

## Sepsis neonatal: Cambios evolutivos en frecuencia, etiología y mortalidad durante un período de 10 años \*

G. D. COTO; A. RAMOS; L. MENÉNDEZ; A. GARCÍA MERINO; M. J. ALONSO  
y M. CRESPO

RESUMEN: Se estudian 418 sepsis neonatales consecutivas, observadas entre el 1 de enero de 1976 y el 31 de diciembre de 1985. Para valorar la evolución de la frecuencia, etiología y mortalidad se comparan los resultados de dos períodos consecutivos de 5 años. La incidencia en el primer quinquenio fue de 9,16 % ingresos y de 7,04 ‰ nacidos vivos, siendo en el segundo de 6,05 % ingresos y de 5,52 ‰ neonatos vivos. En ambos períodos hubo un predominio de microorganismos Gram-negativos (76,6 % y 64,7 %, respectivamente), siendo la *Klebsiella* el germen más frecuentemente aislado en ambos períodos. En el segundo quinquenio se observó un incremento notable de sepsis precoces y de gérmenes Gram-positivos a expensas fundamentalmente de *Streptococo* beta-hemolítico del grupo B y *Stafilococo* coagulasa (—). La mortalidad fue similar en ambos períodos, destacando la baja mortalidad por sepsis precoz (29 %), muy inferior a la comunicada por otros autores. PALABRAS CLAVE: SEPSIS NEONATAL. FRECUENCIA. ETIOLOGÍA. MORTALIDAD.

NEONATAL SEPSIS: EVOLUTIVE CHANGES IN FREQUENCY, ETIOLOGY AND MORTALITY RATE DURING A 10 YEARS PERIOD (SUMMARY): We refer 418 neonatal sepsis followed from 1 of january of 1976 and 31 of december of 1985. To evaluate the evolution of frequency, etiology and mortality rate, the results are compared in two consecutive periods of 5 years. The incidence in the first period was 9,16 % of hospitalized and 7,04 ‰ of newborns, being in the second one of 6,05 % of hospitalized and 5,52 ‰ newborns. In both periods the predominant flora was Gram-negative (76,6 % and 64,7 % respectively), and *Klebsiella* the most isolated germ. In the second period a remarkable increment of precocious sepsis was observed, so as Gram-positive bacteria, specially beta-hemolytic streptococcus Group B and coagulasa (—) staphylococcus. The mortality rate was similar in both periods, remarking the low rate associated to precocious sepsis (20 %), quite less than other author references. KEY WORDS: NEONATAL SEPSIS. FREQUENCY. ETIOLOGY. MORTALITY.

### INTRODUCCIÓN

La sepsis bacteriana neonatal es una infección sintomática y generalizada, que se manifiesta en los primeros 28 días de

vida y que es confirmada por un hemocultivo positivo tomado en vena periférica (1, 2, 3, 4). Su incidencia es variable, oscilando entre 1 y 10 ‰ recién nacidos vivos y la tasa de mortalidad se sitúa entre

\* En homenaje al Prof. Dr. E. Sánchez Villares.  
Departamento de Pediatría. Hospital Materno-Infantil «N. S. de Covadonga». Facultad de Medicina. Oviedo.

el 20 y el 75 % (5, 6). Esta entidad viene siendo considerada como el problema más importante en las unidades de recién nacidos y publicaciones recientes comunican una incidencia creciente de esta infección, sobre todo de las infecciones nosocomiales (1, 7, 8, 9). Este incremento está relacionado, en cierta medida, con las nuevas técnicas de inhibición del trabajo del parto y con el desarrollo de los cuidados intensivos neonatales, que propician condiciones más favorables para la aparición de septicemia (10).

La etiología de la sepsis neonatal varía notablemente de unas zonas geográficas a otras e incluso dentro de un mismo hospital, se aprecian variaciones importantes a lo largo de los años (5, 7, 8, 9, 11).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudian 418 sepsis neonatales consecutivas, confirmadas por hemocultivo, observadas en el Servicio de Neonatología de nuestro hospital entre el 1 de enero de 1976 y el 31 de diciembre de 1985. De ellos, 343 pacientes habían nacido en la Maternidad de nuestro hospital, ingresando en el Servicio de Neonatología por diferentes motivos. Los 75 casos restantes (17,94 %) ingresaron procedentes de otros centros hospitalarios, generalmente, por patología quirúrgica o respiratoria. Durante el período de tiempo que abarca el estudio, se contabilizaron 53.924 recién nacidos vivos, en nuestra Maternidad. Para valorar la evolución de la frecuencia y de la etiología, se comparan los resultados de dos períodos consecutivos de 5 años, 1976-80 y 1981-85.

Nuestra Unidad Neonatal funciona como *centro de referencia o de tercer nivel*, que recibe los pacientes procedentes de su maternidad y del área sanitaria correspondiente. A él también drena patología neonatal grave, subsidiaria de atención

quirúrgica o asistencia intensiva, remitida de otros centros hospitalarios de la región y de provincias vecinas.

