

Hospital Materno-Infantil de 10 de Octubre

SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA EN NEONATOS

*Dra. Yolma Ruiz Tellechea. Calle 1ra. núm. 15019 entre 7ma y N. Apto 16. Altahabana. Rancho Boyeros. Ciudad de La Habana. Teléfono: 8302119 yolmaruiz@infomed.sld.cu

** Dra. Rosa María Sánchez Taboada. Calle 61-B entre 18 y B. Apto 43. Cotorro. Ciudad de La Habana. Teléfono: 994551.

***Dra. Ismaris Rodríguez González. Calle 1ra. Núm 1649 entre Calzada de San Miguel y Pasaje A. San Miguel del Padrón. Ciudad de La Habana. Teléfono : 994551.

****Dr. Miguel Angel Martínez Morales. Calle 21 núm. 708 entre Paseo y A. Municipio Plaza. Ciudad de La Habana. Teléfono: 553353.

*****Dra Ivet Varona Capiro. Calle 25-B núm. 12026 entre 120-B y 122. Municipio Marianao. Ciudad de La Habana. Teléfono: 2601381.

*****Dra. Suez Rosales Soto. Calle E núm. 664 entre 27 y 29. Municipio Plaza Ciudad de La Habana. Teléfono: 8323933.

*Especialista Segundo Grado en Neonatología. Asistente. Dirección Provincial de Salud. Ciudad de La Habana.

** Especalista Primer Grado en Neonatología. Hospital Materno-Infantil de 10 de Octubre. Ciudad de La Habana.

*** Especialista Primer Grado en Neonatología. Hospital Materno-Infantil de 10 de Octubre. Ciudad de La Habana.

****Especialista en Bioestadística. Jefe del Departamento de Estadísticas Sanitarias. Dirección Nacional de Estadísticas. MINSAP.

*****Especialista Primer Grado en Neonatología. Hospital Gineco-Obstétrico Eusebio Hernández. Ciudad de La Habana.

*****Especialista Primer Grado en Neonatología. Hospital Gineco-Obstétrico Ramón González Coro. Ciudad

de La Habana.

RESUMEN

Un estudio observacional fue realizado durante 9 meses en el Hospital Materno Infantil 10 de Octubre, en Ciudad de La Habana, donde se incluyeron todos los pacientes que fueron ingresados en el Servicio de Neonatología en ese período. El objetivo de este estudio fue determinar el comportamiento del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) en recién nacidos y evaluar los principales factores perinatales que se relacionaron con la mortalidad. La definición del SIRS fue modificada y también definimos el Síndrome de Disfunción Múltiple de Organos (MODS). Todos los pacientes fueron evaluados entre 24- 48 horas después de haber sido ingresados. Fueron clasificados 47 niños de 351 como SIRS (13,4%), así como 40 de 351 como MODS (11,4%). Mientras más órganos fueron afectados, la mortalidad fue más alta. Solamente 12 niños fallecieron, 10 de ellos con MODS (83,3%). Concluimos que aunque el SIRS y el MODS son difíciles de diagnosticar en el periodo neonatal, cuando los hallazgos clínicos de ambos síndromes estuvieron presentes, los pacientes tuvieron mayor mortalidad.

Palabras clave : Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), Síndrome de Disfunción Múltiple de Organos (SDMO), recién nacido, mortalidad neonatal.

INTRODUCCION

El nombre de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) se utiliza para definir el proceso inflamatorio del organismo, independientemente de que su origen sea infeccioso o no. Los términos, SRIS, sepsis, sepsis severa, *shock* y Síndrome de Disfunción Múltiple de Organos (SDMO), constituyen distintas fases evolutivas de un mismo proceso, ¹ valorándose tanto desde el punto de vista fisiopatológico y diagnóstico, como en las actitudes terapéuticas que asumimos ante una situación determinada.

