

## SEPSIS NEONATAL

Las infecciones bacterianas siguen siendo una causa importante de morbimortalidad neonatal. La incidencia de sepsis neonatal varía de menos de 1 a más de 5 por mil nacidos vivos.<sup>(10)</sup> La incidencia de meningitis representa aproximadamente un tercio del total de los recién nacidos con sepsis.<sup>(10)</sup> La tasa de mortalidad por esta enfermedad es muy variable en los diferentes países y regiones, puede oscilar entre 10 y 50%.<sup>(10, 26)</sup> Si bien en nuestro país se ha observado una disminución de la mortalidad por sepsis en el período neonatal debido a la precocidad del diagnóstico, sobre todo identificando a los recién nacidos de mayor riesgo y a la utilización de recursos terapéuticos-antibioticoterapia y técnicas de inmunoterapia (transfusión de sangre entera y/o plasma fresco congelado, exanguinotransfusión, transfusión de leucocitos polimorfonucleares e inmunoglobulinas) en forma más oportuna y adecuada, continúa siendo motivo de preocupación la calidad de sobrevivencia de los niños que superaron su situación de sepsis en el período neonatal. No podemos desconocer el riesgo que engendra la toxicidad de algunos antibióticos, el ayuno prolongado, la acidosis grave, y debemos plantearnos interrogantes —algunos de los cuales están en plena investigación— sobre los riesgos que pueden generar las técnicas de inmunoterapia;<sup>(23, 36)</sup> por lo tanto, es nuestra aspiración contribuir a disminuir la incidencia de sepsis neonatal y no sólo reducir su mortalidad.

### DEFINICION

La sepsis neonatal es un síndrome clínico caracterizado por signos sistémicos de infección y acompañado por bacteriemia que ocurre durante el primer mes de vida.<sup>(29)</sup> Debe destacarse que el término bacteriemia se refiere a la simple invasión del torrente sanguíneo por agentes microbianos, mientras que para que exista sepsis deben estar presentes, además, los signos y síntomas clínicos. Durante el período neonatal pueden presentarse infecciones localizadas en los diferentes órganos y sistemas, que en algunas ocasiones son la localización inicial en el cuadro posterior de sepsis; en otros casos se mantienen localizadas durante todo el curso evolutivo. Las localizaciones pueden ser en aparato digestivo: gastroenterocolitis; aparato respiratorio: neumonía, bronconeumonía; sistema nervioso central: meningitis, pioventriculitis; sistema osteoarticular: osteomielitis, osteoartritis; serosas: empiema, peritonitis; localizaciones varias: mastitis, conjuntivitis, funiscitis, onfalitis, celulitis, etc.<sup>(26, 29)</sup> Pueden presentarse simultáneamente en más de una localización. Siempre que un recién nacido presente un foco infeccioso identificable se debe investigar la presencia de una sepsis a punto de partida de ese

foco; no debe olvidarse que en el recién nacido una infección localizada es potencialmente generalizada y por lo tanto esto obliga a tomar una actitud expectante, de "vigilancia" clínica y bacteriológica frente a la sospecha de una sepsis.

En algunos casos, en los recién nacidos de bajo peso, pueden presentarse sepsis generalizadas sin localización.

### FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PRODUCCION DE UNA SEPSIS

La acción producida por un microorganismo a un huésped puede manifestarse de diferentes formas: desde pasar desapercibida su presencia en algunas circunstancias, hasta producir cuadros graves de evolución sobrealaguda y mortales, en otras. Evidentemente que esta variabilidad en las respuestas no sólo depende del agente etiológico, sino fundamentalmente de la vulnerabilidad del huésped. Así lo demuestra la gravedad que puede adquirir una infección en un recién nacido y la escasa importancia que puede tener la presencia del mismo germen en un niño más grande o un adulto.

Si no se ha producido una infección congénita, el recién nacido nace libre de gérmenes y se produce durante las primeras horas y días de vida, la colonización de flora,<sup>(11)</sup> es decir, sus epitelios se pueblan de bacterias; este es un fenómeno ecológico en el que se establece un equilibrio dinámico entre la capacidad de multiplicación e invasión de los microorganismos y la resistencia del huésped. Este equilibrio depende de numerosos factores (número y virulencia de los gérmenes, constitución genética y grado de inmunidad del huésped), los que a su vez están regulados por factores ambientales, culturales y sociales.<sup>(11, 27, 40)</sup> La enfermedad infecciosa es un fenómeno ecológico, posible de interpretarse como la interacción del agente causal, el organismo agredido, los transmisores o portadores y el ambiente (natural o artificial), y traduce el fracaso del equilibrio entre esos elementos. La enfermedad se producirá si los microorganismos son capaces de vencer la tendencia a la homeostasis de los sistemas biológicos del huésped. Lo habitual es que se establezca un equilibrio dinámico, es decir que los microorganismos estén presentes sin alterarlo.

#### 1. Factores del huésped

El recién nacido y, en especial, el niño prematuro, tienen una mayor susceptibilidad para padecer infeccio-

\* Jefe de Sala XII, Servicio de Neonatología, Hospital de Niños "Sor María Ludovica", La Plata.  
Jefe de Trabajos Prácticos en la Cátedra de Pediatría, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata.

nes. Esta mayor sensibilidad es debida principalmente a una capacidad inmunológica alterada, y en menor grado a una función leucocitaria deficiente.<sup>(59)</sup>

### **Sistema inmunitario por anticuerpos** (inmunidad humoral)

IgG: se ha detectado la presencia de linfocitos circulantes portadores de inmunoglobulinas en fetos de 9 semanas de gestación. Se ha demostrado el inicio de la síntesis de inmunoglobulinas en el feto a las 10 semanas y media de gestación. Hacia las 12 semanas se inicia la síntesis de IgG y hacia la 30 la de IgA. La IgG atraviesa la barrera placentaria gracias a un mecanismo de difusión pasiva, se incrementa proporcionalmente al aumento de la edad gestacional. A las 40 semanas de gestación, el nivel de IgG en cordón supera entre un 5 y un 10% el nivel de la sangre materna. Además del pasaje de IgG por transferencia pasiva, existe otro mecanismo de tipo enzimático que facilita el pasaje de IgG de la madre hacia el feto. Los dos mecanismos actúan conjuntamente para asegurar en cualquier momento un nivel constante de IgG en el feto. Hacia el 4º a 6º mes de vida postnatal se alcanza el nivel más bajo de IgG para luego comenzar el ascenso que alcanza los niveles del adulto a los 5 ó 6 años de edad.<sup>(60)</sup>

IgA: la síntesis de IgA se inicia hacia la semana 30 de gestación y se mantiene a un nivel bajo durante todo el curso de ella. No se suele detectar su presencia hasta varios días después de nacer el niño, momento en que alcanza niveles de 1 a 5 mg/dl. La IgA secretora es un dímero de la molécula de IaA, ligadas ambas moléculas por una cadena polipeptídica llamada "J" (joining: unir). Este dímero es sintetizado por las células plasmáticas de las superficies epiteliales. En las secreciones del recién nacido no hay IgA secretora, pero después del parto se inicia la síntesis de esta inmunoglobulina, por lo tanto a las 3 semanas ya se demuestra la presencia de IgA secretora en las lágrimas y saliva del recién nacido. El nivel de IgA va aumentando muy lentamente y se alcanzan los niveles del adulto a los 10 años de edad.<sup>(60)</sup>

