

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**EFFECTIVIDAD DEL USO DE INMUNOGLOBULINAS
POR VIA ENDOVENOSA MAS ANTIBIOTICOTERAPIA
VERSUS OTROS TRATAMIENTOS CONVENCIONALES
EN SEPSIS NEONATAL**

Estudio comparativo realizado con historias clínicas de pacientes atendidos en el Servicio de Alto Riesgo Neonatología del Hospital de Gineco Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante el período de los años 1996 y 1997.

TESIS

*Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala*

POR

MYNOR ATILIO GONZALEZ CRUZ

En el acto de investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, octubre de 1998

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

05.
T(7972)
C.4

EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

H A C E C O N S T A R Q U E :

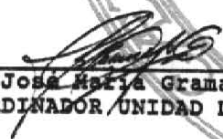
El (la) BACHILLER ; MYNOR ATILIO GONZALEZ CRUZ
Carnet Universitario No: 91-13153

Ha presentado para su Examen General Público, previo a optar al título de Médico y Cirujano, el trabajo de tesis titulado:
EFFECTIVIDAD DEL USO DE INMUNOGLOBULINAS POR VIA ENDOVENOSA
MAS ANTIBIOTICOTERAPIA VERSUS OTROS TRATAMIENTOS CONVEN-
CIONALES EN SEPSIS NEONATAL

trabajo asesorado por:
Doctor: RICARDO HERRERA BLANCO
y revisado por:
Doctor: ERWIN CASTELLANOS HERNANDEZ

quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, firman y sellan la presente ORDEN DE IMPRESION.

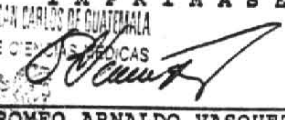
Guatemala, 6 de septiembre de 1998.


Dr. Jose Maria Grama S.G.
COORDINADOR UNIDAD DE TESIS




DIRECTOR
CENTRO DE INVESTIGACIONES
DE LAS CIENCIAS DE LA SALUD



IMP R I M A S E :
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

DR. ROMEO ARNALDO VASQUEZ VASQUEZ
DECANO
DR. ROMEO ARNALDO VASQUEZ VASQUEZ
DECANO 1988 - 2002

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central



ACADEMIA DE CIENCIAS MEDICAS
GUATEMALA, CENTRO AMERICA

Guatemala, 6 de octubre 1998

Doctor:
José María Gramajo Garméndez
Coordinador Unidad de Tesis
Facultad de Ciencias Médicas

Se le informa que el (la) BACHILLER
MYNOR ATILIO GONZALEZ CRUZ


Nombres y apellidos completos

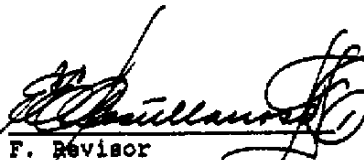
Carnet No. : 91-13153 ha presentado el Informe Final de su trabajo
de tesis titulado:

EFFECTIVIDAD DEL USO DE INMUNOGLOBULINAS POR VIA ENDOVE-
NOSA MAS ANTIBIOTICOTERAPIA VERSUS OTROS TRATAMIENTOS
CONVENCIONALES EN SEPSIS NEONATAL

Del cual autor, asesor(es) y revisor nos hacemos responsables por el
contenido, metodología, confiabilidad y validez de los datos y
resultados obtenidos, así como de la pertinencia de las conclusiones y
recomendaciones expuestas.


Firma del estudiante


F. Asesor
Nombre completo y sello


F. Revisor
Nombre completo y sello
Reg. Personal 16,434.

Ensin Enrique Castellanos R.
MEDICO Y CIRUJANO
PEDIATRA
COLEGIADO No. 5,234



FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
Ciudad Universitaria, Zona 13
Guatemala, Centroamerica

APROBACION INFORME FINAL

OF. NO: 62-98

Guatemala, 6 de octubre 1998.

•BACHILLER:
MYNOR ATILIO GONZALEZ CRUZ
CARNET No. 91-13153
Facultad de Ciencias Medicas
USAC

Por este medio hago de su conocimiento que su Informe Final de Tesis,
titulado: EFECTIVIDAD DEL USO DE INMUNOGLOBULINAS POR VIA
ENDOVENOSA MAS ANTIBIOTICOTERAPIA VERSUS OTROS TRATAMIENTOS
CONVENCIONALES EN SEPSIS NEONATAL

ha sido RECIBIDO, y luego de REVISADO se ha establecido que cumple con
los requisitos contemplados en el reglamento de trabajos de tesis; por
lo que es autorizado para completar los trámites previos a su
graduación.

Sin otro particular me suscribo de usted.

Atentamente,

"DID Y ENSEÑAD A TODOS"


Dr. José María Gramajo Garza
Coordinador Unidad de Tesis



NOTA. La información y conceptos contenidos en el presente trabajo es
responsabilidad única del autor.

INDICE.

TEMA.	PAGINA.
I. Introduccion	1
II. Planteamiento del problema.....	3
III. Justificación	4
IV. Objetivos	5
V. Revisión bibliográfica	6
Definición	6
Incidencia	6
Características del infante que desarrolla sepsis.....	7
Etiología	9
Fisopatología	10
Manifestaciones clínicas	13
Diagnóstico	14
Tratamiento	16
Prevención	21
VI. Metodología	22
VII. Presentación de resultados	26
VIII. Conclusiones	29
IX. Recomendaciones	30
X. Resumen	31
XI. Bibliografía	32

I. INTRODUCCION

Sepsis neonatal es una enfermedad que afecta entre 1 y 9 de cada mil nacidos vivos, con una mortalidad que varía entre 15 y 50% de los casos. (3,7.)

El esquema terapéutico utilizado contra la enfermedad es basado en el uso de antibióticos y algunos procedimientos como la exanguinotransfusión total. El uso de inmunoglobulinas por vía endovenosa, una alternativa con que se cuenta en el mundo de la medicina, ha reportado resultados controversiales respecto a su utilización en el tratamiento de la enfermedad. (3,5,7,20,25.)

Con éste trabajo realizado en el Servicio de Alto Riesgo Neonatología, Hospital Gineco Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, mediante la revisión de 118 historias clínicas y revisión de información almacenada en la computadora del servicio, de pacientes con diagnóstico comprobado de sepsis neonatal durante los años 1,996 y 1,997 se comprobó la efectividad del uso de inmunoglobulinas por vía endovenosa en el tratamiento de sepsis neonatal.

Dentro de los resultados más importantes están la disminución del porcentaje de mortalidad en el grupo de pacientes tratado con inmunoglobulinas por vía endovenosa más antibioticoterapia (GrupoC) a 29% en comparación con los tratados unicamente con antibióticos (Grupo A) o en combinación con exanguinotranfusión total(Grupo B), en quienes la mortalidad fué de 49% y 33% respectivamente.

