



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

11237
279

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

**ETIOLOGIA Y ASPECTOS CLINICOS Y
HEMATOLOGICOS EN NEONATOS SEPTICOS.
EXPERIENCIA DE CINCO AÑOS EN LA UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DE UN
HOSPITAL PEDIATRICO DE TERCER NIVEL DE LA
CIUDAD DE MEXICO.**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A
DR. SERAFIN ZAMORA CASTORENA

DIRECTOR DE TESIS: DRA. MARIA TERESA MURGUIA DE SIERRA



MEXICO, D. F.

SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

1998.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2645 74



Universidad Nacional
Autónoma de México



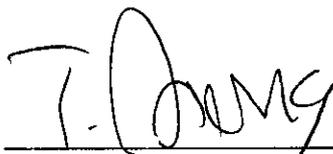
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TUTOR DE TESIS

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'T. Murguía', written over a horizontal line.

Dra. María Teresa Murguía de Sierra

**Jefe del Servicio de Terapia Intermedia Neonatal
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"**

DEDICATORIA

A Luz del Alba, con todo mi amor, por su apoyo y alegría y por ser tan linda, paciente y comprensiva.

A mis Padres, por haberme dado la vida y su apoyo incondicional; con amor, respeto y gratitud.

A mis Hermanos, con cariño y gratitud.

A mis Abuelos, Tíos, Primos, Cuñados, Sobrinos e Hijos políticos, con mucho cariño.

A mi Tutora de Tesis y a mis Maestros, con afecto, agradecimiento, lealtad y respeto.

A mis Amigos y Compañeros, con afecto y gratitud.

A todos los Niños, en especial a los Niños del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", con gratitud y mucho cariño.

CONTENIDO

1.- Resumen	-----	5
2.- Introducción	-----	6
3.- Material y Métodos	-----	10
4.- Resultados	-----	12
5.- Cuadros	-----	16
6.- Gráficas	-----	22
7.- Discusión	-----	25
8.- Agradecimientos	-----	36
9.- Referencias	-----	37

RESUMEN

Introducción. Los objetivos de este estudio fueron describir la etiología, manifestaciones clínicas y cambios hematológicos asociados a sepsis en los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIMFG) y determinar la frecuencia en que la biometría hemática (BH) fue normal al diagnóstico de sepsis.

Material y métodos. Análisis retrospectivo de los expedientes clínicos de los pacientes sépticos hospitalizados en la UCIN entre enero de 1992 y diciembre de 1996.

Resultados. Ingresaron 945 recién nacidos (RN), se detectaron 147 bacteriemias en 103 pacientes sépticos. Los cocos grampositivos fueron los gérmenes más comunes en hemocultivos (55.1%). El cuadro clínico de sepsis fue inespecífico y en los RN pretérmino (RNPT) la apnea y la ictericia fueron más frecuentes que en los RN de término (RNT) ($P < 0.05$). Al diagnóstico, la BH fue normal en 18.8% y 8% de los RNPT y RNT respectivamente; la leucopenia fue un dato de mal pronóstico, pues de 35 fallecimientos 7 tenían leucopenia vs. 1 paciente leucopénico en 68 sobrevivientes ($P < 0.05$). La mortalidad fue de 33.9% pero la atribuible a sepsis fue de 12.6%.

Conclusiones. La incidencia de sepsis en esta población fue alta; predominaron cocos grampositivos. Las manifestaciones clínicas de sepsis fueron inespecíficas. La BH fue normal al diagnóstico en una proporción considerable de los RNPT sépticos y la leucopenia fue un dato de mal pronóstico. La mortalidad asociada a sepsis fue alta.

Palabras clave: sepsis, recién nacido, etiología, manifestaciones clínicas, alteraciones hematológicas, mortalidad.

INTRODUCCION

Los recién nacidos (RN), particularmente los RN pretérmino (RNPT), son susceptibles de desarrollar infecciones graves y éstas son causa importante de morbimortalidad neonatal [1-3]. Se ha reportado una incidencia de sepsis neonatal de 1 a 10 casos por 1000 nacidos vivos [2,4-7], y ésta es más frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) [8-10].

La sepsis bacteriana es definida como una enfermedad infecciosa sistémica, de etiología bacteriana, documentada con resultado positivo en uno o más hemocultivos, junto con signos y síntomas sugestivos de infección [9-11].

Con la mejoría de los cuidados neonatales y con la sobrevivencia de neonatos pretérmino y de bajo peso al nacer, la incidencia de las infecciones ha aumentado y se ha estimado que en los RN con hospitalización prolongada, la incidencia de infecciones de tipo nosocomial es de hasta 25% [10].

En los RNPT con muy bajo peso al nacer, quienes sobreviven a las causas tempranas de muerte (prematurez extrema, malformaciones congénitas, síndrome de dificultad respiratoria), la sepsis neonatal tardía se convierte en un punto crítico para la sobrevivencia y el porcentaje de muertes atribuidas a la infección aumenta con la edad cronológica [10].

En la década de los años ochentas, los principales agentes causales de sepsis neonatal identificados en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIMFG) fueron: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* sp. [12-14]; resultados similares se observaron en otros estudios en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social [15] y en el Instituto Nacional de Pediatría [16], aunque en este último caso, a pesar de que predominaron los gérmenes gramnegativos, ya se notaba la creciente importancia adquirida por *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* como agentes etiológicos de sepsis.

La población que se atiende en la UCIN del HIMFG ha variado, ya que se reciben RN de menor peso y que son sometidos a técnicas más invasivas, por lo que es probable que los agentes etiológicos de sepsis mencionados previamente hayan cambiado en estos pacientes.

El diagnóstico temprano y el inicio de la antibioticoterapia con el manejo apropiado de los problemas metabólicos y respiratorios puede modificar en forma positiva el resultado final de la sepsis neonatal.

El diagnóstico clínico de sepsis neonatal es difícil de establecer ya que la sintomatología puede ser mínima o inespecífica [11,17,18]; sin embargo, el tratamiento no debe retrasarse debido a la alta mortalidad asociada con la infección neonatal, sobre todo en aquellos pacientes con bajo peso o pretérmino, que tienen aún más inmaduro el sistema inmunológico. De aquí se deduce que el clínico debe tener un alto índice de sospecha y actuar oportunamente ante cualquier dato que sugiera sepsis o cuando el recién nacido “ luzca mal ”.