Cuando existe sospecha de sepsis se realiza un *chequeo infeccioso* que incluye la determinación de varios parámetros de diagnóstico precoz (hemograma y proteína-C-reactiva, fundamentalmente) y diferentes análisis bacteriológicos: hemocultivo a partir de una muestra de sangre obtenida de una vena periférica, urocultivo con orina obtenida por punción vesical, cultivo de líquido cefalorraquídeo, coprocultivo, cultivo de exudados periféricos, etc...

Cuando la clínica es sugerente de sepsis y los parámetros de diagnóstico precoz están alterados, aun en ausencia de resultados bacteriológicos, se inicia tratamiento antibiótico. Habitualmente utilizamos la asociación de penicilina y gentamicina, en las infecciones de comienzo precoz (menos de tres días) y de ampicilina y gentamicina, en las que se inician más tarde.

## RESULTADOS

La *frecuencia* evolutiva en relación al *número de ingresos* y de *recién nacidos vivos* se puede apreciar en la Fig. 1. La incidencia global fue mayor en el primer quinquenio, tanto en relación al número de ingresos (9,16 % frente a 6,05 %) como al de recién nacidos vivos (7,04 ‰ frente a 5,52 ‰). Se puede apreciar cómo a partir de unos índices realmente bajos en 1976, se produjo un incremento espectacular en los años 1977-78-79 y 80, disminuyendo en el quinquenio siguiente para mantenerse, con oscilaciones, alrededor de 6 % ingresos y de 5 ‰ neonatos vivos.

La *edad de los pacientes al comienzo de las manifestaciones clínicas* se presenta en la Fig. 2.

La clínica se inició dentro de los tres primeros días de edad (*sepsis precoz*) en

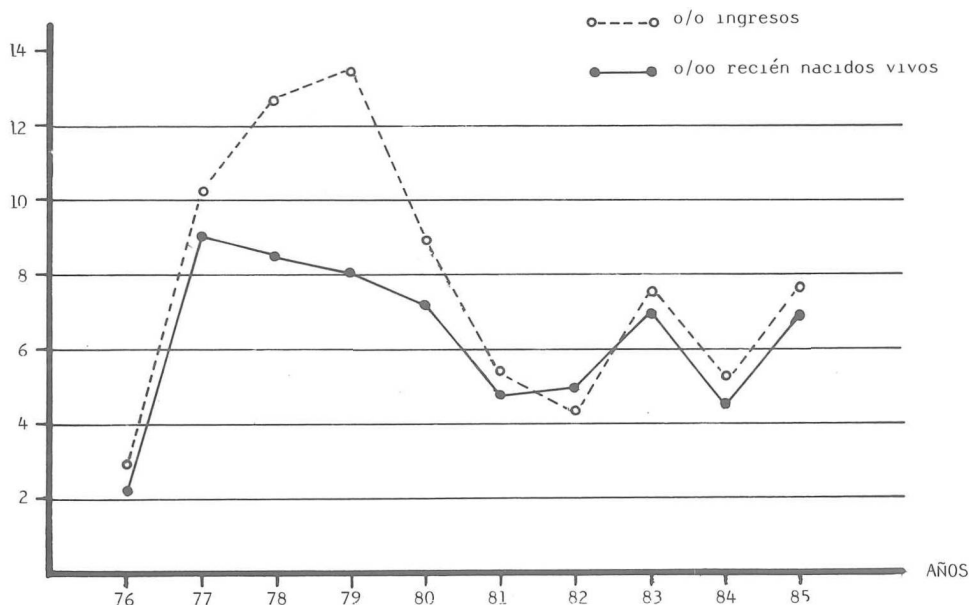


FIG. 1. Frecuencia evolutiva de sepsis neonatal en relación al número de ingresos y al número de recién nacidos vivos

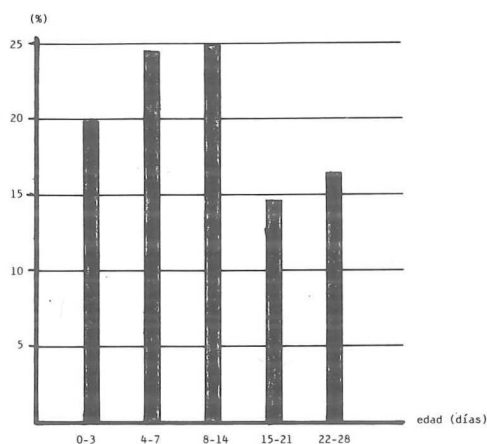


FIG. 2. Edad al comienzo de las manifestaciones clínicas

83 casos (19,85 %), siendo este porcentaje del 10,94 % en el primer período y el 31,76 % en el segundo. Los 335 casos restantes (80,15 %) fueron *sepsis tardías*, de las cuales, 102 (24,40 %, se iniciaron entre el 3.º y 7.º día, 104 (24,88 %) entre 8-14

días, 61 (14,59 %) entre 15-21 días y 68 (16,27 %) después de los 21 días.