La estancia hospitalaria fué de 19, 17 y 24 días para los grupos A, B, y C respectivamente. El uso de inmunoglobulinas prolongó el número de días de estancia en el hospital, esto puede relacionarse a que en general aumentó la sobrevivida de los recién nacidos especialmente prematuros y de bajo peso al nacer.

En conclusión el uso de inmunoglobulinas por vía endovenosa es efectivo en sepsis neonatal, además de ser seguro pues ninguno de los pacientes presentó efectos secundarios durante el tratamiento.

Por todo lo anterior se recomienda el uso de inmunoglobulinas como parte del tratamiento de sepsis neonatal, ya que al igual que lo demostrado en otros estudios en éste se corrobora que aumenta la sobrevivida de los recién nacidos.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El niño recién nacido, especialmente el prematuro y de bajo peso al nacer, tiene el alto potencial de padecer sepsis neonatal, entidad que puede ocasionarle graves complicaciones como secuelas neurológicas generalmente secundarias a meningitis, hasta la muerte. (20, 22, 24).

Estudios realizados a nivel mundial reportan una incidencia que va de 1 a 9 casos por mil nacidos vivos, con una mortalidad establecida entre el 15 y 50 % de los casos. (3,7,20).

La sepsis neonatal es un padecimiento que puede diagnosticarse por métodos de laboratorio o evaluarse previo apareamiento con el punteo de riesgo de sepsis, pero que invariablemente para su tratamiento necesita antibióticos los cuales asociados a inmunoglobulinas han tenido gran eficacia. (1,7,20).

En la actualidad la sepsis neonatal es susceptible de ser prevista y más importante aún, ser tratada mediante la administración de inmunoglobulinas vía endovenosa, terapéutica que hoy en día ha reducido la mortalidad a causa de ésta enfermedad.

Siendo ésta una alternativa terapéutica de uso frecuente en el Servicio de Alto Riesgo de Neonatología del Hospital de Gineco Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, es importante evaluar su efectividad a través de la determinación del porcentaje de mortalidad luego del tratamiento con inmunoglobulinas comparado con otras alternativas terapéuticas convencionales.

III. JUSTIFICACION

El desarrollo constante de la medicina moderna ha traído consigo avances significativos en el campo de la pediatría y específicamente la neonatología, siendo la producción de inmunoglobulinas una terapéutica que ha aportado grandes beneficios para los pacientes que la necesitan.

Entre las ventajas se ha descrito la recuperación rápida del paciente, reducción del tiempo de antibioticoterapia y hospitalización, en general mejora la sobrevivencia de los pacientes. (4,11,13,23,26).

Tomando en cuenta lo escrito anteriormente, éste estudio pretende analizar la efectividad del uso de inmunoglobulinas vía endovenosa en el tratamiento de sepsis neonatal, entidad que presenta prevalencia constante en los servicios de neonatología de todo el mundo y cuyo tratamiento ha mejorado al asociarle inmunoglobulinas. (2,3,4,5,8).

Los métodos diagnósticos y especialmente los de tratamiento evolucionan constantemente aportando mayor seguridad y efectividad en la resolución de las enfermedades. Fruto de ésta evolución ha sido la creación de inmunoglobulinas cuyo uso se describe en éste estudio. (7,8).

El propósito de ésta investigación es demostrar a las Instituciones de salud que trabajan con recién nacidos la efectividad del uso de inmunoglobulinas en el tratamiento de sepsis neonatal en comparación con quienes recibieron otras alternativas terapéuticas convencionales. (8).

IV. OBJETIVOS

GENERAL:

Determinar la efectividad del uso de inmunoglobulinas más antibioticoterapia versus otras terapias convencionales en el tratamiento de sepsis neonatal.

ESPECIFICOS:

Comparar los días de estancia hospitalaria en pacientes tratados con inmunoglobulinas versus los tratados con terapias convencionales.

Identificar las principales reacciones secundarias observadas durante el tratamiento con inmunoglobulinas vía endovenosa.

Determinar la reducción de letalidad en pacientes tratados con inmunoglobulinas versus los que recibieron terapias convencionales.

V. REVISION BIBLIOGRAFICA.

SEPSIS NEONATAL.

Síndrome clínico caracterizado por signos sistemáticos de infección bacteriana en sangre presente en niños menores de 28 días de edad asociado a datos de laboratorio. (19,20).

La sepsis neonatal presenta dos modelos de la enfermedad según el tiempo de su aparición. (19,20).

1. De Inicio Temprano: cuando se presenta antes del cuarto día de vida, se presenta con un cuadro fulminante y sistémico asociado a factores de riesgo materno como: ruptura de membranas, corioamnionitis y fiebre perinatal. (1,7,15,20).
2. De Inicio Tardío: con inicio luego del cuarto día de vida pero antes del vigésimo octavo, asociada frecuentemente con organismos del tracto genital materno, contactos humanos o equipo contaminado. La meningitis se presenta asociada a ésta presentación de sepsis.

INCIDENCIA: (3,6,7,9).

De amplia distribución mundial, con incidencia que fluctúa entre 1 y 9 casos por mil nacidos vivos, de los cuales aproximadamente un tercio de los casos se asocia a meningitis con meningococemia, la cual es más frecuente durante la primera semana de vida que en periodos subsecuentes. La mayoría de los casos son prematuros o con bajo peso al nacer.

La letalidad está entre el 15 y 50 % en sepsis neonatal temprana y 10 a 20 % en sepsis neonatal tardía.

Luego de la enfermedad pueden presentarse complicaciones de tipo neurológico y desventajas en el desarrollo en 10-40 % de los

sobrevivientes, las cuales se producen principalmente después de un cuadro de meningitis.

CARACTERISTICAS DEL INFANTE QUE DESARROLLA SEPSIS: (1,7,15,20).

En la patogenia de la enfermedad hay situaciones que son muy importantes, entre las cuales están: susceptibilidad del huésped, factores socioeconómicos, obstétricos y prácticas del servicio.

En posición contralateral está la situación del paciente que tiende a presentar sepsis neonatal de inicio temprano con historia de uno o más factores de riesgo asociados a embarazo o parto: ruptura prematura de membranas, bajo peso al nacer, infección materna perinatal, parto traumático o séptico e hipoxia perinatal.

PESO AL NACER: factor asociado más significativo a bacteriemia y meningitis. Con relación establecida de que a menor peso al nacer mayor posibilidad de adquirir la enfermedad.

INFANTES EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS: estos servicios tienen alta incidencia de sepsis y otros problemas infecciosos, éstos problemas constituyen gran parte de la mortalidad del servicio en infantes de bajo peso. Bacteriemia se presenta en 2.5 % de los pacientes egresados del servicio.