La mortalidad asociada a la sepsis neonatal es alta y varía de acuerdo al microorganismo causal, la inmunocompetencia del hospedero y las complicaciones asociadas. Así, se ha reportado muerte en aproximadamente 40% en casos de sepsis por gramnegativos en general [5,10], este porcentaje aumenta hasta 71% en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* y 59% en infecciones por *Klebsiella pneumoniae* [6]. La mortalidad en infección neonatal por hongos se ha reportado en 28-43% [1,5,6,10]. En el caso de sepsis por cocos grampositivos, en general, la mortalidad es menor, y se ha estimado de 19-31% para *Staphylococcus aureus* [5,10] y de 10-12% para estafilococo coagulasa-negativo (ECON) [5,6,10]. Considerando lo anterior, es necesario establecer el diagnóstico de sepsis neonatal oportunamente, para lo cual se debe analizar el

valor de los estudios paraclínicos como son: biometría hemática completa, proteína C reactiva, etc. Se ha establecido la sensibilidad y especificidad de estas pruebas paraclínicas, pero los resultados han sido variados y controvertidos [19-22]. Más aún, se ha detectado de manera no sistematizada, que la biometría hemática (BH) en los RN sépticos que se atienden en la UCIN del HIMFG no siempre está alterada; esto podría dar un falso sentimiento de seguridad de que el niño no está séptico, con el consecuente retraso en el inicio oportuno del tratamiento antimicrobiano.

Debido a lo anterior, se considera importante analizar el valor de la BH en el diagnóstico inicial de sepsis neonatal en nuestra institución.

Los objetivos de este estudio fueron: 1.- Analizar la incidencia de sepsis en los pacientes hospitalizados en la UCIN del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", así como los diferentes agentes etiológicos involucrados en esta entidad durante el periodo comprendido del 01 de enero de 1992 al 31 de diciembre de 1996, y 2.- Conocer la frecuencia con que las biometrías hemáticas fueron normales en los pacientes sépticos internados en este servicio al momento del diagnóstico microbiológico inicial.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, en el que se revisaron los registros del laboratorio de microbiología para detectar los pacientes con hemocultivo positivo, hospitalizados en la UCIN del HIMFG, del 01 de enero de 1992 al 31 de diciembre de 1996, y se analizaron los expedientes clínicos de los casos así detectados.

Se incluyeron aquellos pacientes con cuadro clínico de sepsis y diagnóstico comprobado con estudios microbiológicos; se excluyeron del estudio los pacientes con hemocultivo considerado como contaminado por el médico tratante y de acuerdo a los criterios operacionales de este estudio, así como los que tenían el expediente incompleto o ausente. De los expedientes clínicos se obtuvo la siguiente información: edad al ingreso, edad gestacional, sexo, peso, edad y días de estancia intrahospitalaria (EIH) al diagnóstico microbiológico del primer episodio de sepsis, signos y síntomas clínicos, gérmenes etiológicos, características de la BH, EIH total y mortalidad.

Se consideraron las siguientes definiciones operativas:

Sepsis neonatal temprana: enfermedad infecciosa documentada con resultado positivo en uno o más hemocultivos de muestras tomadas durante las primeras 72 horas de vida extrauterina, más signos o síntomas sugestivos de infección.

Sepsis tardía: enfermedad infecciosa documentada con resultado positivo en uno o más hemocultivos de muestras tomadas después de 72 horas de vida, con signos o síntomas sugestivos de infección.

Contaminación de cultivo: cultivo positivo sin manifestaciones clínicas de infección y que sin tratamiento específico adecuado no se hubiera recuperado el mismo agente en cultivos subsiguientes.

Además de los conceptos anteriores, consideramos la versión modificada de sepsis por especies comensales establecida por los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) [7].

Las alteraciones en la BH fueron consideradas en base a los parámetros normales reportados [23].

El análisis estadístico de los resultados se realizó con *t* de Student para variables paramétricas y con chi cuadrada para las variables no paramétricas y cuando el número de pacientes fue menor de 5, se aplicó la prueba exacta de Fisher; se consideró un valor de $P < 0.05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio hubo un total de 945 ingresos a la UCIN, de los cuales 792 ingresaron con el diagnóstico presuncional de sepsis neonatal (838 x 1000 ingresos).

Se captaron 155 registros clínicos de aquellos pacientes que durante el periodo de estudio tenían reporte microbiológico de germen aislado en uno o más hemocultivos, de los cuales se excluyeron 52 (5 por no haberse encontrado el expediente, 3 por haber sido considerados como contaminación de cultivo y 44 por no haberse encontrado el reporte del hemocultivo positivo en el expediente o por estar éste incompleto).

En los 103 pacientes incluidos en el estudio se detectaron 147 bacteriemias, esto representa 1.4 episodios de sepsis por paciente y 27.6 episodios por 1000 días de estancia intrahospitalaria así como una incidencia de sepsis (con reporte en el expediente de germen aislado) de 109 x 1000 ingresos.

Del total de pacientes estudiados, 53 eran recién nacidos pretérmino (RNPT) y 50 eran recién nacidos de término (RNT); se describen sus características generales en el cuadro 1. Es notorio que la mediana de días de estancia

intrahospitalaria al momento que se detectó el hemocultivo positivo fue de 10 para los RNPT y de 5 para los RNT y la mediana de vida extrauterina al diagnóstico de sepsis fue de 13 y 16 días en los RNPT y RNT respectivamente, por lo que se puede deducir que la mayoría de los casos de sepsis fueron de adquisición nosocomial. Más aún, solo 9 neonatos (8.7%) tuvieron sepsis neonatal temprana (ECON n = 3, bacilo gramnegativo no fermentador no identificado n = 3, *Klebsiella* sp. n = 1, *Enterobacter* sp. n = 1, *Enterococcus* sp. n = 1); mientras que el resto (94 pacientes), presentaron sepsis tardía.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes con sepsis se presentan en el cuadro 2, es de llamar la atención que la hipertermia se presentó en 50.4 % de los casos. Al comparar los RNPT y los RNT, se encontró que la apnea y la ictericia se presentaron más frecuentemente en los primeros, como manifestación clínica de sepsis ($P < 0.05$).

Los gérmenes que se aislaron en hemocultivos se presentan en el cuadro 3 y en las gráficas 1-3; se observa que predominaron los grampositivos, seguidos por *Klebsiella* sp; desafortunadamente en 16 casos (10.8%) no se identificó la especie del germen causal.

En el cuadro 4 se muestran las alteraciones hematológicas más frecuentemente encontradas al momento del diagnóstico de sepsis, la trombocitopenia predominó en ambos grupos (RNPT y RNT). En los RNPT se observó una tendencia a presentar con mayor frecuencia leucopenia como manifestación de sepsis neonatal en comparación con los RNT. Es importante resaltar que 18.8% de los RNPT tuvo al momento del diagnóstico microbiológico de sepsis una BH normal, en comparación con solo 8% de los RNT (estas diferencias no fueron significativas).