IgM: la inmunoglobulina M es la molécula de mayor tamaño, por lo tanto está restringida casi completamente al espacio intravascular. Estas moléculas son eficientes aglutinadores de partículas antigénicas tales como bacterias y pueden también fijarse al complemento con alto grado de eficacia. Se cree que son las inmunoglobulinas de mayor importancia en las primeras fases de la infección. Los anticuerpos IgM no son capaces de atravesar la placenta, por lo tanto su identificación en sangre de cordón indica que el niño los está fabricando endógenamente y que está o estuvo infectado. El aumento de los niveles de IgM depende de varios factores: a) tipo de infección; b) intensidad del proceso infeccioso; c) grado de madurez del niño. Después del nacimiento los niveles de IgM aumentan rápidamente de manera fisiológica, por lo que para que sean de ayuda en el diagnóstico de infección se ha de demostrar un incremento considerable. Un nivel superior a 50 mg/dl de IgM en los tres primeros meses de vida deberá hacer sospechar la posibilidad de un proceso infeccioso. Los niveles de IgM del adulto se alcanzan aproximadamente al año de edad.<sup>(60)</sup> Ante un valor alto de IgM en sangre de cordón debe descartarse la presencia de sangre materna, lo cual puede justificar un valor alto aun sin que exista infección.<sup>(60)</sup>

IgD: la función biológica de la IgD no ha sido bien descrita. Se ha observado en las membranas de una gran proporción de linfocitos en sangre periférica de recién nacidos y adultos. Se ha propuesto que su función es la de un linfocito receptor de antígeno.<sup>(60)</sup>

IgE: el anticuerpo reagínico, globulina IgE, es la única inmunoglobulina de la que se presentan vestigios tanto en suero como en secreciones bajo condiciones normales. Las globulinas IgE son producidas principalmente en las células que tapizan los aparatos respiratorio y digestivo.<sup>(60)</sup>

### **Inmunidad celular**

El recién nacido tiene una sensibilidad única para padecer infecciones víricas, fúngicas, por protozoarios o bacterias.<sup>(59)</sup> Para la destrucción efectiva de todos estos organismos es necesaria la integridad y buen funcionamiento de la inmunidad celular. El sistema celular inmune se origina a partir de las células madres hematopoyéticas del bazo y del hígado que migran hacia el timo aproximadamente a la 8ª semana de gestación. Durante la migración del córtex a la médula tímica algunas de las células madres maduran, mientras que otras mueren in situ en el córtex tímico. Las células derivadas del timo maduras (células T) se distribuyen por todo el organismo por vía sanguínea y se concentran en las zonas "timo-dependientes" de los ganglios linfáticos y del bazo. Los timocitos fetales empiezan a responder al estímulo de la fitohemaglutinina (PHA) hacia las 12 semanas de gestación. Entre 2 y 4 semanas después que los linfocitos tímicos empiezan a responder a la PHA, lo hacen los linfocitos del bazo. Los linfocitos de la sangre adquieren capacidad de respuesta a la PHA a las 14 semanas de gestación.

Hay muchos indicios de que la inmunidad celular aparece muy precozmente en el hombre.

### **Inmunidad no específica**

Un número de anomalías en la inmunidad no específica pueden afectar al recién nacido. Ellas incluyen el movimiento de las células fagocíticas hacia determinadas sustancias químicas (quimiotaxis) y la respuesta inflamatoria; la preparación de sustancias para la ingestión celular (opsonización) y la destrucción intracelular de sustancias (digestión). La mayoría de las alteraciones en la inmunidad no específica ocurre como expresión de inmadurez del desarrollo y puede afectar sistemas intrínsecos de los leucocitos neutrófilos (sistemas intracelulares) o extrínsecos a ellos (sistemas extracelulares).<sup>(59, 60)</sup>

La capacidad de fagocitosis de materias extrañas por los neutrófilos parece estar disminuida en el recién nacido en comparación con la de niños de más edad o adultos. Generalmente este defecto se debe a alteraciones ambientales más que a un defecto intrínseco del leucocito. Para comprender este déficit fagocitario es necesario valorar separadamente cada uno de los distintos componentes de la fagocitosis: movimiento celular, reconocimiento celular, opsonización, ingesta y bacteriolisis intracelular. Los leucocitos del neonato ofrecen una respuesta deficiente a los estímulos quimiotácticos y como consecuencia de esto no tienen la capacidad de concentrar las células inflamatorias en el sitio de la inflamación. Los leucocitos polimorfonucleares neona-

tales exhiben asimismo una fagocitosis deficiente y por lo tanto disminuida su capacidad bactericida. Además, el trastorno de la actividad opsónica del suero del recién nacido sería secundario a la deficiencia de varios componentes de la vía del complemento y a un defecto simultáneo de otra vía de activación del complemento dependiente de la properdina. Esto se restaura pasando plasma fresco intravenoso. Dicha observación justifica el empleo de plasma o sangre frescos para el tratamiento de la sepsis neonatal.<sup>(59, 60)</sup>

Las anomalías de la quimiotaxis junto con el déficit de la actividad opsónica, fagocitosis y destrucción intracelular hacen que no puedan ser localizadas las bacterias invasoras y permiten su rápida invasión, multiplicación y diseminación.

Cabe destacar, además, que siguiendo a la captación de partículas por los fagocitos, se produce un aumento en la utilización de la glucosa por la vía de la hexosamonofosfato, actividad que se mide mediante el test del nitrobluetetrazolium.<sup>(59)</sup>

## 2. Factores maternos

La raza, la situación socioeconómica,<sup>(40)</sup> la salud y la flora vaginal de la madre en el momento del trabajo de parto y el parto, son factores importantes para determinar la incidencia de septicemia neonatal.

La falta de control prenatal en la madre gestante determina que no se actúe previniendo situaciones patológicas o tratando patologías que pueden ocasionar enfermedad en el recién nacido. Así ocurre con la gonococia, sífilis, infecciones urinarias, etc. Las infecciones maternas en el momento del trabajo de parto y el parto se relacionan con una mayor incidencia de septicemia neonatal. Es conocida la situación en la madre con herpes, estreptococo B, tuberculosis o hepatitis B. También debe preocupar la presencia de una salmonellosis o shigellosis en la madre.<sup>(27, 29, 31, 32)</sup> La presencia de fiebre materna, aunque no exista un foco identificable, también se vincula con una mayor incidencia de sepsis neonatal.<sup>(51)</sup> La amnionitis materna que puede diagnosticarse por las características del líquido amniótico y/o fetidez fetal, la ruptura prematura de membranas (más de 24 horas), el trabajo de parto prematuro y/o prolongado<sup>(4, 5)</sup> también están relacionados con una incidencia aumentada de sepsis neonatal.

