agentes involucrados en su etiología son muy variables y dependen del lugar, tipo de institución y país. En EUA y Europa se ha reportado a *Streptococcus agalatae* y *Escherichia coli* como los principales; otros estudios mencionan a *Staphylococcus epidermidis*; en países en desarrollo los Gram negativos constituyen la causa más frecuente; sin embargo, en algunos reportes tanto el *S. aureus* ya ocupan el primer lugar.²²

Existen antecedentes epidemiológicos, clínicos, de laboratorio y microbiológicos capaces de predecir significativamente el riesgo de muerte a lo largo de la hospitalización de un recién nacido séptico.¹⁹

La sepsis es un problema persistente en los recién nacidos de bajo peso. El desarrollo de esta en esta población tiene implicaciones adversas muy severas incluyendo; prolongación de la hospitalización, desarrollo de enfermedad crónica pulmonar, desarrollo neurológico adverso como consecuencia y una mayor probabilidad de muerte.²³

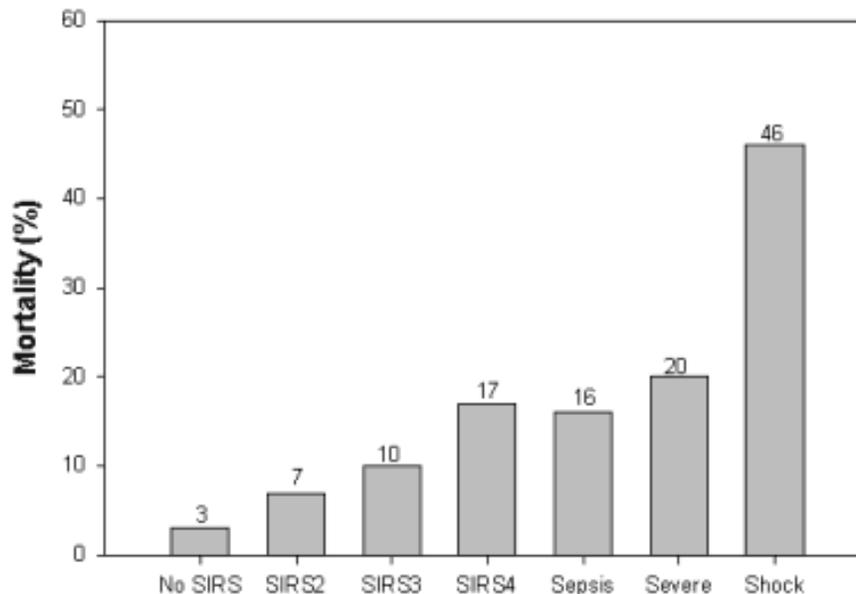


Fig. 1. Incremento en la mortalidad con el incremento en el número de síntomas de SIRS y en la severidad del proceso infeccioso. Tomado de Rangel-Frausto, M., Pttet, D., Costigan, M., et. al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). JAMA 273:117-123, 1995

FISIOPATOLOGÍA

La reacción del huésped a la sepsis suele desencadenarla la difusión de los microorganismos habitualmente comensales procedentes del tubo digestivo o de la piel en los tejidos vecinos.¹

En los últimos años se han realizado estudios que tienden a definir más claramente los mecanismos involucrados en la respuesta inflamatoria aguda hacia la infección.²

INFLAMACIÓN

Es un sistema de defensa de los tejidos vascularizados de los organismos hacia la agresión de algún patógeno (no importando su origen). La finalidad de la inflamación es eliminar la causa de su origen, eliminar el tejido destruido e ir a la regeneración o reparación del mismo, restablecer el metabolismo y función de los órganos hacia el estado de balance dinámico.²⁴

Existen mediadores proinflamatorios, como la interleucina 1 (IL-1), IL-8 y el factor de necrosis tumoral (TNF), se activan para montar una respuesta inmune normal. Estos mediadores actúan directa o indirectamente hacia mediadores secundarios como el factor que activa a las plaquetas para atraer a los leucocitos y las citocinas circulantes. Las citocinas resultan en la adhesión de las células endoteliales, activación de la coagulación, y la generación de numerosos mediadores secundarios que participan en la generación de fiebre, taquicardia, taquipnea, anormalidades en la ventilación o perfusión y acidosis láctica. Simultáneamente mediadores antiinflamatorios, como IL-6 y IL-10, inhiben la generación de TNF intentando el balance de la respuesta inflamatoria. IL-4 producida por células T activadas suprime al TNF y a la IL-1. La IL-10 es sintetizada por los monocitos para inhibir mediadores que favorecen la inflamación y suprime la actividad procoagulante. Este balance se pierde en la sepsis. El daño y pérdida de la función en las células endoteliales aumenta la permeabilidad vascular esto permite la expresión de vasoconstrictores y vasodilatadores, estas sustancias provocan una mala distribución de la corriente sanguínea y una isquemia potencial que termina con los órganos. Debe enfatizarse que los signos de inflamación sistémica se pueden observar en ausencia de una causa infecciosa.²⁵

La interacción de los diferentes mediadores solubles de las respuestas inflamatoria y antiinflamatoria determinan las siguientes fases evolutivas:

- a) Respuesta inflamatoria local;
- b) Respuesta inflamatoria sistémica;
- c) Respuesta inflamatoria sistémica masiva;
- d) Parálisis inmunológica;
- e) Disonancia inmune.

Las últimas tres de no controlarse, amplifican el daño celular, condicionan y perpetúan el proceso infeccioso y llevan al enfermo a disfunción orgánica múltiple.

Dentro de los puntos clave para evitar la amplificación de esta respuesta proinflamatoria se tienen el de eliminar o controlar la causa desencadenante pero muchas veces, a pesar de esto, la respuesta inflamatoria persiste y se amplifica. Por este motivo se pensó que el bloquear las diferentes moléculas causantes del daño podría ser la solución al problema, pero no dieron los resultados clínicos deseados. Con esto se desechó la idea de que la infección era el único disparador que desencadenaba una respuesta proinflamatoria que llevaba al paciente a la disfunción orgánica.²⁶

FASES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA

Hay varias fases de la respuesta inflamatoria que se caracterizan por un comportamiento clínico y biológico específico las cuales pueden tener una evolución progresiva, autolimitarse o presentarse de forma independiente y única.

Fase 1. Reacción local

En esta fase se monta una respuesta proinflamatoria local que tiene como objetivo el limitar la extensión del daño, promover crecimiento de tejido nuevo y eliminar el material antigénico. (Esta fase es rápidamente autolimitada).

Fase 2. Respuesta inflamatoria sistémica inicial

En esta fase la lesión inicial es más grave (quemaduras extensas, pancreatitis, destrucción tisular) y la respuesta inflamatoria no sólo se limita al área del tejido dañado, sino que ya hay una repercusión sistémica debido al paso de los mediadores inflamatorios al torrente sanguíneo, lo que nos lleva al reclutamiento y activación de polimorfonucleares, atropamiento plaquetario en la microcirculación y daño endotelial generalizado.

Clínicamente el paciente cursa con taquicardia, fiebre, vasodilatación sistémica, y debido al daño endotelial, inicia con datos de fuga capilar.

La respuesta previa tiene como finalidad limitar la lesión orgánica y puede tener dos fases evolutivas; a) que una vez controlado el disparador inicial, la respuesta antiinflamatoria sea capaz de inhibir la respuesta inflamatoria y b) que la incapacidad de controlar la lesión inicial (reanimación inadecuada, infección persistente, inflamación persistente sin infección) amplifique la respuesta inflamatoria y ésta pase a fase 3.

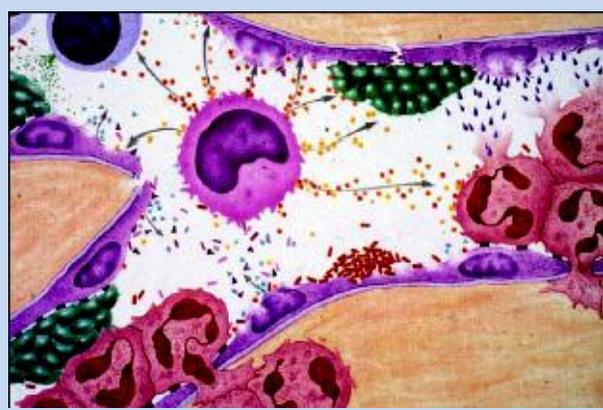


Fig. 2 Disfunción endotelial y la respuesta inflamatoria sistémica, las plaquetas (cuerpos verdes), células endoteliales (en color púrpura), macrófagos (células azul claro con centros negros), células polimorfonucleares (rosas con tres lobulaciones), y citocinas (puntos de colores) son mediadores inflamatorios. Tomado de Rivers E P; McIntyre L, Morro D C, Rivers K. K. Early and innovative interventions for sever sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity. CMAJ 2005; 173 (9): 1054-1065

Fase 3. Respuesta Inflamatoria Masiva

En esta etapa hay un desequilibrio entre la respuesta inflamatoria y la antiinflamatoria en consecuencia se presenta una amplificación no controlada en la liberación de mediadores celulares y solubles de la inflamación. A este punto pudo haberse controlado ya el disparador inicial, pero por lo general sigue activo y es intenso (quemaduras extensas, pancreatitis grave o foco infeccioso no controlado).

El daño endotelial es más grave y su disfunción más pronunciada, hay obstrucción de la microcirculación por fibrina, plaquetas y polimorfonucleares y a su vez esto trae como consecuencia una mala distribución del flujo sanguíneo a los tejidos con la subsecuente caída en el aporte de oxígeno. El daño intersticial y tisular se amplifica debido a la acción de radicales libres de oxígeno y proteasas de los polimorfonucleares, además se presenta una franca desregulación en la coagulación debido a una caída importante en los niveles de antitrombina III condicionando microtrombosis vascular.

En esta fase además de las manifestaciones clínicas de la respuesta inflamatoria sistémica, el paciente presenta una o varias fallas orgánicas.

De no ser controlado el disparador o de ser la respuesta antiinflamatoria ineficiente por la gran amplificación de la respuesta inflamatoria o por la falla en la producción de moléculas antiinflamatorias, el paciente evoluciona progresivamente a la DOM y a la muerte.

Fase 4. Inmunosupresión excesiva

En esta fase a diferencia de la previa, hay una hiperactividad de la respuesta antiinflamatoria que lleva al enfermo a un estado de anergia y de inmunosupresión que lo hacen muy susceptible a las infecciones y a la rápida progresión de éstas.

Niveles elevados de interleucina 10 y de factor de crecimiento beta suprimen la expresión a nivel de los monocitos de antígenos clase II del complejo mayor de histocompatibilidad, lo cual a su vez bloquea la proliferación de linfocitos T. Otras alteraciones que se han descrito son: a) bloqueo en la activación de macrófagos por citocinas; b) desequilibrio entre la comunicación de células T y B con la consecuente disminución en la síntesis de anticuerpos y c) disfunción local de polimorfonucleares.

Fase 5. Disonancia inmunológica

Esta fase se asocia invariablemente a DOM y elevada mortalidad. Se caracteriza por una respuesta proinflamatoria persistente y amplificada aunada a una respuesta antiinflamatoria de la misma magnitud que lleva a parálisis inmunológica. En estos pacientes además de la respuesta inflamatoria generalizada se presenta sepsis no controlada a pesar del uso de antibióticos.

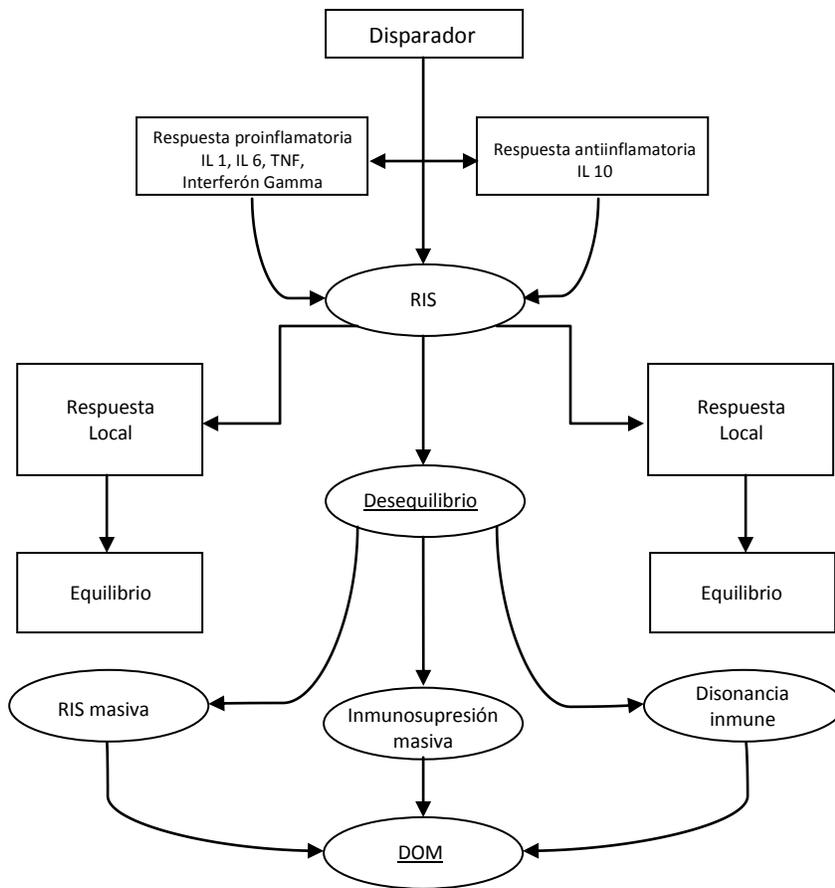


Fig. 3 Estudios evolutivos de la respuesta inflamatoria sistémica. Tomado de Carrillo - Esper R y Núñez - Monroy F. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: nuevos conceptos. *Gac Méd Méx* 2001, 137 2 (mar. /abr.)