Como se observa en el cuadro 5, el germen que predominó en ambos grupos con BH normal fue el ECON (de 60 pacientes infectados con este germen, 10 tuvieron una BH normal al momento de la identificación inicial).

La leucopenia fue un dato de mal pronóstico en sepsis ya que de 35 pacientes que fallecieron, 7 tenían leucopenia, en contraste a sólo un paciente con leucopenia en el grupo de 68 pacientes sobrevivientes ($P < 0.05$).

En el cuadro 1 se observa que la mortalidad general en el grupo de pacientes sépticos fue de 33.9% y en el cuadro 6 se aprecia la mortalidad atribuible exclusivamente al proceso séptico (6 RNPT y 7 RNT), que representa 12.6% de

la población total estudiada; así mismo, se muestran los gérmenes encontrados en esta situación .

En el grupo de pacientes con sepsis neonatal temprana se atribuyó a ésta como causa de muerte en dos pacientes en los que se aisló un bacilo gramnegativo no fermentador en ambos casos; desafortunadamente no se identificó la especie.

CUADRO 1

**PACIENTES CON SEPSIS EN LA UCIN.
CARACTERISTICAS GENERALES.**

RNPT n = 53

RNT n = 50

	Rango	Mediana	Prom. ± DE		Rango	Mediana	Prom. ± DE	
Edad al ingreso* (§)	0-27	1	4.2	6.9	0-24	5	7.9	7.3
Edad gestacional ** (§)	27-36	32	32.3	2.4	37-41.2	38.5	38.6	1.3
Peso al ingreso (g) (§)	800-2900	1430	1503	462	1625 ♦-4230	2875	2901	603.2
Edad al diagnóstico microbiológico del primer episodio de sepsis *	0-69	13	19.0	18.0	0-80	16	20.9	17.2
E.I.H. al diagnóstico microbiológico del primer episodio de sepsis *	0-60	10	15.0	17.4	0-76	5	13.0	16.7
E.I.H. Total *	2-155	43	52.5	39.7	3-218	35	51.2	45.6

	RNPT n=53		RNT n= 50		Total n= 103	
	n	%	n	%	n	%
Sexo Masculino	29	55	27	54	56	54
Sexo Femenino	24	45	23	46	47	46
Fallecimientos	19	36	16	32	35	34
Sobrevivientes	34	64	34	68	68	66

(§) $P < 0.05$, RNPT vs. RNT

* Dias

** Semanas

(g): gramos

E.I.H.: Estancia Intrahospitalaria

Prom. ± DE: promedio ± desviación estándar

♦ Un RNT de 37 semanas desnutrido *in utero*

CUADRO 2

PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLINICAS EN R.N.P.T. Y R.N.T. AL MOMENTO DE RECUPERAR EL GERMEN EN HEMOCULTIVO

HALLAZGO	RNPT		RNT		TOTAL	
	n = 53	%	n = 50	%	n = 103	%
Hipertermia	25	47.1	27	54	52	50.4
Dificultad Respiratoria	19	35.8	19	38	38	36.8
Ictericia *	22	41.5	8	16	30	29.1
Distensión abdominal	14	26.4	9	18	23	22.3
Hepatomegalia	9	16.9	13	26	22	21.3
Letargia	11	20.7	5	10	16	15.5
Sangrados	7	13.2	6	12	13	12.6
Hipotermia	7	13.2	5	10	12	11.6
Hipoactividad	6	11.3	5	10	11	10.6
Acidosis metabólica	7	13.2	4	8	11	10.6
Palidez	3	5.6	7	14	10	9.7
Apnea *	8	15.0	1	2	9	8.7
Oliguria	5	9.4	4	8	9	8.7
Cianosis	5	9.4	3	6	8	7.7
Piel marmórea	4	7.5	2	4	6	5.8
Crisis convulsivas	4	7.5	2	4	6	5.8
Irritabilidad	1	1.8	4	8	5	4.8
Esplenomegalia	1	1.8	3	6	4	3.8
Vómito	0	0	2	4	2	1.9
Diarrea	1	1.8	1	2	2	1.9
Hipotensión arterial	1	1.8	0	0	1	0.9
Petequias	1	1.8	0	0	1	0.9
Equimosis	0	0	1	2	1	0.9

* P < 0.05, RNPT vs. RNT

CUADRO 3

EPISODIOS DE SEPSIS EN LA POBLACION ESTUDIADA *

	RNPT n = 53		RNT n = 50		TOTAL n = 103	
	n	%	n	%	n	%
GRAMNEGATIVOS						
<i>Klebsiella</i> sp.	14	18.9	12	16.4	26	17.6
Bacilo Gram Negativo no Fermentador	6	8.1	8	10.9	14	9.5
<i>Escherichia coli</i>	2	2.7	3	4.1	5	3.4
<i>Pseudomonas</i> sp.	3	4.0	2	2.7	5	3.4
<i>Enterobacter</i> sp.	2	2.7	1	1.3	3	2.0
<i>Citrobacter</i> sp.	0	0	1	1.3	1	0.6
<i>Acinetobacter</i> sp.	0	0	1	1.3	1	0.6
Subtotal	27	36.4	28	38.3	55	37.4
GRAMPOSITIVOS						
Estafilococo Coagulasa-negativo	30	40.5	30	41	60	40.8
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	6.7	7	9.5	12	8.1
<i>Enterococcus</i> sp.	5	6.7	2	2.7	7	4.7
Cocos grampositivos	0	0	2	2.7	2	1.3
Subtotal	40	54.0	41	56.1	81	55.1
LEVADURAS						
<i>Candida</i> sp.	7	9.4	4	5.4	11	7.4
Totales **	74	100	73	100	147	100

* Un paciente pudo haber tenido uno o más episodios de sepsis.

** Los porcentajes parciales pueden no sumar 100 por redondeo de cifras

P = No significativa, RNPT vs. RNT

CUADRO 4**ALTERACIONES HEMATOLOGICAS MAS FRECUENTES EN EL MOMENTO DE RECUPERAR EL GERMEN EN HEMOCULTIVO**

ALTERACION	RNPT n = 53		RNT n = 50		TOTAL n=103	
	n	%	n	%	n	%
Trombocitopenia *	25	47.1	22	44	47	45.6
Leucocitosis	12	22.6	13	26	25	24.2
Bandemia **	8	15.0	9	18	17	16.5
Leucopenia	7	13.2	1	2	8	7.7
Anemia *	1	1.8	4	8	5	4.8
B.H. Normal	10	18.8	4	8	14	13.5

B.H.: Biometría hemática.

* Prácticamente todos eran transfundidos con concentrados plaquetarios y con glóbulos rojos empaquetados.