FACTORES DE RIESGO EN INFANTE Y MADRE: depresión respiratoria y necesidad de resucitación, lo que se asocia a ruptura de membranas, fiebre o infección materna preparto o postparto.

RAZA: aquí se ha estudiado comparativamente la raza negra y blanca de los norteamericanos, entre quienes los primeros presentan mayor porcentaje de infección puerperal, prematuridad y bajo peso al nacer.

SEXO: predomina el número de casos en varones, en quienes se observa mayor susceptibilidad principalmente a bacilos Gram negativos. Esto se ha relacionado con la existencia de un gen en el

cromosoma X lo cual complica la función del timo y la producción de inmunoglobulinas.

FACTORES GEOGRAFICOS: la etiología de la enfermedad varía según la comunidad. Tiene asociación también a rasgos culturales, prácticas sexuales, prácticas obstétricas y cuidados del neonato así como el uso de agentes antimicrobianos.

FACTORES SOCIOECONOMICOS: el estilo de vida y sus componentes determinan a un niño y sus factores de riesgo. Aquí hablamos del más significativo factor de sepsis en el neonato de bajo peso y prematuro, los cuales tienen una incidencia inversa a su posición económica.

CUIDADOS EN EL SERVICIO: el servicio de neonatos representa una pequeña comunidad compuesta por médicos, enfermeras y madres, quienes constituyen una posible fuente de infecciones las cuales frecuentemente son producidas por agentes no microbianos. Las infecciones pueden transmitirse por gotas de saliva, contacto manual o heridas abiertas. Se presenta epidemias asociadas a contaminación por equipo o soluciones, las cuales son causadas por gérmenes Gram negativos.

CAMBIOS INEXPLICABLES EN EL MODELO DE MICROORGANISMOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGIA: estos se producen sin cambios en técnicas o conductas del servicio, llevando a variaciones anuales en la prevalencia de bacterias colonizadoras.

INFECCIONES EN CASA DEL PACIENTE: en casa el número de contactos aumenta, cada uno tiene muchos agentes bacterianos que conlleva a más oportunidades de infección que pueden producir sepsis de inicio tardío. También se han presentado casos de infecciones atípicas causadas por microorganismos de flora normal de mascotas como perros, gatos o roedores.

ETIOLOGIA: (7,22).

El origen de la infección está entre la madre o el medio ambiente.
Las rutas de infección son:

- 1.- Transplacentaria desde la madre por diseminación hematológica.
- 2.- Vertical, durante el parto en el canal de parto.
- 3.- Del ambiente hospitalario o comunitario.

Los principales agentes etiológicos son:

a.- Inicio Temprano (vertical):

- Streptococo beta hemolítico Grupo B.
- E. coli.
- Enterobacter.
- Otros entéricos.
- H. influenzae (mayoría no encapsulados, no tipificables).
- Listeria monocitógenas.
- Raramente anaerobios.

b.- Inicio Tardío (vertical/comunidad):

- Streptococo beta hemolítico del Grupo B
- E. coli
- Listeria monocitógenas.
- H. influenza tipo B.
- Meningococo.
- Neumococo.
- Salmonela Sp.

c. – Inicio Tardío (nosocomial):

- Staphylococo aureus
- Staphylococo epidermidis.

- Entéricos multiresistentes a antibióticos.
- Pseudomonas.
- Enterococos.
- Serratia.
- Acinetobacter.

E. coli y todos los subtipos de Streptococo del Grupo B son causantes el 75 % de los casos de sepsis de inicio temprano.

FISIOPATOLOGIA: (7,17)

I. INMUNIDAD DEL FETO Y RECIEN NACIDO:

1.- Inmunidad Humoral.

El sistema de linfocitos B, compuesto por células que producen inmunoglobulinas así como sus precursores y productos de estas células.

a) Ontogénesis: los linfocitos derivan de células pluripotenciales que se forman en el saco vitelino, luego en hígado y aproximadamente al quinto mes de gestación en la médula ósea donde se producen los linfocitos B maduros. Estas células pluripotenciales sólo son capaces de producir cadenas pesadas de Inmunoglobulina M. Cuando se producen las cadenas ligeras se unen a las ya formadas pesadas, y forman la molécula completa de inmunoglobulina que se localiza en la superficie de la célula.

La primera Inmunoglobulina que expresan los linfocitos es la Inmunoglobulina M lo que puede conferir al linfocito la capacidad de tolerancia que evita reacción de linfocito contra antígenos del propio feto. Al tener contacto con el antígeno, los linfocitos se replican y diferencian a células plasmáticas capaces de sintetizar y secretar inmunoglobulinas, lo anterior es indispensable para la intervención del complejo sistema inmune en el que intervienen linfocitos T, monocitos, macrófagos, linfocinas y complemento.

Se han detectado células plasmáticas fetales a las quince semanas de edad gestacional. Las primeras inmunoglobulinas secretadas son inmunoglobulinas M, seguidas de la inmunoglobulina G y las inmunoglobulinas A, mismas que se han detectado a las 15, 20 y 30 semanas de edad gestacional respectivamente.

El diagnóstico serológico de infección fetal se puede realizar a partir de la semana 19 por cordocentesis, para detectar mayor sensibilidad IgM específica contra algún agente infeccioso.

b) **Transferencia Placentaria de Anticuerpos:** anticuerpos humorales disminuidos principalmente IgM e IgA, las cuales no pueden cuantificarse en sangre del cordón, lo que significa que no atraviesan la barrera placentaria al igual que las inmunoglobulinas D y E. La IgG es adquirida transplacentariamente pero principalmente luego de la semana 34 de gestación, esto quizá debido a que los receptores Fc de la cadena pesada placentaria están inmaduros y no pueden transportarla.

Niveles de IgG son escasamente medibles a las 8 semanas de gestación, pero su transferencia empieza entre las semanas 17 y 20, en conclusión la cantidad de IgG que posee el feto es dependiente de su edad gestacional, concentración materna, peso molecular del anticuerpo, etc.; por lo tanto los pacientes fruto de parto prematuro presentan niveles de IgG bajos (menor de 400 mg/dL), comparado con 1 g/dL en neonatos a término igual a 5 a 10% mayor que la materna.

Los principales mecanismo de acción de las inmunoglobulinas son: neutralización del virus, capacidad opsónica, neutralización de toxinas, movilización de PMN (polimorfonucleares), citotoxicidad dependiente de Ac, supresión inmunológica, activación del complemento, disminución de la utilización de neutrófilos.

La capacidad opsónica de los anticuerpos realizada por IgG tiene particular importancia en la inmunidad contra bacterias con cápsula de polisacárida (Streptococo del Grupo B, S. neumonie, H. influenzae), de manera similar la ausencia de IgM explica la susceptibilidad contra organismos Gram negativos.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

(E. Coli, Salmonela Sp.)