Teóricamente podemos inferir que entre mayor sea la lesión disparadora y peor la autorregulación y reserva orgánica, el paciente evolucionará a una respuesta inflamatoria sistémica más agresiva, al paro inmunológico y disonancia inmune que lo llevarán a la DOM y a la muerte.¹⁰

EFECTORES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

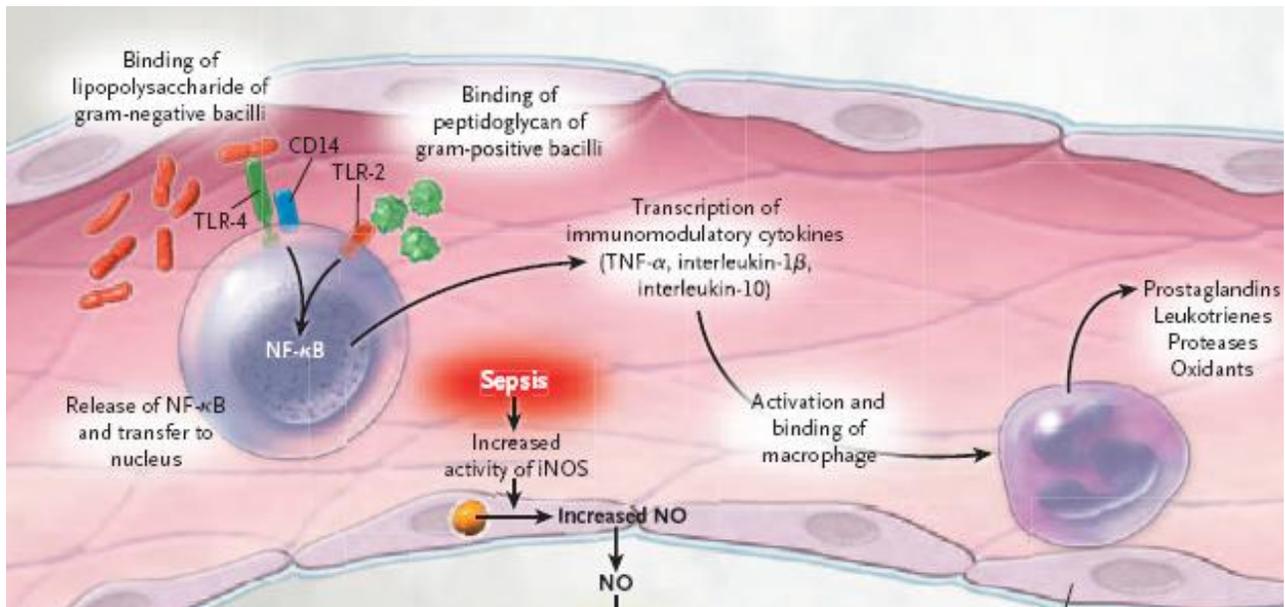


Fig. 4 Respuesta inflamatoria a sepsis. Se muestran en esta imagen los componentes clave de este proceso y sus interacciones a nivel de la microvasculatura de un órgano vital representativo. Tomado de Russell JA, Management of sepsis, N Engl J Med 2006; 355:1699-713.

En la figura 4 se muestran los efectores de la respuesta inflamatoria ante el reconocimiento de un antígeno de origen bacteriano como:

Bacterias Gram negativas. Endotoxinas, exotoxinas y proteasas

Bacterias Gram positivas. Exotoxinas, superantígenos (como la toxina del síndrome del choque tóxico), enterotoxinas, hemolisinas, peptidoglicanos y ácido lipotecoico.¹⁸

Estas sustancias inician una cascada de eventos, incluyendo la activación de la coagulación y las vías del complemento, vasodilatación que desemboca en hipotensión, disfunción endotelial debida a una exagerada producción de óxido nítrico que induce pérdida de agua al intersticio lo que acentúa más la hipotensión y favorece el edema, taquicardia, taquipnea, alteraciones en la regulación de la temperatura, disminución de la resistencia vascular sistémica, leucocitosis o leucopenia.

Por ejemplo:

El LPS (lipopolisacárido) es un molécula más potente y mejor estudiada que actúa como señal de las bacterias Gram negativas. Este de una al CD14 de los monocitos, macrófagos y neutrófilos. Las respuestas celulares al LPS consisten en la producción y liberación de mediadores que amplifican y transmiten la señal microbiana a otras células y tejidos.

Los peptidoglicanos y los ácidos lipotecóicos de los Gram positivos despiertan reacciones similares a las inducidas por el LPS.¹

Algunos estudios sugieren que el TLR4 (Toll-like receptor) juega un papel importante en la resistencia bacteriana, así como el desarrollo de sepsis y choque séptico. El TLR4 es una proteína transmembranal que inicia una cascada de señales que dispara la respuesta inmune innata hacia la endotoxina.²⁷

REACCIÓN DEL HUÉSPED

La sepsis se produce por una serie de interacciones complejas entre moléculas microbianas que interactúan como señales, los leucocitos, ciertos factores humorales y el endotelio vascular.

A nivel celular vamos a tener mediadores de la respuesta inmunológica tales como:

-  Macrófagos
-  Neutrófilos
-  Células endoteliales

FUNCIÓN DE LOS MACRÓFAGOS

En la fase inicial de la respuesta a la infección, la liberación de endotoxinas o Exotoxinas por las bacterias induce la activación de los macrófagos, los que sintetizan y liberan sustancias proinflamatorias que inducen cambios a nivel endotelial y liberan sustancias proinflamatorias y modifican el equilibrio procoagulante-anticoagulante, proceso que evoluciona a mal funcionamiento de la microcirculación con disfunción orgánica.^{28, 29}

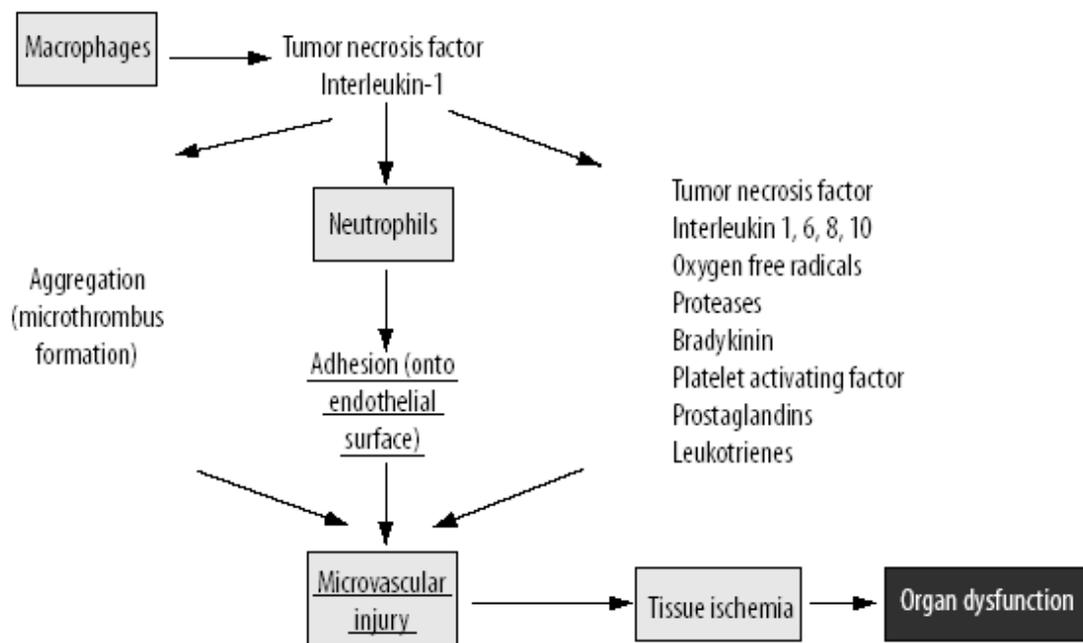


Fig. 5. El estímulo tóxico activa a los macrófagos que producen las citocinas (como el TNF y la IL-1). Activación de los neutrófilos ocurre después, resultando en la adhesión de las células endoteliales, agregación y formación de microtrombos y producción de citocinas que causan la alteración de las paredes microvasculares; lo que trae como consecuencia daño microvascular, isquemia tisular y disfunción orgánica. Tomado de Adelais G. Tsiotou, Geoge H. Sakorafas, et. al., Septic Shock; current pathogenic concepts from a clinical perspective. Med Sci Monit, 2005 11(3):RA76-85

FUNCIÓN DE LOS NEUTRÓFILOS

Los neutrófilos son las células efectoras centrales y producen una gran cantidad de agentes (incluyendo proteasas, citocinas, y radicales libres del oxígeno) de la destrucción de las bacterias, y estos son capaces de infligir daño a las células. Durante este proceso se pueden identificar varias etapas:

1. Rodamiento
2. Adhesión firme a la superficie endotelial
3. Activación
4. Agregación y
5. Transmigración por la unión de las células endoteliales entre el intersticio hacia un gradiente quimioatrayente.

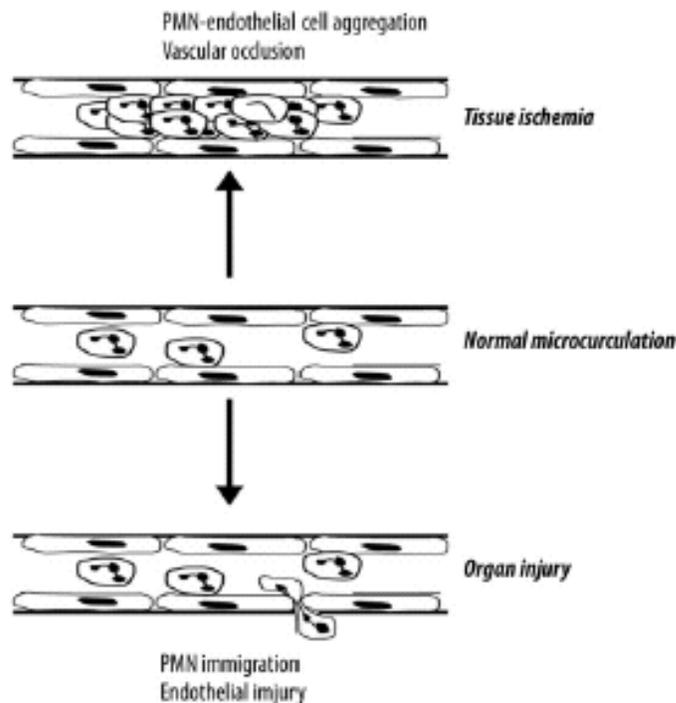


Fig. 6. El proceso inflamatorio ocasiona agregación de los PMN (polimorfonucleares), resultando en oclusión microvascular e isquemia tisular. La agregación de las células endoteliales y los PMN genera daño endotelial en los capilares, agravando el daño tisular. La migración de los PMN en los tejidos por el endotelio dañado para atenuar el daño en el órgano/tejido. Tomado de Adelais G. Tsiotou, George H. Sakorafas, et. al., Septic Shock; current pathogenic concepts from a clinical perspective. Med Sci Monit, 200511(3):RA76-85

Estos cambios resultan en oclusión de las venulas post-capilares causando isquemia tisular.

FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES

En condiciones normales las células endoteliales tienen funciones biológicas fundamentales tales como:

- ✗ Modulación de la coagulación
- ✗ Regulación del flujo microvascular
- ✗ Expresión de moléculas de adhesión
- ✗ Regulación de la migración de células a los tejidos
- ✗ Modulación del tono vascular

La activación de las células endoteliales es fundamental en la patogénesis de la sepsis ya que una vez que son activadas por endotoxinas y/o citocinas, amplifican la respuesta inflamatoria, el movimiento celular (PMN, macrófagos) y la expresión de receptores de proteasa, los cuales son activados inducen la síntesis en las células endoteliales de citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión.³⁰

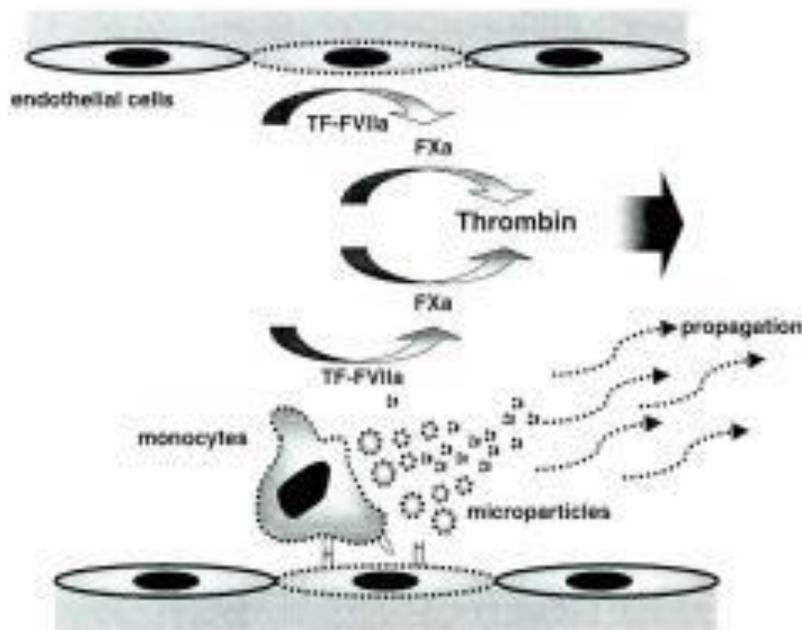


Fig. 7 Activación de la coagulación por la vía extrínseca. Las líneas punteadas indican células o micropartículas expresando el Factor tisular. Células endoteliales, monocitos, y sus micropartículas pueden expresar el factor tisular, que resulta en la generación de trombina. Tomado de *Sacha Zeerleder, C Erik Hack, Walter A Wuillemin* Disseminated Intravascular Coagulation in Sepsis. [Chest](#). Chicago: 2005. Tomo128, N° 4; pg. 2864-2876.

