

11237  
2es  
102



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
División de Estudios Superiores

Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional  
Instituto Mexicano del Seguro Social

*[Signature]*  
DR. SALVADOR RUBIO R.  
PROF. TITULAR DEL CURSO

*[Signature]*  
DR. AUGUSTO MERCADO CRUZ  
JEFE DE ENSEÑANZA

**SEPTICEMIA POR STAPHYLOCOCCUS COAGULASA NEGATIVO  
EN EL RECIEN NACIDO.**

**TESIS DE POST GRADO**

Que para obtener el Grado de:  
**ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

presenta

**DRA. OLIVIA MADRIGAL MUÑIZ**

*[Signature]*  
TESISTA

Asesor: Dr. Carlos Aldana

*[Signature]*  
ASESOR

I. M. S. S. C. M. N.  
HOSPITAL DE PEDIATRIA  
JUL 1986  
DEPTO. DE ENSEÑANZA  
E INVESTIGACION

México, D. F.

1986



**TESIS CON  
FALLA DE ORDEN**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**CONTENIDO.****Páginas.**

Objetivo	1
Introducción	2
Antecedentes	4
Etiología	6
Epidemiología	7
Patogenia	8
Manifestaciones Clínicas	9
Diagnóstico	10
Tratamiento	12
Mortalidad	15
Prevención	15
Perspectiva	16
Resumen	18
Bibliografía	19

## OBJETIVO

Tomando en cuenta que en los últimos años, ha habido un incremento significativo en la frecuencia de aislamiento de *Staphylococcus coagulasa negativo*, se realizó la presente revisión monográfica con el objeto de cubrir los aspectos epidemiológicos más importantes, los signos clínicos, exámenes de laboratorio, tratamiento y letalidad de la septicemia causada por *Staphylococcus coagulasa negativo*.

## INTRODUCCION:

No obstante los avances en la terapéutica antimicrobiana, las infecciones bacterianas continúan siendo causa importante de morbi-mortalidad en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos neonatal, y su etiología va a variar de acuerdo al país, la época y la unidad en que se aisle (17).

El término de sepsis neonatal, denota una enfermedad habitualmente de etiología bacteriana que aparece en los primeros 30 días de vida. Es importante hacer la diferenciación entre sepsis de inicio temprano que es adquirida en el canal de parto y se presenta dentro de las primeras 48h. El agente etiológico más frecuente en Estados Unidos y Europa, es el Streptococcus beta hemolítico del grupo B (4,6) y en nuestro medio predominan las enterobacterias (8).

En la sepsis neonatal de inicio temprano, generalmente se encuentran antecedentes de infección materna o ruptura prematura de membranas entre otros (3). En la sepsis de aparición tardía, que se adquiere generalmente en la sala de cunas, la edad de aparición de la enfermedad es a partir del tercer día y recientemente uno de los microorganismos aislados con más frecuencia es el Staphylococcus coagulasa negativo (5), generalmente asociado a infecciones intrahospitalarias (9). El incremento en el aislamiento de Staphylococcus coagulasa negati

vo puede estar en relación con el mayor uso de procedimientos invasivos como son: la asistencia a la ventilación, instalación de catéteres umbilicales, derivaciones ventriculo-peritoneales, etc (5,9).

El recién nacido tiene mayor susceptibilidad a presentar infecciones graves, debido en parte a deficiencias en la inmunidad humoral, celular y en los mecanismos inespecíficos de defensa. Esta disminución de la respuesta inmune se hace aún más grave a medida que la edad-gestacional se acorta (10).

Las manifestaciones clínicas, como en el caso de sepsis por otros gérmenes, son inespecíficas tales como: distermia, apnea, rechazo al alimento, etc. (11).

El diagnóstico de sepsis debe hacerse, evaluando los factores de riesgo, sospecha clínica y exámenes de laboratorio; entre estos, son orientadores, las alteraciones en la fórmula blanca, como leucopenia menor de  $5000/\text{mm}^3$ , índice de B/N (bandas/neutrófilos) mayor de 0.2 y plaquetopenia (12). Existen otros índices como la Proteína C Reactiva, la velocidad de sedimentación globular (12,13,14,15) que varios trabajos han reportado sea de utilidad. Todos estos parámetros de laboratorio no han sido evaluados en septicemia por *Staphylococcus epidermidis*.