Los *agentes etiológicos* responsables de sepsis en los dos períodos estudiados se presentan en la Fig. 3.

El hecho de contabilizar 435 gérmenes es debido a que en 14 casos del primer período y en 3 del segundo, se aislaron dos microorganismos en el hemocultivo.

Se observó un *predominio claro* de los gérmenes *Gram-negativos* en ambos períodos, aunque menos acusado en el segundo (76,80 % y 64,71 %, respectivamente). Es de destacar la elevada incidencia de *Klebsiella*, que se mantuvo estable en ambos períodos (alrededor del 27 %). *Enterobacter* se aisló en el 20 % de las sepsis del primer período, disminuyendo al 14 % en el segundo. *E. Coli* tuvo una frecuencia relativa, cercana al 14 % en ambos períodos. *Serratia* alcanzó una incidencia de 9,43 % en el primer grupo, bajando en el segundo al 4,7 %. *Pseudomona* se aisló

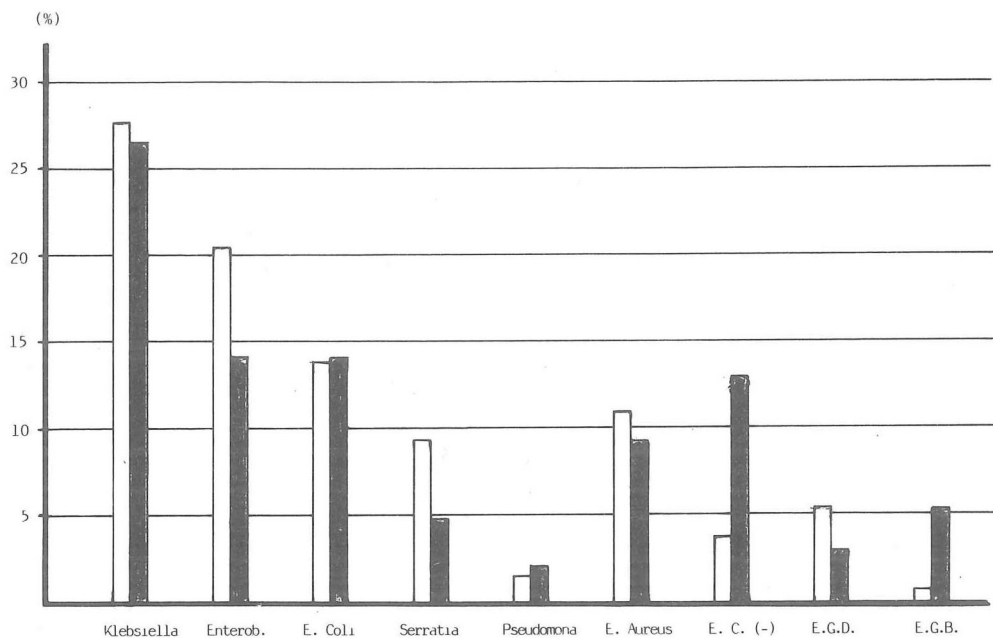


FIG. 3. Frecuencia relativa de los gérmenes responsables de sepsis neonatal, en dos períodos consecutivos de 5 años. Las barras en blanco representan los años 1976-80 ( $n = 251$ ) y 1981-85, en sombreado ( $n = 167$ )

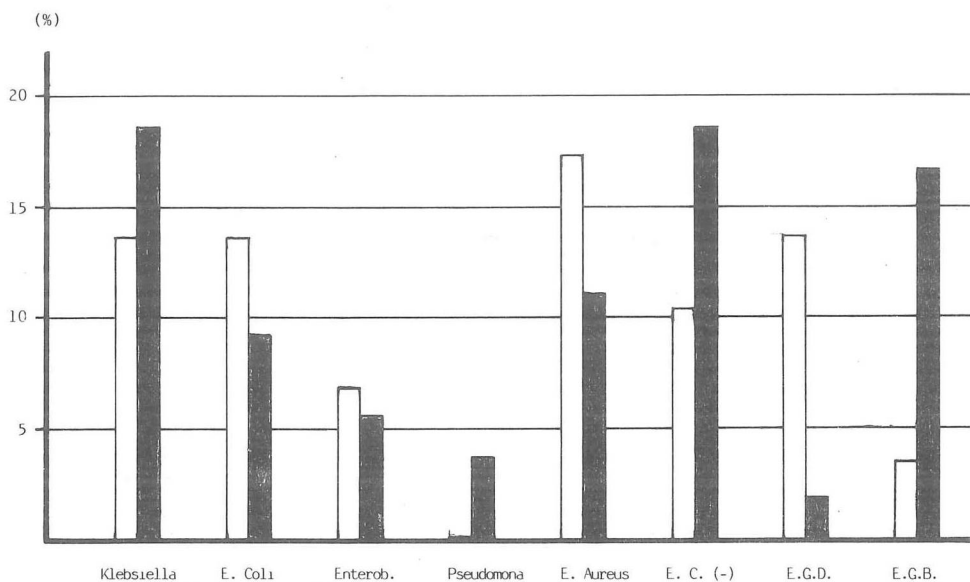


FIG. 4. Frecuencia relativa de los gérmenes responsables de sepsis neonatal precoz, en dos períodos consecutivos de 5 años. Las barras en blanco representan los años 1976-80 ( $n = 29$ ) y 1981-85, en sombreado ( $n = 54$ )

