

Fe de erratas

En el número anterior fue publicado por error este artículo sin las correcciones de los autores. Por dicho motivo lo volvemos a publicar, solicitando las disculpas del caso a los autores.

Enfermedad invasiva por estreptococo del grupo B

DRES. OSVALDO BELLO¹, EDUARDO PEROTTI²

Resumen

Las enfermedades invasivas provocadas por el estreptococo del grupo B representan una amenaza para los neonatos. La aplicación de medidas de prevención tiene un singular impacto en su incidencia. En el presente artículo se comunican cinco casos de sepsis y meningitis por estreptococo del grupo B que se registraron en un período de nueve meses en la misma localidad (Lavalleja), cuatro de los cuales tuvieron evolución fatal.

Se analizan múltiples variables de las cinco observaciones y se correlacionan los hallazgos con los de otros autores. Se exponen las medidas adoptadas para evitar la sucesión de casos de esta temible infección y sus resultados.

Palabras clave: STREPTOCOCCUS AGALACTIAE
INFECCIONES ESTREPTOCÓCCICAS
RECIÉN NACIDO

Summary

The invasive diseases caused by the group B streptococcus represent a threat for neonates. The application of preventive measures has a singular impact in its incidence.

In the present article five cases of group B streptococcus sepsis and meningitis are informed. They were registered in a nine month period in the same location (Lavalleja), four cases had a fatal evolution.

Multiple variants are analyzed and co-related with other authors findings. The measures adopted to avoid forward cases are featured, as well as their impact.

Key words: STREPTOCOCCUS AGALACTIAE
STREPTOCOCCAL INFECTIONS
INFANT, NEWBORN

Introducción

El estreptococo del grupo B (EGB) fue aislado por Nocard en 1887 como agente de la mastitis bovina; en 1935 Lancefield lo identificó en mujeres embarazadas y Congdon describió un caso fatal de infección puerperal. En la década de 1970 el EGB emerge como germen predominante de bacteriemia y meningitis en neonatos⁽¹⁾.

En EE.UU., sobre un total de 3.5 millones de nacimientos, aproximadamente 12.000 niños (3,4 por 1.000 nacidos vivos) desarrollaban enfermedad invasiva por EGB (EIEGB), de los cuales 1.600 (13,3%) quedaban con secuelas neurológicas por meningitis y otro porcentaje similar moría⁽²⁾.

En nuestro país, en el año 1978 se publica que la tasa de colonización vaginal en embarazadas a término era de 3,9%, al mismo tiempo el EGB comenzó a emerger como patógeno en los recién nacidos describiéndose los dos primeros casos de sepsis a dicho germen, no hay publicaciones nacionales sobre infecciones neonatales por EGB⁽³⁾.

Después de la implementación por consenso de las guías publicadas por el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en 1996 para la prevención de la EIEGB temprana, el número de casos declinó aproximadamente en un 70%⁽⁴⁾. Desde que se inició la quimioprofilaxis de rutina, la actual incidencia de EIEGB es de 0,5 a 1,0 por 1.000 nacidos vivos^(5,6).

Pese a que las recomendaciones de los CDC de 1996 aprobaban dos estrategias preventivas para la enfermedad por EGB temprana con la profilaxis antibiótica intraparto (PAI) a la madre, datos recientes demuestran que son mucho más eficaces (más del doble) los cultivos universales de pesquisa en mujeres embarazadas a las 35-37 semanas de gestación, que permiten seleccionar para la PAI a las mujeres con cultivos positivos para el EGB^(4,7).

1. Profesor Agregado de Pediatría.

2. Pediatra Neonatólogo de CAMDEL.

Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal y Pediátrica. Cooperativa Asistencial Médica de Lavalleja (CAMDEL). Minas, Lavalleja.

Fecha recibido: 26 de marzo 2004

Fecha aprobado: 2 de julio 2004

Los cultivos “falsonegativos” entre las semanas 35 y 37 de gestación son raros si el laboratorio utiliza medios de cultivo selectivo para el EGB⁽⁷⁾.

Se están investigando vacunas contra el EGB, teóricamente la inmunoprofilaxis debe ser la estrategia más costo-efectiva y también debe prevenir la EIEGB tardía. Los conjugados purificados de polisacáridos y proteínas específicos parecen ser inmunogénicos y seguros para la embarazada.

A su vez los anticuerpos IgG pasan al hijo. Se están efectuando investigaciones pero todavía no existe una vacuna contra el EGB⁽⁷⁾.