La Respuesta Inflamatoria Sistémica puede ser causada por una variedad de condiciones infecciosas y no infecciosas. Los criterios propuestos en las definiciones de consenso se considera que no son específicos y no tienen utilidad para el diagnóstico de la causa del síndrome, ni para la identificación de diferentes patrones de respuesta del huésped. ^{2,3} No obstante, se conoce que con el agravamiento clínico, el paciente evoluciona hacia la disfunción de los sistemas orgánicos alejados del sitio donde comenzó la respuesta inflamatoria inicial como consecuencia de la mala perfusión e hipoxia tisular; además la pérdida del balance inmunológico que se desencadena con el SRIS, conlleva a la inmunodepresión, predisponiendo al paciente a la adquisición de infecciones secundarias, todo lo que hace muy complejo el manejo médico del enfermo. ⁴

Conocer con mayor profundidad cómo se presenta el SRIS y el SDMO en neonatos, no solo como arma de pronóstico de muerte, sino también para evaluar estrategias de intervención en la reducción de la mortalidad, ha sido nuestra motivación realizar esta investigación.

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo, con el objetivo de determinar el comportamiento del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica en recién nacidos, así como evaluar los principales factores perinatales que se relacionaron con la mortalidad. El universo estuvo constituido por todos los neonatos que ingresaron en el Servicio de Neonatología del Hospital Materno-Infantil de 10 de Octubre en un período de 9 meses (enero-septiembre de 2006). La evaluación fue hecha entre 24 y 48 horas de ingreso en la Sala de Neonatología. A partir de los resultados obtenidos, se realizó el análisis de las variables y su correspondencia con el estado al egreso (vivo o fallecido), mediante Chi cuadrado, considerándose significativo con una $p < 0.05$.

Considerando que un estímulo agresor puede desencadenar en el organismo un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), se tuvieron en cuenta para definirlo, los principales elementos descritos en numerosas referencias bibliográficas,^{5,6,7,8} además de la experiencia de los autores de este trabajo, y se estableció el diagnóstico del SRIS en neonatos por la presencia de, al menos, 2 de los siguientes criterios:

1. Temperatura: mayor de 37,5 o C o menor de 36 o C, en, al menos, 2 tomas consecutivas y habiendo adoptado adecuadas medidas de control térmico.
2. Frecuencia respiratoria: mayor de 60 x min. o menor de 30 x min. y/o necesidad de apoyo ventilatorio como única disfunción orgánica.
3. Frecuencia cardíaca: mayor de 160 x min. o menor de 100 x min. y/o requerimiento de apoyo hemodinámico como única disfunción orgánica.
4. Leucocitos aumentados o disminuidos, según tablas de referencia.

Los criterios tomados para definir la falla de los sistemas orgánicos están basados en trabajos previos, según lo publicado por otros autores,^{6,9,10,11} además de la experiencia de los autores de este trabajo y son:

I) Sistema Respiratorio:

- Frecuencia respiratoria > de 90 resp x min.
- Dióxido de carbono > de 65 mmhg.
- Presión arterial de oxígeno < de 40 mmhg, sin cardiopatía congénita cianótica.
- Requerimiento de ventilación mecánica por más de 24 horas en el

Postoperatorio.

- Índice PO₂ /FiO₂ < de 300, en ausencia de cardiopatía congénita cianótica.

II) Sistema Cardiovascular:

- Tensión arterial baja, según las tablas de referencia.
- Frecuencia cardíaca < de 100 lat / min o > de 220 lat /min.
- Parada cardiorrespiratoria.
- Ph < de 7,20 con CO₂ normal.
- Necesidad de inotrópicos, excepto Dopamina a menos de 5 mcg/kg/min

III) Sistema Renal:

- Oliguria de menos de 1ml/kg/hora.
- Nitrógeno ureico > de 100mg/dl.
- Creatinina sérica > de 2.0 mg/dl, sin enfermedad renal previa.
- Requerimiento de diálisis.