en 4 ocasiones en ambos períodos con una frecuencia relativa de 1,51 y 2,3 %, respectivamente. Otros Gram-negativos, se aislaron con una frecuencia muy inferior y siempre en forma esporádica, exceptuando *Citrobacter freundii* que fue responsable de un pequeño brote epidémico (5 casos, 1,89 %) a finales de 1978 y principios de 1979. En dos casos del período 1981-85 se aisló un anaerobio Gram-negativo, en el hemocultivo.

Los Gram-positivos tuvieron menor incidencia, aunque con tendencia a subir, ya que pasaron del 23,40 % en el primer período al 35,29 % en el segundo. El *Staphylococcus aureus* mantuvo una frecuencia estabilizada, alrededor del 10 %, en ambos períodos. Los estafilococos coagulasa (—) (*Staf. epidermidis* y otros) mostraron un importante incremento de su frecuencia relativa al pasar del 3,77 %, en el período 76-80, al 12,94 % en el período 81-85. Destaca la tendencia a la disminución en la incidencia del Estreptococo-beta hemolítico del grupo D (EGD) (enterococo y no enterococo) y el aumento de la incidencia del Estreptococo-beta hemolítico del grupo B (EGB o *St. agalactiae*) que pasó del 0,75 % al 5,29 %. En ningún caso se aisló *Listeria monocytogenes*. En un ca-

so de ambos períodos, se aisló un anaerobio Gram-positivo en el hemocultivo.

Consideradas separadamente las *sepsis de comienzo precoz* (83 casos) se puede apreciar (Fig. 4) un incremento en la frecuencia relativa y absoluta en el segundo período: 29 casos (10,94 %) entre 1976-80 y 54 casos (31,76 %) entre 1981-85. Los microorganismos Gram-negativos, supusieron el 44,82 % en el primer período y el 42,55 % en el segundo, siendo en ambos grupos los gérmenes más frecuentemente aislados *Klebsiella* y *E. coli*.

Los gérmenes Gram-Positivos se aislaron con mayor frecuencia (55,18 % y 57,41 % respectivamente), destacando la incidencia de *St. aureus*, con tendencia a bajar (17,24 % y 11,11 %) y del Estafilococo coagulasa (—) con tendencia a subir (10,34 % y 18,52 %). Es de destacar el notable incremento del EGB, que pasó del 3,45 % al 16,67 % y el importante descenso de EGD, que de una incidencia, en sepsis precoces, del 13,79 % en el período 1976-80, pasó al 1,85 % entre 1981-85.

La evolución de los *índices de mortalidad* en el tiempo que comprende el estudio se recoge en la Tabla I y, de forma gráfica, en la Fig. 5.

TABLA I. EVOLUCION DE LA TASA DE MORTALIDAD POR SEPSIS NEONATAL EN LOS DOS PERIODOS QUE COMPRENDE EL ESTUDIO

| AÑO     | EXITUS/N.º SEPSIS | (%)     |
|---------|-------------------|---------|
| 1976    | 0/21              | (0,00)  |
| 1977    | 2/67              | (2,98)  |
| 1978    | 10/60             | (16,67) |
| 1979    | 17/59             | (28,81) |
| 1980    | 10/44             | (22,73) |
| 1976-80 | 39/251            | (15,54) |
| 1981    | 2/30              | (6,67)  |
| 1982    | 6/24              | (25,00) |
| 1983    | 9/46              | (19,56) |
| 1984    | 3/28              | (10,71) |
| 1985    | 8/39              | (20,51) |
| 1981-85 | 28/167            | (16,76) |
| TOTAL   | 28/418            | (16,03) |