El daño celular del endotelio microvascular en la sepsis es el resultado de la producción de una variedad de sustancias nocivas (radicales libres, metabolitos del ácido araquidónico, productos del metabolismo anaerobio y acidosis láctica), activación del complemento, agregación plaquetaria, activación de neutrófilos y producción de citocinas por los monocitos. Estos cambios provocan un incremento en la permeabilidad microvascular, resultando en edema e hipotensión debido a la pérdida masiva de líquidos hacia el intersticio.²⁶

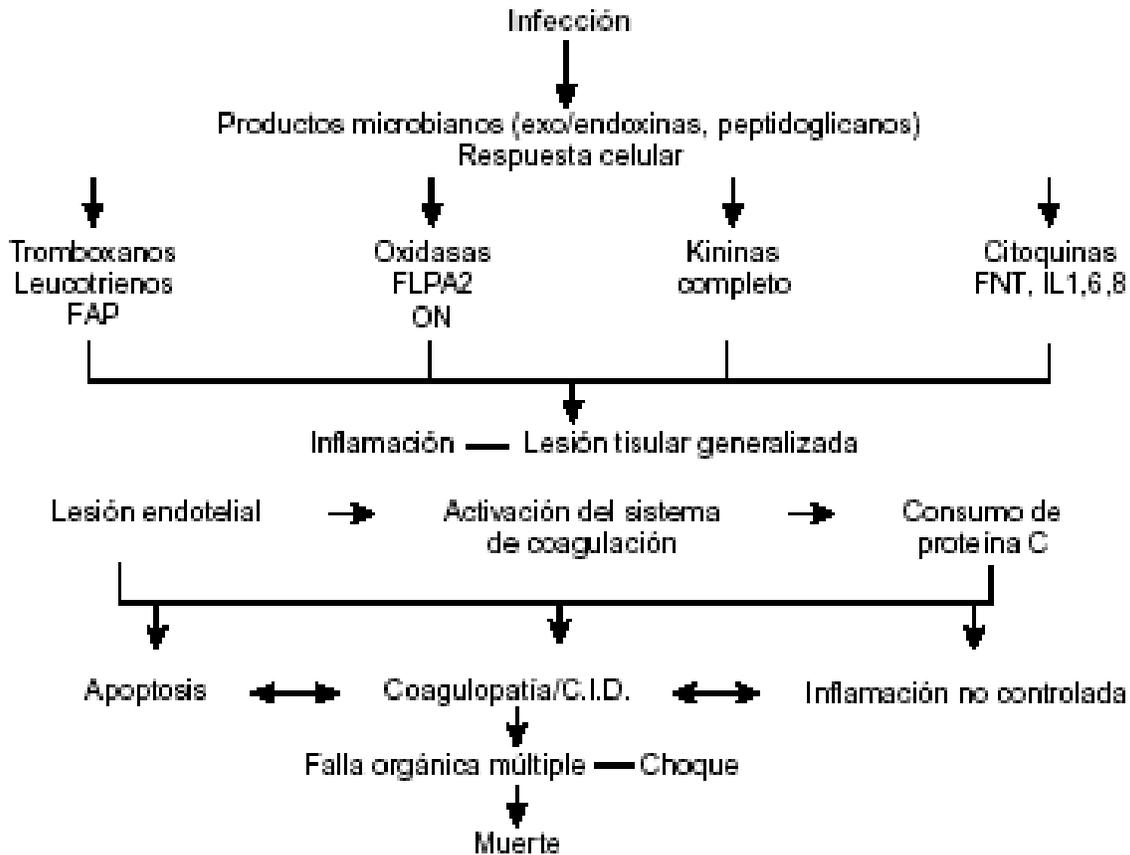


Fig. 8 Interacción entre infección, inflamación coagulación y daño endotelial en sepsis grave. Tomado de Dr. Raúl Carrillo Esper, Dr. Jorge Alberto González Salazar Inflamación-Endotelio-Coagulación en sepsis. Conceptos Actuales. Cir Ciruj, 2002; 70:433-441

CITOCINAS

Las citocinas proinflamatorias tienen los siguientes efectos biológicos: síntesis de óxido nítrico, expresión del factor tisular (FT), modulación del gen de expresión de trombosmodulina, activación de fibrinólisis, expresión de moléculas de adhesión endotelial, activación de polimorfonucleares, fiebre, síntesis de proteínas de fase aguda por el hígado, modificación del metabolismo intermedio, así como maduración y diferenciación de células B, T y megacariocitos. Este proceso condiciona el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que de no controlarse evoluciona a mal funcionamiento orgánico múltiple.

Existe una estrecha relación entre infección, lesión endotelial, respuesta inflamatoria y coagulación. Citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral y las interleucinas 1 y 6 son capaces de activar la coagulación e inhibir la fibrinólisis. La trombina resultante de la activación de la coagulación además de su acción procoagulante estimula la respuesta inflamatoria por múltiples vías. El resultado final es daño endotelial generalizado, trombosis microvascular con hipoxia e isquemia tisular y disfunción orgánica múltiple.³¹

La evolución de la septicemia depende de dos factores predominantes. El primero es la rapidez y la eficacia con que pueda eliminarse la fuente de infección. El segundo se refiere al pronóstico de la enfermedad subyacente y de las disfunciones sistémicas acompañantes. Se deben eliminar con rapidez los dispositivos invasivos, en especial catéteres intravenosos y sondas urinarias. El tratamiento antibiótico empírico se iniciará después de tomar muestras para la tinción de Gram y cultivo. Cuando la infección persistente se debe a infección de los pulmones, las vías biliares o el tracto urinario, en ausencia de obstrucción o formación de abscesos, suele tener éxito el tratamiento antibiótico. Cuando se aíslan de forma repetida múltiples microorganismos y existe disfunción en varios órganos, la evolución suele ser desfavorable. El retraso del tratamiento antibiótico o quirúrgico aumenta mucho la mortalidad.²³

MEDIADORES DERIVADOS DE FOSFOLÍPIDOS

El ácido araquidónico liberado de los fosfolípidos de la membrana por medio de la fosfolipasa A₂ se convierte al pasar por la vía de la ciclooxigenasa, en prostaglandinas y tromboxanos. La prostaglandina E₂ y la prostaciclina producen vasodilatación periférica, mientras que el tromboxano es vasoconstrictor y estimula la agregación plaquetaria. Los leucotrienos, productos de la prooxigenasa en el metabolismo del araquidonato, son potentes mediadores de isquemia y del choque; el principal metabolito del araquidonato en los neutrófilos humanos es el leucotrieno B y, que fomenta la activación de los leucocitos y puede contribuir a la lesión vascular local y a la trombosis.

Otro mediador importante derivado de los fosfolípidos es el factor activador de las plaquetas (PAF): la 1-o-alkil-acetil-sn-glicero-3-fosfolina. Su precursor el liso-PAF, se produce por degradación de los fosfoglicéridos de colina de la membrana celular bajo la acción de la fosfolipasa A₂. El PAF es un potente estimulador de la agregación plaquetaria y puede contribuir a las lesiones tisulares.¹

Síntesis de prostaglandinas

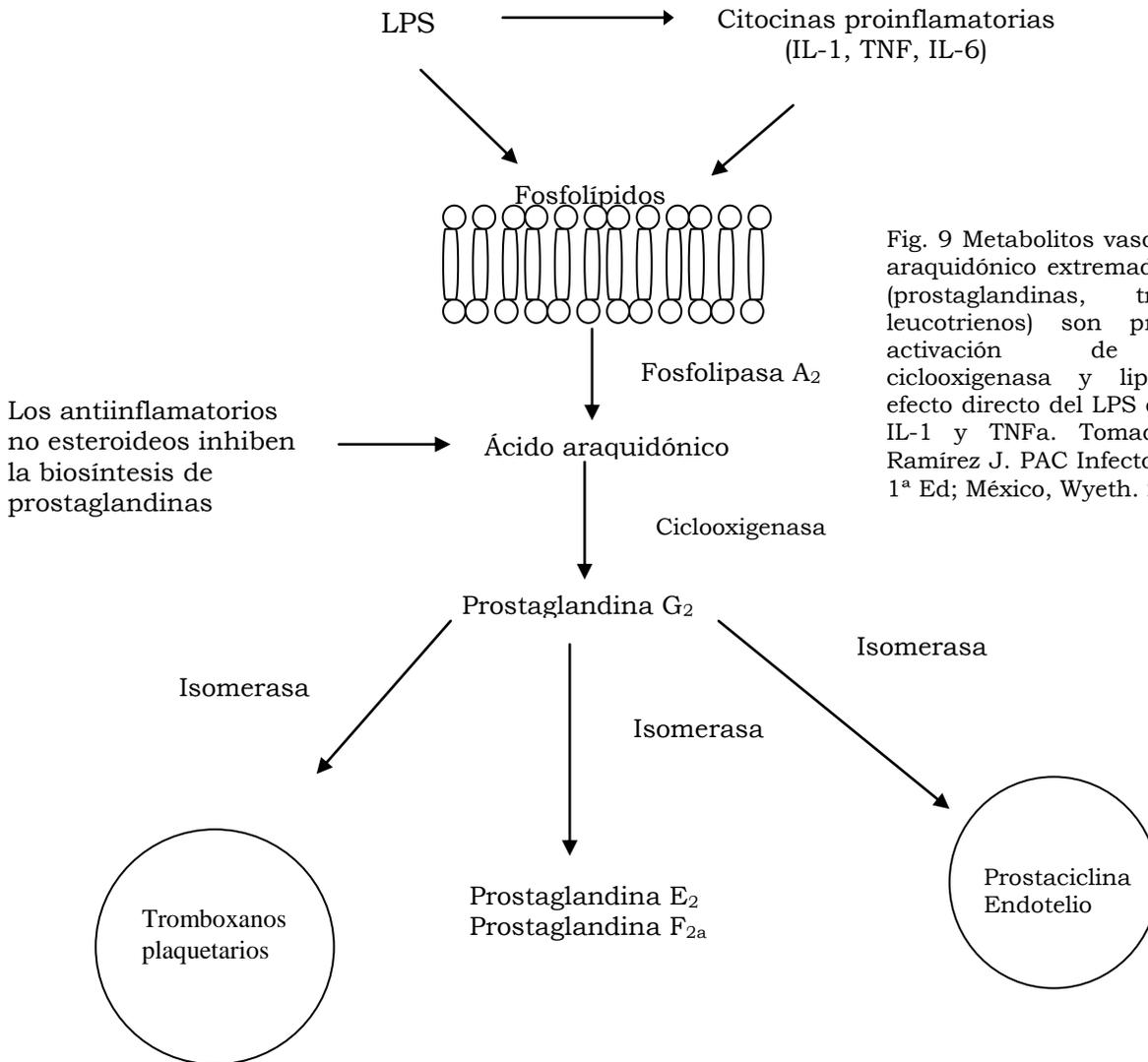


Fig. 9 Metabolitos vasoactivos del ácido araquidónico extremadamente potentes (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos) son productos de la activación de fosfolipasas, ciclooxygenasa y lipooxygenasa, por efecto directo del LPS o de las citocinas IL-1 y TNF α . Tomado de Mancilla-Ramírez J. PAC Infectología neonatal 1. 1^a Ed; México, Wyeth. 2004. p. 467-486

FACTORES DE LA COAGULACIÓN

Cuando el factor tisular se expresa en los monocitos, forma un complejo con el factor VIIa para originar un complejo activo que puede convertir a los factores X y IX en sus formas activas. El resultado de ello es que la activación de las dos vías de la coagulación, la intrínseca y la extrínseca que culmina en la formación de trombina.¹

ACTIVACIÓN DEL ENDOTELIO VASCULAR

Muchos tejidos pueden ser dañados por la sepsis. Probablemente el mecanismo subyacente en la lesión extensa del tejido vascular acompañado de extravasación de líquidos y de microtrombosis que disminuyen el consumo oxígeno y de sustratos por los tejidos afectados.¹

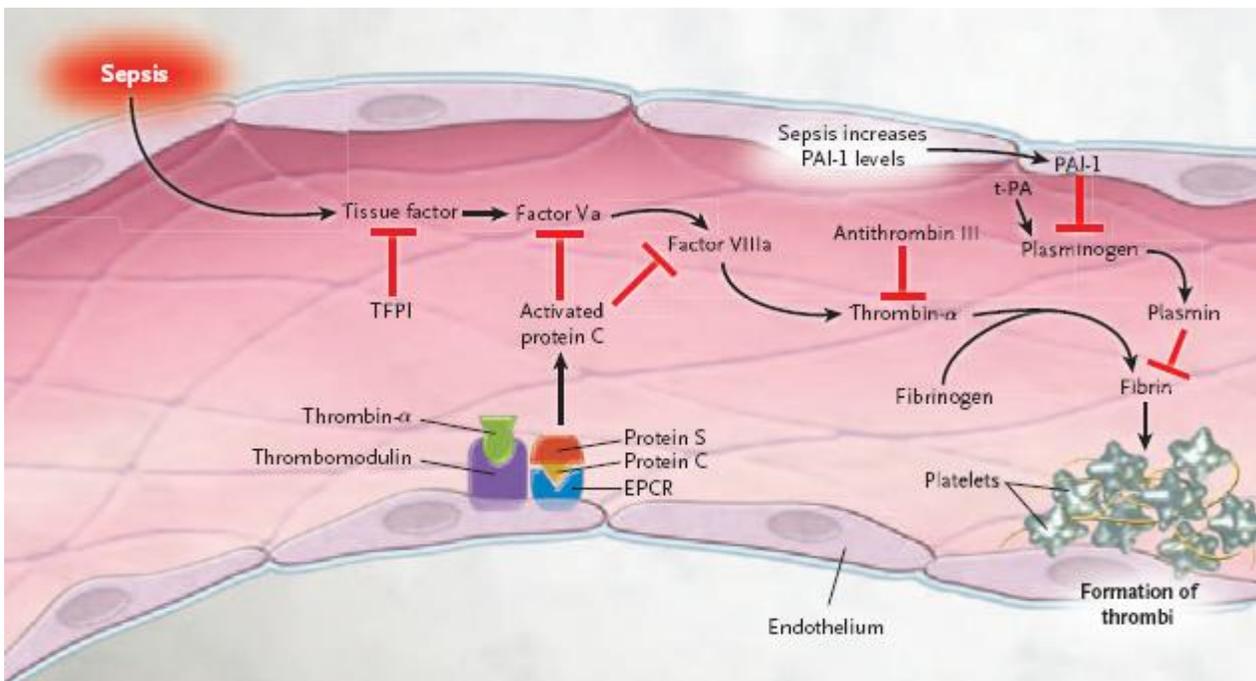


Figura 10. Respuesta procoagulante en sepsis. La sepsis inicia la coagulación al activar al endotelio y que se produzca factor tisular. Tomado de Russell JA, Management of sepsis, N Engl J Med 2006; 355:1699-713.