Los CDC han publicado nuevas recomendaciones para prevenir la enfermedad por estreptococo grupo B perinatal (Morbidity and Mortality Weekly Report MMWR 2002; 51[RR-11]: 1-22), avaladas por la American Academy of Pediatrics (AAP) y respaldadas por el American College of Obstetricians and Gynecologists.

Las recomendaciones de los CDC y de la AAP están disponibles en www.cdc.gov/groupbstrep.com^(4,6).

En nuestro medio, durante un prolongado período los aislamientos de EGB resultaron excepcionales.

Probablemente esta incidencia relativamente baja hizo que las guías del CDC para la prevención de EIEGB no fueran aplicadas sistemáticamente. Tampoco fueron comunicados brotes epidémicos de esta enfermedad, de la que se detectaban casos aislados.

Durante el período de nueve meses comprendido entre el 25 de junio de 2001 al 25 de marzo de 2002 el número de nacimientos en el departamento de Lavalleja (Uruguay) fue de 613 comunicación personal Susana Larralde, Registro del Estado Civil, Intendencia Municipal de Lavalleja.

En ese mismo período en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Pediátricos (UCIP) en la que se desempeñan los autores, fueron admitidos cinco neonatos con EIEGB.

El análisis de estos cinco casos que ocurrieron en un período relativamente breve, representando un verdadero brote (8,1 ‰ de los nacidos vivos en el período), así como las medidas adoptadas y sus resultados, constituyen el objetivo de esta presentación.

Observaciones

En la tabla 1 se exponen las variables analizadas en los 5 casos clínicos de EIEGB.

Todos los pacientes procedían del departamento de Lavalleja. La edad materna osciló entre 17 y 30 años, con una media de 24 años.

Algunos de los siguientes eventos estuvo presente, solo o asociado, en todas las gestaciones: flujo genital, infección urinaria, diabetes gestacional, amenaza de

aborto, amenaza de parto pretérmino, polihidramnios y rotura prematura y prolongada de membranas.

En ninguno de los embarazos se hizo pesquisa de infección genital por EGB.

Todos los nacimientos ocurrieron por parto vaginal, institucionalizados, en el período transcurrido entre el 20 de junio de 2001 y el 6 de marzo de 2002. En las observaciones 2, 3 y 4 los nacimientos se produjeron en un lapso de 28 días.

El peso del nacimiento tuvo una media de 2.490 g, con un rango entre 1.250 y 3.100 g.

Los casos 2 y 3 fueron partos pretérminos. El rango de la edad gestacional estuvo entre 29 y 40 semanas, con una media de 35,4.

La puntuación de Apgar al minuto tuvo una media de 6, con un rango entre 3 y 8; al 5^{to} minuto de vida la media fue de 8, con un rango entre 6 y 10.

La edad de los pacientes al ingreso osciló entre 1 y 21 días, con un promedio de 9 días.

Tres de los neonatos fueron admitidos antes del 5^{to} día de vida y los 2 restantes luego de cumplida la segunda semana.

La fiebre estuvo presente en tres de los cinco pacientes; cuatro de los cinco neonatos tuvieron convulsiones; la leucocitosis estuvo en un rango entre 3.700 y 7.900 elementos/mm³ con una media de 5880 elementos/mm³.

La proteína C reactiva fue mayor de 24 mg/l en las observaciones 1 y 5, se consideró negativa en las restantes. En los cinco recién nacidos se confirmó desarrollo de EGB en los cultivos de sangre y de líquido cefalorraquídeo.

Los cultivos de loquios desarrollaron EGB en dos de las observaciones 1 y 2 y fueron negativos en las restantes. Un neonato no recibió tratamiento antibiótico porque murió a la hora de la admisión.

Los otros cuatro pacientes recibieron ampicilina, en dos casos 2 y 3 asociada a gentamicina y en otros dos 1 y 5 asociada a una cefalosporina.

El shock estuvo presente en cuatro neonatos, los que recibieron reposición energética de volumen, inotrópicos y asistencia ventilatoria mecánica, pese a lo cual no sobrevivieron.

La muerte, que ocurrió en cuatro de los cinco pacientes (FR: 0,8) se produjo entre la primera hora y los 12 días de la admisión. Dos de las muertes ocurrieron en las primeras 48 horas post-admisión y las otras dos en la tercera y quinta semana de vida.

Sólo en una de las cuatro muertes se obtuvo autorización para realizar necropsia, en la que se constataron evidencias de meningococemia supurada evolucionada.