El diagnóstico de certeza, se hace por el aislamiento del gérmen en sangre, con las consideraciones que se hacen en el capítulo de diagnóstico.

#### ANTECEDENTES:

La septicemia es una causa importante de morbi-mortalidad en los pacientes de las unidades de cuidado intensivo neonatal, y su etiología es diferente de país a país y de unidad a unidad (1-3). Así en Estados Unidos se ha encontrado, que antes de la década de los 40, el microorganismo predominante era el *Streptococcus* beta hemolítico del grupo B; con el advenimiento de la Penicilina y sulfonamidas, adquirieron preponderancia *Staphylococcus aureus* y las enterobacterias, lo cual persistió hasta los años 60 (1,4). A partir de 1970 se observó un aumento en la frecuencia de aislamiento tanto de un microorganismo considerado de baja patogenicidad, el *Staphylococcus epidermidis* (3-5), - como el *Streptococcus* beta hemolítico del grupo B. En la actualidad, éste último microorganismo, junto con *E. coli.*, son los principales causantes de septicemia neonatal temprana en Estados Unidos (1,4,6).

En nuestro país, en un estudio de septicemia efectuado en el Departamento de Neonatología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, de 1973 a 1978, el principal gérmen aislado fue *Klebsiella*, seguido de *E. coli.* y *Pseudomona* (8). A partir de -

1979 y aunque en conjunto las bacterias gram negativas continúan como la causa principal de septicemia, se ha aislado *Staphylococcus epidermidis* con una frecuencia similar a *Klebsiella* sp, e incluso para 1983 ocupó ya el primer lugar (2,8).

Esta situación es similar a la de otras unidades neonatales (5).

Este fenómeno puede ser secundario al mayor uso de procedimientos invasivos a los que se someten los neonatos en estado crítico, o bien por la colonización por cepas más virulentas. Se cree también que el aumento en su aislamiento, es probable que solo se deba a que en años previos no se reportaba a éste microorganismo por no considerarlo como productor de enfermedad. En un inicio, las especies de *Staphylococcus* se clasificaron en base a su patogenicidad de ésta manera, las cepas de *Staphylococcus coagulasa* positivos se consideraron patógenas, mientras que las de *Staphylococcus coagulasa* negativos, como no patógenas.

La septicemia causada por *Staphylococcus coagulasa* negativo se presenta como infección neonatal de aparición tardía y de adquisición fundamentalmente intrahospitalaria (5).

El *Staphylococcus epidermidis*, es un germen habitual de la piel (7,16), y antes solo se le reconocía como un agente infectante característico de los pacientes con derivación ventrículo-peritoneal con otros cuerpos extraños, o como causante de endocarditis bacteriana después de cirugía cardíaca (7,16). En el recién nacido, a-



partir de 1960 se lo identificó como causa de meningitis, septicemia, osteomielitis y artritis séptica (17,18,19).

En la actualidad, no hay duda de su patogenicidad, y solo se pide que para eliminarlo como germen contaminante en los hemocultivos se aisle en forma repetida o de sitios diferentes (7,17).

#### ETIOLOGIA.

En la actualidad, los Staphylococcus coagulasa negativos, se clasifican por las pruebas de coagulasa, las cuales son positivas para Staphylococcus aureus, y hasta ahora se han reconocido doce especies de Staphylococcus coagulasa negativos, de los que Staphylococcus epidermidis es predominante (7,20).

Los Staphylococcus pertenecen a la familia micrococáceas, son microorganismos esféricos gram positivos (20,21). Los Staphylococcus producen in vitro enzimas extracelulares. La leucocidina es elaborada por la mayor parte de Staphylococcus patógenos que invaden los tejidos y tienen la facultad de destruir leucocitos in vitro (20). Cuatro hemolisinas, alfa, beta, gama y delta. La más importante en cuanto a infección es la hemolisina alfa, al parecer idéntica a la exotoxina necrótica mortal, la hialuronidasa.

Más del 90% de las copas de Staphylococcus elaboran un factor de difusión. La resistencia a la penicilina observada en numerosas --

cepas por Staphylococcus se debe a la enzima penicilinas, una-beta lactamasa que inactiva la penicilina por hidrólisis (20). El Staphylococcus epidermidis aislado de catéteres infectados produce una substancia extracelular, que al parecer es un polisacárido, que se adhiere a la superficie de ciertos plásticos, incluyendo catéteres (21).