CHOQUE SÉPTICO

El choque séptico aparece cuando la bacteriemia produce cambios de la circulación que conduce a reducción importante de la perfusión tisular. Este es más frecuente en la infecciones por microorganismos gramnegativos, estafilococos o meningococos.

El cuadro clínico se caracteriza por insuficiencia circulatoria aguda, de modo habitual con hipotensión y falla multiorgánica. La piel puede aparecer caliente al principio, incluso en presencia de hipotensión, disminuye el flujo de orina, desciende el estado de alerta, aparece confusión y se produce insuficiencia aguda de múltiples órganos, entre ellos los pulmones, los riñones y el hígado.³²

PACIENTES VULNERABLES A SEPSIS

Los pacientes que son vulnerables a presentar un cuadro séptico son los que presentan alguna(s) de las siguientes características:¹⁸

- ✓ Niños menores de un año
- ✓ Mala nutrición
- ✓ Hipotermia
- ✓ Uso de cateteres venosos centrales
- ✓ Intubación endotraqueal/ventilación mecánica
- ✓ Enfermedades crónicas
- ✓ Inmunodeficiencia
- ✓ Pacientes operados.

La mayoría de las complicaciones están relacionadas con la inmadurez funcional de los sistemas orgánicos.

La sepsis es 4 veces más frecuente en los recién nacidos prematuros que en los nacidos a término. Esta mayor probabilidad de infecciones se debe a la necesidad de colocar catéteres intravasculares y sondas endotraqueales, a las zonas de erosión cutánea y a la notable reducción de los niveles séricos de inmunoglobulinas y estado inmunológico del feto y del recién nacido.³²

El periodo fetal puede ser un tiempo crítico para influir en el sistema inmune del niño. Un factor que puede afectar el sistema inmunológico del feto es la exposición antigénica materna. El reconocimiento y respuesta de los linfocitos T neonatales se pueden ver afectados por el estatus alérgico de la madre.³³

Los neonatos y los infantes son más vulnerables a los agentes infecciosos que los más grandes, y son especialmente más vulnerables a infecciones con patógenos intracelulares, estos agentes incluyen a los Estreptococos del Grupo B (EGB); estos son la mayor causa de infecciones bacterianas neonatales y la mortalidad de las enfermedades invasivas de EGB es alta en las unidades de cuidado intensivo.

La concentración de Inmunoglobulina G (IgG) muchas veces es baja y puede no haber suficiente para protección. Naturalmente los anticuerpos IgG tienen la capacidad de opsonizar un tipo de estos EGB. Se ha comprobado en algunos estudios que los macrófagos que se encuentran en la sangre del cordón tienen la capacidad de fagocitar a estas bacterias pero las bacterias fagocitadas sobreviven dentro de las células. La muerte bacteriana por los macrófagos del cordón fue estimulada por el factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos pero no por el interferón gamma,

sugiriendo una modulación diferente de la muerte bacteriana por estas citocinas. Así que la sobrevivencia de bacterias en los macrófagos brinda una explicación adicional a la severidad de las enfermedades por EGB en los recién nacidos.

La concentración de Inmunoglobulina M (IgM) en el recién nacido pretérmino menor de 28 semanas de gestación es de 6 mg/dL en promedio, aumentando a 11 mg/dL en promedio en el recién nacido a término. En el periodo postnatal, las concentraciones de IgM aumentan en forma rápida, probablemente como respuesta a los estímulos antigénicos, de tal manera que al año de edad se estima que se alcanza el 59% del valor de IgM del adulto. Esto es similar en los recién nacidos prematuros y a término.³⁴ Además existe anormalidad en la adherencia leucocitaria y alteración en la migración.²⁴

Se han identificado factores de riesgo en los recién nacidos que se han clasificado de riesgo mayor y riesgo menor.

Los factores de riesgo mayor son:

1. Corioamnionitis franca.
2. Sepsis materna incluyéndose la infección en vías urinarias, ya que frecuentemente el estreptococo beta hemolítico del grupo B (EGB) habita en el tracto genitourinario y tracto gastrointestinal.
3. Fiebre materna intraparto mayor de 38°C.
4. La ruptura prolongada de membranas (RPM) mayor de 24 horas, en la que se observa un aumento de 10 veces la frecuencia de sepsis neonatal temprana, ya que los microorganismos liberan colagenazas y proteasas, que aumentan la fragilidad de las membranas, lo que favorece la liberación de fosfolipasa A₂ que a su vez produce prostaglandina E₂, responsable de la dilatación del cervix y la prostaglandina F alfa provoca actividad uterina favoreciendo el desencadenamiento de parto pretérmino y RPM.
5. La taquicardia fetal persistente mayor de 160/min.

Se consideran como factores de riesgo menor:

1. Madre portadora de EGB
2. El peso menor de 1500 g
3. Embarazo múltiple.
4. Abortos de repetición (más de 3)
5. Partos prematuros, menores de 37 semanas de gestación, ya que se observa una menor capacidad inmunológica en los niños pretérmino en donde hay un menor nivel de inmunoglobulina G (IgG), menor producción de citocinas y menor tasa de complemento.
6. APGAR menor de 5 al minuto y menor de 7 a los cinco minutos.
7. Leucocitosis materna mayor de 15, 000/mm³.³⁵

FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN POR ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO B³⁶

Factores de riesgo materno

- ⊕ Rotura prolongada de membranas (>18 horas)⊖
- ⊕ Rotura prematura de membranas (<37 horas)⊖
- ⊕ Trabajo de parto pretérmino (<37 semanas)⊖
- ⊕ Fiebre (>37.9°C)
- ⊕ Antecedente de otro lactante con septicemia
- ⊕ Evidencia clínica de corioamnionitis
- ⊕ Infección de vías urinarias en el parto
- ⊕ Gestación Múltiple
- ⊕ Diabetes

Factores de riesgos fetales y neonatales

- ◆ Prematurez
- ◆ Meconio transmitido in útero
- ◆ Calificación de APGAR baja a los cinco minutos (<6)
- ◆ Sexo masculino (la septicemia es cuatro veces más frecuente en varones que en mujeres)

⊖ Los riesgos requieren antimicrobianos transparto cuando el cultivo es positivo para estreptococos del grupo b según guías de la American Academy of Pediatrics.

Las variables clínicas usadas para definir el SIRS y la Disfunción de órganos son afectados enormemente por los cambios fisiológicos normales en la edad pediátrica (Tabla 2). Se establecieron 6 grupos de edad para contemplar la variación fisiológica propia de la edad pediátrica y poder correlacionar signos vitales y datos de laboratorio por grupo.

Tabla 2 Grupos de edad pediátrica para definición de sepsis, signos vitales y variables de laboratorio por grupos de edad (se considera el p5 para valores bajos de frecuencia cardíaca, recuento leucocitario y presión arterial sistólica, y p95 para valores elevados de frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria o recuento leucocitario).

Grupo de edad		Frecuencia cardíaca Latidos/minuto		Frecuencia respiratoria	Cuenta leucocitaria	Presión sanguínea
		Taquicardia	Bradycardia	Respiraciones/ minuto	Leucocitos x 10 ³ /mm ³	sistólica, mm/Hg
Recién nacido	0 día a 1 semana	> 180	< 100	> 50	> 34	< 65
Neonato	1 semana a 1 mes	> 180	< 100	> 40	> 19,5 o < 5	< 75
“Infant” (lactante)	1 mes a 1 año	> 180	< 90	> 34	> 17,5 o < 5	< 100
Preescolar	2-5 años	> 140	NA	> 22	> 15,5 o < 6	< 94
Escolar	6-12 años	> 130	NA	> 18	> 13,5 o < 4,5	< 105
Adolescente y adulto joven	13 hasta 18 años	> 110	NA	> 14	> 11 o < 4,5	< 117

NA: no aplicable.

TABLA 3. SIGNOS Y SÍNTOMAS DE SÉPSIS EN EL RECIÉN NACIDO^{36, 37}

Síntomas	Signos	
Sufrimiento Respiratorio	Taquipnea (frecuencia respiratoria > 60/min.), gruñido, aleteo nasal, retracciones *	
Inestabilidad de la temperatura	Fiebre (>37.9°C) o hipotermia	Puede enmascarse por el incubador
Mala alimentación	Falta de interés, distensión abdominal, vómito, diarrea	
Estado neurológico alterado	Letargia, irritabilidad, hipotonía, crisis convulsivas, reflejos moro pobres	
Apnea	Especialmente en lactantes pretérmino	Cianosis
Mal riego sanguíneo	Marmórea, grisácea, llenado capilar >3 segundos, sangrado anormal, petequias	
Frecuencia cardíaca (rápida o lenta)	Taquicardia o Bradicardia	Debe ser un signo de SIRS en recién nacidos pero no en niños mayores en quienes es un signo terminal
	Esplenomegalia, Hepatomegalia, riñones alargados	
	Ictericia	
	Esclerema	
	Omfalitis	

Para tener empíricamente la utilidad de las pruebas de diagnóstico en sepsis, se incluye parte de un estudio piloto de un proyecto de investigación aceptado en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” con el número HIM/2005/048, que se describe enseguida.

“Utilización de secuencias genómicas PAM específicas bacterianas para discriminar infección bacteriana de viral”

PRUEBAS DE LABORATORIO

Cuando se ha detectado mediante la revisión clínica algún caso de SIRS o Sepsis es necesario realizar varias pruebas para identificar al agente causal de la infección para tratar oportunamente al recién nacido.

Un marcador de sepsis neonatal debería, por un lado permitir un diagnóstico precoz de forma sensible (diferenciar entre causa infecciosa o no ante una inflamación) y si es posible informar acerca del pronóstico.

Entre estos marcadores, cabe considerar el recuento leucocitario, la determinación de los reactantes de fase aguda y los mediadores de la inflamación.

Algunas de las pruebas de rutina son:

- Hemocultivo
- Biometría Hemática
- Tiempos de Coagulación
- Velocidad de sedimentación globular (VSG)
- Líquido cefalorraquídeo (LCR)
- Examen general de orina (EGO)

Y las pruebas especiales son:

- Antitrombina III (AT III)
- Proteína C
- Proteína S
- Prueba de degradación fibrinógeno/fibrina (PDF)

HEMOCULTIVO

La identificación temprana de infantes sépticos es difícil antes de que los síntomas obvios aparezcan y la deterioración clínica ocurra. Por esta razón, cuando hay signos de riesgo maternos para sepsis neonatal o el infante manifiesta síntomas sugestivos de infección, se obtienen muestras sanguíneas para hacer un cultivo y la terapia antibiótica comienza.³⁸

El hemocultivo debe realizarse, antes de la administración de la terapia antimicrobiana sistémica, siempre que exista sospecha clínica de sepsis, meningitis, osteomielitis, pielonefritis, infección intraabdominal, artritis, infecciones graves de la piel y tejidos blandos, neumonía, endocarditis y fiebre de origen desconocido. Los signos que incluyen esta sospecha incluyen fiebre o hipotermia (neonatos, ancianos), escalofríos, leucocitosis o granulocitopenia, deterioro uni o

multiorgánico de etiología no aclarada, shock, compromiso hemodinámico de causa desconocida y combinaciones de algunos de ellos.

Existen 3 tipos de sistemas para hemocultivos y son: manuales, semiautomatizados y automatizados.

Manual:

Convencional: Es un método técnicamente muy simple que se basa en la observación macroscópica de los signos de crecimiento en una pareja de frascos de cultivo líquido en los que se ha inoculado la sangre del paciente previamente.

Bifásico o de Ruiz-Castañeda: Es un frasco con medio bifásico. Este medio supuso un significativo avance en el rendimiento de los aislamientos de *Brucella* spp.

Automatizado:

El método empleado en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” (HIMFG) hasta el año 2007 fue un BACTEC peds plus/FTMBD que emplea frascos que requieren de una muestra de 1 a 3 mL de sangre.

La muestra a analizar se inocula en un frasco de cultivo que se coloca luego en el instrumento BACTEC de la serie fluorescente para la incubación y la lectura periódica. Cada frasco contiene un sensor que puede detectar aumentos del CO₂ producidos por el crecimiento de microorganismos. Cada 10 minutos el instrumento verifica el aumento de la fluorescencia del sensor, la que se relaciona con la cantidad de CO₂ presente. Un resultado positivo indica la presencia presunta de microorganismos viables dentro del frasco. La detección se limita a los microorganismos capaces de desarrollarse en un determinado tipo de medio.

Si existen microorganismos en la muestra inoculada en el frasco BACTEC, estos metabolizarán los sustratos presentes en el frasco y producirán CO₂. La mayor fluorescencia del sensor en el frasco, es producida por el aumento del CO₂ es verificada por el instrumento BACTEC. El análisis del ritmo y monto de aumento de CO₂ hace que el instrumento pueda determinar si el frasco es positivo, es decir, que la muestra contiene organismos viables.³⁹

Después de que el hemocultivo resulto positivo se hacen pruebas bioquímicas para diferenciar al microorganismo presente en el medio.

DIAGRAMA PARA HEMOCULTIVOS POSITIVOS

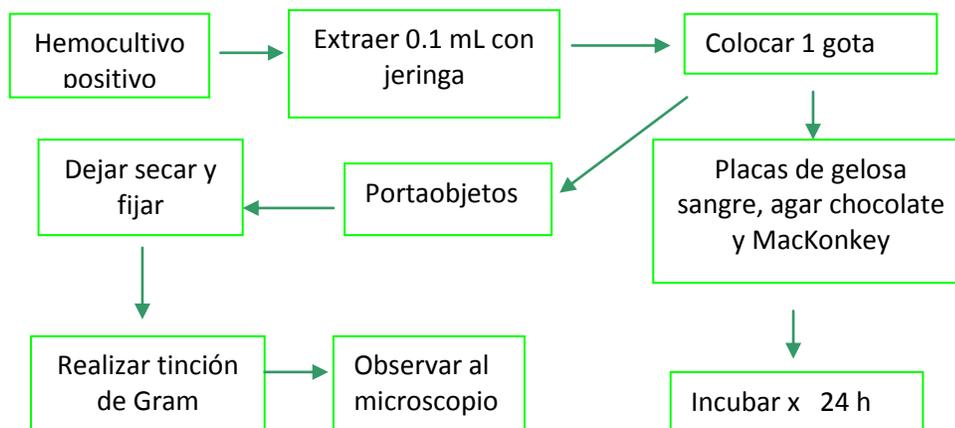


Fig. 11 Diagrama del procedimiento a seguir en caso de encontrar un hemocultivo positivo.

