

Evidencias en Pediatría



Editorial

Sepsis en el período neonatal

J. B. López Sastre. Catedrático de Pediatría de la Universidad de Oviedo. Jefe de Servicio de Neonatología y Pediatría del Hospital Universitario Central de Asturias. Coordinador del Grupo de Hospitales Castrillo. Correo electrónico: jose_lopez_sastre@hotmail.com

B. Fernández Colomer. Médico adjunto de Neonatología del Hospital Universitario Central de Asturias. Miembro del Grupo de Hospitales Castrillo. Correo electrónico: bcolomer@arrakis.es

G.D. Coto Cotallo. Profesor titular de Pediatría de la Universidad de Oviedo y Médico adjunto de Neonatología del Hospital Universitario Central de Asturias. Miembro del Grupo de Hospitales Castrillo. Correo electrónico: cotodaniel@hotmail.com

M. de la Rosa Fraile. Servicio de Microbiología del Hospital Virgen de las Nieves de Granada. Miembro del Grupo de Hospitales Castrillo. Correo electrónico: manuel.rosa.sspa@juntadeandalucia.es

Términos clave en inglés: streptococcus agalactiae: pathogenicity; streptococcus agalactiae: classification; sepsis: prevention and control; sepsis: ethiology; newborn

Términos clave en español: streptococcus agalactiae: patogenicidad; streptococcus agalactiae: clasificación; sepsis: prevención y control; sepsis: etiología; recién nacido

Fecha de recepción: 1 de Noviembre de 2008

Fecha de aceptación: 10 de Noviembre de 2008

Fecha de publicación: 1 de diciembre de 2008

Evid Pediatr. 2008; 4: 68 doi: [vol4/2008_numero_4/2008_vol4_numero4.15.htm](https://doi.org/10.1016/S1136-2075(08)70041-5)

Cómo citar este artículo

López Sastre JB, Fernández Colomer B, Coto Cotallo GD, De la Rosa Castrillo M. Sepsis en el periodo neonatal. Evid Pediatr. 2008; 4: 68

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC en <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol4/2008_numero_4/2008_vol4_numero4.15.htm

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-08. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

Sepsis en el período neonatal

J. B. López Sastre. Catedrático de Pediatría de la Universidad de Oviedo. Jefe de Servicio de Neonatología y Pediatría del Hospital Universitario Central de Asturias. Coordinador del Grupo de Hospitales Castrillo.

Correo electrónico: jose_lopez_sastre@hotmail.com

B. Fernández Colomer. Médico adjunto de Neonatología del Hospital Universitario Central de Asturias. Miembro del Grupo de Hospitales Castrillo. Correo electrónico: bcolomer@arrakis.es

G.D. Coto Cotallo. Profesor titular de Pediatría de la Universidad de Oviedo y Médico adjunto de Neonatología del Hospital Universitario Central de Asturias. Miembro del Grupo de Hospitales Castrillo.

Correo electrónico: cotodaniel@hotmail.com

M. de la Rosa Fraile. Servicio de Microbiología del Hospital Virgen de las Nieves de Granada. Miembro del Grupo de Hospitales Castrillo. Correo electrónico: manuel.rosa.sspa@juntadeandalucia.es

La sepsis es sin duda uno de los grandes problemas en el ejercicio de la Neonatología. En España el Grupo de Hospitales Castrillo sitúa la incidencia de sepsis vertical en el 2,5 por 1.000 recién nacidos (RN) vivos¹ y la sepsis nosocomial en 2,1 por 100 RN ingresados en unidades neonatales². Incidencias similares se han referido en Estados Unidos³⁻⁵, aunque, en realidad, las incidencias publicadas son solo una parte del problema, pues son muchos más los neonatos que son sometidos a chequeos para descartar sepsis y que reciben antibióticos. Escobar et al⁶ refieren que solo el 2,2% de los RN estudiados por sospecha de sepsis cumplieron después criterios de infección invasiva.