La función de la IgA es importante por la protección que brinda la mucosa principalmente de los tractos respiratorios y digestivo.

c) Mediadores humorales de la inflamación: aquí el complemento tiene participación importante, y no es transferido de la madre al feto, y su concentración depende de la síntesis realizada principalmente en el hígado.

Las deficiencias de componentes específicos como C3a y C5a, se asocian a disminución de quimiotaxis, lo que se correlaciona a la deficiente capacidad de opsonización.

Se ha establecido relación entre el complemento y la movilidad de los PMN, allí la relación C3d y estos últimos en su migración de médula ósea a sangre periférica.

La fibronectina, glicoproteína de alto peso molecular producida en hígado y otras células como fibroblastos tiene funciones importantes de adhesión, permitiendo una migración adecuada de neutrófilos y mononucleares, además de sus propiedades opsonicas, también tiene bajos niveles en recién nacidos.

2.- Células fagocíticas:

Los neonatos tienen alteraciones importantes en la proliferación de progenitores mieloides, además de una depleción en los depósitos de neutrófilos en la médula ósea, teniendo como consecuencia la pobre producción de PMN, también la migración y quimiotaxis están disminuidas. Los PMN de neonatos no movilizan adecuadamente receptores en su superficie celular, no aumentan la producción de glicoproteínas adhesivas, no polimerizan actina ni se mueven adecuadamente de una manera unidireccional hacia un estímulo quimotáctico.

También se han encontrado defectos funcionales de PMN maduros, con una producción menor de metabolitos de la oxidación,

defecto de la expresión C3bi, también fagocitosis alterada en ocasiones no matando a las bacterias.

3.- Linfocitos T:

El neonato presenta un fenotipo inmaduro sin experiencia inmunológica, con potencial citotóxico 30-60% menor que el adulto y menor capacidad de cooperar con los linfocitos B. Todo esto los hace más susceptibles a gérmenes intracelulares.

4.- Células Asesinas:

Estas son importantes para destruir células tumorales, células infectadas por virus, y controlar infecciones en la etapa temprana aun cuando no hay anticuerpo específico. Pero esto no ha sido estudiado a profundidad en el neonato.

II. RECIEN NACIDO PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL:

En este particular grupo de pacientes además del déficit propio de la inexperiencia e inmadurez del sistema inmunológico, hay deficiencias secundarias a la desnutrición intraútero. La inmunidad mediada por células T parece estar más afectada, pues en necropsias se ha encontrado disminución del tamaño del timo. También la transferencia de IgG placentaria es menor, quizá relacionado al mal funcionamiento placentario.

MANIFESTACIONES CLINICAS: (1,6,7,20)

Los signos iniciales suelen ser sutiles e inespecíficos, estos son detectados por la madre o enfermera, quien reporta sencillamente que el niño "no esta bien".

Las manifestaciones pueden clasificarse en tempranas y tardias:

Tempranas:

Letargia.
 Punteo de Apgar bajo.
 Anorexia.
 Distensión abdominal.
 Apnea o episodio de cianosis.
 Distres respiratorio.
 Inestabilidad térmica.

Irritabilidad.
 Ictericia.
 Hepatoesplenomegalia.
 Diarrea.
 Vómitos.
 Pústulas.
 Otras lesiones cutáneas.

Tardias:

Palidez.
 Choque.
 Esclerema.
 Petequia.
 Púrpura.

Convulsiones.
 Abombamiento fontanelar.
 Rigidez de nuca.

DIAGNOSTICO: (7,12,20)

La historia de uno o más factores de riesgo, asociados a signos clínicos muchas veces sutiles e inespecíficos a su inicio. Lo anterior junto a pruebas de laboratorio ayudan a confirmar el diagnóstico.

Los factores de riesgo estan tabulados en un sistema de punteo de riesgo de sepsis, en base al cual se deciden conductas, esto se representa en el cuadro siguiente:

Parámetro	Puntos
Infección materna.	1
Trabajo de parto prolongado.	1
Meconio en traquea.	2
Ruptura de membranas mayor de 24 horas.	2
Bajo peso al nacer. (menor de 2,500 g.)	2
Maniobras de reanimación.	2
Manipuleo obstétrico o por comadrona.	2
Fiebre materna.	3

Conducta:	Observación.	3 o menos puntos.
	Observación y cultivos.	4 a 6 puntos.
	Observación, cultivos y tratamiento.	7 o más puntos.

FUENTE (7. Septisemia del Recién Nacido. Diálogos de Meneghello).

Las técnicas microbiológicas tienen gran valor diagnóstico porque el aislamiento de microorganismos en sangre, líquido cefalorraquídeo, orina y otros fluidos corporales tienen particular importancia.

- a) **Hemocultivo:** método más específico para el diagnóstico de sepsis neonatal. Su resultado se obtiene en un periodo de 48 a 72 horas, necesitando una muestra sanguínea de 1.05 ml.; se prefiere que la muestra sea obtenida de vasos periféricos porque si se toman de catéteres puede reportar resultados positivos a causa de colonización bacteriana del catéter.
- b) **Cultivo de LCR:** debido a que la meningitis acompaña frecuentemente a la septicemia, tiene alto valor diagnóstico, pese a esto, 15% de las meningitis no son diagnosticadas.
- c) **Urocultivo:** de poca utilidad, ya que en sepsis temprana muy pocas veces produce información.
- d) **Cultivo de aspirado traqueal:** por la relación entre septicemia y neumonía, la toma de la muestra del tracto respiratorio alto no predice qué infantes presentarán sepsis.

Es importante mencionar que las pruebas en sangre son las más fiables para el diagnóstico de la enfermedad.

Hay un set de pruebas de laboratorio que se mencionan a continuación.

-Establecidos:

1. Conteo de Globulos blancos y su diferencial.
2. Relación cayados/segmentados mayor que 0.2
3. Leucocitosis mayor que 25,000 o leucopenia mayor que 5,000
4. Combinación de pruebas.
5. Otros reactantes de fase aguda. (m. ESR, alfa I, AGP, velocidad de sedimentación).

-Siendo evaluados:

1. Granulaciones tóxicas y vacuolización del citoplasma del PMN.
2. Elastasa alfa, proteinasa inhibidor.
3. Alfa amilasa.
4. C3d.
5. Naranja de acridina del sobrenadante leucocitario.
6. Lisado de limulus.
7. Aglutinación de partículas látex.
8. Proteina C. Reactiva.
9. IgM
10. NBT (azul de tetrazolium)

SE DESCRIBEN COMO CRITERIOS DE PHILLIPS a: neutropenia o neutrofilia, proteina C reactiva mayor que 1, relación cayados/segmentados mayor que 0.2, v/s aumentada y plaquetopenia (menor que 50,000)

TRATAMIENTO: (3,4,5,6,7,8,9,10,14,15,17,18,20,21,25,26,27)

Debe iniciarse desde el momento que se sospecha de la existencia de sepsis, previo a lo que deben obtenerse laboratorio y muestras para cultivos.