Se estuvo empleando en el Hospital Infantil “Federico Gómez” (HIMFG) un método alternativo al hemocultivo, este fue el minihemocultivo (sólo requiere de doscientos microlitros de muestra), con esto se quería evitar la extracción de cantidades importantes de sangre para el neonato debido al número de hemocultivos que se tienen que tomar durante la estancia del paciente en el hospital.

Se hizo la prueba preparando dos lotes de minihemocultivos, con diferente formulación para observar la sensibilidad a la carga microbiana que cada uno de estos presentaba; el primer lote tenía la siguiente formulación:

HIM-1

- Caldo BHI
- Tioglicolato al 0.1% (1g/1L de BHI)
- Citrato de sodio al 2% (20g/1l de BHI)
- Polienriquecimiento para gelosa chocolate (1L)

Y la formulación del segundo lote fue:

HIM-3

- Caldo BHI
- Tioglicolato al 0.1% (1g/1L de BHI)
- Citrato de sodio al 2% (20g/1l de BHI)
- Polienriquecimiento para gelosa chocolate (1L)
- Polianetol sulfonato de sodio (SPS)
- Rojo de fenol

Al hacer las comparaciones entre estos dos lotes se encontró que la carga mínima de microorganismos que soportaban era diferente y el más sensible fue el segundo lote para el desarrollo de cocos Gram positivos.

El cultivo de sangre debe complementarse con el de otros fluidos como LCR, orina, muestras del tracto respiratorio inferior o líquido sinovial en pacientes con sospecha de meningitis, pielonefritis, neumonía o artritis séptica, respectivamente.

Un hemocultivo puede ser positivo sin que ello represente un episodio verdadero de bacteriemia. Es frecuente que la propia microbiota cutánea del enfermo o del personal que realice la toma del hemocultivo pueda contaminar la sangre en el momento de la extracción. También el laboratorio, durante la manipulación de los hemocultivos, puede inocular de forma accidental los microorganismos.

La distinción entre la verdadera bacteriemia y la que no lo es constituye un asunto de la máxima importancia y la trascendencia para el paciente. Uno de los datos orientativos más importante lo constituye la propia identidad de los microorganismos aislados. Microorganismos como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y otras enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y *Streptococcus pneumoniae* son responsables de bacteriemias verdaderas en más del 90% de los casos. Por el contrario, es dudoso el papel que representan los microorganismos que forman parte de la microbiota del paciente como los estafilococos coagulasa negativa, *Estrptococcus* del grupo *viridans*, *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium acnes*, *Bacillus* spp. Y algunas especies de *Clostridium* que, en conjunto, suponen menos del 5 % de las bacteriemias verdaderas. Sin embargo, algunos de estos microorganismos pueden ser responsables de auténticas bacteriemias en algunas situaciones y por tanto, su identidad no es un dato suficiente para establecer el criterio de significación clínica. Es preciso recurrir al número de hemocultivos en que se repite el aislado y en este sentido, sin que el dato sea definitivo, es indudable que la repetición de la misma bacteria en más de una extracción (suponiendo que todas las extracciones no se han realizado desde una misma vía contaminada), aumenta la probabilidad de que se trate de una

bacteriemia verdadera. Por el contrario, la presencia de un solo hemocultivo positivo de extracciones seriadas en un corto periodo de tiempo sugiere una contaminación.⁴⁰

Los hemocultivos brindan resultados de hongos o bacterias en aproximadamente del 20 al 40% de los casos de sepsis severa y un 40 a 70% en casos de choque séptico. En los pacientes en los que sus hemocultivos son negativos generalmente se establece el agente etiológico por cultivos u observación microscópica de material infectado de algún sitio específico. En algunos casos en donde se observa un cuadro típico de sepsis severa o choque séptico sus hemocultivos han sido negativos.⁴¹

BIOMETRÍA HEMÁTICA

Es importante realizar esta prueba debido a que las infecciones bacterianas frecuentemente causan un incremento en la producción de los granulocitos y sus precursores. El resultado es neutrofilia y un incremento en mielocitos inmaduros, conocido como “desviación a la izquierda”. Los granulocitos suelen exhibir una granulación secundaria aumentada o granulación tóxica; cuerpos de Döhle, representando esta granulación secundaria; y citoplasma vacuolado.

Las infecciones usualmente tienen un efecto profundo en la hematopoyesis y en el estatus hematológico y particularmente afecta a los glóbulos blancos. La cuenta de blancos puede estar elevada, normal o disminuida, dependiendo del tipo, tamaño y severidad de la infección. Las células rojas y las plaquetas se pueden ver afectadas. Muchas infecciones infantiles, particularmente las asociadas con la inflamación activa, se relacionan con anemia. Los niveles de hemoglobina pueden disminuir arriba del 13 % en una semana, pero el impacto clínico de esta disminución es mínima, considerando el tiempo de vida de las células rojas y la naturaleza transitoria de muchas enfermedades infantiles. El número de plaquetas puede aumentar por la estimulación de la médula o disminuir por la destrucción periférica así como la inhibición de la médula.

En niños prematuros con bacteriemia se ha reportado en un 75 % granulación tóxica, en un 29% cuerpos de Döhle y en un 24% formación de vacuolas.

Usualmente se observa hiperplasia mielocítica con desviación hacia un aumento en el número de las formas inmaduras y granulación aumentada. Simulando en sangre y médula la apariencia en los desordenes mieloproliferativos, lo que dificulta su diagnóstico.

La neutropenia puede ocurrir en las infecciones severas o en sepsis cuando la utilización o marginación de los mielocitos aventaja a la producción en médula. Las infecciones también pueden tener una acción directa mielosupresiva en médula. Así mismo esta es común en los recién nacidos en quienes la única indicación de infección bacteriana es la granulación tóxica o los cuerpos de Döhle.⁴²

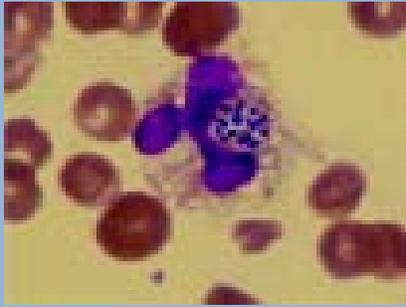


Fig. 12. Bacterias fagocitadas por un macrófago, observación de frotis de sangre periférica. Tomado de Perry P. Choi, Shane Shapera, Polimicrobial sepsis, CMAJ • 2006; 75(5): 474-477

La anemia en infecciones pudiera deberse a una hematopoyesis reducida. Muchas infecciones bacterianas reducen el tiempo promedio de vida de las células rojas por la inducción de anemia hemolítica. Infecciones con Estafilococos, Streptococos, Neumococos, y *Haemophilus influenzae* pueden también causar hemólisis severa.

Trombocitosis con hiperplasia megacariocítica se observa en muchas infecciones bacterianas, reflejando una activación general de la hematopoyesis. Algunas infecciones bacterianas, particularmente aquellas con organismos Gram negativos, producen trombocitopenia por el consumo aumentado de plaquetas. La sepsis con Gram positivos o negativos puede ocasionar Coagulación Intravascular Diseminada (CID) y trombocitopenia. La médula en estos casos responde al consumo periférico elevado de plaquetas con megacariocitosis.⁴³

Tabla 4. Características que nos ayudan a distinguir una infección

WBC/uL	<100 000
% PMN	>95 %
Desviación izq.	A mielocitos
Características morfológicas de neutrófilos	Granulación tóxica, cuerpos de Döhle, vacuolas
Eosinófilos y basófilos	Normal o Disminuidos
M/E en médula	6-8:1
LAP	Incrementado >100

Abreviaturas: M/E ratio de mielocitos y eritrocitos; PMN: Polimorfonucleares; LAP: Fosfatasa alcalina en leucocitos; WBC: Células blancas.⁴⁴

La médula de los niños con infecciones usualmente es incapaz de sostener la producción y liberación de neutrófilos. En consecuencia la “exhaustación de la médula” puede ocurrir en neonatos sépticos, un fenómeno muy común en casos fatales.

TIEMPOS DE COAGULACIÓN

En esta parte los estudios que nos interesan son:

Tiempo de protrombina (TP)

Tiempo de Trombina (TT)

El tiempo de protrombina explora la vía extrínseca en la que interviene el fibrinógeno (Factor I), protrombina (Factor II), Factor V, VII y X.

El tiempo de trombina mide el tiempo durante el cual el fibrinógeno presente en el plasma se transforma en fibrina por adición de una adición estandarizada de trombina. Explora la última fase de la coagulación.⁴⁵

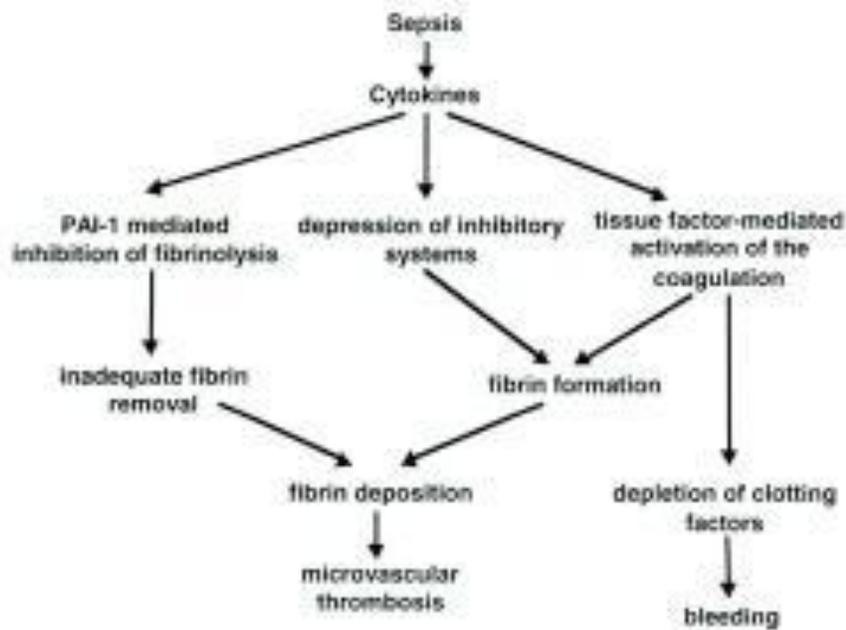


Fig. 13. Desequilibrio en la coagulación durante la sepsis. El desequilibrio entre la activación de la coagulación y fibrinólisis y la disminución de los mecanismos anticoagulantes. Tomado de *Zeerleder S, Hack C E, Willemin W A. Disseminated intravascular coagulation in Sepsis. Chest. Chicago: 2005. Tomo128, (4): 2864-2876.*

Velocidad de sedimentación globular (VSG)

La velocidad de sedimentación globular es una prueba no específica que se usa para demostrar la presencia de inflamación, destrucción tisular o ambas. Es una prueba inespecífica que indica destrucción de tejido, pero no identifica la causa. Si notamos un resultado fuera de los límites de referencia establecidos y auxiliándonos de las otras pruebas podremos hacer un diagnóstico más acertado.⁴⁶

La velocidad de sedimentación globular (VSG), conocida también como eritrosedimentación, no constituye parte del hemograma. Es una medida de la velocidad a la cual se asientan los eritrocitos en el plasma. La velocidad de asentamiento depende de:

La composición de proteínas del plasma.

El tamaño y forma de los eritrocitos.

La concentración de los eritrocitos.⁴⁷

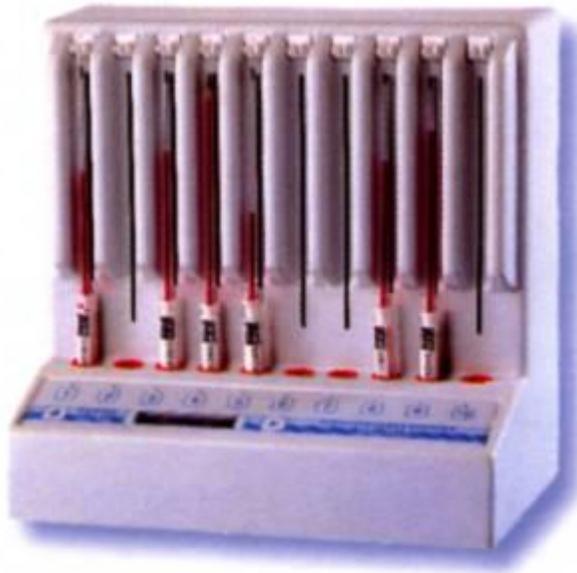


Fig. 14 Equipo automático para medir la velocidad de sedimentación globular. Tomado de: www.lt-burnik.si/LTB/wpe11.jpg

Líquido cefalorraquídeo (LCR)

Es una prueba que se utiliza para medir la cantidad de glóbulos rojos y de leucocitos en el líquido cefalorraquídeo, el cual es un líquido claro que circula en el espacio que circunda la médula espinal y el cerebro.⁴⁵

El líquido cefalorraquídeo obtenido mediante punción lumbar se examina en busca de células anormales y aumento o disminución de la población celular normal. Por lo general se observan leucocitos y se incluye una cuenta leucocitaria. Asimismo, se realizan estudios químicos y microbiológicos.

El conteo celular y el recuento diferencial es obligatorio, una tinción por Gram deberá ser examinada prontamente en caso de meningitis. La glucosa y las proteínas son también necesarias.⁴⁸

El líquido cefalorraquídeo normal contiene menos de 5 leucocitos por microlitro y menos de 5 hematíes por microlitro. Cuando se observa un aumento en los hematíes nos indica la existencia de hemorragia intracraneal o una punción lumbar traumática, y si encontramos elevados los leucocitos puede ser indicativo de algún proceso infeccioso como meningitis o meningoencefalitis, o algún proceso inflamatorio como lo sería la afectación de las meninges debido al lupus eritematoso; aunque rara vez se presenta, también podría ser en algún proceso tumoral.