IV) Sistema Neurológico:

- Estado de conciencia en estupor (solo respuesta a estímulos dolorosos), descartando la causa medicamentosa.
- *Status* convulsivo.
- Pupilas fijas y dilatadas.

V) Sistema gastrointestinal:

- Hemorragia gastrointestinal con caída de la hemoglobina mayor de 2 g/l.
- Alimentación parenteral total más de 7 días.

VI) Sistema Hepático:

- Bilirrubina directa >de 6 mg/dl.

VII) Sistema Hematológico:

- Hemoglobina < de 6 gr/dl.
- Plaquetas < 30 000.
- Tiempo de protombina (TP) > 20.
- Tiempo parcial de tromboplastina (TPTP) > 60.

Se consideró el diagnóstico del SDMO por la presencia de, al menos, 2 sistemas orgánicos en falla simultáneamente.

Se evaluaron además factores perinatales y su asociación con la muerte de los pacientes estudiados. Ellos fueron: el bajo peso al nacer (menos de 2 500 gramos); la prematuridad (menos de 37 semanas de gestación); el crecimiento intrauterino retardado (CIUR); la enfermedad de membrana hialina (EMH); la asfixia y la sepsis.

RESULTADOS

Tabla 1

Relación entre el SRIS y la mortalidad de los neonatos estudiados

SRIS	Vivos		Fallecidos		Total
	N	%	N	%	
Si	40	85,1	7	14,9	47
No	299	98,4	5	1,6	304
Total	339	96,6	12	3,4	351

$\chi^2 = 17.813$ $p = 0.0000$

En la Tabla 1, podemos apreciar que el SRIS estuvo presente en 47 recién nacidos, lo que representó 13,4% del total; de ellos 40 (85,1%) egresaron vivos y 7 (14,9%) egresaron fallecidos. Si tenemos en cuenta el total de fallecidos que fueron 12 pacientes, vemos que en 7 de ellos (58,3%) estuvo presente el SRIS, pero además de los 5 fallecidos que se clasificaron sin SRIS, 3 presentaban MODS, por lo que se encontraban en una fase más avanzada de su enfermedad. Estos resultados fueron significativos al realizar el *test* de Chi cuadrado, con una $p = 0.0000$.

Tabla 2

Relación entre el SDMO y la mortalidad de los pacientes estudiados

SDMO	Vivos		Fallecidos		Total
	N	%	N	%	
Si	30	75	10	25	40
No	309	99,4	2	0,6	311
Total	339	96,6	12	3,4	351

$\chi^2 = 82.963$ $p = 0.0000$

En la Tabla 2, observamos que de los 351 ingresos en el Servicio, 40 pacientes (11,3%) tuvieron SDMO; de ellos, 30 (75%) egresaron vivos y 10 (25%), egresaron fallecidos. Solo 2 pacientes fallecieron sin SDMO; uno de ellos fue por isoimmunización como complicación de exanguino-transfusión y el otro paciente presentó cuadro de apnea por daño neurológico. Hay pacientes que ingresaron con SRIS y evolucionaron al MODS en las primeras 24 horas de su estadía. Estos resultados fueron significativos al aplicar el *test* de Chi cuadrado, con una $p = 0.0000$.

Tabla 3**Número de sistemas orgánicos en falla y mortalidad**

Número de sistemas	Vivos		Fallecidos		Total
	N	%	N	%	
0	267	99,6	1	0,4	268
1	42	97,7	1	2,3	43
2	17	89,4	2	10,6	19
3	10	76,9	3	23,1	13
4	3	42,9	4	57,1	7
5	0	0	1	100	1
Total	339	96,6	12	3,4	351

Con 2 y más sistemas en falla $\chi^2 = 8.951$ $p = 0.0299$

En la Tabla 3, apreciamos que 311 pacientes se presentaron con ninguno o sólo un sistema orgánico en falla, de los cuales fallecieron solamente 2 pacientes, lo que representa una mortalidad muy baja, de menos de 1%. Sin embargo, en los pacientes que tuvieron el SDMO, apreciamos cómo se incrementa la mortalidad progresivamente a medida que se suman más sistemas en falla desde 10,6% con 2 sistemas en falla hasta 100 % con 5 sistemas en falla, lo que resulta significativo al aplicar el *test* de Chi cuadrado con una p de 0,0299.