Aunque el concepto de sepsis forma parte de la práctica diaria en nuestros hospitales, lo cierto es que hasta el momento no existe un consenso internacional para definir con nitidez la sepsis neonatal^{7,8}. En la población adulta se popularizó el concepto de SRIS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) como expresión de los hallazgos encontrados (clínica y de laboratorio) tras la activación generalizada del sistema inmunitario, con independencia de la causa desencadenante y se definió la sepsis como la presencia de SRIS con evidencia de infección^{9,10}. En 2002, en una conferencia de consenso internacional (San Antonio, EEUU), se adaptaron los criterios de SRIS y sepsis a la edad pediátrica, teniendo en cuenta las peculiaridades fisiológicas de los niños¹¹. Sin embargo, el consenso excluía de manera explícita a los prematuros, dado que su atención tiene lugar en unidades de cuidados intensivos neonatales y la conferencia se discutió desde la perspectiva de unidades pediátricas de cuidados intensivos¹¹. Por tanto, es necesario llegar a un consenso sobre las definiciones de SRIS y sepsis en las unidades neonatales y por supuesto incluir en ellas a los niños prematuros⁷. Y, para ello, es necesario tipificar cuáles son los síntomas clínicos que mejor definan el SRIS neonatal^{7,12,13} y determinar cuáles son los valores de hemograma¹⁴, PCR^{14,15}, procalcitonina¹⁶⁻²⁰ e interleuquina^{15,21} que de forma aislada o en combinaciones diversas^{16,22} definen con precisión la presencia de una respuesta inflamatoria sistémica.

El concepto de sepsis neonatal implicaría la presencia de SRIS más la evidencia de infección constatada a través de un hemocultivo positivo, aunque el hemocultivo tiene un valor limitado en el periodo neonatal, especialmente

por la frecuencia de falsos negativos debidos a factores como el uso de antibióticos intraparto, lugar inadecuado de la extracción de sangre o extracción insuficiente de sangre^{7,23,24} o por la presencia de falsos positivos por contaminación con gérmenes de la piel durante la extracción⁷. Debido a estas dificultades de interpretación del hemocultivo en el periodo neonatal, son aceptados los conceptos de sepsis clínica²⁵, sepsis clínica probablemente estreptocócica²⁶ y bacteriemia asintomática (definida por la presencia de hemocultivo positivo sin datos de SRIS)^{1,2}.

Además de las dificultades para definir los conceptos, en el periodo neonatal la epidemiología de la sepsis también es peculiar, pues el RN puede infectarse por gérmenes localizados en el canal genital materno dando lugar a las denominadas infecciones verticales¹, o por gérmenes adquiridos en el hospital a través de las manos personal y/o material de diagnóstico y tratamiento contaminado y que son causa de las denominadas infecciones nosocomiales².

Las sepsis verticales se relacionan con factores riesgo de origen materno y, por tanto, la incidencia se debe referir al número de RN vivos¹. La clínica se suele iniciar en los tres a siete primeros días de vida y, debido a ello, se equiparan con las sepsis de inicio precoz, si bien con este criterio cronológico de clasificación se excluyen para su estudio los casos de sepsis vertical de inicio tardío¹ y se incluyen los casos de sepsis nosocomial de inicio precoz². Las sepsis nosocomiales se relacionan con factores de riesgo dependientes de las Unidades de Neonatología y, por tanto, la incidencia se debe referir al número de RN ingresados o al total de días de estancia de todos los RN de la unidad². El inicio de la sintomatología suele ocurrir después de los tres a siete días de vida y, por ello, se equiparan con las sepsis de inicio tardío, aunque con este criterio incluiremos las sepsis verticales de comienzo tardío y excluiremos las sepsis nosocomiales de inicio precoz^{1,2}.

En el espléndido trabajo del Active Bacterial Core surveillance/Emerging Infections Program Network²⁷, se parte de 14.573 estudios bacteriológicos positivos para *Streptococo agalactiae* (EGB) diferenciándose en infecciones invasivas neonatales precoces (< 7 días de vida), infecciones invasivas neonatales tardías (7 a 89 días de vida), infecciones del niño (1 a 14 años), del adulto (15 a 64 años), de las personas mayores de 65 años y de las