## 3. Factores ambientales

Cuando el parto se produce en condiciones anormales y el feto está expuesto al riesgo de hipoxia, las maniobras de reanimación determinan un aumento del riesgo de contaminación bacteriana. El monitoreo fetal (si se colocan electrodos en cuero cabelludo), las manipulaciones obstétricas que incluyen tactos reiterados con membranas íntegras, la recepción del recién nacido, la ligadura del cordón, la aspiración de secreciones, la utilización de máscara y bolsa de resucitación, la intubación endotraqueal, la colocación de sonda para probar la permeabilidad del esófago y ano, la canalización de la vena umbilical son maniobras que deben realizarse respetando estrictamente las reglas de asepsia y usando materiales estériles (cuando sea posible, descartables). Cuando el recién nacido deba ser derivado a un centro de alta complejidad, las medidas de asepsia rigurosas deben mantenerse durante el traslado, pues si no se

respeta este precepto agregaremos un factor más de preocupación a la evolución del paciente.

El ingreso de un recién nacido a un Servicio de Neonatología puede determinar que el riesgo de padecer infección se transforme de potencial en real; si los procedimientos necesarios para el diagnóstico, control evolutivo y tratamiento no son realizados con extremados cuidados de asepsia, serán los responsables de la contaminación y posterior invasión bacteriana del neonato.

Para poder cumplir con los enunciados anteriores existe un primer paso sin el cual nunca se podrán respetar los siguientes, es el lavado riguroso de manos antes y después de tocar al recién nacido o cuando se van a realizar procedimientos con él. Si este paso no se cumplió, *no se lo podrá salvar de padecer una infección* indicando antibióticos con criterio profiláctico.

## 4. Factores microbiológicos

La colonización del recién nacido se produce, en condiciones normales, con la flora materna y del ambiente donde se produce el nacimiento.<sup>(4, 11, 15, 19, 26, 27)</sup> Para favorecer esta situación fisiológica se debe colocar al recién nacido al pecho en sala de partos si no ha mediado ninguna circunstancia anormal. Cuando por razones de patología el niño es llevado inmediatamente a un sector de internación, la colonización se producirá principalmente con bacterias gram negativas y con gram positivas como estafilococo o estreptococo del grupo B; estas bacterias son altamente patógenas y las resistencias que presentan para los antibióticos hace aún más difícil su tratamiento. Con elevada frecuencia estos gérmenes son responsables de las infecciones nosocomiales.

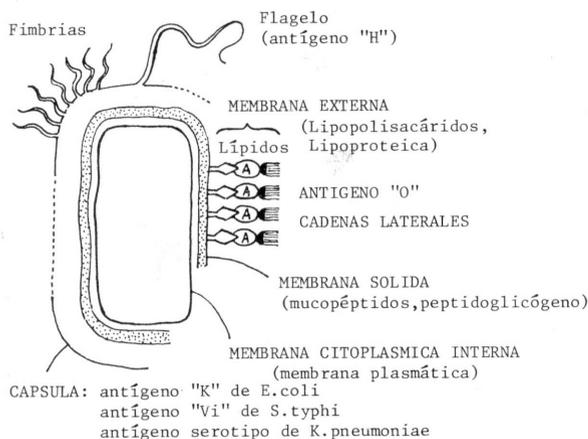
El estreptococo del grupo B con sus 5 serotipos es uno de los principales patógenos en la sepsis neonatal sobre todo en su forma de expresión precoz, es decir en la sepsis que se manifiesta durante las primeras 72 horas de vida y hasta la primera semana. Su incidencia es algo menor como agente causal de la sepsis tardía (después de los 7 días de vida).<sup>(8, 11, 15, 18, 19, 23, 24, 29, 51, 58)</sup>

Entre los gérmenes gram negativos siguen teniendo especial importancia el grupo Coli, sobre todo el Coli enteropatógeno que posee un antígeno capsular específico de polisacáridos denominado K<sub>1</sub> que está vinculado frecuentemente con la septicemia neonatal, la Klebsiella/enterobáctera, salmonella, Pseudomona aeruginosa y cualquier otra bacteria gram negativa pues, por lo que señalamos en párrafos anteriores, cualquier germen es capaz de producir una infección generalizada en el recién nacido. La identificación del agente causal es imprescindible para tratar coherentemente el proceso infeccioso.

## FISIOPATOLOGIA DE LA SEPSIS A GRAM NEGATIVO

A pesar de que se han realizado considerables esfuerzos para esclarecer la patogenia de la sepsis bacteriana, aún hay aspectos controvertidos y desconocidos.

El conocimiento de la configuración de una bacteria gram negativa aportó elementos de importancia.<sup>(58)</sup>



**Principales constituyentes antigénicos de la pared de un bacilo gram negativo** (tomado de Young, L. A., Martin, W. et al.): Gram negative rod bacteria; microbiologic, immunologic and therapeutic considerations. (Ann. In. Med. 86:456, 1977).

La membrana externa está constituida por uniones lipopolisacáridas a una proteína transportadora en la pared celular. El conocimiento de la estructura bioquímica está basado en gran parte en trabajos realizados con mutantes de especies de Salmonella. La estructura de los lipopolisacáridos o endotoxinas consisten, en general, en tres regiones:<sup>(1)</sup> la porción más externa formada por unidades de oligosacáridos que se repiten, los cuales contienen azúcares específicos con enlaces específicos;<sup>(2)</sup> la capa más interna, el corazón, o región glucolipídica que consiste en lípidos A unidos a cetodioxiocanato;<sup>(3)</sup> la porción central de lipopolisacárido que contiene azúcares: heptosa, glucosa, galactosa y glucosamina. Solamente la porción de lípidos A de la molécula es responsable de la actividad biológica de endotoxina.<sup>(58)</sup> Lo que revela que los lipopolisacáridos son importantes fisiopatológicamente en la génesis de la sepsis a gram negativo es: 1) Existe similitud entre las manifestaciones clínicas y bioquímicas producidas en aquellos pacientes a quienes se han suministrado endotoxinas y los que padecen sepsis a gram negativo; 2) In vitro se puede observar que las endotoxinas generan kininas vasoactivas y activación del sistema caliceína del plasma. La activación de la serie caliceína de las proteínas séricas puede ser responsable del fallo en la microcirculación que ocurre en el shock a gram negativo; 3) Se sabe que las endotoxinas median en el consumo del complemento. La activación de la cascada del complemento puede producir activación de los sistemas fibrinolítico y de coagulación llevando a una coagulación intravascular diseminada. Además, los potentes productos de la activación del complemento, tales como anafilotoxina e histamina, pueden servir para ampliar los efectos que las kininas ejercen sobre la circulación; 4) Altos títulos de anticuerpos contra los antígenos glicolipídicos de la capa más interna o corazón de los lipopolisacáridos en humanos o animales de experimentación han mostrado tener un efecto protector significativo contra la sepsis letal a gram negativo. Finalmente, en la descripción del test de lisado de límulus, se han encontrado endotoxinas en la sangre de algunos pacientes con sepsis bacteriana a gram negativos.<sup>(58)</sup>

Los lipopolisacáridos son importantes iniciadores o agentes causales en la sepsis bacteriana a gram negati-

vos pero no son ni el único factor ni el más importante. Se sabe que algunos productos bacterianos activan las proteínas séricas tales como el sistema del complemento, que también puede activar la coagulación intravascular. No sería irracional sugerir que las infecciones bacterianas a gram positivos y negativos puede producir cambios circulatorios. En este contexto las endotoxinas pueden ser solamente uno de los varios factores que producen los cambios fisiopatológicos vistos en la sepsis bacteriana. No obstante, las endotoxinas probablemente jueguen un papel significativo en la patogenia de la sepsis de gram negativo y el shock.