El tratamiento comprende dos aspectos fundamentales:

1. Tratamiento general: control de la temperatura corporal, hidratación, aspectos de equilibrio electrolítico y ácido básico, ventilación y oxigenación, perfusión, volumen y gasto cardiaco, nutrición, etc.

2. **Antibioticoterapia:** los antibióticos se utilizan según la flora predominante, sensibilidad y disponibilidad de los mismos. Los esquemas más utilizados son: ampicilina-gentamicina, ampicilina-amikacina, dicloxacilina-amikacina, los cuales se utilizan previo a la obtención de resultados de bacteriología, lo que toma entre 48 y 72 horas.

Con estos esquemas se logra cobertura contra los gérmenes que con mayor frecuencia producen sepsis: Streptococo del Grupo B, E. Coli y Listeria monocitogenes.

Si se piensa en infección nosocomial se establece esquema terapéutico en base a la flora predominante o germen identificado.

Las cefalosporinas de tercera generación cefotaxima, ceftriaxone y ceftazidima tienen rasgos especiales, entre los que está su excelente actividad contra streptococo del Grupo B, E. Coli y otros Gram negativos.

Ceftazidima es muy efectiva contra Pseudomona aeruginosa. Ninguna de las tres tiene efectividad contra L. monocitógenes y enterococos, y su actividad contra S. aureus es variable.

Las cefalosporinas poseen buena concentración sérica y en LCR, y no poseen dosis relacionada a toxicidad. Ceftriaxone puede desplazar la bilirrubina unida a albúmina sérica, se recomienda solo cuando el patógeno es susceptible a ella.

Además de la antibióticoterapia se cuenta con otras alternativas terapéuticas como la exanguinotransfusión total e inmunoglobulinas endovenosas.

La exanguinotransfusión es una alternativa terapéutica disponible desde los años 70, produce una elevación en la supervivencia de los pacientes del 24%. Produce elevación de las concentraciones de PMN y leucocitos eosinofílicos por un efecto de rebote a la semana posterior a su realización.

También eleva las concentraciones de IgA e IgM en menos de 48 horas, si bien la IgC es probable que no sufra cambios significativos, otros beneficios son el aumento de la capacidad opsonica.

La exanguinotransfusión puede producir complicaciones, entre las que estan: desbalances acidobásico, arritmias cardiacas, tromboembolismo, trombosis de la vena porta, enterocolitis necrotizante, y transmisión de enfermedades infecciosas.

Junto a la terapia convencional, desde hace aproximadamente treinticinco años se inició la utilización de inmunoglobulinas que inicialmente se administraron vía intramuscular y su utilización fué principalmente en prematuros y pacientes de bajo peso. Esta vía de administración tuvo el gran inconveniente de que no podían administrarse grandes cantidades de inmunoglobulinas además de lesiones en piel donde se realizaba su administración.

Existen estudios como el reportado por Steen en 1,960 donde se utilizó inmunoglobulina intramuscular a razón de 80 mg/ cada dos semanas a infantes de bajo peso o prematuros comparando la mortalidad con pacientes sin tratamiento, entre ambos grupos no se encontraron diferencias en el rango de infección.

En otro estudio publicado en 1,963 se compararon dos grupos de pacientes, el primero formado por 92 pacientes tratados con inmunoglobulinas vía intramuscular y grupo control sin tratamiento. La dosis de inmunoglobulina utilizada fué 240 mg/kg/semanal. Entre ambos grupos no se encontraron diferencias en los niveles de inmunoglobulinas a las 12 semanas de vida, pero si fué reportada disminución de la mortalidad en la primera semana de vida en el grupo tratado con inmunoglobulina.

En el estudio de Diamond publicado en 1,966 se administró inmunoglobulina a 165 mg/kg a un grupo de 241 pacientes comparándolo con grupo control de 135 niños. En ambos grupos la severidad y duración de la infección fueron similares.

A finales de la década 1,970 se probó la efectividad de la preparación de inmunoglobulinas endovenosas, las que se obtienen de grandes bancos de plasma por fraccionamiento con etanol en frío.

Los intentos iniciales del aporte de inmunoglobulinas endovenosas no fueron exitosos, porque la preparación contenía agregados que activaban el complemento sin exposición del antígeno, causando reacciones anafilácticas. Adicionalmente contaminantes semejantes al activador de la calicreína podrían resultar en choque circulatorio.

La inmunoglobulina corrige los defectos inmunológicos del neonato inmediatamente, ya que se han reportado niveles de inmunoglobulina G hasta el cuádruplo del nivel inicial luego de quince minutos de iniciada la infusión.

Las concentraciones de C3 aumentan durante las primeras 24 horas de infusión, así mismo la concentración de fibronectina aumenta aproximadamente 10 por ciento. La actividad contra Streptococo grupo B II y III también aumenta después de la infusión de inmunoglobulina, éste efecto persiste durante 8 días.

Durante la infusión se ha documentado disminución del hematocrito, lo cual se asocia a hemodilución.

Importante es mencionar que las inmunoglobulinas tienen una vida media de 30 a 40 días en los pacientes con hipogammaglobulinemia.

Los esquemas de tratamiento utilizados van de 0.5 a 1/mg/6 días, con los que han logrado obtener beneficios sobre el sistema inmunológico mencionados anteriormente.

Son tres los estudios clínicos del uso de inmunoglobulinas endovenosas asociadas a antibióticoterapia en el tratamiento de sepsis neonatal considerados como pioneros en ésta terapéutica.

El primero, realizado por Siderpoulus en 1,986 quien formó dos grupos, uno tratado unicamente con antibióticoterapia y el segundo en quienes combinó inmunoglobulinas endovenosas razón de 1.6 y

2.4 g/kg/6 días en pacientes pretérmino y a término respectivamente. La mortalidad ocurrió en el 10 y 27 por ciento de los grupos tratados con infusiones de inmunoglobulinas más antibióticoterapia y únicamente antibióticoterapia respectivamente.

En 1.988 Haque reportó el tratamiento de 60 niños con signos y síntomas divididos en dos grupos, uno tratado con antibióticoterapia por 10 días más 4 infusiones de inmunoglobulinas a dosis de 1 mg/kg/dosis y el otro tratado con placebo. Mientras en el primer grupo la muerte ocurrió en el 5 por ciento de los pacientes la misma ocurrió en el 17 por ciento del segundo.