** Cuenta mayor de 1500 células / mm³

P = no significativa, RNPT vs. RNT

CUADRO 5**BIOMETRIA HEMATICA NORMAL AL MOMENTO DEL
DIAGNOSTICO DE SEPSIS Y GERMENES RELACIONADOS ***

GERMEN	RNPT		RNT		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
Estafilococo Coagulasa-negativo	6	60	4	100	10	71.4
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	10	0	0	1	7.1
<i>Enterococcus</i> sp.	1	10	0	0	1	7.1
<i>Klebsiella</i> sp.	1	10	0	0	1	7.1
<i>Enterobacter</i> sp.	1	10	0	0	1	7.1
TOTAL	10	100	4	100	14	100

* Los porcentajes pueden no sumar 100 por redondeo de cifras

CUADRO	6
---------------	----------

GERMENES AISLADOS EN PACIENTES CON MUERTE ATRIBUIBLE A SEPSIS *

GERMEN	RNPT		RNT		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
<i>Klebsiella</i> sp.	3	50	2	28.5	5	38.4
BGNNF	1	16.6	2	28.5	3	23
<i>Candida</i> sp.	1	16.6	1	14.2	2	15.3
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	16.6	1	14.2	2	15.3
<i>Pseudomonas</i> sp.	0	0	1	14.2	1	7.6
TOTAL	6	100	7	100	13	100

BGNNF: Bacilo Gram Negativo no Fermentador, especie no identificada.

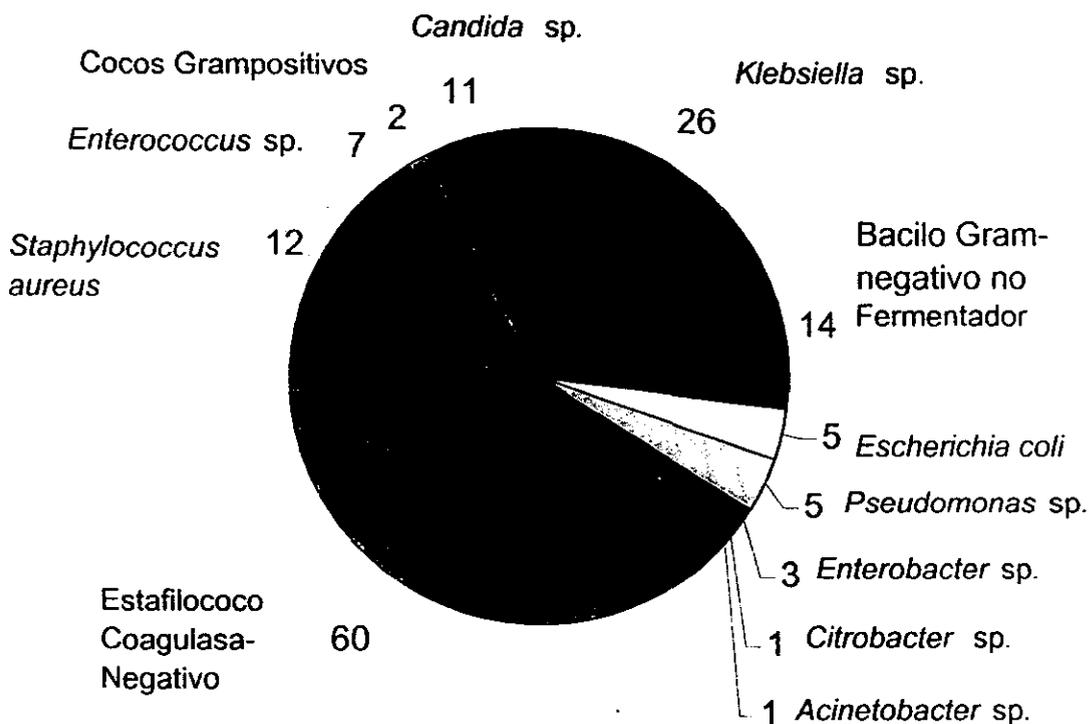
* Los porcentajes pueden no sumar 100 por redondeo de cifras

GRAFICA 1

GERMENES AISLADOS EN EPISODIOS DE SEPSIS NEONATAL (RNPT Y RNT)*

GRAMPOSITIVOS Y CANDIDA SP.
 n = 81 (55.1 %) n = 11 (7.4 %)

GRAMNEGATIVOS
 n = 55 (37.4 %)



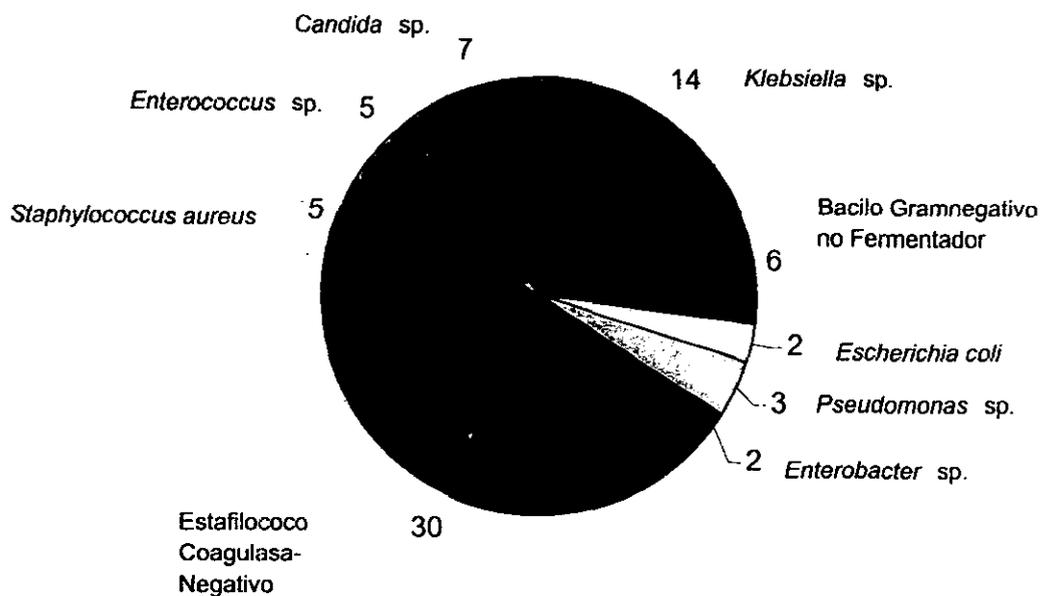
* Las cifras en la gráfica representan el número de episodios de sepsis .