Tabla 1. Enfermedad invasiva por estreptococo del grupo B

Caso N°	1	2	3	4	5
Procedencia Lavalleja	x	x	x	x	x
Fecha de nacimiento	20/06/01	04/10/01	30/10/01	02/11/01	06/03/02
Edad materna (años)	28	17	28	30	17
Complicaciones de embarazo	I.U - APP	A.A - FG	R.P.M	D.G - P.H	FG
Pesquisa de EGB	-	-	-	-	-
Parto vaginal	x	x	x	x	
Peso al nacer (gramos)	3.100	1.250	2.350	2.800	2.950
Edad gestacional (semanas)	40	29	32	37	39
Apgar al (1° y 5° minutos)	(8/10)	(6/8)	(3/6)	(6/8)	(8/9)
Edad de ingreso (días)	4	1	1	21	19
Fiebre	x	-	-	x	x
Convulsiones	x	-	x	x	x
Leucocitos en sangre (mm ³)	7.900	6.900	3.800	7.100	3.700
PCR ≥ 24 mg/l	x	-	-	-	x
Hemocultivo + EGB	x	x	x	x	x
Cultivo LCR + EGB	x	x	x	x	x
Cultivo loquios + EGB	x	x	-	-	-
Antibioticoterapia	A/C	A/G	A/G	-	A/C
Shock irreversible	-	x	x	x	x
AVM, expansores, inotrópicos	-	x	x	x	x
Muertes (edad)	-	17 días	48 h	1 h	12 días
Necropsia	N.C	-	-	MEAS	-

IU: infección urinaria; AAP: amenaza de parto prematuro; RPM: rotura prematura y prolongada de membranas; AA: amenaza de aborto; FG: flujo genital; PCR: proteína C reactiva; AVM : asistencia ventilatoria mecánica; DG: Diabetes gestacional; MEAS: meningitis aguda supurada; PH: polihidramnios; A: ampicilina; G: gentamicina; Ce: cefotaxime; NC: no corresponde; C: ceftriaxona

Discusión

Los datos presentados evidencian que en el departamento de Lavalleja ocurrió una situación excepcional para el Uruguay: en menos de un año se registraron cinco casos de infección grave por EGB confirmada en recién nacidos.

Los cinco casos de EIEGB se presentaron en un período de 9 meses (25 de junio de 2001 al 25 de marzo de 2002), durante el cual el número de nacimientos en Lavalleja fue de 613, lo que determina una incidencia estimativa de al menos 8,1 por 1.000 nacidos vivos (se desconoce si algún recién nacido en Lavalleja en dicho período pudo haber sido tratado por EIEGB en otro departamento), que resultó muy preocupante y que representó el 12,8% de las admisiones de menores de tres meses a la UCI de CAMDEL en dicho período.

Recordemos que la incidencia de EIEGB en EE.UU. es del orden 0,5 a 1 por 1000 nacidos vivos ^(1,2,5,8).

Se reconocen como factores de riesgo de EIEGB la edad materna menor de 20 años y la primiparidad ⁽¹⁾.

En la presente serie, en los casos (2 y 5) las madres tenían 17 años y en los casos (2, 4 y 5) se trataba de madres primigestas.

Las complicaciones del embarazo constatadas comprendieron: en el caso 1 infección urinaria y amenaza de parto pretérmino, en los casos 2 y 5 infección genital baja, y en el caso 3 rotura prematura y prolongada de membranas ovulares.

En ninguno de los casos se hizo pesquisa de EGB en las gestantes y los cinco pacientes nacieron por parto vaginal.

La transmisión del EGB de la madre al niño ocurre

casi siempre in utero o justo antes del parto; se requieren menos de 6 horas de incubación para la enfermedad de inicio temprano.

La transmisión nosocomial, de las manos a otras personas, y la adquisición comunitaria del germen pueden ocurrir aunque es poco común ^(1,8,9).

La infección por EGB de comienzo temprano guarda relación con la inmadurez de los mecanismos de defensa que tienen los neonatos de bajo peso al nacer y con la exposición prolongada al aparato genitourinario materno colonizado ⁽¹⁰⁾.

El EGB puede causar inflamación localizada de las membranas intactas, a las cuales debilita y facilita su ruptura. El feto también puede infectarse con membranas ovulares intactas.

La tasa de sepsis de adquisición perinatal en los RN de madres con colonización por EGB es del 1-2%, aumenta al 9,7% con bacteriemia materna posparto, al 10,7% con corioamnionitis o RPM mayor de 24 horas y se incrementa al 15,2% en el parto prematuro (< 37 semanas) ⁽¹⁰⁾.