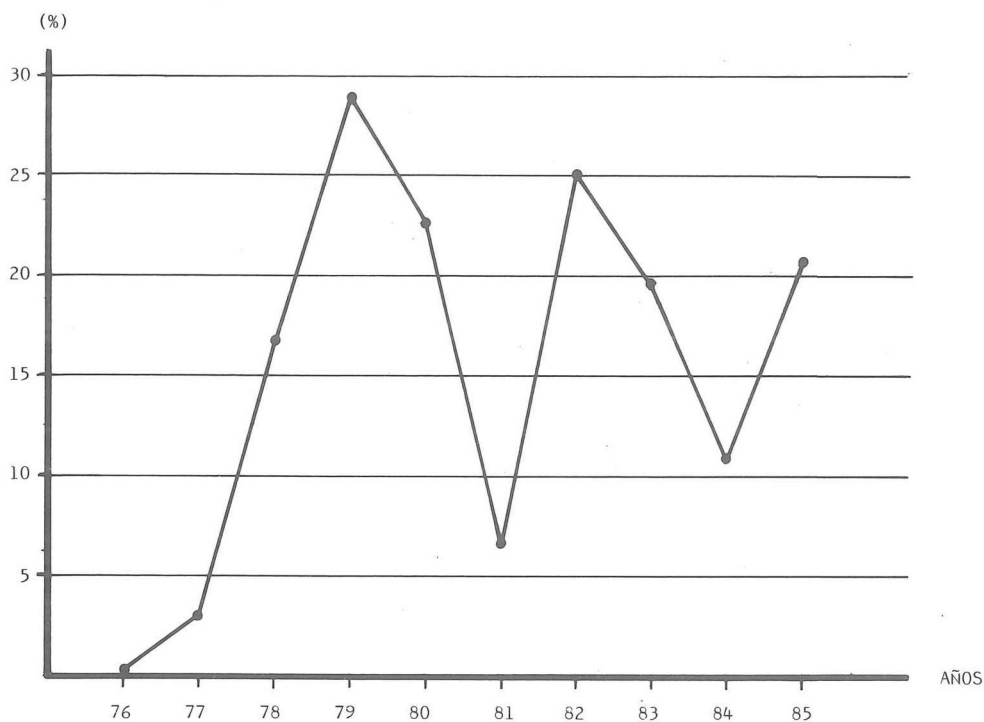


FIG. 5. Evolución de la mortalidad por sepsis neonatal entre los años 1976-85

TABLA II. MORTALIDAD EN RELACION CON LA EDAD AL COMIENZO DE LA SEPSIS

|               | EDAD AL COMIENZO | EXITUS/N.º SEPSIS | (%)     |
|---------------|------------------|-------------------|---------|
| SEPSIS PRECOZ | 0-3 días         | 17/85             | (20,00) |
| SEPSIS TARDÍA | 3-28 »           | 50/333            | (15,01) |
|               | 3-7 »            | 19/101            | (18,81) |
|               | 8-14 »           | 18/104            | (17,31) |
|               | 15-21 »          | 6/60              | (10,00) |
|               | 22-28 »          | 7/68              | (10,29) |

La mortalidad fue similar en ambos períodos de tiempo, aunque con variaciones a lo largo de los años, más marcadas en el primer período. La tasa más elevada se observó en el año 1979 (28,81 %).

El porcentaje de *exitus en relación a la edad al comienzo* (Tabla II) fue algo más elevado en las sepsis precoces (20 %) que en las tardías (15 %), observándose una

disminución progresiva, a medida que aumentaba la edad del paciente.

En la Tabla II se muestra la tasa de mortalidad en *relación al agente etiológico responsable*. Se puede apreciar cómo ésta fue más elevada en la sepsis por Gram-negativos (17,09 %), destacando la debida a *Klebsiella* (24,58 %) y a *Serratia* (21,21 %). Por el contrario, la morta-

TABLA III. MORTALIDAD POR SEPSIS NEONATAL, EN RELACION AL GERMEN CAUSAL

| GERMENES                    | EXITUS/N.º SEPSIS | (%)     |
|-----------------------------|-------------------|---------|
| <i>Gram negativos</i> ..... | 54/316            | (17,09) |
| Klebsiella .....            | 28/118            | (24,58) |
| Serratia .....              | 7/33              | (21,21) |
| Enterobacter .....          | 11/78             | (14,10) |
| Pseudomona .....            | 1/8               | (12,50) |
| E. Coli .....               | 6/61              | (9,84)  |
| <i>Gram-positivos</i> ..... | 13/119            | (10,92) |
| Estreptococo grupo B .....  | 5/11              | (45,45) |
| Estreptococo grupo D .....  | 3/13              | (23,01) |
| E. Aureus .....             | 5/45              | (11,11) |
| Estaf. coagulasa (—) .....  | 0/327             | (0,00)  |

lidad más baja fue la debida a *E. Coli* (9,84 %).

La mortalidad global por Gram-positivos fue del 10,92 %. La debida a *Estreptococos* fue del 20 %, si bien la producida por EGB fue del 45,45 % (5 *exitus* de 11 *sepsis*) y por EGD, del 23 % (3 *exitus* de 13 *sepsis*). La tasa de mortalidad por *St. Aureus* fue del 11,11 %. Es de destacar que las *sepsis* por *Estafilococo coagulasa* (—) se siguieron de una mortalidad del 0 %.