GRAFICA 2

GERMENES AISLADOS EN EPISODIOS DE SEPSIS NEONATAL (RNPT)*

GRAMPOSITIVOS Y CANDIDA SP.
 n = 40 (54%) n = 7 (9.4%)

GRAMNEGATIVOS
 n = 27 (36.4%)



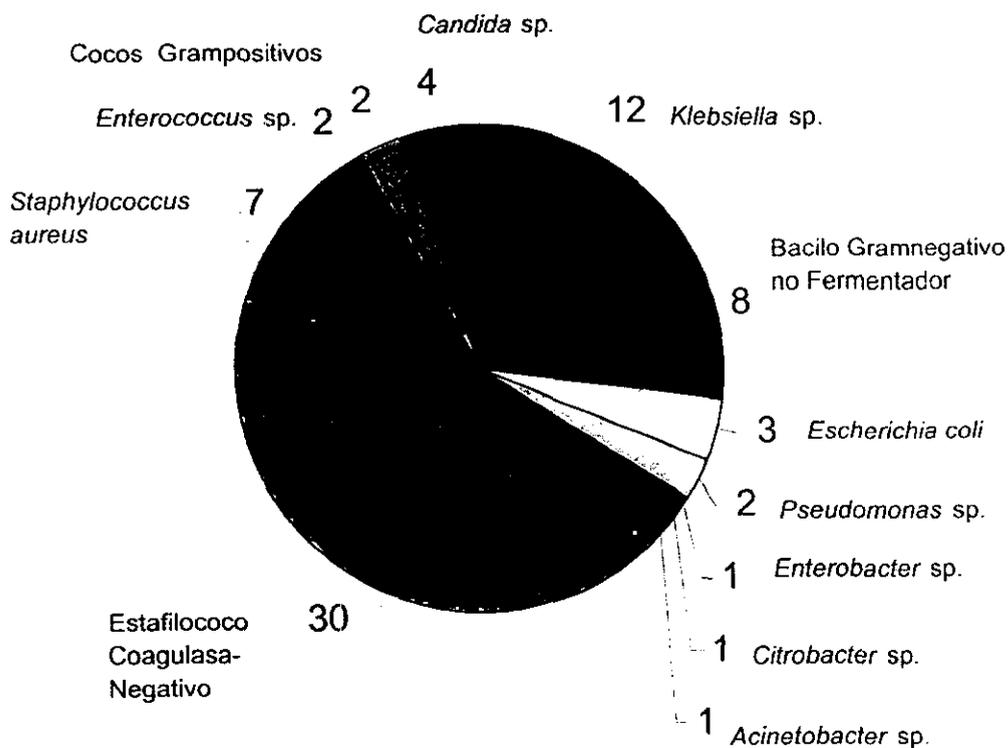
* Las cifras en la gráfica representan el número de episodios de sepsis.

GRAFICA 3

GERMENES AISLADOS EN EPISODIOS DE SEPSIS NEONATAL (RNT)*

GRAMPOSITIVOS Y *CANDIDA SP.*
 n = 41 (56.1 %) n = 4 (5.4 %)

GRAMNEGATIVOS
 n = 28 (38.3 %)



* Las cifras en la gráfica representan el número de episodios de sepsis.

DISCUSION

La sepsis neonatal es una enfermedad que pone en peligro la vida del RN y requiere de un diagnóstico temprano para un tratamiento oportuno y apropiado. El presente trabajo ha tenido el propósito de conocer los gérmenes más frecuentemente identificados como causantes de sepsis en la UCIN del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", dado que los agentes infecciosos responsables varían de un lugar a otro y también varían en el mismo lugar con el paso del tiempo [4-7].

En este estudio, la incidencia de sepsis en los pacientes internados en la UCIN del HIMFG fue alta al comparar con otros reportes [11,24]; sin embargo, es conveniente considerar que este es un hospital de concentración y de referencia, que recibe pacientes de muy alto riesgo y complicados. La mayoría de los eventos de sepsis fueron de adquisición nosocomial, esto puede ser explicado por el hecho que la tecnología (uso de factor surfactante, del apoyo ventilatorio, nutrición parenteral total, etc.) está permitiendo que los neonatos sobrevivan por más tiempo, pero también que ameriten hospitalización más prolongada, lo cual los hace más susceptibles de infectarse. De hecho, en esta población los

pacientes tuvieron un promedio de 1.4 episodios de sepsis durante su hospitalización, estos datos pueden indicar que aún no se han encontrado los medios adecuados para prevenir la infección, ya que los RN son cada vez más invadidos para lograr una adecuada alimentación, monitorización, etc., y que no hay un adecuado armamentario con el que se pueda disminuir esta incidencia de sepsis. Es importante señalar que en este estudio la verdadera incidencia de sepsis podría ser mayor (161 x 1000) si se consideraran como realmente infectados los 49 pacientes excluidos del estudio por no haberse encontrado el expediente clínico o por no tener el reporte del cultivo positivo en el mismo (lo cual era importante para fines de este estudio por la correlación clínica y de laboratorio necesarias).

En este trabajo se detectó que los gérmenes más frecuentemente encontrados como causa de bacteriemia nosocomial en los pacientes internados en la UCIN del HIMFG fueron los cocos grampositivos, especialmente el ECON, lo anterior probablemente relacionado con la mayor invasión del neonato, en particular por el uso de catéteres [25-28] y la administración de emulsiones de lípidos intravenosos [25,29].

Fue interesante el hecho de encontrar que en tres de nueve pacientes (33%) con sepsis neonatal temprana se aisló en sangre ECON, este porcentaje es muy alto y podría sugerir que el ECON coloniza tempranamente al RN de alto riesgo y puede predisponer a sepsis. Un estudio multicéntrico reciente reportó al ECON como agente etiológico de sepsis temprana en un 7% de los casos, sin embargo, también refirió al *Streptococcus* del Grupo B en un 31% [9]. Es probable que la mayor frecuencia de sepsis temprana por ECON observada en el presente trabajo pueda ser relativa y relacionada, en parte, a la falta de aislamiento del *Streptococcus* del Grupo B en la población estudiada en el HIMFG. Se debe analizar aún más el papel del ECON en sepsis temprana ya que en el presente estudio el número de pacientes con esta entidad fue pequeño.

La importancia etiológica de los gérmenes grampositivos, particularmente del ECON, como causa de sepsis en neonatos y niños inmunocomprometidos, también ha sido reportada recientemente por otros autores [10,24,28,30-33].

En la década pasada, en tres hospitales pediátricos de tercer nivel en la Ciudad de México, se encontró que los bacilos gramnegativos eran los principales agentes etiológicos de sepsis neonatal [12-16], aunque ya se notaba la creciente importancia adquirida por *Staphylococcus epidermidis* [15,16], que es el ECON

que con mayor frecuencia se identifica en neonatos sépticos [28]. Lo anterior resalta la importancia de revisar periódicamente los gérmenes responsables de sepsis neonatal y establecer así el tratamiento antimicrobiano adecuado.