Con el incremento en el aislamiento de Staphylococcus epidermidis en años recientes, se ha hecho necesaria la elaboración de métodos para la diferenciación y tipificación de Staphylococcus coagulasa negativos (22).

#### EPIDEMIOLOGIA.

En una revisión de pacientes con septicemia (19) se encontraron como características predominantes las siguientes:

- a) peso al nacimiento: la susceptibilidad a la septicemia fue mayor en los niños de bajo peso (1,001 a 1,500Kg). El riesgo disminuyó significativamente con peso al nacimiento mayor de 2,500Kg. Se encontró una frecuencia de sepsis en pacientes de bajo peso de 164 por 1000 productos vivos (19).
- b) sexo: se encontró mayor frecuencia en varones; esto se ha notado tanto en la septicemia causada por Staphylococcus epidermidis como por gram negativos. Se ha encontrado también en otras revisiones, que reportan predominio de septicemia en pacientes del sexo masculino, con una relación de 2.1:1.3 (19).

El antecedente de infección materna es de poca importancia en el caso de sepsis por *Staphylococcus epidermidis*.

c) Edad de inicio: se ha encontrado que la sepsis por *Staphylococcus epidermidis*, tiene una edad de inicio promedio entre 3 a 170 días con una media de 21 días (17).

d)

En este mismo trabajo, los pacientes afectados tenían antecedentes de haber requerido procedimientos invasivos, tales como asistencia a la ventilación, colocación de catéteres arteriales, venosos, para alimentación paronteral, cateterización de vasos umbilicales y derivaciones ventriculo-peritoneales (11).

#### PATOGENIA.

La infección en el período neonatal tiene características especiales en relación a los deficientes mecanismos de defensa del huésped, vías de transmisión y cuadro clínico inespecífico (6).

Los mecanismos de defensa en el neonato son desafortunadamente inmaduros, lo que contribuye significativamente a la alta incidencia de infecciones severas en los niños de término y especialmente en el prematuro (10). A continuación se mencionan las deficiencias más importantes.

Inmunidad humoral: la placenta transfiere anticuerpos IgG por mecanismo activo y pasivo. Este transporte está directamente relacionado con la edad gestacional (10).

Sistema de complemento: la activación de la vía clásica del -- complemento, se lleva a cabo por complejos antígeno-anticuerpo. La vía alterna puede ser activada en ausencia de anticuerpos -- por complejos polisacáridos o endotoxinas. La actividad del -- complemento hemolítico total en el neonato, es aproximadamente la mitad de la del adulto, la actividad del complemento en la -- vía alterna, también está disminuida. En general, las concentra-- ciones de los componentes del complemento, así como su función, están en relación directa con la edad gestacional (10).

Fagocitosis: Los polimorfonucleares del neonato tienen una movi-- lidad disminuida así como una quimiotaxis defectuosa. Por otro-- lado, la actividad bactericida de polimorfonucleares está inta-- ta en el neonato sano, pero se afecta significativamente en con-- diciones de stress (10), existe también un defecto de opsoniza-- ción que va a afectar aún más el proceso de fagocitosis.

Esta respuesta inmunológica defectuosa explicada brevemente, ay-- nada a que estos niños requieren frecuentemente de maniobras -- diagnósticas, tratamiento y hospitalización prolongada, facili-- tan la septicemia por gérmenes como el Staphylococcus epidermi-- dis.

#### MANIFESTACIONES CLINICAS.

Ya se ha hecho mención en párrafos anteriores, a la dificultad

diagnóstica de sepsis en el recién nacido, por lo variado e inespecífico de sus manifestaciones clínicas, y esto incluye a todos los gérmenes que causan infección neonatal.

Generalmente los neonatos con infección por *Staphylococcus epidermidis*, presentan signos de sepsis de inicio tardío y éstos son inespecíficos como intolerancia a los alimentos, apnea, distorsión etc, y se ha mencionado que frecuentemente ocurre asociado a una infección focal (11,13).