Boyer y colaboradores estudiaron los porcentajes de sepsis por EGB en 32.384 neonatos en relación con la duración de la rotura de membranas y comprobaron que la tasa de infección aumenta más de 10 veces cuando ésta es de 24 horas o más, aunque el incremento comienza ya a las 18 horas ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Se destaca que la investigación de EGB genital en las gestantes mediante *screening* antenatal (cultivo vaginal y rectal a las 35-37 semanas de gestación) no fue realizada en ninguno de los cinco casos de la presente serie.

Los EGB son habitantes comunes del tracto gastrointestinal y genitourinario.

Hasta el 7% de las mujeres pueden tener cultivo vaginal y rectal negativo a EGB en el segundo trimestre del embarazo y éste resultar positivo en el momento del parto ^(2,7).

Por el contrario, hasta 33% de las mujeres con cultivos positivos a EGB en el segundo trimestre puede tener cultivos negativos en el parto ^(2,7).

Yancey informa un 87% de sensibilidad y un 96% de especificidad para los cultivos de EGB realizados a las 35-37 semanas de gestación, con un 87% de valor predictivo positivo y un 97% de valor predictivo negativo para la colonización de EGB en el momento del parto ^(7,11).

El nacimiento fue por vía vaginal en todos los casos de esta serie.

El riesgo de contaminación con EGB aumenta durante el contacto con el tracto genital en el parto por vía baja; la transmisión vertical al neonato ocurre según las casuísticas entre 29 y 72% de los casos ⁽¹⁾.

El microorganismo coloniza hasta 50% de los neo-

atos, pero sólo 1-2% de los recién nacidos presenta EIEGB ^(1,5,9,11,12).

El período de incubación es variable. En la infección de comienzo temprano es hasta el 4º día de vida, en tanto que en la de comienzo tardío va desde los cinco días hasta los tres meses de vida ^(5,9).

En las observaciones 1, 2 y 3 los neonatos a su ingreso tenían menos de cinco días de vida, en tanto que los casos 4 y 5 tenían más de cinco días de vida al comienzo de los síntomas.

Se puede definir que los casos 1, 2 y 3 se comportaron como infecciones tempranas a EIEGB y los dos restantes como infecciones tardías.

La EIEGB de comienzo temprano ocurre en un neonato por cada 100 a 200 mujeres colonizadas.

La forma temprana representa el 80% de los casos, con tasas de letalidad elevadas, de 10 a 15%, que pueden llegar hasta 50% cuando se asocia con meningitis.

La forma tardía ocurre en 0,3 a 1,8 por 1.000 nacidos vivos, con una tasa de mortalidad del 2 al 6% ^(5,6,13,14).

En recién nacidos prematuros la incidencia de EIEGB es inversamente proporcional al peso al nacer: <1.000 g (7,6 - 26,2 / 1.000 nacidos vivos), 1.001-1.500 g (1,7-18,8/1.000), 1.501 -2.000 g (6,7-11/1.000) y 2.001-2.500 g (3,2-4,8/1.000) ⁽²⁾.

En los casos 2 y 3 el peso al nacer fue menor de 2.500 g y la edad gestacional menor de 37 semanas de edad (1.250 g con 29 semanas de EGC y 2.350 g con 32 semanas de EGC respectivamente).

A las 28 y las 32 semanas de gestación, los niveles de anticuerpos IgG anti-capsulares contra EGB son, respectivamente, del 33 y del 50% de los niveles maternos ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

Como se dijo, la infección por EGB de comienzo temprano guarda relación con la inmadurez de los mecanismos de defensa que tienen los neonatos de bajo peso al nacer.

La IgG es transferida de forma activa a través de la placenta durante el último trimestre del embarazo (después de las 34 semanas de gestación); como consecuencia los recién nacidos muy prematuros tendrán menos anticuerpos contra bacterias específicas ^(15,17).

Si bien es conocido que las puntuaciones de Apgar bajas a los cinco minutos de vida pueden asociarse con la presencia de infecciones neonatales tempranas ^(5,14-16), en esta serie dichos valores no resultaron orientadores.

Los casos 1, 4 y 5 se presentaron con fiebre, eran neonatos de término con 40, 37 y 39 semanas de edad posmenstrual respectivamente.