Las manifestaciones clínicas de sepsis neonatal fueron muy inespecíficas y destacó el hecho de que los RNPT infectados presentaron ictericia y apnea más frecuentemente que los RNT ($P < 0.05$); la mayor frecuencia de la apnea en los RNPT, ya fue reportada en un estudio en este hospital como manifestación clínica de sepsis [13], la que puede estar dada por la mayor inmadurez de los primeros, e invita a descartar un proceso infeccioso grave en los RNPT con este signo, ya que la prematuridad, al igual que el bajo peso al nacer, son factores de riesgo relacionados con el desarrollo de infecciones severas [5-11].

Aunque la hipotermia se ha referido como signo común de sepsis neonatal, principalmente en los RNPT, y que la elevación térmica, sobre todo cuando es mayor de 39°C se asocia a infecciones bacterianas [34], en el presente estudio casi la mitad de los pacientes infectados, tanto RNPT como RNT, presentó hipertermia como dato clínico sugestivo más frecuente de sepsis.

La temperatura corporal puede encontrarse normal, elevada o disminuida en el neonato con sepsis, y esto depende de varios factores, entre ellos: la liberación

de citocinas termogénicas [35], el agente etiológico causal, edad gestacional, técnica usada para medir la temperatura, medio ambiente (incluida la incubadora), estado de hidratación, presencia de hematomas, uso de medicamentos, integridad del sistema nervioso central, los mecanismos termorreguladores así como alteraciones endocrinológicas o metabólicas coexistentes [17]. Debido a la característica retrospectiva de este estudio, no se pudieron controlar los posibles factores determinantes de hipertermia previamente mencionados.

Las manifestaciones clínicas de sepsis bacteriana observadas en los pacientes de la UCIN en el presente trabajo son esencialmente similares a las reportadas en la literatura [11,17,18].

Al analizar las biometrías hemáticas al momento del diagnóstico de sepsis se encontró que en el 8% de los RNT y en más del doble de los RNPT (18.8%), la BH no mostró alteraciones, y que el ECON fue el germen más frecuentemente aislado en estos pacientes.

Reportes previos han señalado que más de la tercera parte de los RN con sepsis neonatal pueden tener una cuenta leucocitaria normal al momento del diagnóstico de este padecimiento [45]; esto resalta aún más la importancia de

dar más valor al cuadro clínico en la decisión de iniciar antimicrobianos en un neonato que “no luce bien” independientemente del resultado reportado por el laboratorio.

Es frecuente encontrar leucopenia en los RN con sepsis (especialmente en los RNPT), debido a la baja reserva de neutrófilos de la médula ósea de los recién nacidos [36]. En el presente estudio, la leucopenia fue un dato de mal pronóstico, ya que la quinta parte de los pacientes que murieron la presentaban, este hecho ya ha sido reportado previamente por otros autores [20,21,37]. Debido a lo anterior, desde hace más de 15 años se ha tratado de mejorar el pronóstico del neonato séptico con leucopenia para lo cual se han utilizado transfusiones de granulocitos [37,38] y recientemente se ha usado factor estimulador de colonias de granulocitos [39-42]; sin embargo, este tipo de tratamiento es aún experimental y debe utilizarse exclusivamente en condiciones controladas y en protocolos de investigación. En el presente trabajo se encontró una tendencia a que los RNPT presentaran leucopenia con mayor frecuencia al ser comparados con los RNT.

En nuestra serie, la trombocitopenia fue el hallazgo hematológico más común en los pacientes sépticos hospitalizados en la UCIN de este hospital; esto pudo estar

condicionado por un mayor consumo o por depleción de la médula ósea [43-45]; existe evidencia que apoya la teoría de que las plaquetas se destruyen durante la infección bacteriana, lo que condiciona que las formas jóvenes de mayor tamaño entren en el torrente sanguíneo, con el consiguiente aumento del volumen plaquetario; este parámetro también puede ser utilizado en el diagnóstico temprano de sepsis neonatal, inclusive antes que se presente la trombocitopenia [44]; y también sin ésta en infecciones neonatales por ECON [46].

Se ha descrito a la anemia como complicación hematológica muy frecuente en los neonatos con infección bacteriana [20], en el presente estudio no se corroboró la alta frecuencia de esta alteración, pero lo explicamos por la práctica frecuente de transfundir hemoconcentrados a estos pacientes ya que en la UCIN del HIMFG se da tratamiento de manera inmediata al paciente anémico, cuando está grave e inestable hemodinámicamente.

La leucocitosis y la bandemia se observaron, en el momento del diagnóstico, en menos de la cuarta parte de los pacientes sépticos, por lo tanto, este hallazgo no es universal en casos de sepsis comprobada, tal como ha sido reportado previamente en la bibliografía [45].

Además de la biometría hemática y el hemocultivo (que aunque es considerado el estándar de oro, puede tardar varios días en dar el resultado y no es 100% sensible), y con base en los conocimientos más recientes de la patofisiología de la respuesta inflamatoria sistémica como respuesta a la infección [47], es conveniente valorar otro tipo de medios de diagnóstico más rápidos, pero también con alta sensibilidad y especificidad, que permitan iniciar oportunamente el tratamiento antimicrobiano adecuado, ya que una vez que se ha establecido el choque séptico y el síndrome de disfunción orgánica múltiple, la mortalidad es muy elevada [47]. Entre estos métodos diagnósticos están: mediciones de factor de necrosis tumoral-alfa, interleucina-1 beta, antagonista de receptor de interleucina-1, interleucina-2, interleucina-6 [31,33,48-55], o bien cuantificación de proteína C reactiva (PCR), niveles plasmáticos de óxido nítrico, niveles de CD14 soluble y los cambios de las isoformas de CD45 de linfocitos T [56-59], y en RNPT con sepsis temprana, medición de niveles de C3 en la activación de la vía alterna del complemento [60]. Otros medios de diagnóstico que se han investigado recientemente pueden ser valiosos para la pronta detección de sepsis neonatal, entre ellos se encuentran técnicas de biología molecular, como la reacción de cadena de polimerasa (RCP), que puede

detectar material genético común a todas las bacterias y que está presente en los neonatos sépticos [61] y la medición de defectos funcionales en la coagulación mediante tromboelastografía [62]; se refiere que los resultados son rápidos y los costos competitivos en relación al hemocultivo. La utilidad de estas pruebas deberá ser aún sujeta a consideración en nuestro medio mediante estudios adecuados.

Es importante recordar que el hemocultivo muchas veces también puede ser negativo debido a la administración de antimicrobianos a la madre con trabajo de parto prematuro, lo que conduce a una menor bacteriemia en el RN, por lo que el diagnóstico de sepsis neonatal temprana con hemocultivo positivo es menos fácil.