En este líquido se realizan también algunas pruebas bioquímicas como la glucosa, las proteínas y el lactato; en estos parámetros también podemos encontrar alteraciones que nos indican diversas cosas como ejemplos tenemos:

La concentración de la glucosa en el LCR depende de tres factores:

- La concentración sanguínea.
- El transporte a través de los plexos coroideos.
- El consumo local por células inflamatorias o tumorales.

Los valores normales son aproximadamente un 60% de los presentes en la sangre. La hipogluorraquia es característica en las infecciones (bacterianas, tuberculosas o fúngicas).

La concentración normal de proteínas es menor de 45 mg/dL. Un aumento en estas puede corresponder a 4 mecanismos:

- a) El aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (en procesos inflamatorios y tumorales).
- b) El aumento de la síntesis local (esclerosis múltiple).
- c) La disminución de su eliminación (por bloqueo de la circulación en el síndrome de compresión medular).
- d) La destrucción celular excesiva (hemorragias: cada 1 000 hematíes aumentan 1 mg/dL la concentración proteica).

La elevación en el lactato aparece de forma característica en las meningitis bacterianas.⁴⁹

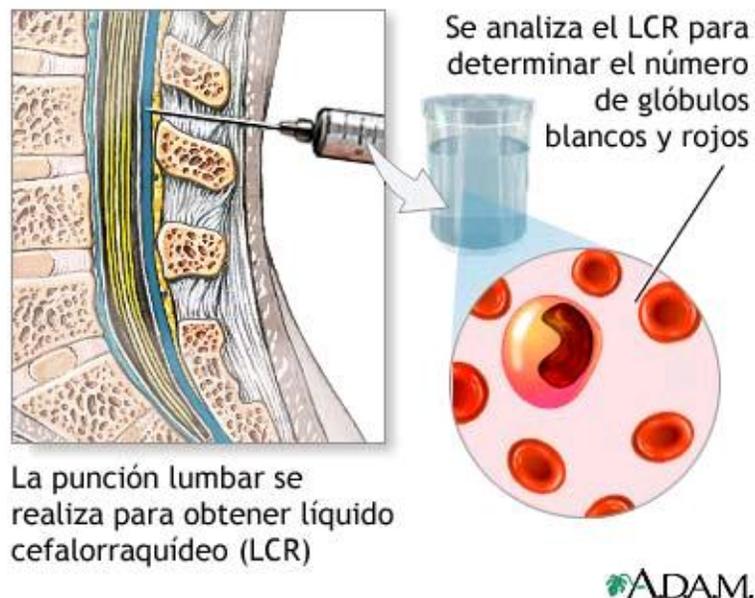


Fig 15. Tomado de: http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/9238.htm

Examen General de Orina (EGO)

Proporciona información de suma utilidad, siempre que la muestra sea tomada adecuadamente. La presencia de leucocituria (más de 3 leucocitos por campo seco 40 X) es un signo de infección urinaria. Sin embargo hay que tener en cuenta que puede existir leucocituria en ausencia de infección urinaria, ya que este signo es la expresión de cualquier proceso inflamatorio del riñón (nefritis túbulo intersticial, glomerulonefritis, nefrotoxicidad por drogas). En niños muy pequeños, cualquier proceso febril de etiología viral podría causar leucocituria, ya que frecuentemente estas infecciones cursan con cierto grado de inflamación transitoria del parénquima renal. Por otra parte, puede presentarse un conteo bajo de leucocitos en las etapas iniciales de la infección urinaria o cuando existe colonización bacteriana del tracto urinario (bacteriuria sintomática).

Actualmente, la mayoría de las cintas reactivas para análisis cualitativo de orina, pueden detectar la presencia de nitritos, los cuales indican casi con toda seguridad la existencia de infección urinaria, debido a que se producen por la acción bacteriana sobre los nitratos presentes en la orina. Sin embargo, la negatividad de la prueba no descarta la infección ya que se requiere de por lo menos dos horas de permanencia de la orina en la vejiga para que se produzca la reacción. Estos falsos negativos son frecuentes en recién nacidos y lactantes quienes tienen períodos de tiempo cortos entre las micciones.

La identificación de bacterias en el sedimento urinario mediante la tinción de Gram, tiene un alto índice de correlación con la positividad del urocultivo.⁵⁰

PRUEBAS ESPECIALES

Estas pruebas se consideran especiales porque no son pruebas que se realicen de manera rutinaria y en general se enfocan más a la parte en la que una septicemia se combina con una coagulación intravascular diseminada (DIC).

Antitrombina II (AT III)

Uno de los mayores inhibidores de la coagulación es la AT. Esta rápidamente se enlaza e inactiva a la trombina y al factor Xa formando los complejos trombina-antitrombina y factor Xa-antitrombina.⁵¹

La AT III es un cofactor de la heparina. La heparina interactúa con la AT III y la trombina, aumentando el porcentaje de neutralización (inhibición) de la trombina pero disminuyendo la cantidad total de trombina inhibida.

Esta prueba detecta la disminución de la antitrombina que es un indicativo de una tendencia trombótica.⁴⁶

La Antitrombina III es un potente inhibidor de la trombina en casos de daño vascular en la microcirculación durante la sepsis severa. Este anticoagulante es rápidamente consumido en las fases tempranas de sepsis como resultado de la disminución de su síntesis, por la destrucción aumentada.

Se han publicado trabajos sobre la disminución en los niveles de AT durante las fases tempranas de la sepsis en adultos, pero no se han mencionado en los casos de sepsis neonatal, hasta el momento hay un trabajo de Betul Ersoy y colaboradores, en donde se dieron a la tarea de recopilar este tipo de valores en neonatos a quienes se les diagnosticó sepsis y encontraron que los valores iniciales de AT, Fibrinógeno y Plaquetas de estos pacientes (a quienes se les había confirmado sepsis por el médico y por pruebas de laboratorio) en comparación con pacientes que mostraron pruebas de laboratorio negativas fueron significativamente bajos.

Muchos estudios previos han reportado que niveles muy bajos de AT III en pacientes con sepsis que han evolucionado a choque séptico o DIC (coagulación intravascular diseminada) son indicadores de su pronóstico y los casos con valores muy bajos presentan un porcentaje mayor de mortalidad.

Por lo tanto, en pacientes recién nacidos con sospecha de sepsis, los niveles de AT deben ser medidos.⁵²

Proteína C

Esta proteína es dependiente de la vitamina K y que previene las trombosis, es producida en el hígado y circula en el plasma.

La proteína C provee un mecanismo anticoagulante natural que inhibe la actividad y la generación excesiva de la coagulación sanguínea por la trombina. La asociación de la trombina y la superficie de las células endoteliales asociado a la trombomodulina inhiben la actividad procoagulante de la trombina y redirige su sustrato específicamente a la activación de la proteína C. La proteína C también suprime la elaboración de las citocinas proinflamatorias, mejora las consecuencias de la sepsis en pacientes humanos. Esta proteína inactiva a los factores V y VIII.⁴⁵

Esta prueba es usada para la evaluación de pacientes que se sospeche tienen deficiencia congénita de proteína C, o para pacientes con trombosis severa y aquellos con un alto riesgo o predisposición a trombosis.^{16,53}

Se ha demostrado en pacientes con sepsis que la activación de la proteína C puede estar alterada como resultado de una regulación negativa de la trombomodulina por citocinas inflamatorias, observándose una reducción en los niveles de proteína C en la mayoría de estos pacientes y asociado con riesgo incrementado de muerte.⁴⁵

Proteína S

La proteína S sirve como un cofactor potenciador de la Proteína C activada, si la proteína S no se encuentra en la cantidad adecuada o no es funcional la proteína C no realiza su función adecuadamente y comienzan los trastornos de la coagulación, se debe tomar en cuenta que en los neonatos los niveles de esta proteína son bajos.⁵⁴

Esta prueba se hace para diferenciar la deficiencia de proteína S congénita o adquirida. La deficiencia congénita se asocia a alto riesgo de tromboembolismo, en tanto la deficiencia adquirida puede observarse en varios desordenes autoinmunes y en estado de inflamación debidos a la elevación de la proteína C4. Esta proteína forma complejos inactivos con la proteína S.¹⁶

★ Al hacer la cuantificación de cualquiera de las dos proteínas tenemos que tomar en cuenta que los valores de éstas pueden ser de hasta un 30% menor que los valores encontrados en el plasma de un adulto.⁴⁵

Productos de Degradación de Fibrinógeno/Fibrina

La trombina genera fibrina a partir del fibrinógeno con liberación de los fibrinopéptidos A y B y de monómeros de fibrina, éstos últimos son polimerizados en el coágulo de fibrina, llevando a trombosis micro y macrovascular, con atrapamiento de plaquetas y trombocitopenia secundaria. La plasmina circulante cliva el grupo carboxiterminal del fibrinógeno generando los productos de degradación del fibrinógeno o PDF (X, Y, D y E), los cuales interfieren con la polimerización de la fibrina solubilizándola y conduciendo por tanto a la hemorragia. Los fragmentos D Y E se unen a la membrana plaquetaria ocasionando disfunción plaquetaria y contribuyendo a la hemorragia.

Las pruebas de productos de degradación del fibrinógeno como son los PDF, son sólo diagnóstico de presencia de plasmina, pero pueden presentarse en otras situaciones clínicas incluyendo embolia pulmonar, otros eventos trombóticos, pacientes con ciertas enfermedades renales.¹⁵

Esta prueba se realiza para establecer el diagnóstico de DIC (Coagulación Intravascular Diseminada) y otros desordenes tromboembólicos.¹⁵

Por lo tanto los parámetros de coagulación como el TP, TTP, la cuenta de plaquetas y el nivel de fibrinógeno no pueden servir como pronóstico de las consecuencias en pacientes con sepsis. Algunos otros estudios incluyen más parámetros de coagulación como AT III, Dímero D, monómeros de fibrina solubles, complejo trombina/antitrombina, complejo plasmina/antiplasmina, fibrinopéptido A, fibrinopéptido B que son necesarios para evaluar estos factores pro coagulantes y anticoagulantes que pueden ayudar a predecir las consecuencias y la severidad de la sepsis.⁵⁵

OBJETIVO:

Realizar un análisis sobre las pruebas de laboratorio más eficaces al hacer el diagnóstico para sepsis neonatal en un grupo de 18 pacientes en el año 2006.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Debido a la edad de los niños que hay en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del HIMFG y la cantidad de muestras que deben tomarse a los neonatos estos son niños multitransfundidos por lo que el propósito es el evitar tomar muchas muestras o muestras que requieran una cantidad considerable, así que en este proyecto se validó la utilidad del minihemocultivo que sólo requiere 100uL de muestra en comparación con el hemocultivo comercial que requiere de una muestra aproximada de 1-3 mL.

JUSTIFICACIÓN:

El siguiente estudio se enfoca a conocer las características que predisponen al neonato a presentar sepsis como los factores de riesgos maternos y fetales, así como los signos que el médico observe y la interpretación de las pruebas de laboratorio que puedan ayudarnos a concretar el diagnóstico de sepsis neonatal en el menor tiempo posible y así el médico pueda comenzar con el tratamiento adecuado para asegurar la sobrevivencia del niño.

RESULTADOS:

Para comprobar la importancia que tienen los auxiliares de diagnóstico en la sepsis neonatal; se recopilaron datos de dieciocho niños a quienes les diagnosticaron sepsis para ingresar a UCIN y ya dentro de esta como diagnóstico agregado.

Pero para hacer este diagnóstico se tienen que tomar en cuenta otros factores que influyen o predisponen al neonato a desarrollar esta enfermedad como los maternos y los que presentaban los pequeños al momento del ingreso.

TABLA 5. FACTORES DE RIESGO MATERNO Y FETAL

PACIENTE		EDAD	PATOLOGÍA DURANTE EL EMBARAZO	PREMATUREZ	SEXO
		MATERNA	(INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS)	(SEMANAS)	MASCULINO
1	AMY	16 años	Si (infección de vías urinarias)	No	No
2	BLA	20 años	No	No	No
3	ETC	18 años	No	Si 30 semanas	Si
4	JLSJ	42 años	Si (no se especifica)	No	Si
5	LRR	37 años	No	Si 28 semanas	No
6	MGM	24 años	No	No	Si
7	MRE	31 años	No	Si 35 semanas	No
8	OPJ	20 años	No	Si 29 semanas	Si
9	SRB	21 años	No	No	No
10	VFA	29 años	Si (infección de vías urinarias + flujo genital)	No	Si
11	ALMF	18 años	Si (infección de vías urinarias + RPM*)	Si 29 semanas	No
12	BVLÁ	24 años	No	No	Si
13	CTM	20 años	No	No	Si
14	CPE	24 años	No	No	Si
15	HGJ	18 años	Amenaza de aborto 4 ^o mes	No	No
16	MSLA	22 años	No	No	Si
17	MDX	20 años	No	No	No
18	RBS	15 años	No	Si 33 semanas	Si
* RPM = Rotura Prematura de Membranas					

Otros parámetros a tomar en cuenta son la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria que si bien no son datos de laboratorio, si son parte fundamental para el diagnóstico de sepsis en los neonatos; además de que son la pauta para comenzar con los cuidados necesarios. Tomando como base estos datos para dar un primer diagnóstico tendríamos para cada uno de los dieciocho pacientes lo siguiente:

TABLA 6. DIAGNOSTICO PRIMARIO

	Paciente	Pruebas de Laboratorio Alteradas	Signos Vitales		Diagnóstico
			Frecuencia Cardíaca	Frecuencia Respiratoria	
1	AMY	EGO	135x'	40x'	Sepsis
2	BLA	BH	130x'		SIRS
3	ETC	LCR, EGO	146x'	35x'	Sepsis
4	JLJ	BH	160x'	30x'	SIRS
5	LRR	BH	138x'	44x'	SIRS
6	MGM	BH	180x'	75x'	SIRS
7	MRE	EGO, LCR	150x'	46x'	Sepsis
8	OPJ	BH	130x'	40x'	SIRS
9	SRB	BH, LCR, EGO	140x'	52x'	SIRS
10	VFA	N/A	140x'	36x'	SIRS
11	ALMF	EGO	152x'	48x'	SIRS
12	BVLÁ	N/A	136x'	40x'	SIRS
13	CTM	N/A	140x'	36x'	SIRS
14	CPE	N/A	138x'	63x'	SIRS
15	HGJ	N/A	158x'	58x'	SIRS
16	MSLA	N/A	150x'	40x'	SIRS
17	MDX	N/A	135x'	44x'	SIRS
18	RBS	N/A	120x'	30x'	SIRS

En esta tabla se muestra la relación que existe entre determinados parámetros de laboratorio y los signos vitales del paciente, con lo que se puede establecer un diagnóstico en primer instancia para brindarle los primeros cuidados que se requieren para estabilizar al paciente con esto se va orientando al médico sobre el padecimiento y así, este puede tomar la decisión de iniciar algún tratamiento, tratando siempre de que con los medicamentos administrados no se afecte el resultado de pruebas posteriores, por esto es muy importante hacer énfasis en que en caso de sospecha de sepsis, la muestra que se tome para realizar el hemocultivo no haya sido tomada después de la administración de algún antibiótico.