## DIAGNOSTICO CLINICO

Teniendo en cuenta la edad del paciente en el momento de aparición de los síntomas y, en consecuencia, la sospecha diagnóstica, las sepsis neonatales se clasifican en: a) de comienzo precoz y b) de comienzo tardío.

a) **Sepsis de comienzo precoz:** es la que se manifiesta antes de las 72 hs. de vida. Para algunos autores este período se extiende hasta los primeros siete días de vida.<sup>(8, 11, 18, 23, 29, 31, 32, 51)</sup> Tanto en uno como en otro caso se relaciona su etiología con la vida intrauterina y con el momento del parto, por lo tanto tendrán prevalencia algunas bacterias causantes de amnionitis, vello-sitis, etc., con ruptura precoz de membranas (más de 24 hs.) o sin ella. Puede ocurrir también que debido a maniobras de reanimación u otras circunstancias obstétricas, una sepsis se manifieste antes de la semana de vida y haya sido adquirida en la vida extrauterina.

b) **Sepsis de comienzo tardío:** es la que se manifiesta después de las 72 hs. de vida (o de los primeros 7 días para otros autores). Generalmente se trata de infecciones adquiridas en la vida postnatal, pero en algunos casos se trata de la expresión tardía de una infección congénita como ocurre, a veces, con la listeriosis o el streptococo B.

Cuando se trata el tema sepsis neonatal se realiza una enumeración de signos y síntomas que resultan inespecíficos y, generalmente, tardíos. Debido a esta imprecisión en las manifestaciones clínicas, el médico y la enfermera deben efectuar una observación muy sutil del recién nacido para poder efectuar un diagnóstico precoz. El siguiente agrupamiento ayuda a orientarse:

a) *Signos inespecíficos precoces:*

Ictericia; hipotermia (termorregulación difícil); peso estacionario; hipotonía; letargo; rechazo del alimento (parcial o total); presencia de residuo gástrico cuando antes no existía en recién nacidos alimentados con sonda nasogástrica; moderada distensión abdominal o peristaltismo de asas visible.

b) *Signo preclínico específico:*

Acidosis metabólica: la que se presenta en recién nacidos normohidratados, con aporte calórico proteico adecuado y no hipoxémicos.

c) *Signos tardíos:*

Pueden ser agrupados por aparatos,<sup>(8, 20, 27)</sup> con modificaciones personales.

### **Sistema nervioso central**

letargo/irritabilidad  
sacudidas/hiporreflexia  
temblores/convulsiones  
coma  
hipertensión de fontanela  
movimientos oculares anormales  
hipotonía, hipertonía  
apneas

### **Aparato respiratorio**

taquipnea/apnea  
respiración irregular  
disnea  
cianosis  
quejido

### **Aparato gastrointestinal**

vómitos (pueden ser biliosos)  
residuo gástrico (puede ser bilioso)  
diarrea/ausencia de deposiciones  
distensión abdominal  
hepatomegalia  
edema/eritema de la pared abdominal  
peristaltismo de asas visibles

### **Sistema hematopoyético**

ictericia (aumento de la bilirrubina indirecta y/o directa)  
púrpura/equimosis  
hemorragias  
esplenomegalia

### **Aparato circulatorio**

palidez/cianosis/reticulado marmóreo  
piel fría y viscosa  
taquicardia/arritmia  
hipotensión

### **Signos generales**

hipo/hipertonía  
edema/esclerodema  
palidez terrosa

La observación clínica del recién nacido para sospechar el diagnóstico de infección debe ser cuidadosamente realizada. No es infrecuente observar manifestaciones clínicas que pueden hacer pensar en una sepsis y sin embargo, corresponden a otra patología como puede ser un disturbio metabólico. En otros casos, la presencia de signos clínicos que corresponden a uno de los aparatos antes enlistados no significa que el afectado sea ese aparato, así por ejemplo la presencia de convulsiones no es siempre indicadora de una infección meningea, ni los vómitos son siempre parte del cuadro de una gastroenteritis; en numerosas ocasiones las manifestaciones iniciales de una meningitis neonatal son signos inespecíficos tales como hipotermia, letargo y rechazo parcial de la alimentación.

En algunos casos los signos clínicos tienen una correlación directa con el agente causal, así por ejemplo, el

streptococo B determina en la mayoría de los casos un síndrome de dificultad respiratoria y shock de evolución sobreaguda; las manifestaciones gastrointestinales generalmente tienen relación con *Escherichia coli* enteropatógeno infantil (EPI) o salmonella.

La ventaja de la sospecha precoz del diagnóstico de infección bacteriana neonatal radica en la utilización oportuna de elementos auxiliares de diagnóstico (determinaciones químicas y bacteriológicas) y establecimiento de un tratamiento oportuno.

Teniendo en cuenta las dificultades para el diagnóstico diferencial se impone como necesidad la investigación bacteriológica para confirmar el diagnóstico pero en algunas ocasiones esto no es posible y por lo tanto la evolución clínica y respuesta terapéutica aportan elementos para corroborar la sospecha aunque la bacteriología sea negativa.

## **DIAGNOSTICO DE LABORATORIO**

### **Técnicas directas**

**Hemocultivo:** En muchas oportunidades los gérmenes invaden el torrente circulatorio produciendo una bacteriemia transitoria o bien dando lugar a una septicemia. El modo de hallarlos es mediante el cultivo de sangre.<sup>(26)</sup> La muestra debe ser obtenida por venopuntura previa asepsia cuidadosa de la piel con algún antiséptico yodado; se extraen 1 ó 2 ml de sangre y se colocan directamente en el caldo de cultivo (esta maniobra debe ser realizada sobre una llama para que genere una zona libre de gérmenes). Las muestras obtenidas a través de un catéter generalmente están expuestas a riesgo de contaminación y por lo tanto los resultados carecen de valor. Sólo se obtendrán muestras de sangre capilar cuando haya resultado imposible obtener el material por venopuntura. La importancia del recuento de colonias en el hemocultivo fue señalado por algunos autores. En la serie comunicada por Dietzman,<sup>(13)</sup> el 73% de los recién nacidos con recuentos de colonias superiores a 1000/ml fallecieron, también se correlacionó el elevado número de colonias en el hemocultivo con la presencia de meningitis en esos pacientes.

**Líquido cefalorraquídeo:** La obtención de líquido cefalorraquídeo para examen físico, químico y bacteriológico se realiza en todo recién nacido con signos que hacen sospechar el diagnóstico de infección, previo a la indicación de antibióticos; en los recién nacidos que presentan hipertonía que no puede ser atribuida a otras causas y en los recién nacidos que presentan escasos signos generales pero que manifiestan signos clínicos de afectación del sistema nervioso central tales como convulsiones.