mujeres embarazadas. Debido al gran tamaño muestral, el valor epidemiológico es incuestionable y analizado en este número de Evidencia en Pediatría²⁸, aportando las siguientes conclusiones de gran interés: disminución de las infecciones invasivas neonatales precoces hasta el 0,34 ‰ como consecuencia de la implantación de los programas de profilaxis antibiótica intraparto; incidencia constante (0,34 ‰) de las infecciones tardías, que no se ven influenciadas por la profilaxis intraparto, lo que es lógico, pues el mecanismo de transmisión no suele ser vertical y, por tanto, no están relacionadas con la colonización materna intraparto por EGB; los serotipos de EGB aislados en las infecciones gestacionales y en infecciones neonatales precoces fueron similares, consecuencia lógica, pues se trata de infecciones verticales; por el contrario los serotipos hallados en las infecciones tardías fueron diferentes a los de las infecciones gestacionales y similares a los objetivados en el adulto, lo que era de esperar debido al carácter nosocomial de las infecciones tardías; la incidencia de infecciones invasivas por EGB permanece estable en niños (0,56 x 105 niños), pero aumenta un 48% en el adulto y un 20% en las personas mayores de 65 años, circunstancia que justifica el interés de conseguir vacunas eficaces frente al EGB; en todos los grupos de edad la incidencia fue superior en la raza negra, sin encontrar explicación satisfactoria a este hecho (no se realizó un análisis del nivel social, atención prenatal recibida, vigilancia médica etc.).

Para los neonatólogos clínicos, aunque reconociendo el enorme valor epidemiológico del grupo de estudio²⁷ y en referencia a las infecciones neonatales, creemos que los siguientes matices deberían ser analizados con espíritu crítico:

1. El origen de estudio son los resultados bacteriológicos y con ellos clasifican los casos en bacteriemias sin foco, meningitis con cultivo positivo por EGB en sangre y/o LCR y bacteriemias con neumonía o con celulitis²⁷. Ya hemos expuesto nuestra opinión sobre las dificultades de definir la sepsis vertical y en este trabajo no se intentan resolver estas dificultades. Por otro lado, al ser el criterio de inclusión en el estudio la existencia de un cultivo positivo, se pierden, como los mismos autores señalan, los casos de sepsis clínica y sepsis clínica probablemente estreptocócica.

2. La clasificación de la sepsis neonatal con criterios meramente cronológicos (< 7 días y 7 a 89 días) hace que se analicen de forma conjunta infecciones epidemiológicamente muy diferentes. De manera que en las sepsis precoces no se incluirían las sepsis verticales tardías y sin embargo se incluirían las sepsis nosocomiales de inicio precoz (en nuestra experiencia de 662 casos de sepsis nosocomial, 132 iniciaron la sintomatología antes de los 7 días de vida)² y, siguiendo el mismo criterio, en las sepsis tardías se incluirían las sepsis verticales de comienzo tardío y no se incluirían las sepsis nosocomiales de comienzo precoz.

Por las consideraciones expuestas, creemos oportuno

exponer la experiencia del Grupo de Hospitales Castrillo en el que se ha llegado a un consenso para definir la sepsis neonatal, y se han clasificado las sepsis en verticales y nosocomiales, incluyendo también el estudio de las sepsis clínicas y las sepsis clínicas probablemente estreptocócicas.

En el Grupo de Hospitales Castrillo el concepto de sepsis neonatal significa la existencia de sintomatología clínica (aspecto séptico objetivado por un neonatólogo experimentado y/o presencia de dos o más síntomas o signos de infección)^{1,2} más positividad de datos de laboratorio (recuento leucocitario alterado según criterios de Manroe et al (14,29) y/o PCR > 10 mg/l y/o procalcitonina \geq 0,65 ng/ml (17,20)), todo ello como expresión de SRIS en el periodo neonatal. Y se definiría la sepsis como la presencia de SRIS neonatal más evidencia de infección (hemocultivo positivo).

Una vez constatada la presencia de sepsis, ésta se considera vertical cuando la clínica se inicia antes de los tres días de vida y se descartaba la posibilidad de infección nosocomial (aislamiento del mismo germen en hemocultivo y en personal sanitario y/o material de diagnóstico y/o tratamiento). Cuando la clínica se inicia después del tercer día de vida para conceptuar la sepsis como vertical, debe aislarse el mismo germen en la sangre del RN y en el canal genital materno y/o en exudados periféricos del RN (faríngeo y ótico), tomados en las primeras 24 horas de vida. La sepsis se considera nosocomial cuando la clínica se inicia después de los tres primeros días de vida y se descarta el origen vertical; para considerar como nosocomial una sepsis que se inicie en los tres primeros días de vida se deben cumplir estrictamente los criterios antes señalados (aislamiento del mismo germen en hemocultivo y en personal sanitario y material de diagnóstico y/o tratamiento).