## DISCUSIÓN

La *frecuencia global* de *sepsis* observada en nuestro estudio, fue mayor en el primer período (7,04 ‰) que en el segundo (5,52 ‰). El incremento espectacular observado en el año 1977 (pasó de 2,22 ‰ en 1976 a 9,19 ‰ en 1977), que se mantuvo, con ligera tendencia a la baja, en los años siguientes, consideramos guarda relación con la puesta en marcha de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) neonatal y del Servicio de Cirugía Infantil, que posibilitó una mayor supervivencia de neonatos de alto riesgo (muy pequeños y/o con patología grave) a costa de unas

estancias más prolongadas y de una mayor morbilidad de estos pacientes. Posteriormente, en el segundo período, la frecuencia disminuyó, aunque discretamente, en relación a las mejoras en las medidas de prevención, permaneciendo en niveles moderados para lo que se cita en la literatura.

Estudios recientes comunican incrementos notables, en la frecuencia de la *sepsis* del recién nacido, barajándose cifras que oscilan entre 1 y 10 ‰ nacidos vivos (5, 6). BENNET *et al.* (1, 8) comunican una incidencia de 1,4 ‰ entre 1969-73, que asciende a 3,1 ‰ entre 1974-78, para bajar a 2,4 ‰ entre 1979-83. VESIKARI *et al.* en 1985 (12), comunican 410 *sepsis* neonatales estudiadas entre 1976-80, con una frecuencia de 3,02 ‰ y OHLSSON *et al.* en 1986 (9) encuentran una incidencia de 2,5 ‰ recién nacidos vivos, índices inferiores a los observados en nuestro estudio. En nuestro país, COMAS *et al.* en 1983 (13) comunican 134 *sepsis*, observadas entre 1975-80 con una frecuencia de 10,6 ‰ en 1975-76, de 12,1 ‰ en 1977-78 y de 8,43 ‰ en 1979-80, índices algo superiores a los observados en el primer período estudiado por nosotros. MÉNDEZ *et al.* en 1986 (14), observa en un estudio sobre infecciones neonatales, 29 casos de *sepsis*,

con una frecuencia de 5,2 %, similar a la encontrada en el segundo período de nuestro estudio.

En nuestro trabajo, el porcentaje de sepsis precoces (19,85 %) fue inferior al observado por otros autores (11, 12), aunque experimentó un incremento notable en el segundo período (pasó de 10,94 % a 31,76 %), valor similar al observado por COMAS *et al.* (13) aunque éstos consideran sepsis precoz hasta el 5.º día de edad, siendo ligeramente superior al comunicado por PLACZEK y HITELAW (10) que encuentran en su estudio un 26,15 % de sepsis precoces, aunque ellos consideran sepsis precoz la que se inicia dentro de las primeras 48 horas de vida.

Como otros autores (11) consideramos que este incremento de las sepsis precoces guarda relación con el aumento de la frecuencia con que se aíslan EGB y *St. epidermidis* y, por otra parte, también es debido a que el índice de sospecha es más elevado, lo que facilita el diagnóstico. Además, el aumento de supervivencia de los neonatos de muy bajo peso, incrementa el riesgo de desarrollar sepsis precoz (15). Estudios recientes (12, 16) consideran que aproximadamente un 30 % de las septicemias neonatales son de comienzo precoz lo que concuerda con lo observado en el segundo período de nuestro estudio.

La etiología de la sepsis neonatal observada en nuestro trabajo, fue similar, con algunas variaciones, a la comunicada por otros autores que citan *E. Coli* y *Klebsiella*, como los gérmenes más frecuentemente aislados entre los Gram-negativos y *St. Aureus* y EGB entre los Gram-positivos (2, 5, 8, 9). No obstante es habitual observar variaciones notables a lo largo de los años por motivos no suficientemente aclarados (5, 7, 8, 9, 11) y también se pueden observar diferencias importantes en relación con su distribución geográfica. Así, BENNET *et al.* en Suecia, entre 1969-1983

(8) encuentran un predominio franco de *St. Aureus* (31 % del total); PLACZEK y HITELAW en Londres, entre 1979-1982 (10), aíslan con mayor frecuencia EGB y *E. Coli* en sepsis precoces y *St. Epidermidis* en las tardías; FREEDMAN *et al.* en Estados Unidos, entre 1967-1978 (11) observan un claro predominio de EGB y *E. Coli* (ambos, 32 %); VESIKARI *et al.* en Finlandia, entre 1976-1980 (12) comunican una mayor incidencia de EGB (32 %) seguido de *St. Aureus* (22 %). En nuestro país, BALLABRIGA (7), entre 1970-1975, observa una mayor frecuencia de estafilococos (19,7 %), *Listeria* (19,7 %) y *E. Coli* (17,6 %), mientras que entre 1976-1982, predominan estreptococos (31,8 %), estafilococos (19,2 %) y *E. Coli* (18,3 %), con una importante caída de *Listeria* (5,2 %) y COMAS *et al.* entre 1975-1981 (13) encuentran predominio de estafilococos (25 %), enterococo (14,5 %), *Enterobacter-Serratia* (11 %), *Proteus* (9 %) y *Klebsiella* (9 %). En nuestro estudio, entre 1976-1980, predominó claramente *Klebsiella* (27,5 %), seguida de *Enterobacter* (20,4 %), *E. Coli* (14 %) y *St. Aureus* (11 %) y entre 1981-1985, siguió aislándose más frecuentemente *Klebsiella* (26,4 %), seguida de *Enterobacter* y *E. Coli* (ambos 14,1 %) y *St. Epidermidis* (13 %).