**Coprocultivo:** Consideramos este estudio de valor teniendo en cuenta que es el único medio que nos permite hacer diagnóstico etiológico de una infección enteral o del estado de portador, sobre todo destacando que las enterobacterias son los gérmenes que con mayor frecuencia producen sepsis neonatal y que tienen un especial organotropismo positivo por el tejido nervioso.

**Urocultivo:** Cuando se realiza la investigación bacteriológica para determinar la etiología de las infecciones bacterianas en el recién nacido debe incluirse el urocultivo, sobre todo si la madre ha presentado una infección urinaria durante la gestación.<sup>(45)</sup> La localización urinaria

de una infección en el período neonatal puede ser secundaria a una diseminación bacteriana hematogena o bien puede ser causa de una sepsis bacteriana, por lo tanto, siempre debe tomarse una muestra para hemocultivo simultáneamente.<sup>(51)</sup> La punción suprapúbica es la técnica de elección para obtener la muestra para urocultivo.<sup>(44, 51)</sup> Por lo tanto no está indicada antes de las 72 hs. de vida, salvo excepciones.

**Cultivo de otros materiales:** El empleo de otros cultivos bacterianos, por ejemplo nasofaringe, oído, piel, aspirado gástrico, etc., suministran datos en cuanto a la contaminación bacteriana pero no indican que haya invasión de esas bacterias y septicemia. Estas muestras tienen valor como elemento complementario para el diagnóstico y tratamiento de la sepsis neonatal.<sup>(27)</sup>

Las recientes técnicas de contraimmunoelectroforesis (CIE) y el uso de partículas de látex cubiertas con anticuerpos (prueba de aglutinación del látex) y de estafilococos cubiertos con anticuerpos (coaglutinación) son cada vez más comunes y representan una técnica sencilla, rápida y precisa para detectar los antígenos bacterianos en los líquidos orgánicos como la sangre, líquido cefalorraquídeo y orina.

## TECNICAS INDIRECTAS

### Actividad funcional de los leucocitos

La reacción neutrófila, tanto en el adulto como en el recién nacido es variable y no goza de un 100% de confiabilidad, pero hoy se piensa que las alteraciones cuantitativas y cualitativas de los neutrófilos tienen un considerable valor a la hora de efectuar un diagnóstico.

En los animales de experimentación, la respuesta inicial ante la infección bacteriana es una neutropenia. Probablemente los neutrófilos migran hacia el foco de infección abandonando el pool circulante y situándose inicialmente en el pool marginal, listos para atravesar los vasos sanguíneos y pasar al foco infeccioso. La neutropenia del recién nacido ha sido comunicada por diversos autores.<sup>(59)</sup>

En numerosos trabajos se comunica la importancia de los neutrófilos en banda, su definición es: la banda es una porción más estrecha del núcleo cuya amplitud no debe ser inferior a una tercera parte de la zona más ancha.<sup>(59)</sup>

Puede observarse una cifra normal de neutrófilos en la sepsis neonatal pero con un aumento de los neutrófilos en banda, en algunos casos, posteriormente se observa neutrofilia. Se ha sugerido que la relación entre neutrófilos en banda y neutrófilos segmentados es de mayor utilidad diagnóstica en las infecciones que la cifra absoluta de bandas. Un aumento en la relación banda/segmentado es generalmente más precoz que el aumento del número de neutrófilos (se toma como normal la cifra 0.3 en la relación banda/segmentado). Es importante también la presencia de granulaciones tóxicas, vacuolización y aparición de corpúsculos de Dohle en los neutrófilos de pacientes que padecen infecciones bacterianas.

En el recién nacido parece existir una respuesta medular menor que en el adulto por lo cual es posible que no se observe neutrofilia o si aparece sea al final del proceso infeccioso. La progresiva estimulación de la serie neutrófila hace que sea frecuente la aparición en sangre

periférica de elementos más precoces, como promielocitos o mieloblastos. Estas reacciones leucemoides son tardías o se ven desde el comienzo en infecciones congénitas, tales como la sífilis.

### Velocidad de sedimentación eritrocitaria

Adler y Denton<sup>(2)</sup> idearon una microtécnica para medir la velocidad de sedimentación eritrocitaria en el recién nacido. La respuesta es una elevación de la eritrosedimentación tanto en el primer día como en los posteriores en las infecciones bacterianas del recién nacido. La única enfermedad no infecciosa que también eleva la eritrosedimentación es la incompatibilidad ABO.<sup>(59)</sup> Los valores normales medios de velocidad de microeritrosedimentación van de 1 mm/hora entre las 0 y 48 hs. hasta 4-6 mm/hora entre 1 y 14 días de vida.

### Niveles plasmáticos de fibrinógeno

La determinación de fibrinógeno como prueba precoz sólo es útil en cierta proporción de casos. El pronóstico es peor en los niños con infección que tienen un nivel de fibrinógeno bajo.

### Determinación de proteína C reactiva

Se estudió el nivel de proteína C reactiva en los recién nacidos con infecciones y se demostró que estaba especialmente elevada con aquellos casos en los que la infección era producida por microorganismos gram negativos, pero trabajos realizados con otras técnicas para efectuar la determinación no lograron obtener los mismos resultados.

## COMPLICACIONES HEMATOLOGICAS DE LA SEPSIS NEONATAL

### Trombocitopenia

Es una complicación frecuente en las infecciones bacterianas del recién nacido. Parece ser debida principalmente a un aumento de la destrucción y/o de la utilización de las plaquetas.<sup>(59)</sup>

Se considera que la trombocitopenia puede ser resultante de la acción directa de las bacterias sobre las plaquetas o sobre los endotelios. La destrucción plaquetaria puede producirse sin que haya una coagulación intravascular diseminada. No sólo tiene valor que el recuento de plaquetas revele una cifra inferior a la normal para la edad del paciente, sino que se produzcan descensos importantes en el número de plaquetas durante los días de evolución de la enfermedad.

Se ha podido comprobar que la trombocitopenia es debida a destrucción y no a insuficiente producción porque en extendido de estos mismos pacientes se pudo comprobar que el número de megacariocitos era normal o alto.

De lo anterior surge que el recuento de plaquetas debe incorporarse a los estudios de laboratorio para el diagnóstico y control evolutivo de la septicemia.

### Coagulación intravascular diseminada

Su incidencia, detectada por la determinación de fibrinógeno y productos de degradación de la fibrina, es escasa, se la observó en los casos en que se produjo colapso cardiovascular profundo. Actualmente su incidencia en la sepsis neonatal está en revisión.