Con estos criterios, en el Grupo de Hospitales Castrillo en el periodo 1996-2007 se han diagnosticado 1.398 casos de sepsis vertical sobre un total de 1.008.380 RN vivos (1,38‰) objetivándose una disminución del 56% en la frecuencia de infección desde el año 1996 (2,4 ‰) al 2007 (1,04%), como consecuencia de la implantación en todos los hospitales del Grupo de los criterios de profilaxis intraparto³⁰⁻³³. Como era de esperar, la profilaxis intraparto fue más efectiva en las sepsis verticales por EGB, con una reducción del 73% (1,25 ‰ en 1996 vs 0,34 ‰ en 2007). Bajo el término de sepsis vertical clínica se incluyen aquellos casos iniciados en los tres primeros días de vida con presencia de SRIS neonatal, pero hemocultivo negativo, aunque con datos que sugieren etiología infecciosa (presencia de factores riesgo de transmisión vertical y/o aislamiento de gérmenes patógenos en canal genital materno o en exudados periféricos tomados al RN en las primeras 24 horas de vida). En el periodo 1996-2007 se han diagnosticado 3.085 casos en 1.008.380 de RN vivos (3,0 ‰), con una incidencia descendente desde el 3,5 ‰ en 1996 al 2,9 ‰ en 2007. Los casos de sepsis clínica, en los que el germen aislado en canal genital materno o exudados

del recién nacido es el EGB, se conceptúan como sepsis verticales probablemente estreptocócicas. Durante los años 2004 y 2005 se diagnosticaron 50 casos en 106.021 RN (0,47 ‰ RN vivos).

Con la profilaxis antibiótica intraparto se disminuye la incidencia de sepsis vertical de cualquier etiología (56%) y, especialmente, por EGB (73%). Aunque también es cierto que el antibiótico administrado a la madre, al persistir en la sangre del RN puede ser causa de negatividad del hemocultivo, pero no ser suficiente para impedir la infección invasiva y, por tanto, ocasionar un incremento tanto de las sepsis clínicas en general, como de las probablemente estreptocócicas. Nuestros datos son contrarios a esta posibilidad, pues las sepsis clínicas también han disminuido (del 3,5‰ en 1996 al 2,9 ‰ en 2007) y, por ello, el resultado final de la profilaxis ha sido la disminución tanto de las sepsis probadas como de las clínicas. No tenemos todavía datos evolutivos de la frecuencia de sepsis vertical probablemente estreptocócica a lo largo de los 11 años estudiados y, aunque hemos constatado la eficacia de la profilaxis para disminuir las sepsis por EGB (73% de disminución), no sabemos su impacto sobre las sepsis clínicas probablemente estreptocócicas, si bien es de suponer que si la profilaxis disminuye la incidencia de sepsis clínica de cualquier etiología no es probable que aumente la incidencia de las sepsis clínicas probablemente estreptocócicas y, por consiguiente, el resultado final de la profilaxis frente al EGB sería favorable. Otro problema que preocupa, en relación a la profilaxis intraparto, es la posibilidad de que el empleo tan frecuente de antibióticos frente al EGB pueda traer como consecuencia el aumento de las sepsis verticales por otros gérmenes, especialmente *E. coli*³⁴, que por otra parte es causa de las infecciones más graves¹, junto con un aumento de las resistencias antibióticas de los gérmenes implicados en las sepsis verticales. Estos problemas aunque reconocidos en el trabajo del Emerging Infections Program Network, no fueron analizados y es por eso que consideramos de interés aportar la experiencia del Grupo de Hospitales Castrillo. En relación a las sepsis por *E. coli*, en los 11 años de seguimiento no hemos constatado incremento significativo de su incidencia ni de forma global (variaciones entre 0,2-0,3‰) ni en niños con peso \leq 1500 gr (variaciones entre 5-8 ‰). En cuanto a las resistencias antibióticas, analizadas durante el periodo 2003-2007, el EGB se mantiene uniformemente sensible a la penicilina y ampicilina, encontrándose resistencia a la eritromicina en el 17,7 % de casos y a la clindamicina en el 13,5%, sin variación significativa a lo largo de los años; solamente un 1% de los casos fue resistente a vancomicina. Por otro lado, *E. coli*, como segundo germen en frecuencia, aunque presenta una elevada resistencia a ampicilina (55-80% de los aislamientos), mantiene una sensibilidad a gentamicina superior al 90%, por lo que sigue vigente la combinación de ampicilina y gentamicina como tratamiento empírico en la sepsis vertical.