Estos últimos años viene alcanzando importancia creciente, el *St. Epidermidis* como germen responsable de sepsis neonatal, sobre todo de pacientes hospitalizados en UCI (1, 8, 11, 16, 17, 18, 19). Recientemente, en nuestro país, PÉREZ FERNÁNDEZ *et al.* (20), comunican 11 casos de sepsis, observados en UCI neonatal durante un período de 18 meses. Destacan entre los antecedentes, la elevada frecuencia de cateterismo (100 %), ventilación asistida (45,4 %) y cirugía previa (36,5 %). En nuestro estudio observamos una incidencia creciente de este germen, que pasó de una frecuencia de 4 %, en el primer período,



riodo, a casi el 13 %, en el segundo, lo que está de acuerdo con lo que comunican los autores mencionados.

En nuestro trabajo llama la atención la baja frecuencia con que se aisló EGB (0,75 % en el primer período y 5,29 % en el segundo), pero si observamos las sepsis de comienzo precoz exclusivamente, vemos que experimentó un incremento notable al pasar del 3,45 % al 16,67 %. Es de suponer que, al igual que en otras Unidades de neonatos, en los próximos años asistiremos a un aumento importante de las sepsis neonatales por este germen.

Es de destacar la ausencia de *Listeria Monocytogenes* como agente etiológico en nuestro estudio, ya que si bien es un germen escasamente citado en la literatura anglosajona, sí ha sido frecuentemente responsable de sepsis en nuestro país (7, 21) y en Francia, donde HENRION *et al.* (22) en 1979, comentan que la listeriosis está a punto de plantear un problema de salud pública.

La *tasa de mortalidad global* observada en nuestro estudio fue del 16 %, similar en ambos períodos, aunque con variaciones notables a lo largo de los años. Esta mortalidad fue semejante a la comunicada recientemente por BENNET *et al.* (8) y COMAS *et al.* (13), pero muy inferior a la citada por BALLABRIGA (7), que entre 1970-1975 es del 52 % y entre 1976-1982, es del 34 %; OHLSSON *et al.* (9) que comunican una mortalidad global del 33 % en sepsis de 1980-1984 y FREEDMAN *et al.* (11), que entre 1967-1978 obtienen una mortalidad del 26 %.

La mortalidad por sepsis precoz en nuestro estudio (20 %) fue notablemente

menor que la que comunican recientemente algunos autores como PLACZEK y WHITELAW (10) que es del 70 % y OHLSSON *et al.* (9) del 42 %.

En relación al agente etiológico responsable, en nuestro estudio, la mortalidad más elevada fue por EGB (45 %), lo que está de acuerdo con lo citado por otros autores (19), seguido de *Klebsiella* (24,5 %). En cambio, la mortalidad más baja fue la debida a *E. Coli* (9,8 %) considerado por diferentes autores como el germen responsable de letalidad más alta en sepsis neonatal (8, 12). La mortalidad por *St. Epidermidis*, en nuestro estudio (0 %) difiere claramente de la obtenida por PÉREZ FERNÁNDEZ *et al.* (20) que fue del 18 %.

Como conclusión, consideramos que tanto *la disminución de la frecuencia como de la mortalidad por sepsis neonatal*, va a depender de varios factores: En primer lugar, de la *eficacia de las medidas de prevención*, tendentes a evitar, en la medida de lo posible, el uso profiláctico de antibióticos y las técnicas invasivas de diagnóstico y tratamiento de los neonatos enfermos, así como el riguroso lavado de manos en el manejo de los mismos. En segundo lugar, de una *buena vigilancia epidemiológica* a fin de conocer en cada momento la flora predominante y su sensibilidad a los antibióticos. Finalmente, el personal encargado de estos pacientes debe poseer un *elevado índice de sospecha y disponer de un protocolo de diagnóstico precoz rápido y efectivo*, que permita diagnosticar la enfermedad en los primeros estadios.

#### BIBLIOGRAFIA

1. BENNET, R.; ERIKSSON, M.; ZETTERSTROM, R.: *Increasing incidence of neonatal septicemia; Causative organism and predisposing risk factors*. Acta Paediatr. Scand., 1981; 70: 207-210.
2. COTO COTALLO, G. D.; LÓPEZ SASTRE, J.; BOUSO-NO GARCÍA, C.; ÁLVAREZ BERCIANO, F.; CRESPO HERNÁNDEZ, M.: *Sepsis bacteriana neonatal. A propósito de 116 observaciones*. Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Pediat., 1982; 23: 371-392.