Tabla 4**Factores perinatales relacionados con la mortalidad de los pacientes estudiados**

Factores Perinatales	Vivos		Fallecidos		Total	Significación
	N	%	N	%		
Bajo peso al nacer	202	96.7	7	3.3	209	p=0.0142
Prematuridad	132	95	7	5	139	NS
CIUR	74	97.4	2	2.6	76	p=0.0224
EMH	12	85.7	2	14.3	14	NS
Asfixia	16	76.2	5	23.8	21	p=0.0000
Sepsis	48	94.1	3	5.9	51	NS

NS: No significativo

Al evaluar la asociación entre algunos factores perinatales y la mortalidad de los pacientes estudiados, encontramos que tuvieron significación estadística, la presencia de bajo peso al nacer, crecimiento intrauterino retardado y la asfixia.

DISCUSION

El SRIS no se presenta con iguales características clínicas en la etapa neonatal que en otras edades de la vida. Es poco común encontrarlo tal como se describe en la edad pediátrica o en el adulto con sus 4 alteraciones fisiológicas iniciales, siendo publicado en población pediátrica que cuando aparecen 3 ó 4 elementos, la causa séptica es más común. ¹²

Sin embargo, en la práctica clínica vemos con frecuencia en los recién nacidos, la presencia de alteraciones fisiológicas, relacionadas con la circulación periférica, así como la necesidad de apoyo ventilatorio especialmente en prematuros. Por esta razón, consideramos que si además de las alteraciones en la temperatura, el conteo leucocitario y las modificaciones de la frecuencia respiratoria y cardíaca, se presenta disfunción respiratoria o circulatoria aisladas; es decir, una o la otra, el paciente debe ser considerado con estos otros elementos clínicos como portadores de SRIS neonatal.

Luego vemos que con el agravamiento de la función ventilatoria, el paciente evoluciona a la hipoxemia refractaria, desarrollando el SDMO y cuando los trastornos cardiocirculatorios se agravan y la hipotensión no se resuelve con un adecuado tratamiento de soporte hemodinámico, decimos que el paciente está en *shock* (independientemente de la etiología séptica o no), y si este no es reversible progresa también al SDMO; de ahí que la mortalidad del *shock* séptico sea más alta cuando se asocia a SDMO; ¹³ esto se corresponde con nuestros resultados, ya que los casos con SRIS y SDMO, tuvieron mayor mortalidad, sobre todo cuanto más avanzado esté el proceso de la enfermedad.

La respuesta fisiológica inicial ante una agresión en el período neonatal, sobre todo en los primeros 3 días de vida, es más intensa que en otras edades de la vida por los bruscos cambios cardiocirculatorios y ventilatorios que sufre el neonato en el tránsito de la circulación fetal a la neonatal y su adaptación a la vida extrauterina, una vez producido el nacimiento, lo cual no ocurre a la misma velocidad en todos los pacientes, sobre todo si presenta inmadurez, infección, asfixia u otra alteración. Es importante tener en cuenta, además, que en el niño prematuro lógicamente la respuesta inflamatoria no puede ser la misma que en neonatos nacidos al término, dada la inmadurez de todos sus sistemas orgánicos, incluyendo por supuesto el sistema inmunológico.