Un estudio multicéntrico con 753 pacientes en donde se administró dosis única de inmunoglobulina endovenosa a dosis de 500 mg/kg asociada a antibióticoterapia, mejoró rápidamente la sobrevida en sepsis neonatal de inicio temprano comparado con el grupo tratado únicamente con antibióticoterapia. En el primer grupo de pacientes se comprobó una elevación en la concentración de IgG a los 7 días del tratamiento y la mortalidad fue 0 % y 33 % en el segundo grupo tratado únicamente con antibióticos.

Con todos los esquemas terapéuticos se busca mantener un nivel sérico de inmunoglobulinas mayor a 700 mg/dl.

La administración de éste tratamiento ha reportado efectos adversos que van desde el 1 % al 7.2 %, según el producto utilizado. Estos pueden prevenirse administrando previo a la infusión, esteroides, difenhiramina o ASA.

La reacción anafiláctica es extremadamente rara y consiste en hipotensión, disnea, edema facial, etc. Algunas de éstas reacciones van junto a la presencia de anticuerpos contra Ig A en pacientes que previamente han presentado sensibilidad.

Personas con niveles elevados de IgG4 tienden también a presentar niveles de IgE elevados. Contrariamente quienes tienen IgG4 disminuídos tienen niveles deficientes de IgE.

También se han reportados casos, muy pocos de meningitis aséptica pero nunca transmisión de enfermedades infecciosas.

PREVENCION: (2,4,8,14,18,25).

Quando existe sospecha de corioamniótitis materna la reducción de la morbilidad y mortalidad es posible con el tratamiento agresivo con antibióticos antes del parto. Con esto se elimina principalmente la posibilidad de sepsis de inicio temprano.

Las medidas iniciales para esto son el control prenatal y perinatal, uso de material necesario y estéril para la atención del parto y personal Idóneo en sala de partos. También reduce el riesgo el evitar la realización de procedimientos Invasivos.

Para evitar infecciones nosocomiales, la higiene estricta del personal es la medida fundamental de prevención.

La inmunoglobulina juega aquí un papel importante, especialmente en el paciente pretérmino y de bajo peso al nacer, quienes por no completar su estancia intraútero no llegan a tener los niveles adecuados de Inmunoglobulina sérica; en este tipo de paciente se utiliza un esquema de 500mg/kg/semana/4 semanas en pacientes de bajo peso al nacer y 400 mg/kg/día/4 días en pacientes pretérmino.

Para ambos grupos también puede utilizarse el esquema de 500 mg/kg/día en los días 1,2,3,7,14,21 y 28 de vida.

VI. METODOLOGIA.

Tipo de estudio:

El presente estudio es de tipo comparativo, en el que se analizó la efectividad del uso de inmunoglobulinas administradas vía endovenosa en pacientes con sepsis neonatal más antibióticoterapia versus otras terapias convencionales.

Selección del sujeto de estudio:

Para la realización de éste trabajo se tomaron en cuenta las historias clínicas de los neonatos ingresados al Servicio de Alto Riesgo Neonatología del Hospital de Gineco Obstetricia, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y que fueron diagnosticados con sepsis neonatal temprana durante los años 1,996 y 1,997.

Población a estudio:

Se incluyeron todos los neonatos diagnosticados con sepsis de inicio temprano y se dividieron en 3 grupos. El primero (grupo A), integrado por pacientes tratados con antibióticoterapia, el segundo (grupo B), tratado con antibióticoterapia más exanguinotransfusión total y el último (grupo C), tratado con antibióticos más inmunoglobulina por vía endovenosa a dosis de 400mg/kg/día/5días.

Los grupos A, B y C están integrados por 55, 12 y 37 pacientes, siendo muy homogéneos en relación a su promedio de peso y edad gestacional.

GRUPO	EDAD GESTACIONAL	PESO (g)
A	34.8	1,991.1
B	35.08	1,732.0
C	33.46	1,987.5
PROMEDIO	34.19	1,763.9

Este estudio no conlleva la posibilidad de violar la integridad física o moral del paciente porque no se tuvo contacto personal con el paciente sino únicamente se revisaron sus historias clínicas y tomaron datos de la computadora del servicio.

Criterios de inclusión:

Neonatos ingresados al servicio con diagnóstico comprobado de sepsis neonatal.

Criterios de exclusión:

Pacientes sin diagnóstico comprobado.

Plan de recolección de datos:

Inicialmente se buscaron el libro de egresos para conocer todos los pacientes diagnosticados con sepsis neonatal, luego se buscaron los expedientes, de los cuales se tomó la información, se procedió a clasificar a qué grupo pertenece el paciente. Finalmente se formaron los tres grupos de acuerdo a tratamiento recibido.

Plan de tratamiento de la información:

Posterior a la recolección de datos se procederá a realizar cuadros y gráficas.

Definición de variables:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	UNIDAD DE MEDIDA	ESCALA DE MEDICION
- Neonato	Paciente menor de 28 días de vida.	Días	Númerica
-Sepsis Neonatal	Síndrome clínico caracterizado por signos sistémicos de infección bacteriana en sangre presente en neonatos asociado a datos del laboratorio.	Temprana y tardía.	Nominal.
-Edad Gestacional	Tiempo de vida fetal.	Semanas.	Nominal.
-Neonato Pretérmino	Neonato fruto de parto entre las semanas 24 y 37 de gestación.	Semanas.	Nominal.
-Gama globulina	Molécula que forma parte del sistema linfocítico.	Endovenosa 400Mg por Kilo.	Nominal.
-Estancia hospitalaria.	Permanencia durante cierto tiempo en el hospital.	Días.	Númerica.
- Letalidad.	Mortalidad en quienes padecieron la enfermedad.	Número de muertes por cien casos.	Númerica.
-Terapia convencional.	Terapia establecida en base a precedentes o costumbre.	Fármaco administrado o procedimiento realizado.	Nominal.
-Reacción secundaria.	Respuesta del organismo luego de recibir algún fármaco.	Erupciones cutáneas, molestias gastrointestinales cambios hemodinámicos.	Nominal.
-Agente etiológico.	Microorganismo causante de una enfermedad.	Bacteria , virus, hongo.	Nominal.

RECURSOS

- Materiales:

Computadora del Servicio de Alto Riesgo Neonatología.
Libros de egreso del servicio.
Registros clínicos de los pacientes.

- Humanos:

Investigador.
Revisor.
Asesor.

- Económicos.