Dado que se tiene que comenzar con el tratamiento inmediatamente, se tienen que tomar en cuenta ciertas características fisiológicas y el resultado de algunas pruebas de laboratorio en las que se obtiene el resultado en menor tiempo que el hemocultivo.

Se buscaron resultados alterados en los expedientes de los pacientes en las siguientes pruebas: biometría hemática (BH), examen general de orina (EGO) y líquido cefalorraquídeo (LCR); enfocándonos en parámetros muy específicos de estos exámenes; en la biometría se tomaron en cuenta la cantidad de leucocitos totales, la cantidad de plaquetas y neutrófilos en banda; para el EGO fue la presencia de bacterias y para el LCR la tinción de Gram, la glucosa y las proteínas. Estos parámetros se consideran en este análisis porque son los que nos indican procesos inflamatorios o una infección, además de obtener el resultado de estas pruebas en pocas horas.

TABLA 7. PRUEBAS DE LABORATORIO ALTERADAS

		PARÁMETROS DE BH ALTERADOS			PARÁMETROS DE EGO ALTERADOS	PARÁMETROS DE LCR ALTERADOS		
		# LEUCOCITOS	N. EN BANDA	PLAQUETAS	PRESENCIA DE BACTERIAS	GRAM	GLUCOSA	PROTEÍNAS
1	AMY	7 800	15	277 000	(++)	(-)	25	74
2	BLA	16 848	24	5 200	(-)	(-)	42	45
3	ETC	5 700	33	4 000	(-)	(-)	15	452
4	JLSJ	16 200	21	106 000	(-)	(-)	62	122
5	LRR	36 700	2	269 000	(-)	(-)	26	245
6	MGM	15 200	0	292 000	(-)	(-)	114	155
7	MRE	14 000	9	122 000	(-)	(-)	62	63
8	OPJ	17 700	14	116 000	No se alcanzó a realizar esta prueba**	No se alcanzó a realizar esta prueba**		
9	SRB	18 000	12	143 000	(+)	(-)	60	20
10	VFA	10 900	0	213 000	(+)	(-)	92	153
11	ALMF	5 400	9	127 000	(+)	(-)	44	100
12	BVLÁ	N/A	N/A	N/A	(-)	(-)	N/A	N/A
13	CTM	N/A	N/A	N/A	(-)	(-)	N/A	N/A
14	CPE	N/A	N/A	N/A	(-)	(-)	52	114
15	HGJ	N/A	N/A	N/A	(-)	(-)	70	275
16	MSLA	N/A	N/A	N/A	(-)	(-)	N/A	N/A
17	MDX	N/A	N/A	N/A	(-)	(-)	N/A	N/A
18	RBS	N/A	N/A	N/A	(-)	(-)	N/A	N/A

Aquí se muestra detalladamente los parámetros que se encontraron alterados en las principales pruebas auxiliares y los valores que son anormales para estas pruebas según la literatura; y se tomaron estos parámetros ya que son los que nos orientan hacia una infección o a un proceso inflamatorio, pero ya que estas pruebas no son específicas no se puede concluir nada hasta tener el resultado de nuestro estándar de oro el hemocultivo.

Regresando a nuestro análisis pero esta vez teniendo el resultado del hemocultivo, estaríamos seguros que para los niños que tuvieron un hemocultivo positivo su diagnóstico real fue sepsis y los demás reunieron características del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

TABLA 8. ANALISIS TOTAL DEL PACIENTE Y SUS PRUEBAS.

	Paciente	Hemocultivos		PCR	Microorganismo aislado	Pruebas de laboratorio alteradas			Signos Vitales		Diagnóstico final
		Bactec	Mini			BH	EGO	LCR	Frecuencia Cardíaca	Frecuencia Respiratoria	
1	AMY	Positivo	Negativo	Positivo	<i>Staph. epidermidis</i>		X		135x'	40x'	Sepsis
2	BLA	Positivo	Negativo	--	<i>Staph. haemolyticus y epidermidis</i>	X			130x'		Sepsis
3	ETC	Positivo	Negativo	Positivo	<i>Staph. epidermidis y auricularis</i>		X	X	146x'	35x'	Sepsis
4	JLJ	Positivo	Negativo	--	<i>Staph. epidermidis</i>	X			160x'	30x'	Sepsis
5	LRR	Positivo	Negativo	--	<i>Staph. epidermidis y auricularis</i>	X			138x'	44x'	Sepsis
6	MGM	Positivo	Negativo	--	<i>Staph. epidermidis</i>	X			180x'	75x'	Sepsis
7	MRE	Positivo	Negativo	Positivo	<i>Staph. epidermidis</i>		X	X	150x'	46x'	Sepsis
8	OPJ	Positivo	Negativo	--	<i>Staph. epidermidis</i>	X			130x'	40x'	Sepsis
9	SRB	Positivo	Negativo	--	<i>Staph. hominis y epidermidis</i>	X	X	X	140x'	52x'	Sepsis
10	VFA	Positivo	Negativo	--	<i>Staph. epidermidis</i>				140x'	36x'	Sepsis
11	ALMF	Positivo	Negativo	--	<i>Escherichia coli</i>		X		152x'	48x'	Sepsis

En esta tabla se muestran solamente los niños que tuvieron el hemocultivo positivo ya que en base al análisis hecho con las tablas anteriores se puede observar que los últimos 7 pacientes no presentan datos alterados en las pruebas de laboratorio que hace mención este trabajo.

Conclusión:

Existe una prueba de laboratorio que se tiene que realizar forzosamente cuando hay una sospecha de sepsis y es el hemocultivo, las otras pruebas que se hacen nos sirven para confirmar o descartar otras posibles enfermedades; ahora bien también tenemos pruebas que no son tan rutinarias como puede ser una PCR para detectar ácidos nucleicos de la bacteria, las técnicas moleculares que localizan la presencia de ADN de la bacteria tienen mayor velocidad y mayor sensibilidad que las técnicas de viabilidad, y los pacientes que más beneficios clínicos obtienen de dichas técnicas son, básicamente, los pacientes con sepsis de mayor riesgo.

Por lo tanto basándonos en los datos anteriores podemos ver que el hemocultivo es la prueba que nos va a ayudar a concretar nuestro diagnóstico ya que si solo empleáramos las pruebas de rutina junto con los signos vitales para poder saber si algún paciente presenta sepsis o no, nos sería muy difícil (tomando en cuenta la cantidad de muestra requerida para poder realizar todas estas pruebas en considerable, ya que hablamos de un neonato y la mayoría de las veces no se le puede extraer más que para uno o dos estudios), ya que la cantidad de muestra requerida por el hemocultivo comercial es grande se validó en el HIMFG el minihemocultivo para dar un diagnóstico precoz de sepsis aunque la sensibilidad del medio no es muy buena para *Estafilococos coagulasa* negativa se tendría que recurrir a otras pruebas que ya no son de uso diario y que no en todos los hospitales o clínicas pueden realizarse; la terapia debe comenzar lo antes posible aún sin el resultado exacto del microorganismo que pudo encontrarse en el hemocultivo.

Todas las pruebas de laboratorio tienen ventajas y desventajas para cuando necesitamos concretar un diagnóstico y lo ideal sería poder llegar a este sin la necesidad de realizarle al paciente muchas pruebas; con el avance en la tecnología podríamos llegar a esto dentro de pocos años; aunque actualmente una prueba diagnóstica nueva como lo sería la PCR no puede demostrar ser superior al criterio estándar de referencia, en este caso el hemocultivo, por lo que el valor del resultado de la PCR debe ser analizado dentro del contexto clínico del paciente.

Pero lo principal para poder realizar todos los estudios de laboratorio es que el médico en base a todo el cuadro clínico le diagnostique una probable sepsis al pequeño y comience el tratamiento antimicrobiano para evitar que avance de una etapa temprana hacia un choque séptico que tiene muy mal pronóstico.

Así podemos demostrar la importancia que tienen las pruebas de laboratorio en cualquier caso, ya sea porque el paciente se encuentra en la unidad de cuidados intensivos o simplemente va a algún laboratorio a realizarse algún estudio, la responsabilidad por parte del laboratorio es que se entreguen resultados útiles para que el médico diagnostique y trate adecuadamente al paciente.

ANEXO I GLOSARIO

Agentes inotrópicos: cualquier tipo de agente que afecte la fuerza de contracción muscular, especialmente la fuerza de la contracción cardíaca.¹

Anamnesis: Parte del examen clínico que reúne todos los datos personales, hereditarios y familiares del enfermo, anteriores a la enfermedad.²

APGAR: es un examen rápido que se realiza al primero y quinto minuto después del nacimiento del bebé. El puntaje en el minuto 1 determina qué tan bien tolera el bebé el proceso de nacimiento, mientras que el puntaje al minuto 5 evalúa qué tan bien se está adaptando el recién nacido al nuevo ambiente.

El índice se basa en un puntaje total de 1 a 10, en donde 10 corresponde al niño más saludable. Los puntajes inferiores a 5 indican que el bebé necesita asistencia médica de inmediato para adaptarse a su nuevo ambiente.

Se evalúan cinco categorías:

- Esfuerzo respiratorio
- Frecuencia cardíaca
- Tono muscular
- Reflejos
- Color de la piel

A cada una de estas categorías se le da un puntaje de 0, 1 ó 2 dependiendo de la condición observada.³

Corioamnionitis: La corioamnionitis se define como la presencia de gérmenes en el líquido amniótico (estéril en condiciones normales), que comportará manifestaciones clínicas para la madre y/o para el feto.⁴

Cuerpos de Döhle: Los Cuerpos de Döhle, son ovals azulados, periféricos y se ven en infecciones severas. Se cree son restos de RNA nuclear, por maduración defectuosa, secundaria a aumento de las demandas por infección severa.⁵

Desordenes mieloproliferativos: Desorden que se produce en toda la línea mieloide; incluyen leucemia mieloide crónica, policitemia vera, mielonefrosis con metaplasia mieloide, anemias hemolíticas, hemorragias, leucocitosis idiopática crónica.⁶

Ectima gangrenoso: es una infección cutánea bacteriana (causada por la bacteria *Pseudomonas aeruginosa*) que por lo general se presenta en personas inmunocomprometidas.⁷

¹ <http://www.iqb.es/diccio/a/agente.htm>

² <http://www.definicion.org/anamnesis>

³ <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003402.htm>

⁴ <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1220832>

⁵ <http://www.medspain.com/fotodehoy/dohle.HTML>

⁶ <http://inicia.es/de/jvico/anacli2.htm>

⁷ http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/2647.htm

Estado de anergia: Estado en el cual no se dispone de una respuesta frente a un antígeno. Falta de un tipo de respuesta retrazada hipersensitiva frente a antígenos hacia los cuales existe una exposición universal.⁸

Estreptococo beta hemolítico: Tipo de bacteria que se encuentran a menudo en la vagina. Causa infecciones sistémicas en las personas que tienen deprimido el sistema inmunitario.⁹

Estupor: Estado particular que se caracteriza por la lentitud psicomotriz y por un comportamiento inerte que se acompaña de un torpor de la conciencia.¹⁰

Exantema: erupción o mancha cutánea de la piel o de las mucosas.¹¹

Glomerulonefritis: Es un trastorno renal que involucra la inflamación de los glomérulos después de que se ha presentado una infección por ciertas cepas de la bacteria estreptococo.¹²

Gradiente quimioatrayente: Es la unión de proteoglicanos de la matriz extracelular al sulfato de heparina que dirige a los fagocitos y a los linfocitos activados al lugar donde inició el proceso infeccioso.¹³

Granulocitopenia o neutropenia: Un número anormalmente bajo de granulocitos en la sangre que puede resultar en un alto riesgo de desarrollar infecciones bacterianas.¹⁴

Hiperplasia mielocítica: Aumento en la producción de células de la línea mielóide en la médula ósea.

Hipogluorraquia: Concentraciones bajas de glucosa en el líquido cefalorraquídeo a causa de un proceso infeccioso.

Hipoperfusión: Disminución del flujo sanguíneo a través de un órgano, como en el shock circulatorio; si es prolongada puede conducir a disfunción celular permanente y muerte.