Los estudios sobre citoquinas en neonatos son limitados, pero parece que su producción está disminuida, por ello es peor la respuesta inflamatoria; sin embargo, se ha reportado la elevación de los niveles de factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina 6 (IL-6) y factor activador de plaquetas en sepsis neonatal, siendo la IL-6 la que más se eleva. ¹⁴

Con los avances de la biología molecular, se están utilizando mediciones de concentraciones plasmáticas de mediadores, con el fin de obtener mayor información acerca de la severidad del paciente y el curso de la enfermedad, por ejemplo se han medido citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, ¹⁵ así como se han medido moléculas de adhesión, que expresan la severidad del daño endotelial en pacientes con cuadros de *shock* séptico. ¹⁶

En el recién nacido, las causas que se relacionan con el SRIS son múltiples, siendo la sepsis la más estudiada; pero podemos encontrar SRIS en neonatos que han sufrido episodios de asfixia, trauma,

hemorragias severas, enfriamiento, hipertensión pulmonar, malformaciones cardiovasculares, alteraciones metabólicas severas, incluso cualquier otra causa que provoque dificultad respiratoria grave con hipoxemia y vasoconstricción pulmonar como ocurre en la enfermedad de membrana hialina y la neumonía, en fin cualquier evento que guarde relación con hipoxemia, isquemia y consecutiva acidosis, puede desencadenar respuestas fisiológicas similares independientemente de su causa.

Actualmente, el diagnóstico de asfixia perinatal, no es aceptado si no aparecen signos de afectación multisistémica, ya sea a nivel cardiovascular, pulmonar, renal o gastrointestinal, además de los signos neurológicos precoces, el apgar bajo sostenido y la acidosis en la sangre arterial del cordón umbilical.¹⁷

Se publica, además, que es más frecuente el SDMO en neonatos que a otras edades de la vida, debido a que a menor edad gestacional hay mayor tendencia a presentar alteraciones hemodinámicas por patologías pulmonares, y en la etapa neonatal se suma la facilidad para desarrollar infecciones sistémicas por los cambios fisiológicos de los mecanismos de defensa, reportándose alta mortalidad en el SDMO secundario a enterocolitis necrozante e hipertensión pulmonar.¹⁸ En este estudio, la patología que guardó relación con la mortalidad fue la asfixia; se encontró muy poca incidencia de enterocolitis necrozante, lo que se explica porque fueron pocos los pacientes ingresados con prematurez extrema.

En el período neonatal, la sepsis constituye una importante causa de morbimortalidad, pero esto se incrementa dramáticamente en prematuros, hijos de madres con rotura prolongada de las membranas fetales, sobre todo aquellos con peso al nacer inferior a 1 500 gramos, porque presentan mayor inmadurez del sistema inmunitario, lo que lo predispone a las infecciones.¹⁹ Los primeros signos de sepsis son usualmente pulmonares y cardiovasculares, luego siguen alteraciones de la función gastrointestinal, renal, hematológica, hepática y cerebral,²⁰ pero con el desarrollo de estrategias sistemáticas para el manejo del SDMO asociado a sepsis y la efectividad de nuevas estrategias terapéuticas, se reducirá la mortalidad asociada a infección.²¹ En nuestro medio, también se ha observado una disminución progresiva de la mortalidad neonatal asociada a sepsis, gracias al manejo precoz del SRIS.

De acuerdo con la literatura revisada, el peso al nacer y la edad gestacional se asocian significativamente con la mortalidad neonatal;^{22, 23} asimismo, se reporta alta correlación entre el CIUR^{24, 25} y la asfixia^{26, 27} con la mortalidad de los neonatos. En este estudio, aunque la prematuridad verdadera no guardó relación con la mortalidad, sí lo tuvo el bajo peso al nacer, sobre todo asociado a malnutrición fetal (CIUR), lo cual se debe a las características del área de atracción que acude a este Hospital.

En general, la muerte en Cuidados Intensivos se relaciona con la severidad de la enfermedad, lo que depende del peso de la disfunción orgánica y no siempre los pacientes mueren en falla respiratoria o cardiocirculatoria;²⁸ asimismo, la mortalidad también depende del número de órganos afectados, siendo más alta cuantos más sistemas se encuentren en falla.²⁹ Esto se corresponde con nuestros resultados, ya que en este estudio se corroboró, que cuanto más sistemas están en falla, se presenta mayor mortalidad.