Son comunes las infecciones osteoarticulares que se presentan en un tercio de los niños con septicemia por *Staphylococcus epidermidis* (3)

Las infecciones del sistema nervioso central, generalmente se presentan en pacientes con derivaciones de líquido cefalorraquídeo - y es causa común de epidemioencefalitis; en el 50% es causada por *Staphylococcus epidermidis* (21).

#### DIAGNOSTICO.

Para considerar a un paciente con septicemia por *Staphylococcus epidermidis*, debe cumplir las siguientes condiciones:

- a) dos o más hemocultivos positivos con el mismo germen (17)
- b) si tiene un hemocultivo positivo y el mismo germen fué aislado de absceso, herida quirúrgica, cultivo de orina y cultivo de -

de punta de catéter (17,19);

c) si hubo desarrollo de *Staphylococcus epidermidis* y el paciente responde al tratamiento antibiótico apropiado (17).

Se consideran contaminados cuando se aísla de un solo cultivo, y el paciente no tiene manifestaciones clínicas ni de laboratorio de enfermedad (17-19).

Diferentes pruebas de laboratorio son de ayuda para detectar infección bacteriana en el recién nacido (23). Los índices de infección de laboratorio que han reportado ser de mayor utilidad, son la relación bandas/neutrófilos, la cuenta de plaquetas, velocidad de sedimentación globular, fosfatasa alcalina de neutrófilos, sin embargo no han sido evaluados en el caso específico de sepsis por *Staphylococcus epidermidis*.

Los hemocultivos serán tomados en serie de 1 a 3 después de asear la piel con una solución de yodo (11). Se introducen 0.5ml a 1 ml de sangre en cada uno de los frascos, conteniendo medio de cultivo con soya triptica, thioglicolato y corazón de res, los frascos de cultivo son incubados a 35-37°C, y los organismos cultivados son identificados. El *Staphylococcus* de acuerdo a la prueba de coagulasa se clasifican en positivos o negativos (7,11).

Una propiedad peculiar de los *Staphylococcus* es la producción de una enzima extracelular, la coagulasa que coagula el plasma sanguíneo. La formación del coágulo, depende de la combinación de dos —

factores: coagulasa formada por lo *Staphylococcus*, una sustancia llamada factor reactivo a la coagulasa, que existe normalmente en el plasma. La combinación de éste factor sérico reactivo a la coagulasa y la coagulasa produce una sustancia semejante a la trombina que convierte el fibrinógeno en fibrina (20). Esta prueba permite diferenciar cepas patógenas y no patógenas, y es el rasgo distintivo más importante que caracteriza a la mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus* y no se encuentra en *Staphylococcus epidermidis* (20).

#### TRATAMIENTO.

La finalidad principal del tratamiento antimicrobiano en el recién nacido con sepsis, es la eliminación de la bacteria de la sangre tan pronto como sea posible y prevenir las complicaciones propias del padecimiento, como estado de choque y CID.

La selección del antibiótico deberá hacerse en base a la epidemiología del lugar, la probable vía de entrada y basarse en el conocimiento de los organismos responsables y la susceptibilidad a los antibióticos (1-3).

Es importante conocer al germen predominante de acuerdo al lugar y la época (3). En años recientes, la frecuencia de sepsis causada por *Staphylococcus epidermidis*, se ha incrementado en varios hospitales.

En casos de neuroinfección la dosis de Vancomicina debe ser de 60mg/kg/día por vía sistémica por 21 días, y se ha aconsejado la asociación con Gentamicina por vía intraventricular con excelentes resultados, ya que la experiencia con Vancomicina intraventricular es limitada (24,25).

En algunos lugares, se ha sugerido que la combinación de Vancomicina con Rifampicina (10mg/kg/día) es una alternativa para prevenir la emergencia de cepas resistentes y para incrementar la actividad bactericida (11,24).

Se ha encontrado un 90% de curación con la adición de Rifampicina, una aminoglucósido o ambos. Los efectos colaterales de la Vancomicina, particularmente la nefrotoxicidad y ototoxicidad, parecen ser mínimos cuando se mantienen niveles séricos por abajo de 30mcg/ml (24).

El Imipenem, un antibiótico de amplio espectro tiene un gran potencial para el tratamiento de sepsis neonatal y es activo contra *Staphylococcus epidermidis*, pero aún se encuentra en estudio. (24).