Los neonatos con sepsis pueden estar febriles o hipotérmicos, tener patrones de temperatura inestables o una temperatura normal. Weisman y colaboradores señalaron que 85% de los recién nacidos con EIEGB de inicio

temprano tuvo temperaturas normales al ingresar a UCIN y fue más probable que los prematuros presentarían hipotermia y menos factible que tuvieran fiebre como los de término⁽⁵⁾.

La elevación sostenida de la temperatura más de una hora se acompaña con frecuencia de infección, como también es raro el aumento de la temperatura sin otros signos de infección, sin dejar de ser un signo de peligro en los lactantes menores de dos meses de edad⁽⁵⁾.

Los signos y síntomas de sepsis en el RN suelen ser inespecíficos. La EIEGB puede presentarse en forma muy variable: desde un neonato que “no luce bien”, hasta otro con cuadro clínico de shock irreversible.

Los casos 1, 3, 4 y 5 presentaron convulsiones las que constituyen signos tardíos y de mal pronóstico⁽¹⁷⁾.

La leucopenia en el recién nacido (recuento menor de 10.000 leucocitos/mm³) ocurre más frecuentemente cuando existe una infección^(15,18).

Los cinco casos de esta serie presentaron recuento de glóbulos blancos menor a 10.000 elementos/mm³ y los casos 3 y 5 tenían recuento de leucocitos menor a 5.000 elementos/mm³ (3.800 y 3.700 elementos/mm³ respectivamente).

En la evaluación del neonato con infección por EGB la cuantificación de la proteína C reactiva (PCR) tiene poco valor durante las primeras 12 horas de vida. Algunos reportes señalan que los valores de PCR se elevaron en sólo el 46% de los neonatos afectados^(19,20).

En la presente serie la proteína C reactiva fue positiva (> 24 mg/l) en los casos 1 y 5, en tanto que resultó negativa en los casos 2, 3 y 4.

La infección de meninges y cerebro es siempre resultado de un alto grado de bacteriemia^(15,21), y esto puede explicar porqué los hemocultivos y los cultivos del LCR fueron positivos en la totalidad de los casos. La asociación de sepsis y meningitis aumenta la mortalidad en un 50% durante la primera semana de vida⁽¹³⁾. En nuestra casuística murieron 4 de los 5 pacientes y se constató meningitis en todos los recién nacidos.

El cultivo de loquios fue positivo en los casos 1 y 2 y fue negativo en los casos 3, 4 y 5, pero debe señalarse que en los dos últimos el estudio se realizó en una etapa puerperal muy alejada al parto (21 y 19 días respectivamente).

La estrategia de control epidemiológico, luego de constatado este brote, consistió en comunicar los casos en una reunión académica con obstetras, parteras y pediatras de Lavalleja en la que se informó de la importancia de la prevención de EIEGB.

Se acordó seguir en el futuro el mismo protocolo del CDC para la prevención de las infecciones de comienzo temprano por EGB en el recién nacido^(4,6).

Se planificó efectuar cultivos a las 35–37 semanas en

todas las embarazadas para detectar colonización recto-vaginal por el EGB e indicar PAI (ampicilina o penicilina cristalina) a todas las mujeres embarazadas portadoras de EGB. Está demostrado que un cultivo positivo a EGB durante esa etapa tiene una eficacia predictiva positiva del 90%⁽⁷⁾.

Si los resultados de los cultivos de EGB no se conocían en el momento del parto se indicó PAI cuando estuvo presente alguno de los siguientes factores de riesgo: gestación menor de 37 semanas, tiempo de rotura de membranas superior a las 18 horas o temperatura igual o mayor a 38°C. Esta estrategia en base a los factores de riesgo tiene una eficacia predictiva positiva del 60%⁽⁷⁾.

La norma de prevención acordada fue aplicada frecuentemente aunque no en forma sistemática.

Se actualizaron, en la biblioteca de la UCI de CAMDEL, las nuevas recomendaciones para prevenir la enfermedad por EGB perinatal publicada por el CDC en el año 2002⁽⁶⁾.

Se enfatizó sobre las estrategias del diagnóstico y tratamiento temprano de esta grave enfermedad neonatal a los efectos de intentar reducir las tasas de letalidad de la misma.

Comunicamos que no se han registrado nuevos casos de EIEGB en Lavalleja hasta la fecha de la presente publicación.