- Búsqueda y recolección de material bibliográfico.	Q. 65.00
- Uso de computadora e impresora.	Q. 235.00
- Fotocopias	Q. 50.00
- Impresión de tesis	<u>Q. 600.00</u>
- Total.	Q. 950.00

Análisis Estadístico:

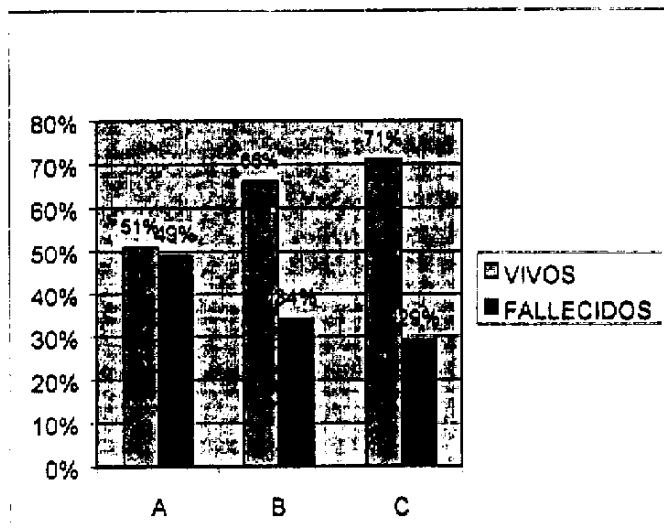
Con la información recabada, se realizarán cuadros y gráficas según la estadística descriptiva.

VII. PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS

EFFECTIVIDAD DEL USO DE INMUNOGLOBULINAS POR VIA ENDOVENOSA MAS ANTIBIOTICOTERAPIA VERSUS OTROS TRATAMIENTOS CONVENCIONALES EN SEPSIS NEONATAL

MORTALIDAD POR GRUPO.

GRUPO	UNIVERSO	VIVOS	FALLECIDOS	% MORTALIDAD
A	55	28	27	49
B	12	8	4	33
C	37	26	11	29



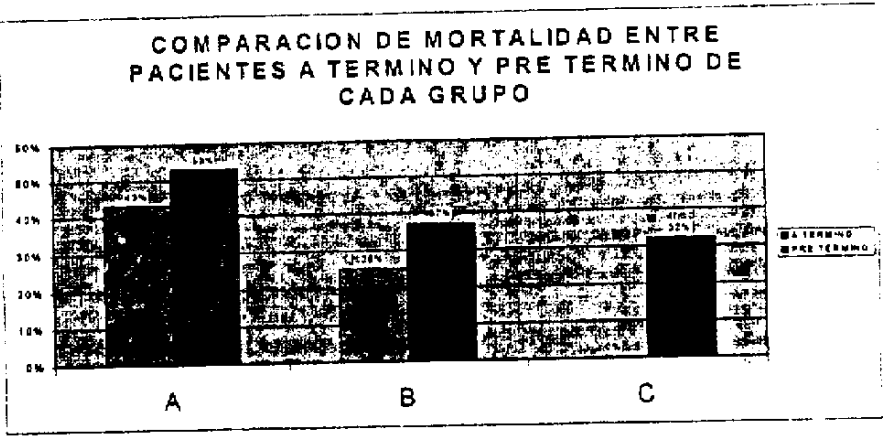
El grupo C tratado con inmunoglobulina más antibioticoterapia presentó una importante reducción en el porcentaje de mortalidad lo que concuerda con la experiencia de estudios anteriores (4, 5, 14, 17 y 25).

A: Tratado con antibioticoterapia.

B: Tratado con antibioticoterapia más exanginotransfusión total.

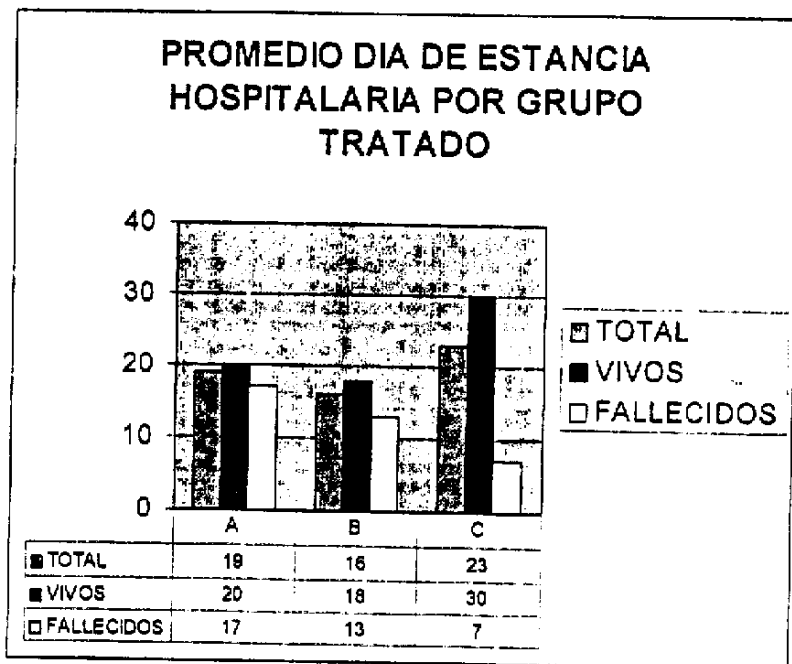
C: Tratado con antibioticoterapia más inmunoglobulinas.

EFFECTIVIDAD DEL USO DE INMUNOGLOBULINAS POR VIA ENDOVENOSA MAS ANTIBIOTICOTERAPIA VERSUS OTROS TRATAMIENTOS CONVENCIONALES EN SEPSIS NEONATAL



El grupo C presentó menor porcentaje de mortalidad llegando a anular la mortalidad en pacientes a término, lo anterior se explica por mejoramiento de los mecanismos inmunológicos de opsonización, activación del sistema de complemento y aumento de los niveles séricos de inmunoglobulinas.

EFFECTIVIDAD DEL USO DE INMUNOGLOBULINAS POR VIA ENDOVENOSA MAS ANTIBIOTICOTERAPIA VERSUS OTROS TRATAMIENTOS CONVENCIONALES EN SEPSIS NEONATAL



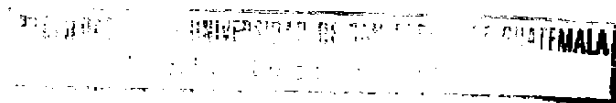
El uso de inmunoglobulinas prolongó el número de días estancia hospitalaria en los pacientes que la recibieron como tratamiento al aumentar la sobrevivencia de recién nacidos pretérmino y de bajo peso al nacer.

VIII. CONCLUSIONES.

1. La administración de inmunoglobulinas por vía endovenosa en pacientes con sepsis neonatal reveló ser efectiva pues redujo la mortalidad de 49% que se presentó en el grupo tratado sólo con antibióticos a 29%.
2. El uso de inmunoglobulinas resultó ser muy seguro pues ninguno de los pacientes presentó efectos secundarios a su administración.
3. La reducción de la mortalidad fué mayor en pacientes pretérmino y de bajo peso al nacer.