Inmunoglobulinas: Glucoproteínas presentes en la sangre y otros líquidos orgánicos, que forman los anticuerpos. Las producen los linfocitos B maduros en respuesta al reconocimiento de un antígeno.¹⁵

Leucocitosis: Incremento transitorio del número de leucocitos, que sucede generalmente durante la digestión y en el embarazo, aunque también pudiera ser síndrome de alguna enfermedad de carácter infeccioso.¹⁶

Leucotrieno: Los leucotrienos son eicosanoides derivados de lípidos de membrana. Son producidos por leucocitos y su principal función es la de participar como mediadores de la inflamación. Están involucrados en alergias y asma, entre otras enfermedades inflamatorias.¹⁷

8

http://attila.inbio.ac.cr:7777/pls/portal30/INBIO_BIODICTIONARY.DYN_WORD_DETAIL.show?p_arg_names=show_header&p_arg_values=YES&p_arg_names=pTermino&p_arg_values=Anergia

⁹ http://www.cancer.gov/Templates/db_alpha.aspx?CdrID=44327&lang=spanish

¹⁰ <http://es.mimi.hu/medicina/estupor.html>

¹¹ <http://es.mimi.hu/medicina/exantema.html>

¹² <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000503.htm>

¹³ <http://www2.udec.cl/~webpatologia/Inflamacion.htm>

¹⁴ <http://es.mimi.hu/medicina/granulocitopenia.html>

¹⁵ <http://www.discapnet.es/Discapnet/Castellano/Glosario/I/Inmunoglobulinas.htm>

¹⁶ <http://salud.glosario.net/terminos-medicos-de-enfermedades/leucocitosis-2938.html>

¹⁷ <http://www.medmol.es/termino.cfm?id=74>

Nefrotoxicidad: Afectación renal por tóxicos, que se caracteriza por alteraciones funcionales o estructurales.¹⁸

Opzonizar: Fenómeno por el que ciertos anticuerpos, combinados con el antígeno, permiten una mejor fagocitosis de éste.¹⁹

Pielonefritis: Es una infección del riñón y de los conductos que extraen la orina del riñón (uréteres).²⁰

Plexos coroideos: Repliegues de los vasos sanguíneos de la piamadre, cubiertos por una capa delgada de células endoteliales que forman proyecciones en forma de mechones hacia los ventrículos tercero, cuarto y laterales de cerebro; segregan el líquido cefalorraquídeo.

Prostaciclina: La prostaciclina es uno de los miembros de la familia de moléculas lipídicas conocidas como eicosanoides. Una de las formas sintéticas de la prostaciclina usada en medicina es conocida como epeprostenol.²¹

Prostaglandinas: Lípidos formados en la mayor parte de los tejidos del organismo a partir del ácido araquidónico que actúan como mediadores en un gran número de procesos fisiológicos como la vasoconstricción, citoprotección, inflamación, etc.²²

Quimiocinas: Su nombre proviene de “citocinas quimiotácticas” a que muchas de ellas poseen propiedades quimioatrayentes, regulando el trasvase de leucocitos hacia órganos y tejidos. Las quimiocinas secretadas se unen a proteoglicanos y a proteínas de la matriz extracelular donde se cree permanecen inmobilizadas sin pasar a la circulación. Esta capacidad de unión a la matriz extracelular favorece la permanencia de las quimiocinas en su lugar de producción y apoya el concepto de que la migración de los leucocitos se realiza a través de un gradiente sólido.²³

Taquipnea: Frecuencia respiratoria rápida.²⁴

Trombocitosis: Aumento exagerado de plaquetas en la sangre.²⁵

Tromboxanos: Compuestos sintetizados por las plaquetas y otras células que causan agregación plaquetaria y vasoconstricción.²⁶

¹⁸ <http://es.mimi.hu/medicina/toxicidad.html>

¹⁹ <http://www.babylon.com/definicion/opsonizaci%C3%B3n/Spanish>

²⁰ <http://es.mimi.hu/medicina/pielonefritis.html>

²¹ <http://www.babylon.com/definicion/prostaciclina/Spanish>

²² <http://es.mimi.hu/medicina/prostaglandinas.html>

²³ <http://www.uco.es/grupos/inmunologia-molecular/inmunologia/tema09/etexto09.htm>

²⁴ <http://es.mimi.hu/medicina/taquipnea.html>

²⁵ <http://es.mimi.hu/medicina/trombocitosis.html>

²⁶ <http://diccionario.medciclopedia.com/t/2008/tromboxanos/>

REFERENCIAS:

- ¹ Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper. Harrison Principios de medicina interna. 13ª Ed.; Madrid McGraw Hill. 1994. p.595-601.
- ² Mancilla-Ramírez J. PAC Infectología neonatal. 1ª Ed.; México, Wyeth. 2004. p.467-486.
- ³ Zupan J. Perinatal mortality in developing countries. *New Engl J Med* 2005; 352 (20): 2047-2048 *Boletín epidemiológico/OPS*, Vol. 23 No. 3 (2002).
- ⁴ Sepúlveda J, Burstreo F, Tapia R, Oláiz G, Partida V, García-García L. Health system in México 6. Improvement of child survival in México: the diagonal approach. Vol. 368 December 2, 2006.
- ⁵ Archerman B.D., Stein M. P., Sommer J.S., Schumacher M. Continuous positive airway applied by means of a tight-fitting mask. *J Pediatr* 1974; 85: 408-411.
- ⁶ Petit PJ. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Arch Pediatr Urug* 2005; 76(3): 254-256.
- ⁷ American Collage of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine; Internacional Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics, *Pediatr Crit Care Med*, 2005; Vol. 6, No. 1
- ⁸ Bick RL: Disseminated intravascular coagulation: objective clinical and laboratory diagnosis, treatment, and assessment of therapeutic response. *Semin Thromb Hemost* 1996; 22(1): 69-88.
- ⁹ Golsdstein B, Giroir B, Randolph A, and members of International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics, *Arch Pediatr Urug* 2005; 76 (3): 254-256.
- ¹⁰ Carrillo-Esper R y Nunez-Monroy F. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: nuevos conceptos. *Gac Méd Méx* 2001, 137 2 (mar. /abr.)
- ¹¹ J.A Pastor Peidro, J. González de Dios, M.M. Urán Moreno, B. Gracia Áviles, A de la morena Campillo y M. Moya Benabent; Utilidad de la procalcitonina como prueba diagnóstica precoz de sepsis neonatal en recién nacidos con factores de riesgo de infección, *An Pediatr (Barc)*. 2007; 67(6): 530-535.
- ¹² Sakorafas G H. Septic shock; current pathogenic concepts from a clinical perspective, *Med Sci Monit*, 2005; 11(3) 76-85.
- ¹³ Morales-Galvilán M, Garmendia-Fernández C, Hervás-Gómez R. Bacteriemia y sepsis. Manual 12 de octubre, 2004.
- ¹⁴ Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ: Definitions for sepsis and organ failure. *Crit Care Med* 1992; 20: 7240-7262.
- ¹⁵ Herrera M V. Coagulación intravascular diseminada, Unidad de Hematología, Pontificia Universidad Javeriana; 2001.

-
- ¹⁶ Frances T Fischbach RN, BSN, MSN. A manual of laboratory and diagnostic test. 7th edition, USA: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2003. p. 9
- ¹⁷ Zeerleder S, Hack C E, Wuillemin W A. Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Chest*, 2005. 128 (4): 2864-2876.
- ¹⁸ N Pociello Almiñana, M. Balaguer Gargallo, I. Jordan García, E Corrales Magin, E. Esteban Torne, C. Muñoz Almarago. Epidemiología y hallazgos clínicos de la sepsis neonatal tardía en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Pediatr (Barc)*. 2007; 67(6): 603-614.
- ¹⁹ Rodríguez-Weber M A, López-Candiani C, Arredondo-García J L, Gutiérrez-Castrellón P, Sánchez-Arriaga F. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención. *Salud Pública Méx*. 2003 45 (2): 90-95.
- ²⁰ Orfail J L; Sepsis neonatal. Nuevas estrategias terapéuticas; *Rev Ped Elec*; 2004 (1): 25-31
- ²¹ Stoll B J, Hansen N, Fanaroff A A, Wrigth L L, et. al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD neonatal research network, *Pediatrics*. 2002, 110 (2): 285-292.
- ²² Hintz S R, Kendrick D E, Stoll BJ, Vohr B R, et. Al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatric*. 2005. 115 (3): 696-714.
- ²³ Baier R J, Loggins J, Yanamandra K. IL-10, IL-6 and CD14 polymorphisms and sepsis outcome in ventilated very low birth weight infants. 2005
- ²⁴ Janota J. Systemic inflammatory response syndrome-SIRS and multiple organ dysfunction syndrome-MODS. *JIP* 2005. URL: www.lfl.cuni.cz/patf
- ²⁵ Picard K M, O'Donoghue S C, Young-Kershaw D A, Russell K J. Development and implementation of multidisciplinary sepsis protocol; *Crit Care Nur*. 2006 (26): 43-56.
- ²⁶ Rivers E P; McIntyre L, Morro D C, Rivers K K. Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity. *CMAJ* 2005; 173 (9): 1054-1065.
- ²⁷ Barber RC, Chang LY, Arnoldo BD, Purdue GF, Hunt JL, Horton JW, Aragaki CC. Innate immunity SNPs are associated with risk of severe sepsis after burn injury. *Clin Med Res*. 2006 4 (4): 250-255.
- ²⁸ Nieuwenhuijzen G A, Haskel Y, Lu Q, Berg R D, van Rooijen N, Goris R J A, Deitch E A. Macrophage elimination increases bacterial translocation and gut-origin septicemia but attenuates symptoms and mortality rate in a model of systemic inflammation. *Annals of surgery*. 218 (6):791-799,1993.
- ²⁹ Oren H, Duman N, Abacioglu H, Ozkan H, Irken G. Association between serum macrophage colony-stimulating factor levels and monocyte and thrombocyte counts in healthy, hypoxic, and septic neonates, *Pediatrics*. 2001, 108 (2) 329-333.
- ³⁰ Carrillo-Esper R, González-Salazar J A, Inflamación-Endotelio-Coagulación en sepsis. *Conceptos actuales. Cir Ciruj*, 2002, 70: 433-441.
- ³¹ Rodríguez-Weber M A. Sepsis neonatal. *Academia Nacional de Medicina Acta de sesión Ordinaria*. 2004, Septiembre 1.

-
- ³² Mark H. Beers, MD, Robert S. Porter, MD, Thomas V. Jones, MD, MPH, Justin L. Kaplan, MD, & Michael Berkwits, MD, MSCE . The merck manual. 17th ed. U. S. A.: MERCK & CO., INC; 1999. p. 270.
- ³³ Willwerth B M, Schaub B, Tantisira K G, Gold D R, Palmer L J, Litonjua A A, et. al. Prenatal, perinatal, and heritable influences on cord blood immune responses, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006; 96(3): 445-453.
- ³⁴ Lázló Maródi, Neonatal Innate Immunity to Infectious Agents, *Infection And Immunity*, 2006; 74(4): 1999-2006.
- ³⁵ González-Osnoyo M G, De la O Vizcarra M, Garibay-González F. Identificación de marcadores hematológicos para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana, en el Hospital Militar Regional de Irapuato, Gto. *Rev Sanid Milit Mex*, 2006 60(6): 390-396
- ³⁶ Modificado de: Schwartz M W. *Manual Clínico de Pediatría*. México: Mc Graw Hill; 1998. p. 422-429.
- ³⁷ Modificado de: Halliday H L, Mc Clure B G, Reid M. *Handbook of neonatal intensive care*. 4th. ed. U K: WB Saunders Company Ltd; 1998. p. 234-239.
- ³⁸ García-Prats J A, Cooper T R, Schneider VF, Stager C E, Hansen T N. Rapid detection of microorganisms in blood cultures of new born infants utilizing an automated blood culture system, *Pediatrics*, 2000; 105: 523-528.
- ³⁹ Inserto de frascos de cultivo BACTEC PEDS PLUS/F. 2006.
- ⁴⁰ Fernández de Bobadilla E, Planes-Reig A, Rodríguez-Creixems M, *Procedimientos en microbiología clínica*, 3ª Edición, España, 2003.
- ⁴¹ Harrison. *Principles of internal medicine*. 15th edition, USA: Ed. McGraw Hill; 2001, p.128
- ⁴² Griffin M P, Moorman J R. Towar the early diagnosis of neonatal sepsis and sepsis-like illness using novel heart rate analysis. *Pediatrics*, 2001. 107 (1): 97-105.
- ⁴³ Guida J D, Kunig A M, Leef K H, McKenzie S E, Paul D A. *Pediatrics*. Evanston 2003. 111 (6): 1411.
- ⁴⁴ Collins R D, Swerdlow S H. *Pediatric Hematopatology*. 2001.USA: Ed. Churchill Livingstone, p.157.
- ⁴⁵ Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública, *Manual de Procedimientos de Laboratorio en Técnicas Básicas de Hematología*, INS, Lima; 2005.
- ⁴⁶ McKenzie S B, *Hematología Clínica*, 1998. México: Ed. Manual Moderno. p. 736.
- ⁴⁷ Campuzano Maya G. *Medicina & Laboratorio*. Editora Médica Colombiana S.A., Volumen 9, 7- 8, 2000. p 316.
- ⁴⁸ Balcells, G., A., *La clínica y el laboratorio*, 18ª Edición, 2001, Editorial Masson, México.
- ⁴⁹ Pérez-Arellano J.L., *Manual de Patología General*, 6ª ed., Ed. Masson, España, 2007. p. 693-694.

⁵⁰ López M. Infección urinaria en el niño, *Pediatr Crit Care Med*; 2004; 54: 103-119

⁵¹ Davis-Jackson R^{*1}, Correa H², Horswell R³, Sadowska-Krowicka H⁴, McDonough K⁵, Debata C⁶, et al. Antithrombin III (AT) and recombinant tissue plasminógen activator (R-TPA) used singly and in combination versus supportive care for treatment of endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation (DIC) in the neonatal pig, *Thrombosis Journal* 2006, 4:7

⁵² Betul Ersoy, Hakan Nehir, Serdar Altinoz, Ozge Yilmaz, Pinar Erbay Dundar, Aysel Aydogan. Prognostic value of inicial antithrombin levels in neonatal sepsis. *Indian Pediatrics*. 2007. Vol 44, p. 581-584.

⁵³ Isermann B¹, Hendrickson S B, Zogg M¹, Wing M¹, Cumiskey M², Kisanuki Y Y³. Endothelium-specific loss of murine thrombomodulin disrupts the protein C anticoagulant pathway and causes juvenile-onset thrombosis, *J Clin Invest.*, 2001; 108(4): 537–546

⁵⁴ Cvirn G, Koestenberger M, Leschnik B, Male C, Kutschera J, Ferstl U, et. al. Protein S modulates the anticoagulant action of recombinant human activated protein C: a comparison between neonates and adults. *Br J Pharmacol*. 2005; 146(8):1082-1086 (Dec.).

⁵⁵ Oberhofer D, Kucisec-Tepes N, Skok J, Vucic N, Cala K. Coagulation test in septic surgical patients, *Acta Med Coatica*. 2004; 58(5): 389-394