En casos de artritis séptica, el tratamiento deberá ser quirúrgico además de antimicrobiano.



## MORTALIDAD.

La sepsis neonatal, a pesar de los avances en la terapéutica - sigue teniendo una morbimortalidad significativa. Esta por lo tanto estará influenciada por la presencia de complicaciones - tales como la osteomielitis, que ocurre en alrededor de un tercio de los niños con septicemia por *Staphylococcus* (3).

La mayoría de las instituciones reportan un índice de mortalidad del 10 al 20% (3). Este índice es mayor en los casos de sepsis temprana en aquellos con infección por gram negativos - más que por gram positivos, en presencia de complicaciones tales como meningitis (1-3). Se ha reportado también que los niños con peso menor de 1,500Kg tienen mayor frecuencia tanto en el índice de infección nosocomial como en su mortalidad (9).

En la actualidad, con los avances en el tratamiento: antimicrobiano, la mortalidad neonatal por osteoartritis que es la complicación más frecuente en sepsis por *Staphylococcus epidermidis*, es casi de cero; aunque desafortunadamente, ésta no ha permitido una disminución importante en las secuelas (3).

## PREVENCIÓN.

La gran difusión de *Staphylococcus epidermidis*, su gran adaptabilidad y las características de relación entre parásito y -

noca mucho de los mecanismos productores de enfermedad del gámen, en vista de que inicialmente se consideró aprófito.

Luego entonces, es necesario profundizar en la fisiopatología de la sepsis por Staphylococcus epidermidis y desarrollar técnicas de laboratorio capaces de una identificación rápida de este agente. El descubrimiento de nuevos agentes antimicrobianos para el tratamiento de septicemia por Staphylococcus coagulase negativo es de importancia para un mejor manejo de estos pacientes. Actualmente se encuentra en estudio el Imipenem, — que es activo contra Staphylococcus epidermidis, lo que sería una buena alternativa en el tratamiento de sepsis, tomando en cuenta que la Vancomicina tiene el inconveniente de que debe administrarse por vía endovenosa, en infusión continua y por tiempo prolongado, además de sus efectos colaterales como son la nefrototoxicidad y ototoxicidad. (24).

Recientemente se encuentra en estudio un nuevo antimicrobiano - el Imipenem, el cual es activo contra el *Staphylococcus epidermidis*.

A continuación, se presentan los casos de 9 recién nacidos estudiados en la unidad de cuidados intensivos neonatal del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, quienes cursaron - con septicemia con hemocultivos positivos a *Staphylococcus coagulosa* negativo (Cuadro I).

Como características principales se encontraron en la mayoría - ser recién nacido pretérmino con enfermedad primaria, la mayoría de ellos en relación a su prematuridad y dos con artritis séptica, todos ellos requirieron de procedimientos invasivos como: cateterización de vasos umbilicales, catéteres para presión venosa o alimentación parenteral entre otros.

De los exámenes de laboratorio practicados, el dato constante - fué la plaquetopenia. (Cuadro II)

La serie desde luego es muy escasa, y es menester continuar los estudios para establecer conclusiones válidas.

CUADRO I

No. de paciente	Sexo	Peso	Edad Gestacional (semanas)	Enf. primaria	Datos clínicos
1	F	1,050	32	E.C.N. Onfalitis	, Distensión abdominal.
2	M	1,250	32	S.D.R.	Neumonía
3	M	1,390	34	S.D.R. E.H.I.	Distorsión, Diarrea
4	M	1,405	32	S.D.R.	Secreción purulenta
5	M	2,250	36	Artritis séptica	Aumento de volumen de cadera
6	M	1,405	32	S.D.R.	Apnea, Distorsión
7	M	2,020	37	E.C.N. Artritis	Diarrea, Aumento - de volumen de rodilla
8	F	,950	29	S.D.R.	Distorsión, Cianosis
9	M	1,500	32	S.D.R. E.H.I.	Apnea, Cianosis