Es importante decir, además, que los tratamientos reducen la mortalidad, pero pueden ocasionar otros trastornos; por ejemplo, un determinado tratamiento que mejora el *status* hemodinámico puede favorecer la hemorragia intraventricular en prematuros,³⁰ siendo este un importante reto, en el empeño de reducir la mortalidad neonatal.

CONCLUSIONES

1. La ausencia del SRIS se correlacionó con mayor sobrevida en los neonatos estudiados.
2. El SDMO estuvo presente en la mayoría de los recién nacidos fallecidos.
3. A medida que se suman más sistemas orgánicos en falla, se incrementa la mortalidad neonatal.
4. Los factores perinatales que guardaron relación con la mortalidad de los pacientes estudiados fueron el bajo peso al nacer, el crecimiento intrauterino retardado y la asfixia.

ABSTRACT: The systemic inflammatory response syndrome in newborns.

An observational study was made in "10 de October", Infant-Maternity Hospital, in Havana City. All patients admitted in the Neonatology Service during 9 months were enrolled. The objective of this study was to determine the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in newborns and to evaluate perinatal factors in the mortality. The SIRS definition was modified as well as the multiple dysfunction syndrome (MODS). All patients were evaluated between 24-48 hours right after their admission, 47 babies out of 351 (13,4 %) were classified as SIRS, while 40 out of 351 (11,4 %) as MODS, the more organs affected, the higher the mortality rate was. We arrived to the conclusion that although SIRS and MODS were difficult to diagnose in this kind of patients, clinical findings showed that the mortality rate increased when both syndromes are present.

Key words : Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS), newborn, neonatal mortality.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Mitchell M. Levy, Mitchell P. Fink, John C Marshall, Edward Abraham, Derek Angus, Deborah Cook, *et al* . International sepsis definitions conference. Crit Care Med. 31 (4): 1250-56; 2003.
- 2 Marshall JC: SIRS and MODS: What is their relevance to the science and practice of intensive care? Shock. 14: 586-589; 2000.
- 3 Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. Crit Care Med. 25: 372-74; 1997.

4 Roger C. Bone MD. Immunologic Dissonance: A Continuing Evolution in Our Understanding of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) and the Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS). 125 (8): 680-687; 1996.

5 ACCP/SCCM. Consensus Conference (1992). Definition of sepsis and multiorgan multiorgan failure. Crit Care Med. 20: 864-74;1998.

6 Brahm Goldstein; Brett Giroir; Adrienne Randolph *et al*. . Internacional pediatric sepsis co nsensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med. Vol. 6 (1): 2-8; 2005.

7 Richard J. Brill, Brahm Goldstein. Pediatric sepsis definitions: Past, present, and future Pediatr Crit Care Med. Vol. 6 (3) (suppl): 6-8; 2005.

8 Dimitriades, Constantine, MD. Early recognition and management of pediatric septic shock. Pediatric review. Advances in Pediatrics. XX (4): 1-6 ;2006.

9 Ortrud Vargas Hein, Klaudia Misterek, Jan-Peer Tessmann, Vera van Dossow, Michael Krimphove, and Claudia Spies Time course of endothelial damage in septic shock: prediction of outcome Crit Care. 9 (4): R323– R330;2005.

10 Janota J, Stranak Z, Statecna B, Dohnalova A, Sipek A, Simak J. Characterization of multiple organ dysfunction syndrome in very low birthweight infants: new sequential scoring system. Shock.15(5): 348-52; 2001.

11 William O, Tarnow-Mordi BA. What is the role of neonatal organ dysfunction and illness severity scores in therapeutic studies in sepsis? Pediatr Crit Care Med. Vol. 6(3):135-137; 2005.