La muerte atribuible a sepsis neonatal en este estudio fue de 12.6% que es similar a lo reportado en otras series [7,10,32]; probablemente esto se debe a que la mayoría de las sepsis en estos pacientes fueron de origen nosocomial y que estuvieron relacionadas con ECON, el cual es un germen moderadamente agresivo. De acuerdo a estudios hechos a nivel mundial, los mayores índices de mortalidad asociada a sepsis neonatal se encuentran en pacientes con sepsis temprana donde los principales gérmenes son los gramnegativos y el

Streptococcus del grupo B [5-9,21,24,63-66], bacterias francamente agresivas que se asocian frecuentemente a complicaciones y secuelas graves [9,24,65,66]; en el presente trabajo no se encontró *Streptococcus* del grupo B.

En este estudio, el 69% de las muertes atribuidas a sepsis fueron por gérmenes gramnegativos (9 de 13 pacientes), donde sobresalió el papel de *Klebsiella* sp. como el germen más agresivo identificado.

En conclusión, la sepsis neonatal es un problema frecuente en la UCIN del HIMFG. Este estudio ofrece información que muestra la etiología de sepsis en la UCIN de este hospital en los últimos años, donde se subraya la importancia que los cocos grampositivos han adquirido en esta entidad. También es importante señalar que las biometrías hemáticas pueden ser normales en los neonatos sépticos al momento del diagnóstico, sobre todo en las originadas por gérmenes grampositivos, por lo que es necesario considerar, además de los factores de riesgo y de un cuadro clínico sugestivo, otras técnicas diagnósticas más rápidas que sean altamente sensibles y específicas.

La mortalidad atribuible a sepsis neonatal fue alta (12.6%) y se elevó hasta 33.9% si se considera la mortalidad global en la que la sepsis se encontró como complicación agregada.

Agradecimientos.

Agradecemos la colaboración de las siguientes personas: Dr. Carlos Avila Figueroa y Dr. Miguel Cashat Cruz, del Departamento de Epidemiología del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, por su asesoría en el análisis estadístico; Ing. Augusto A. Tamez Lázzari, Sub-Director de Informática de la DGES SS. y Sra. Luz del Alba Alvarez Pulido por el apoyo en la transcripción del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Pacheco RA, Avila FC, Nobigrot KD, Santos JI. Mortality associated with systemic candidiasis in children. *Arch Med Res* 1997; 28: 229-32.
2. Wolach B. Neonatal sepsis: pathogenesis and supportive therapy. *Semin Perinatol* 1997; 21: 28-38.
3. Linder N, Ohel G, Gazit G, Keidar D, Tamir I, Reichman B. Neonatal sepsis after prolonged premature rupture of membranes. *J Perinatol* 1995; 15: 36-8.
4. Hervás JA, Alomar A, Salvá F, Reina J, Benedí VJ. Neonatal sepsis and meningitis in Mallorca, Spain, 1977-1991. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 719-24.
5. Moreno MT, Vargas S, Poveda R, Sáez-Llorens X. Neonatal sepsis and meningitis in a developing Latin American country. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 516-20.
6. Koutouby A, Habibullah J. Neonatal sepsis in Dubai, United Arab Emirates. *J Trop Pediatr* 1995; 41: 177-80.
7. Gladstone IM, Ehrenkranz RA, Edberg SC, Baltimore RS. A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 819-25.
8. Bruun B, Paerregaard A. Septicemia in a Danish neonatal intensive care unit, 1984 to 1988. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 159-60.
9. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129: 72-80.
10. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129: 63-71.
11. Dawodu A, Al Umran K, Twum-Danso K. A case control study of neonatal sepsis: experience from Saudi Arabia. *J Trop Pediatr* 1997; 43:84-8.
12. Martínez LA, Mancilla RJ, Santos PJ. Sepsis neonatal. Experiencia 1980-1985 del Hospital Infantil de México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1989; 46: 77-8.
13. Mancilla RJ, Sánchez SL. Septicemia neonatal: diferencias entre recién nacidos a término y de pretérmino. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1990; 47: 227-33.
14. Mancilla RJ, González YR, Castellanos CC, García RP, Santos PJ. Inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de septicemia neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1992; 49: 4-11.
15. Vargas OA, Escobedo CE, Mercado AA. Epidemiología de las bacteremias en una unidad de cuidado intensivo neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1985; 42: 306-9.
16. Saltigeral SP, Fernández DE, Macías PM, Rodríguez WM, González SN. Sepsis neonatal: correlación entre antecedentes perinatales y agentes causales. *Rev Enf Inf Pediatr* 1993; 6: 51-4.

17. Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. En: Remington JS, Klein JO, editores. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 4ª. ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1995. p. 835-90.
18. Sáez-Llorens X. Sepsis y choque séptico. En: González SN, Saltigeral SP, Macías PM, editores. Infectología neonatal. México: Trillas; 1997. p. 29-38.
19. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1988; 112: 761-7.
20. Zelada MM. El hemograma en las infecciones bacterianas neonatales. *Rev Chil Pediatr* 1989; 60: 142-7.
21. Rodwell RL, Taylor K, Tudehope DI, Gray PH. Hematologic scoring system in early diagnosis of sepsis in neutropenic newborns. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 372-6.
22. Da Silva O, Ohlsson A, Kenyon C. Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 362-6.
23. Rockcress BD, Casella J. Hematology. En: Barone MA, editor. The Harriet Lane handbook. 14ª ed. Philadelphia: Mosby-Year Book Inc.; 1997. p. 275-96.
24. Sanghvi KP, Tudehope DI. Neonatal bacterial sepsis in a neonatal intensive care unit: a 5 year analysis. *J Paediatr Child Health* 1996; 32:333-8.
25. Avila FC, Goldmann DA, Richardson DK, Gray JE, Ferrari A, Freeman J. Intravenous lipid emulsions are the major determinant of coagulase-negative staphylococcal bacteremia in very low birth weight newborns. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 10-17.
26. Melish ME. Staphylococcal infections. En: Feigin RD, Cherry JD, editores. Textbook of pediatric infectious diseases. 3ª. ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1992. Vol. II. p. 1240-67.
27. Salzman MB, Isenberg HD, Shapiro JF, Lipsitz PJ, Rubin LG. A prospective study of the catheter hub as the portal of entry for microorganisms causing catheter-related sepsis in neonates. *J Infect Dis* 1993; 167: 487-90.
28. Hall SL. Coagulase-negative staphylococcal infection in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 57-67.
29. Matlow A, Camack S, Kirpilani H, Ford-Jones EL. Role of lipids in the pathogenesis of coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 168-9.
30. Weisman LE, Stoll BJ, Kueser TJ, Rubio TT, Frank CG, Heiman HS, et al. Intravenous immune globulin prophylaxis of late-onset sepsis in premature neonates. *J Pediatr* 1994; 125: 922-30.
31. Spear ML, Stefano JL, Fawcett P, Proujansky R. Soluble interleukin-2 receptor as a predictor of neonatal sepsis. *J Pediatr* 1995; 126: 982-5.
32. Källman J, Kihlström E, Sjöberg L, Schollin J. Increase of staphylococci in neonatal septicaemia: a fourteen-year study. *Acta Paediatr* 1997; 86: 533-8.
33. Abrahamsson J, Pahlman M, Mellander L. Interleukin 6, but not tumour necrosis factor-alpha, is a good predictor of severe infection in febrile neutropenic and non-neutropenic children with malignancy. *Acta Paediatr* 1997; 86: 1059-64.