## CONDUCTA TERAPEUTICA

### A) tratamiento de sostén

- a) Ambiente térmico neutral. La hipotermia aumenta el consumo de  $O_2$ <sup>(31)</sup> por los tejidos, aumentando por lo tanto el ritmo metabólico y agravando, en consecuencia, la acidosis metabólica.
- b) Mantenimiento y/o reposición de agua y electrolitos.
- c) Corrección de la acidosis metabólica que siempre está presente en el infectado grave y que produce efectos perjudiciales.
- d) no postergar demasiado el período de ayuno que se establece inicialmente, ya sea por la gravedad del enfermo o porque presenta una localización enteral. Elegir la técnica más adecuada (vía digestiva o parenteral) en el momento oportuno pero siempre precozmente.
- e) Utilización de drogas vasoactivas si se comprueba colapso vascular e hipotensión.

### B) Tratamiento específico

Ante la sospecha clínica de una infección bacteriana generalmente y/o localizada pero con repercusión general, el tratamiento antibiótico debe ser instituido de inmediato, previa extracción de muestras para estudios bacteriológicos sin esperar la identificación del germen ni su sensibilidad antibiótica.<sup>(37, 39, 51, 52)</sup>

Cuando se realice la selección del antibiótico que se va a utilizar se tendrán en cuenta los siguientes aspectos (ver Tabla de dosis):

- a) agente etiológico probable.
- b) localización inicial.
- c) epidemiología del medio de donde procede el recién nacido.
- d) edad del recién nacido.
- e) toxicidad de los antibióticos.

La utilización de antibióticos con criterio "PROFILACTICO" no tiene ningún mérito, sólo se los debe usar en circunstancias que hacen presumir un alto riesgo de infección, tales como serían:

- a) Rotura de membranas ovulares 24 hs. o más antes del parto (de acuerdo al medio es posible considerar 12 hs. o 18 hs. en lugar de 24 hs. previas al parto).
- b) Infección materna en el momento del parto o poco antes manifestada por fiebre, fetidez del líquido amniótico, infección urinaria, infección genital, etc.
- c) Recién nacido con dificultad respiratoria, en particular si no se estableció la etiología de ésta.
- d) Recién nacido que requirió reanimación.
- e) Procedimientos quirúrgicos efectuados en el período neonatal.

El esquema inicial que utilizamos es una ampicilina asociada con un aminoglucósido (gentamicina); si no se aíslan gérmenes responsables, la continuación del tratamiento depende de la evolución clínica.

1. si es favorable, se suspende la medicación a los 10 días.
2. si es estacionaria, a los 7 días se toma nueva muestra para hemocultivo (se valora nuevamente el compromiso meníngeo) y se reemplaza la medicación por una cefalosporina de tercera generación (cefotaxime) asociada a un aminoglucósido (amikacina).

3. si es desfavorable, 48 a 72 hs. después del ingreso se toma la conducta señalada en el punto anterior.

Si en el hemocultivo se aísla un germen responsable que resulte sensible al esquema inicial establecido y la evolución clínica es favorable se lo mantiene 15 días y se realiza un nuevo hemocultivo a los 10 días (para valorar la negativización) previo a la supresión de la medicación. Si se confirma que es negativo, se suspende la medicación a los 15 días; si se mantiene positivo y la evolución clínica es estacionaria, se rota el esquema de acuerdo al nuevo antibiograma.

Si se aísla el mismo germen en el hemocultivo y líquido cefalorraquídeo, se mantiene la medicación 21 días siempre que la evolución clínica sea favorable. Se realizan los controles de líquido cefalorraquídeo a las 48 hs., 7 días y 15 días. Si la evolución clínica no es favorable o el líquido cefalorraquídeo no mejora, se cambia el esquema inicial de acuerdo a la sensibilidad del germen, previa toma de nuevas muestras para bacteriología.

### C) Tratamientos especiales

Como coadyuvante de la terapéutica antimicrobiana se pueden utilizar algunos de los siguientes recursos:

1. Transfusión de neutrófilos.
2. Exanguinotransfusión.
3. Transfusión de sangre entera y/o plasma.
4. Aporte de gamma globulina hiperinmune.

El fundamento del uso de cualquiera de estas terapéuticas responde a la intención de aportar factores inmunológicos que son deficientes en el recién nacido.

Laurenti<sup>(33)</sup> ha comunicado recientemente estadísticas muy alentadoras con respecto a menores porcentajes de mortalidad en recién nacidos con sepsis a quienes se les transfundieron concentrados de leucocitos polimorfonucleares. En los pacientes que él ha comunicado se realizaron entre 2 y 15 transfusiones, sobre todo en recién nacidos con sepsis a *Klebsiella*. En este grupo de niños la tasa de mortalidad fue notablemente más baja que en el grupo no transfundido (10% versus 72%). Aplicando esta técnica los autores no observaron efectos adversos. La transfusión de polimorfonucleares es una técnica altamente eficaz para tratar la sepsis neonatal no complicada,<sup>(14, 23, 33, 34, 47, 49)</sup> pero no deben dejar de tenerse en cuenta algunos riesgos que aún requieren confirmación tales como riesgos de sensibilización, etc.

La exanguinotransfusión fue usada inicialmente con éxito en adultos para el tratamiento de la sepsis postaborto.<sup>(54)</sup> Ante una sepsis neonatal grave, las habituales medidas de sostén que se utilizan pueden ser insuficientes para estabilizar el cuadro y en numerosas ocasiones se establece un deterioro y la presencia de escleredema. Ante esta manifestación clínica, aun sin trombocitopenia, se indica la exanguinotransfusión con sangre entera.<sup>1, 25, 35, 43, 52, 57)</sup> La exanguinotransfusión: 1) mejora la oxigenación tisular; 2) mejora la perfusión; 3) corrige las anomalías de la coagulación (actúa sobre la hemostasia); 4) remueve endotoxinas y bacterias responsables de la sintomatología clínica; 5) mejora las defensas celulares y humorales mediante el complemento y la corrección de los déficit de opsonización y fagocitosis y 6) incrementa el número de polimorfonucleares maduros. Para la indicación de exanguinotransfusión se utilizan el criterio clínico antes mencionado, es decir la presencia de escleredema<sup>(57)</sup> y extrema grave-