12 [Sprung CL](#) , [Sakr Y](#) , [Vincent JL](#) , [Le Gall JR](#) , [Reinhart K](#) , [Ranieri VM](#) , [Gerlach H](#) , [Fielden J](#) , [Groba CB](#) , [Payen D](#) . An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients (SOAP) study. [Intensive Care Med.](#) 32 (3): 421-7;2006 Mar.

13 Martha C Kutko, Michael PCalarco, Maryellen B Flaherty, Robert F Helmrich H, Michael Ushay, Steven Pon, Bruce M Greenwald. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure *Pediatr Crit Care Med.* Vol.4 (3): 333-337; 2003.

14 Gotoff Samuel. P. Infections of the neonatal infant. En: Nelson. Textbook of Pediatrics. En: Behrman Richard E, Kliegman Robert M, Jenson Hal B. Textbook of pediatrics. WB Saunders Company. 16 th edition. United States of America 542-543; 2000.

15 P C Ng, K Li, R P O Wong, K Chui, E Wong, G Li and T F Fok Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine responses in preterm infants with systemic infections *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition.* 88 : 209; 2003.

16 Ortrud Vargas Hein, Klaudia Misterek, Jan-Peer Tessmann, Vera van Dossow, Michael Krimphove, and Claudia Spies Time course of endothelial damage in septic shock: prediction of outcome *Crit Care.* 9(4): R323–R330; 2005.

17 Jonathan M Klein, MD. Multiorgan system failure from perinatal asphyxia. *The Iowa Perinatal Setter.* Vol XXVI (1): 1-4; 2005.

18 Portillo R, Sarasqueta P, Vélez A. Síndrome de disfunción múltiple de órganos en neonatología. *Medicina Infantil.* 5: 154-157;1998.

19 [Baltimore RS](#) . Neonatal sepsis: epidemiology and management. *PaediatrDrugs.* 5(11):723-40; 2003.

- 20 Zimble N, Campbell A. Sepsis, SIRS and MODS Crit Care. 73-76; 2004.
- 21 [Singh S](#), [Evans TW](#). Organ dysfunction during sepsis. [Intensive Care Med.](#) 32(3):349-360; 2006 Mar.
- 22 [Trotman H](#). The neonatal intensive care unit at the University Hospital of the West Indies: The first few years' experience [West Indian Med J.](#) 55 (2): 75-9; 2006.
- 23 [Mathur NB](#), [Garg P](#), [Mishra TK](#). Predictors of fatality in neonates requiring mechanical ventilation [Indian Pediatr.](#) 42 (7): 645-51; 2005.
- 24 Susan W Aucott, Pamela K Donohue, Frances J Northington. Increased Morbidity in Severe Early Intrauterine Growth Restriction. Journal of perinatology 24 (7): 435-440; 2004.
- 25 Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A . Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 182 : 198-206; 2000.
- 26 Günther Heller, Björn Misselwitz, Stephan Schmidt. Early neonatal mortality, asphyxia related deaths, and timing of low risk births in Hesse, Germany, 1990-8: observational study. British Medical Journal 29; 321 (7256): 274–275;2000.
- 27 Stoll Bárbara J, Kliegman Robert M. The fetus and the neonatal infant. En: Behrman Richard E, Kliegman Robert M, Jenson Hal B. Textbook of pediatrics. WB Saunders Company. 16 th edition. United States of America. 451; 2000.
- 28 Kumar N, Thomas N, Singhal D, Puliye JM, Sreenivas V. Triage Score for Severity of illness. Indian Pediatrics. 2002.
- 29 Laue Noguera ML, López Abreu MA, Risco Cortés RE, Esquivel Ledesma JJ. Morbimortalidad por

disfunción orgánica múltiple en niños gravemente enfermos Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int. 16(1): 5-11; 2002.

30 William O, Tarnow-Mordi BA. What is the role of neonatal organ dysfunction and illness severity scores in therapeutic studies in sepsis? *Pediatr Crit Care Med*. Vol.6 (3):135-137; 2005.