Bibliografía

1. **Rowen JL, Baker CJ.** Group B streptococcal infections. En: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL. Textbook of pediatric diseases. 5 ed. Philadelphia: Saunders; 1156-75.
2. **Alkalay A.** Teaching Files: Group B Streptococcal Infection in newborns [en línea]. Los Angeles: Cedars-Sinai. Medical Center, 1998. <http://www.neonatology.org/syllabus/gbs.html> [consulta: 8 abr 2002].
3. **Pedreira W, Nin Ferrari JM, Correa Rivero H.** Infección grave del adulto por *Streptococo agalacticae*. Primeros casos nacionales. Arch Med Int 1982; 3: 165-9.
4. **Kanto WP, Baker CJ.** Nuevas recomendaciones para prevenir la enfermedad por estreptococo grupo B de inicio precoz en los recién nacidos (Comentario). Pediatr Rev (español) 2004; 25(2): 43-5.
5. **Baley JE, Goldfarb J.** Infecciones neonatales. En: Klaus MH, Fanaroff AA. Cuidados del recién nacido de alto riesgo. 5 ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana, 2002: 412-6.
6. Biblioteca de la Sociedad Uruguaya de Pediatría, acceso por CD-ROM al RED BOOK 2003. Centers for Disease Control and Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. MMWR Recomm Rep. 2002; 51 (RR-11):1–22. (Consulta: 04/06/04).
7. **Gotoff SP.** Infecciones por estreptococos grupo B. Pediatr Rev (español) 2003; 24(5): 171-6.
8. **Walker T, Estrada B.** Antibiotic prophylaxis for neonatal group B streptococcal disease. Infect Med 2001; 18(9): 419-27.

9. **Peter G, Hasley N, Marcuse E, Pickering L, eds.** Infecciones por estreptococos del grupo B. En: Red Book: Enfermedades infecciosas en pediatría. 23 ed. Bogotá: Panamericana, 1996: 216-9
10. **Guerina NG.** Infecciones bacterianas y fúngicas. Estreptococo del grupo B. En: Cloherty JP, Stark AR. Manual de cuidados neonatales. 3 ed. Madrid: Masson, 1999: 307-9.
11. **American College of Obstetricians and Gynecologists.** Committee Opinion. Prevention of Early Onset Group B Streptococcal Disease in Newborns. Technical Bull 1996; n° 173.
12. **Farber Katz P, Hibbard JU.** Group B streptococcus: to culture or no to culture? J Perinatol 1999; 19 (5): 337-42.
13. **Hansen T, Corbet A.** Neumonias neonatales. En: Schaffer A, Avery G. Enfermedades del recién nacido. 6 ed. Buenos Aires: Panamericana; 1993: 560-4.
14. **Schwarsenski J, Intyre L, Bauer C.** Lumbar puncture frequency and cerebrospinal fluid analysis in the neonate. Am J Dis Child 1991; 145 (1): 54-8.
15. **Cabrera G.** Septicemia en Recién Nacidos. En: Meneghello J. Diálogos en Pediatría. Santiago: Mediterráneo; 1994, 4: 138-51.
16. **St. Geme J, Murray D, Carter J, Hobel C, Leake R, Anthony B.** Perinatal bacterial infection after prolonged rupture of amniotic membranes: An analysis of risk and management. J Pediatr 1984; 104(4): 608-13.
17. **Gotoff S.** Sepsis y Meningitis Neonatal. En: Berhman R, Kliegman R. Nelson tratado de pediatría. 15 ed. Madrid: McGraw Hill Interamericana; 1997: 661-72.
18. **Yoder MC.** Leukocyte Disorders. In: Spitzer A. Intensive Care of the Fetus and Neonate. St Louis: Mosby, 1996: 1112-26.
19. **Philip AGS.** Sepsis + C Reactive Protein [Letters to the editor]. Pediatrics 1994; 93 (4): 693-4.
20. **Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, Baselski V, Wong SP.** Significance of Serial C-Reactive Protein Responses in Neonatal Infection and Other Disorders. Pediatrics 1993; 92 (3): 431-5.
21. **Sessions Cole F.** Bacterial Infections of newborn. En: Taeusch H, Ballard R. Avery's diseases of the newborn. 7 ed. Philadelphia: Saunders; 1998: 490-512.

Correspondencia: Dr. Osvaldo Bello.
Bvar Artigas 1550, PB. Montevideo, Uruguay
E mail: dptechp@chasque.apc.org

CON INTENTO DE AGILITAR Y MEJORAR LOS TIEMPOS DE PUBLICACION
DE LOS ARTICULOS ORIGINALES Y CASOS CLINICOS
SE REALIZARAN HASTA DOS CORRECCIONES Y EL PLAZO TOTAL
DE CUATRO MESES ENTRE LA ENTREGA Y CADA CORRECCION