34. Freij BJ, McCracken GH. *Acute infections*. En: Avery GB, editor. *Neonatology: pathophysiology and management of the newborn*. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1994. p. 1082-116.
35. Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991; 77: 1627-52.
36. Erdmant SH, Christensen RD, Bradley PP, Rothstein G. Supply and release of storage neutrophils. *Biol Neonate* 1982; 41: 132-7.
37. Cairo MS, Rucker R, Bennetts GA, Hicks D, Worcester C, Amlie R, et al. Improved survival of newborn receiving leukocyte transfusions for sepsis. *Pediatrics* 1984; 74: 887-92.
38. Christensen RD, Rothstein G, Anstall HB, Bybee B. Granulocyte transfusions in neonates with bacterial infection, neutropenia, and depletion of mature marrow neutrophils. *Pediatrics* 1982; 70: 1-6.
39. Gillan ER, Christensen RD, Suen Y, Ellis R, van de Ven C, Cairo MS. A randomized, placebo-controlled trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration in newborn infants with presumed sepsis: significant induction of peripheral and bone marrow neutrophilia. *Blood* 1994; 84: 1427-33.
40. Rosenthal J, Healey T, Ellis R, Gillan E, Cairo MS. A two-year follow-up of neonates with presumed sepsis treated with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor during the first week of life. *J Pediatr* 1996; 128: 135-7.
41. La Gamma EF, Kockerlakota P. Reversal of sepsis-associated neonatal neutropenia with recombinant human granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF). *Pediatr Res* 1996; 39: 223A.
42. Schibler KR, Le TV, Leung L. G-CSF administration to neonates with early-onset sepsis and neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Res* 1996; 39: 291A.
43. Castle V, Andrew M, Kelton J, Giron D, Johnston M, Carter C. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 1986; 108: 749-55.
44. Patrick CH, Lazarchick J. The effect of bacteremia on automated platelet measurements in neonates. *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 391-4.
45. Powell KR, Marcy SM. Laboratory aids for diagnosis of neonatal sepsis. En: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1995. p.1223-40.
46. O'Connor TA, Ringer KM, Gaddis ML. Mean platelet volume during coagulase-negative staphylococcal sepsis in neonates. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 67-71.
47. Sáez-Llorens X, McCracken GH. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: current concepts of terminology, pathophysiology, and management. *J Pediatr* 1993; 123: 497-509.
48. Roman J, Fernandez F, Velasco F, Rojas R, Roldan MR, Torres A. Serum TNF levels in neonatal sepsis and septic shock. *Acta Paediatr* 1993; 82: 352-54.
49. de Bont ES, Martens A, van Raan J, Samson G, Fetter WP, Okken A, et al. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 plasma levels in neonatal sepsis. *Pediatr Res* 1993; 33: 380-3.

50. Harris MC, Costarino AT, Sullivan JS, Dulkerian S, McCawley L, Coscoran L, et al. Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1994; 124: 105-11.
51. de Bont ES, Martens A, van Raan J, Samson G, Fetter WP, Okken A, et al. Diagnostic value of plasma levels of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukin-6 (IL-6) in newborns with sepsis. *Acta Paediatr* 1994; 83: 696-9.
52. Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F. Interleukin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1994; 93: 54-8.
53. de Bont ES, de Leij LH, Okken A, Baarsma R, Kimpen JL. Increased plasma concentrations of interleukin-1 receptor antagonist in neonatal sepsis. *Pediatr Res* 1995; 37: 626-9.
54. Atici A, Satar M, Alparslan N. Serum interleukin-1beta in neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 1996; 85: 371-4.
55. Atici A, Satar M, Cetiner S, Yaman A. Serum tumor necrosis factor-alpha in neonatal sepsis. *Am J Perinatol* 1997; 14: 401-5.
56. Shi Y, Li H, Shen C, Wang J, Qin S, Liu R, y col. Plasma nitric oxide levels in newborn infants with sepsis. *J Pediatr* 1993; 123: 435-8.
57. Blanco A, Solis G, Arranz E, Coto GD, Ramos A, Telleria J. Serum levels of CD14 in neonatal sepsis by grampositive and gramnegative bacteria. *Acta Paediatr* 1996; 85: 728-32.
58. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-47.
59. Tezuka T, Sugita K, Mizobe N, Goi K, Miyamoto N, Nakamura M, et al. Transient increase in CD45RO expression on T lymphocytes in infected newborns. *Pediatr Res* 1998; 43: 283-90.
60. Zilow EP, Hauck W, Linderkamp O, Zilow G. Alternative pathway activation of the complement system in preterm infants with early onset infection. *Pediatr Res* 1997; 41: 334-9.
61. Laforgia N, Coppola B, Carbone R, Grassi A, Mautone A, Iolascon A. Rapid detection of neonatal sepsis using polymerase chain reaction. *Acta Paediatr* 1997; 86: 1097-9.
62. Grant HW, Hadley GP. Prediction of neonatal sepsis by thromboelastography. *Pediatr Surg Int* 1997; 12: 289-92.
63. Weisman LE, Stoll BJ, Cruess DF, Hall RT, Merenstein GB, Hemming VG et al. Early-onset group B streptococcal sepsis: a current assessment. *J Pediatr* 1992; 121: 428-33.
64. Cimolai N, Roscoe DL. Contemporary context for early-onset group B streptococcal sepsis of the newborn. *Am J Perinatol* 1995; 12: 46-9.
65. Vigneswaran R, O'Loughlin JA, McDonald HM. Prevention of early onset group B streptococcal sepsis in the newborn. *J Paediatr Child Health* 1995; 31: 493-4.
66. Mercer BM, Briggs RG. Group B streptococcus and pregnancy. *Pediatr Ann* 1996; 25: 206-14.