E.C.N. = Enterocolitis necrotizante

S.D.R. = Síndrome de dificultad respiratoria

E.H.I. = Encefalopatía hipóxico-isquémica

CUADRO II

No. de paciente	Leucocitos	N.A.	Rel. B/N	Plaquetas
1	8,000	3,200	1.9	150,000
2	6,000	4,140	0.1	70,000
3	5,300	3,600	1	14,000
4	40,500	4,122	0.1	72,000
5	52,000	3,600	0.3	14,000
6	13,000	1,066	0.01	140,000
7	4,000	2,100	0.01	62,000
8	26,000	3,200	1.2	40,000
9	10,000	3,000	0.1	26,000

N.A. = neutrófilos absolutos

B/N = relación bandas/neutrófilos

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

19

BIBLIOGRAFIA

1. Batisti O, Mitchinsen R, Davis PA: Changing blood culture isolates in referral neonatal intensive care unit. Arch Dis Child 56:775; 1981.
2. Vargas O, Escobedo Ch, Mercado A: Epidemiología de las bacteremias en una unidad de cuidados intensivos neonatales. Bol Med Hosp Infant Mex 42: 240, 1985.
3. Eriksson M: Neonatal septicemia. Acta Paediatr Scand 72:1, 1983.
4. Freedman RM, Ingram DL, Gross I Ehtenkronz R, Warshaw JB, Baltimore RS: A half century of neonatal sepsis at Yale: Am J Dis Child 135: 140, 1981.
5. Baumgart S, Hall SE, Campos JM, Pelin AA: Sepsis with coagulase negative staphylococcus in critically newborns Am J Dis Child 137: 461, 1983.
6. Wilson HD, Einchelwad HF: Sepsis del neonato. Paediatr Clin North Amer 21: 571, 1981.
7. Levy FD, Hammer SM: Staphylococcus epidermidis infections. Ann Intern Med 99:834, 1983.
8. Vargas O, Jasso L, Galvez M: Frecuencia y etiología de las bacteremias. Rev Mex Ped 47:163, 1980.

9. Hemming VG, Overall JC, Britt MR: Nosocomial infections in a newborn intensive care unit. N Engl J Med 10:1310, 1976.
10. Hill HR: Host mechanism defenses in the neonate: Prospects for enhancement. Seminars in perinatology 9:2, 1985.
11. Keel GJ, Edelson PJ: Staphylococcus epidermidis bacteremia in neonates: Further observations - and the occurrence of fecal infection. Pediatr: 74:832, 1984.
12. Vargas O, Mercado A, Robalino A, Jasso L: Alteraciones leucocitarias en septicemia neonatal. Boletín de publicación Gac Med Mex 11:117, 1976.
13. Philip AG, Hewitt JR: Early diagnosis of neonatal sepsis. Pediatr 65:1036, 1980.
14. Spector SA, Tickner W, Gressman M: Study of the usefulness of clinical and hematologic findings in the diagnosis of neonatal bacterial infection. Clin Pediatr: 385, 1981.
15. Squire E, Pavara B, Todd J: Diagnosis of neonatal bacterial infections: Hematologic and pathologic findings in fatal and nonfatal cases. Pediatr 64:60, 1979.
16. Feijjin D, Shearrer WT: Opportunistic infection - in children III. J Pediatr 87:852, 1975.
17. Pichichero ME, Todd JK: Detection of neonatal

- bacteremia. *J Pediatr* 94:958,1979.
18. Mo Crocetti GH, Shinefield HR: Changes in the pattern of neonatal septicemia and meningitis. *Am J Dis Child* 112:33,1966.
19. Bustow KC, Klein SW, Lane Rb: Septicemia in - premature infants. *Am J Dis Child* 110:29,1965.
20. Krugman S. Enfermedades infecciosas. México 1979 Ed Intermeric no.6ª Edición. pp:295-98.
21. Mandel D: Principles and practice of infectious diseases. USA.1985, Second edition pp:1117-1122
22. Pulverer G, Fillich J, Klein A: New bacteriophages of sth *Staphylococcus epidermidis*. *J Infect Dis* 132:524,1975.
23. Vargas A, Jasso L, Lara M, Dominguez C: Evaluación de algunas pruebas de laboratorio para el diagnóstico de septicemia en el neonato. *Bol Med Hosp Infant Mex*:1135,1980.
24. Starr S: Antimicrobial therapy of bacterial sepsis in the newborn infants. *J Pediatr* 106:1043,1985.
25. Kirby W: Vancomycin therapy of severe staphylococcus infection. *J Antimicrob Chem* 14:73,1984