**Dosaje de antibióticos: recién nacidos de menos de una semana de vida extrauterina**

The pediatrics clinics of North America, 30:2:248, 1983

Antibiótico	Grupo de peso	Vía preferida para el suministro	Mg/kg/dosis	Intervalo entre dosis
Amikacina	Peso adecuado	IV, IM	7,5	cada 12 hs.
	Bajo peso	IV, IM	7,5	cada 12 hs.
			10 mg/kg	
Penicilina G cristalina para meningitis	Peso adecuado	IV	25.000-50.000 V/kg/dosis	cada 12 hs.
			250.000 V/kg/día	cada 12 hs. cada 8-12 hs.
Nafcilina u Oxacilina	Peso adecuado	IV	50	cada 12 hs.
Ampicilina	Bajo peso	IV	25	cada 12 hs.
	Peso adecuado	IV	50	cada 12 hs.
Kanamicina*	Bajo peso	IV	25	cada 12 hs.
	Peso adecuado	IV, IM	10	cada 12 hs.
Carbenicilina	Bajo peso	IV, IM	10	cada 24 hs.
	Peso adecuado	IV	75	cada 6 hs.
Cefazolina	Bajo peso	IV	75	cada 8 hs.
	Peso adecuado	IV	25	cada 12 hs.
Cefamandol	Bajo peso	IV	25	cada 12 hs.
	Peso adecuado	IV	25	cada 12 hs.
Cefotaxime**	Bajo peso	IV, IM	50-100	cada 12 hs.
	Peso adecuado	IV, IM	100-150	cada 12 hs.
Cloranfenicol*	Bajo peso	IV	25	cada 12 hs.
	Peso adecuado	IV	25	cada 24 hs.
Después del día 21 Después de 1 mes	Bajo peso	IV	25	cada 24 hs.
	RN. de 1.500 g	IV	25	cada 6 hs.
	RN. de 1.500-2.500 g		25	cada 6 hs.
	RN. de 2.500 g		50	cada 6 hs.
Gentamicina- Tobramicina*	Día 1-7 de vida extrauterina	1.500 g	2,5 mg/kg cada 24 hs.	
		1.500-2.000 g	2,5 mg/kg cada 18 hs.	
		2.000 g	2,5 mg/kg cada 12 hs.	
	Día 7 a 21	1.500 g	2,5 mg/kg cada 12 hs.	
		2.500 g	2,5 mg/kg cada 8 hs.	
	Después del día 21, todos los tamaños		2,5 mg/kg cada 8 hs.	
Polimixina B	Peso adecuado	IV, IM	2	cada 12 hs.
	Bajo peso	IV, IM	2	cada 12 hs.
Ticarcilina	Peso adecuado	IV	75	cada 12 hs.
	Bajo peso	IV	75	cada 8 hs.

Peso adecuado: > 2.500 g  
Bajo peso: < 2.500 g

En el recién nacido de muy bajo peso que aumenta muy lentamente o mantiene su peso estacionario, el esquema de dosis para menos de 7 días debe mantenerse hasta que alcance un peso de 1.500 g. La terapéutica con drogas debe ser monitoreada para garantizar su seguridad sin descuidar los niveles terapéuticos.

\* La amikacina, kanamicina, polimixina, gentamicina, tobramicina y cloranfenicol son particularmente impredecibles en el recién nacido de bajo peso. Las dosis y los intervalos entre ellas son recomendados pero los niveles máximos a nivel sanguíneo deben ser medidos a los 2 ó 3 días de iniciada la terapéutica y semanalmente después para garantizar su seguridad sin descuidar los niveles terapéuticos.

\*\* No figura en el trabajo original pero fue incorporado por nosotros debido a la frecuencia de su indicación.

dad clínica y el criterio bioquímico, representado por una trombocitopenia inicial no justificada por otra patología (50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> o menos) o bien un descenso del número de plaquetas durante el curso de la evolución. En nuestra experiencia la indicación de exanguinotransfusión en la sepsis es altamente frecuente y precoz, pues hemos observado en estas circunstancias mejores resultados. Se realiza el recambio de 2 vollemias (160 ml de sangre/kg de peso corporal) con técnica isovolumétrica (canalización quirúrgica de vena y arteria periféricas). Las complicaciones inmediatas que hemos observado tienen relación con la canalización quirúrgica pero no con la exanguinotransfusión en sí. Aún no hemos evaluado efectos alejados de la exanguinotransfusión.<sup>(36, 56)</sup> Si es necesario repetir la exanguinotransfusión se aconseja, si es posible, utilizar sangre de un mismo donante. Por lo general, los resulta-

dos clínicos favorables se advierten poco después de finalizado el procedimiento.

Otra técnica complementaria para el tratamiento de la sepsis es la transfusión de sangre fresca o plasma fresco congelado para aportar factores del complemento y properdina y mejorar así la respuesta inflamatoria.<sup>(6, 10, 23)</sup> Las transfusiones pueden indicarse, con un criterio más conservador, a pacientes a quienes no se realiza exanguinotransfusión o bien en los intervalos entre las exanguinotransfusiones a los que se le realizan. Esto requiere aún confirmación científica.

Con respecto a la aplicación de globulina hiperinmune, se discute su utilidad.

Las investigaciones para documentar la eficacia de estas modalidades terapéuticas son aún incompletas y poco concluyentes.