IX. RECOMENDACIONES.

1. Administrar inmunoglobulinas en combinación con antibióticos a los pacientes con sepsis neonatal especialmente a los prematuros y de bajo peso al nacer.
2. Utilizar la combinación antibióticos exanguinotransfusión total en los casos que no se cuente con inmunoglobulinas ya que se demostró que disminuye la mortalidad en comparación con el uso exclusivo de antibióticos.



X. RESUMEN

La sepsis neonatal es una enfermedad que afecta entre 1 y 9 de cada mil nacidos vivos, con una mortalidad que varía entre 15 y 50% de los casos.

Su tratamiento se ha basado en la antibioticoterapia y más recientemente agregando exanguinotransfusión total o inmunoglobulinas.

La presente investigación comparó los resultados de la combinación antibióticos-inmunoglobulinas con el uso exclusivo de antibióticos y con la combinación antibióticos-exanguinotransfusión.

Se demostró la reducción de la mortalidad con el uso de inmunoglobulina y la ausencia de efectos secundarios especialmente en recién nacidos pretermino y de bajo peso al nacer.

XI. BIBLIOGRAFIA.

1. Alister, Phillip. NEONATAL SEPSIS. PROBLEMS OF DIAGNOSIS AN THE NEED FOR PREVENTION. Royal Society of Medicine Service International. Congress and Symposium Series No. 163 London 1,990
2. ARCHIV. DIS. CHILD. TREATMENT OF SEPSIS WITH IgG IN VERY LOW WEIGHT INFANTS. Vol. No. 65. Pp. 347-8, 1,990.
3. Baker, C. TREATMENT OF NEONATAL SEPSIS. CLINICAL USE OF INTRAVENOUS INMUNOGLOBULIN. Interlaken, Switzeland. Setp. 15-18, 1,995.
4. Baley, Hill. NEONATAL SEPSIS: THE POTENCIAL FOR INMUNO THERAPY. Clinics in Perinatology, Vol. 15 No. 4. Dec. 1,988.
5. Barandum, S. Sideropoulos, P. More, A. NEONATAL SEPTISEMIA A MODEL OF COMBINATION WITH INMUNOGLOBULIN AND ANTIBIOTICS. Workshop Held at the 14th. Congress of Chemistry. Kesoto, 1,985.
6. Barkin, Roger. URGENCIAS PEDIATRICAS. Editorial Interamericana McGraw Hill. 3a. Edición México 1,993.
7. Cabrera, Gerardo. SEPTISEMIA EN EL RECIEN NACIDO. Diálogos de Meneghello. Editorial Mediterráneo Ltda. Vol. 3 Pp 138-151. Santiago deChile 1,991.
8. Cairo, Mitchel. RANDOMIZED TRIAL OF GRANULOCITE TRANSFUSION VERSUS INMUNOGLOBULIN THERAPY FOR NEONATAL NEUTROPENIA AND SEPSIS. Journal of Pediatrics. Pp 281-284. Feb. 1,992.
9. Cerezo, R. Figueroa R. Rodas, J. USO DE INUMNOGLOBULINAS EN EL NEONATO DE MUY BAJO PESO AL NACER CON RIESGO DE INFECCION. XXXI Congreso Nacional de Pediatría. Febrero 27-marzo 3 1,989.

10. Christiansen, R. Brown, M. EFFECTOS SOBRE LA CINERGIA DE LOS NEUTROFILOS Y LA CAPACIDAD OPSONICA EN SUERO DE LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA DE INMUNOGLOBULINAS A NEONATOS CON SIGNOS CLINICOS TEMPRANOS DE SEPSIS. Revista de Pediatría. Vol. 118. No. 4 Pp. 606-614, 1,991.
11. Colomb, MG. Drovet, C. STRUCTURAL AND BIOLOGICAL PROPIETIES OF THREE INTRAVENOUS INMUNOGLOBULIN PREPARATIONS. Clinical use of inmunoglobulin.
12. THE PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE JOURNAL. Diagnostic value of leukocyte indices in Late Neonatal Sepsis. Vol. No.13. No. 5 , May 1,994.
13. Greenbaum, Barbara. DIFFERENCES IN INMUNOGLOBULIN PREPARATIONS FOR INTRAVENOUS USE: A COMPARISON OF SIX PRODUCTS. The American Journal of Pediatric Hemato Oncology 12 (4): 990-6, 1,990.
14. Hill, Harry. INTRAVENOUS INMUNOGLOBULIN USE IN THE NEONATE: ROLE IN PROPHYLAXIS AND THERAPY OF INFECTION. Pediatric Inf. Dis. Journal Vol. 12 No. 5, 549-556. 1,993.
15. MEDICAL LETER. Intravenous Inmunoglobulin. Vol. 134 Issue 886. Dec 25 1,992.
16. Morven, S. UPDATE ON NEONATAL SEPSIS. Baylor College Symposium. September 13, 1,991.
17. Murguía, T. Santos, J. SISTEMA INMUNE E INMUNOTERAPIA EN EL RECIEN NACIDO I. INMUNOTERAPIA. Boletín Médico Hospital Infantil México. Vol. 51 No. 3 marzo 1,994.
18. Murguía, T. Santos, J. SISTEMA INMUNE E INMUNOTERAPIA EN EL RECIEN NACIDO II. INMUNOTERAPIA. Boletín Médico Hospital Infantil de México. Vol. 51. No. 3 abril 1,994.

19. Nelson, Berhman, R. TRATADO DE PEDIATRIA. Editorial Interamericana McGraw Hill. 14 Edición Pp 601-5. Madrid 1,992.
20. Remington, J. Klein J. INFECTIOUS DISEASES OF THE FETUS NEWBORN, INFANT. W.B. Saunders Company. Fourth Edition New York 1,995.
21. Rodriguez, M. Macias, M. Saltigeral, P. CUIDADOS INTENSIVOS EN PEDIATRIA. Editorial Interamericana McGraw Hill. 4a. Edición Pp. 238-243. México 1,989.
22. Schaad, U. NEONATAL SEPSIS - A FUTURE PERSPECTIVE Royal Society of Medicine Services International. Congress And Symposium. Series 163. London 1,990.
23. Swartz, R. OVERVIEW OF THE BIOCHEMISTRY AND SAFETY OF A NATIVE INTRAVENOUS GAMMAGLOBULIN. IGIV, Ph 4.25. The American Journal of Medicine. Vol. 83 October 23, 1,987.
24. Sheifer. ENFERMEDADES DEL RECIEN NACIDO. Editorial Interamericana McGraw Hill. 6a. Edición. Pp 337-343. México, 1,991.
25. Sideropoulos. D. Boehme, U. INMUNOGLOBULIN SUPPLEMENTATION IN THE PREVENTION OR TREATMENT OF NEONATAL SEPSIS. Pediat. Infect. Dis. Vol. 5 No. 3 Pp. S193-194. 1,986.