3. KLEIN, J.; MARCY, S.: *Bacterial sepsis and meningitis*. En: Remington, J. S. y Klein, O., eds., *Infectious diseases of the fetus and newborn infants*. Philadelphia, Ed. W. B. Saunders Company, 1983.
4. FEIGIN, R. D.; CALLAMAN, D. L.: *Postnatally acquired infections*. En: Fanaroff, A., Martin, R. J., eds., *Behrman's neonatal perinatal medicine: Diseases of the fetus and infant*. St. Louis-Toronto, Ed. Mosby, Third Ed., 1983.
5. SIEGEL, J. D.; MCKRACKEN, G. H., Jr.: *Sepsis neonatorum*. N. Eng. J. Med., 1981; 304: 642-647.
6. ERIKSSON, M.: *Neonatal septicemia*. Acta Paediatr. Scand., 1983; 72: 1-8.
7. BALLABRIGA, A.: *Infecciones bacterianas en el recién nacido*. An. Nestlé, 1984; 42: 19-29.
8. BENNER, R.; ERIKSSON, M.; MELEN, B.; ZETTERSTROM, R.: *Cambios en la incidencia y en el espectro de la septicemia neonatal durante un período de quince años*. Acta Paediatr. Scand. (Ed. Esp.), 1985; 2: 759-762.
9. OHLSSON, A.; BAILEY, T.; TAKIEDDINE, F.: *Etiología cambiante y evolución de la septicemia neonatal en Riad, Arabia Saudita*. Acta Paediatr. Scand. (Ed. Esp.), 1986; 3: 585-589.
10. PLACZEK, M. M.; WHITELAW, A.: *Early and late neonatal septicaemia*. Arch. Dis. Child. 1983; 58: 728-731.
11. FREEDMAN, R. M.; INGRAM, D. L.; GROSS, I.; EHRENKRANDZ, R. A.; WARSCHAW, J. B.; BALTIMORE, R. S.: *A half century of neonatal sepsis at Yale*. Am. J. Dis. Child., 1981; 135: 140-144.
12. VESIKARI, T.; JANAS, M.; GRONROOS, P.; TUPPURAINEN, N.; RENLUND, M.; KERO, P.; KOIVISTO, M.; KUNNAS, M.; HEINONEN, K.; NYMAN, R.; PETTAY, O.; OSTERLUNG, K.: *Neonatal septicaemia*. Arch. Dis. Child., 1985; 60: 542-546.
13. COMAS, L.; ARCAS, R.; GASPA, J.; JIMÉNEZ, R.: *Sepsis neonatal: Etiología, epidemiología y antibioterapia*. Arch. Pediatr., 1982 (supl. 1); 33: 259-265.
14. MÉNDEZ, A.; DOMÉNECH, E.; CORTABARRÍA, C.; ORMAZÁBAL, C.; PÉREZ GARCÍA, A.: *Infecciones bacterianas neonatales. Revisión de 81 observaciones*. Acta Pediatr. Esp., 1986; 44: 26-31.
15. BENNET, R.; ERIKSSON, M.; ZETTERSTROM, R.: *Septicemia neonatal. Comparación del inicio y de los factores de riesgo durante tres períodos consecutivos de 5 años*. Acta Paediatr. Scand. (Ed. Esp.), 1987; 4: 391-392.
16. BATTISTI, O.; MITCHISON, R.; DAVIES, P. A.: *Changing blood culture isolates in a regional intensive care unit*. Arch. Dis. Child., 1981; 56: 775-778.
17. MUNSON, D. P.; FALIS, S.; THOMPSON, T. R.; JOHNSON, D. E.; RHAME, F. S.; VAN DRUNEN, N.; FERRIERI, P.: *Coagulase-negative staphylococcal septicemia: Experience in a neonatal intensive care unit*. J. Pediatr., 1982; 101: 602-605.
18. BAUMGART, S.; HALL, S. E.; CAMPOS, J. M.; POLIN, R. A.: *Sepsis with coagulase-negative staphylococci in critically ill newborns*. Am. J. Dis. Child., 1983; 137: 461-463.
19. STARR, S. E.: *Antimicrobial therapy of bacterial sepsis in the newborn infant*. J. Pediatr., 1985; 106: 1.043-1.048.
20. PÉREZ FERNÁNDEZ, J. M.; SOLER CARRERAS, C.; ESQUE RUIZ, M. T.; LLAGOSTERA BENEDICO, J.; CARBONELL-ESTRANY, X.: *Sepsis a estafilococo plasmocoagulasa negativo. Experiencia en una unidad de cuidados intensivos neonatales*. An. Esp. Pediatr., 1987; 27: 103-106.
21. GONZÁLEZ RIVERA, I.; MOLINA PIÑAL, M.; GARCÍA PEÑUELA, M. D.; GÓMEZ JUNQUERA, J. M.: *Listeriosis neonatal. Aportación de 9 casos*. 1978; 34: 448.
22. HENRION, R.; RELIER, J. P.; AMIEL-TISSON, C.: *Place de l'infection bactérienne dans la pathologie néonatale*. Rev. Praticien, 1979; 29: 2.007-2.010.