## BIBLIOGRAFIA

- ADAMKIN, D.: New uses for exchange transfusion. *Pediatr. Clin. North. Am.*, 24:599, 1977.
- ADLER, S. M.; DENTON, R. L.: The erythrocyte sedimentation rate in the newborn period. *J. Pediatr.*, 86:942, 1975.
- BELLANTI, J.; HURTADO, R.: Immunology and resistance to infection. In Remington, J. and Klein, J. O. (eds.) *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1976.
- BERNIRSHKE, K.: Routes and types of infection in the fetus and the newborn. *Amer. J. Dis. Child.*, 99:714, 1960.
- BLANC, W. A.: Amniotic infection syndrome: pathogenesis, morphology and significance in circumnatal mortality. *Clin. Obst. Gynec.*, 2:705, 1959.
- BUCHHOLZ, D. H.: Blood transfusion: merits of component therapy. *J. Pediatr.*, 84:1, 1974.
- CUSSEN, L. J.; RYAN, M. B.: Hemorrhagic cerebral necrosis in neonatal infants with enterobacterial meningitis. *J. Pediatr.*, 71:771, 1976.
- COCKBURN, F.; DRILLIEN, C. M.: Neonatal Medicine, pag. 664-685. *Blackwell Scientific Publications*, 1974.
- CHOW, A. W.; LEAKE, R. D.; YAMAUCHI, T. et al.: The significance in neonatal bacteremia: Analysis of 23 cases and review of the literature. *Pediatrics*, 54:736, 1974.
- PASHEFSKY, B.; KLEIN, J. O.: The treatment of bacterial infection in the newborn infant. *Clinics in Perinatology. Perinatal infections*, 8:559-557, 1981.
- DAVIES, P.: Bacterial infections in the fetus and newborns. *Arch. Dis. Child.* 24:5:1, 1971.
- DELIVORIA-PAPADOPOULOS, M.; MILLER, L. D.; FORSTER, R. E. et al.: The role of exchange transfusion in the management of low birth weight infants with and without severe respiratory distress syndrome. I. Initial observations. *J. Pediatr.*, 89:273, 1976.
- DIETZMAN, D. E.; FISCHER, G.; WAND SCHOENKNECHT, F. D.: Neonatal Escherichia Coli septicemia bacterial counts in blood. *J. Pediatr.*, 85:128, 1974.
- DOSSETT, J. H.; WILLIAMS, R. C.; QUIE, P. G.: Studies on interaction of bacteria, serum factors and polymorphonuclear leukocytes in mothers and newborns. *Pediatrics*, 44:49, 1969.
- EHRENKRANZ, J.: Bacterial colonization of newborn infants and subsequent acquisition of hospital bacteria. *J. Pediatr.*, 76:839, 1970.
- ENGARDT, L.: Perinatal infections in developing countries. *Acta Paediatr. Scand.*, 206 (suppl.): 93, 1970.
- FREEDMAN, R. M.; INGRAM, D. L.; GROSS, I. et al.: A half century of neonatal sepsis at Yale. *Am. J. Dis. Child.*, 135:140, 1981.
- GLUCK, L.; WOOD, H. F.; FOUSEK, M. D.: Septicemia of the newborn. *Pediatr. Clin. North. Am.*, 13:113, 1966.
- GOLDMANN, D. A.: Bacterial colonization and infection in the neonate. *Am. J. Med.*, 70:417, 1981.
- GOTOFF, S.; BEHRMAN, R.: Neonatal septicemia. *J. Pediatr.*, 76:142, 1970.
- GOTTUSO, M. A.; WILLIAMS, M. L.; OSKI, F. A.: The role of exchange transfusion in the management of the low birth infants with and without severe respiratory distress syndrome. II. Further observations and studies of mechanisms of action. *J. Pediatr.*, 89:279, 1976.
- GROSS, S.; MELHORN, D. K.: Exchange transfusion with citrated whole blood for disseminated intravascular coagulation. *J. Pediatr.*, 78:415, 1971.
- HARRIS, M. C.; POLIN, R. A.: Neonatal septicemia. *The Pediatr. Clin. North. Am.*, 30:2:243, 1983.
- HEATH, R.; KILLAM, A.; DANIEL, W. et al.: Early onset group B streptococcal disease: Evidence for a toxin. *Pediatr. Res.*, 13:461, 1979.
- HUGHES, W. E.; HAMMOND, M. L.: Sclerema neonatorum. *J. Pediatr.*, 32:676, 1948.
- ITARTE, H. J.: La infección bacteriana inespecífica en el recién nacido (tesis del doctorado), 1972. Inédita, U.N.L.P.
- KLAUS, M. H.; FANAROFF, A. A.: Asistencia del recién nacido de alto riesgo. Edit. Panamericana, 2ª edic., pag. 275, 1980.
- KLEIGMAN, R. M.: Neonatal necrotizing enterocolitis implication for an infectious disease. *Pediatr. Clin. North. Am.*, 26:327, 1979.
- KLEIN, J. O.; MARCY, S. M.: Bacterial Infections. In Remington, J. y Klein, J. O. (eds.): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infants*. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1976.
- KLEIN, R. B.; FISCHER, T. J.; GARD, S. E. et al.: Decreased mononuclear and polymorphonuclear chemotaxis in human newborns, infants and young children. *Pediatrics*, 60:467, 1977.
- LARGUIA, A. E. y col.: Orientación diagnóstica y de tratamiento en el recién nacido. Ed. Macchi, pag. 163, 1970.
- LARGUIA, A. E. y col.: Manual de Neonatología II. Ed. H. Buján S.R.L., pag. 261, 1976.
- LAURENTI, F. et al.: Polymorphonuclear leucocyte transfusion for the treatment of sepsis in the newborn infant. *J. Pediatr.*, 98:1:118, 1981.
- LAURENTI, F. et al.: Transfusion of polymorphonuclear neutrophils in a premature infant with Klebsiella sepsis. *Lancet*, 2:111, 1978.
- LEVINSON, S. A.; HUME, D. M.: Effect of exchange transfusion with fresh whole blood on refractory septic shock. *Am. Surg.*, 38:49, 1972.
- MANTALENAKI-ASFI, K. et al.: Influence of exchange transfusion on the development of serum immunoglobulins. *J. Pediatr.*, 87:3:396, 1975.
- McCRACKEN, G. H. Jr.: Clinical pharmacology of antibacterial agents. In Remington, J. S. y Klein, J. O. (eds.): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia, W. B. Saunders Co., pag. 1020, 1976.
- McCRACKEN, G. H. Jr.: Editorial comment. *J. Pediatr.*, 89:203, 1976.
- McCRACKEN, G. H.: Pharmacologic basis for antimicrobial therapy in newborn infants. *Clin. Perinatol.*, 2:139, 1975.
- NAEYE, R.; BLANC, W.: Relation of poverty and race to antenatal infections. *N. Engl. J. Med.*, 283:555, 1970.
- NYHAN, W. L.; FOUSEK, M. D.: Septicemia of the newborn. *Pediatrics*, 22:628, 1958.
- PELET, B.: C<sub>3</sub>, factor B, alpha 1 antitripsina en la septicemia neonatal con esclerodema. *Arch. Dis. Child.*, 55:782, 1980.
- PROD'HOM, L. S. et al.: Care of seriously ill neonate with hyaline membrane disease and with sepsis (sclerema neonatorum). *Pediatrics*, 53:170, 1974.
- PRYLES, C.: Percutaneous bladder aspiration and other methods of urine collection for bacteriology study. *Pediatrics*, 36:128, 1965.
- RIES, K.; KAYE, D.: The current status of therapy in urinary tract infection in pregnancy. *Clin. Perinatol.*, 1:423, 1974.
- SACHAROW, L. et al.: Percutaneous suprapubic aspiration of urinary bladder. *Pediatrics*, 43:6:1018, 1969.
- SANTOS, J. I. et al.: Functional leucocyte administration in protection against experimental neonatal infection. *Pediatr. Res.*, 14:1408, 1980.
- SANTOS, J. I. et al.: Protective efficacy of a modified immune serum globulin in experimental group B streptococcal infection. *J. Pediatr.*, 99:873, 1981.
- SHIGECKA, A. O. et al.: Functional analysis of neutrophil granulocytes from healthy, infected and stressed neonates. *J. Pediatr.*, 95:454, 1979.
- SILVERMAN, W.; HOMAN, W.: Sepsis of obscure origin in the newborn. *Pediatrics*, 3:157, 1949.
- SOSENKO, I. P. S.; CLOHERTY, J. P.: Infection-Prevention and treatment. In Cloherty, J. P. y Stark, A. R. (eds.): *Manual of Neonatal Care*. Boston, Little, Brown and Co., 1980.
- TOLLNER, U. et al.: Treatment of septicemia in the newborn infant: Choice of initial antimicrobial drugs and the role of exchange transfusion. *Acta Paediatr. Scand.*, 66:605, 1977.
- VAIN, N. E. et al.: Role of exchange transfusion in the treatment of severe septicemia. *Pediatrics*, 66:5:693-697, 1980.
- VERKHOWSKU, A. L.; DRACH, V. I.: Exchange transfusion of blood in the treatment of post abortion sepsis and late results. *A kusherstvo i Ginecologiya (Moskva)*, 41:38, 1965.
- VISSER, V.; HALL, R. T.: Lumbar puncture in the evaluation of suspected neonatal sepsis. *J. Pediatr.*, 96:6:1063, 1980.
- XANTHOU, M. et al.: The response of leukocytes in the peripheral blood during and following exchange transfusion in the newborn. *Pediatrics*, 51:570, 1973.
- XANTHOU, M. et al.: Exchange transfusion in severe neonatal infection with sclerema. *Arch. Dis. Child.*, 50:11:901, 1975.
- YUUMMANS GUY, P. M. et al.: The biologic and clinical basis of infectious diseases. Second edition. W. B. Saunders Co., pag. 475, Philadelphia, 1980.
- ZIPURKY, A. et al.: Hematología de las infecciones bacterianas en el recién nacido. *Clínica Hematológica. Hematología perinatal*; 5:3:174, 1978.