Como se ha señalado en el trabajo del Active Bacterial Core surveillance/Emerging Infections Program Network²⁷, con la profilaxis antibiótica intraparto se disminuyen las sepsis precoces por EGB (aunque todavía se mantienen en el 0,34 ‰ de los RN), pero no se impiden las sepsis verticales de comienzo intraútero, y por supuesto, no se influye en la frecuencia de las sepsis neonatales tardías por EGB, ni en su incidencia en el niño, el adulto (que aumentan un 40%) o en las personas mayores de 65 años (que aumentan un 20%). Por ello, la profilaxis antibiótica intraparto es una estrategia parcialmente eficaz y solo aplicable para prevenir las sepsis verticales por EGB y es por ello que se considera que el desarrollo de una vacuna capaz de prevenir la infección por EGB debe ser un problema prioritario de Salud Pública.

Todas las cepas de EGB poseen un antígeno polisacárido de pared común de grupo, formado por cuatro unidades diferentes de oligosacárido muy abundantes en ramnosa y unidas mediante puentes fosfato y que son las que le confieren su carácter de grupo B³⁵. Además del antígeno de grupo, el EGB presenta en su cápsula (prácticamente todas las cepas son capsuladas) diferentes antígenos carbohidratos que son los que determinan el serotipo. Actualmente se conocen diez serotipos de EGB capaces de causar infección en humanos la, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII y IX³⁶; estos serotipos son todos antigénica y estructuralmente distintos y su frecuencia varía dependiendo de la región geográfica (p.e. en Granada los más frecuentes son la y III y en Andalucía estos mismos serotipos son los más frecuentemente aislados en infección neonatal)³⁷. Se considera que el desarrollo de anticuerpos específicos frente a estos antígenos capsulares es un importante factor de protección frente a la infección por EGB²⁵ y se conoce que las madres de RN que desarrollan infección por EGB presentan un bajo nivel de anticuerpos frente al antígeno capsular de la cepa de EGB que la coloniza²⁵. Sin embargo, el éxito de la profilaxis antibiótica intraparto para prevenir la infección por EGB no depende del serotipo de la cepa que coloniza a la madre, pues la susceptibilidad antibiótica no depende del serotipo, por ello esta determinación no se realiza sistemáticamente en los laboratorios de microbiología.

Para el desarrollo de una vacuna eficaz es necesario conocer la distribución geográfica de los serotipos causantes de infección, el perfil de proteínas de las cepas causantes de infección para seleccionar antígenos proteicos capaces de inducir una potente respuesta de anticuerpos protectores y el nivel de anticuerpos capaz de causar protección³⁸. En el caso concreto de una vacuna para ser aplicada a la embarazada, debe inducir una respuesta de anticuerpos protectores IgG que se transfieran al RN y es necesario conocer la distribución geográfica de los serotipos causantes de infección en la embarazada y en el RN, el nivel de anticuerpos presentes en aquellos recién nacidos que desarrollan la enfermedad y el nivel de anticuerpos capaz de causar protección al RN. Actualmente se está desarrollando un gran proyecto

multicéntrico (ocho países) en Europa el Multi-Center Surveillance Study of Maternal GBS Colonization, Maternal GBS Antibody Levels and Neonatal GBS Infection (Proyecto DEVANI) coordinado por el Instituto Superior de Sanidad de Roma, con la colaboración de Laboratorios Novartis y financiado por la Unión Europea. Con este proyecto, en el que participa España, se pretende conocer todos los datos necesarios para el desarrollo de una vacuna para la prevención de la infección neonatal por EGB en Europa y que a partir de estos datos sea desarrollada. Los resultados del estudio se espera que estén disponibles en el año 2011 y si el proyecto tiene éxito podrá disponerse de una vacuna europea frente a EGB en un horizonte no demasiado lejano.

Bibliografía:

- 1.- López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B, Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of vertical transmission: An epidemiological study from the Grupo de Hospitales Castrillo. *J Perinat Med.* 2000; 28: 309-15.
- 2.- López Sastre JB, Coto Cotallo D, Fernández Colomer B, Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of nosocomial origin: An epidemiological study from the Grupo de Hospitales Castrillo. *J Perinat Med.* 2002; 30: 149-57.
- 3.- Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: An international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90:F220-4.
- 4.- Brodie SB, Sands KE, Gray JE, Parker RA, Goldmann DA, Davis RB, et al. Occurrence of nosocomial bloodstream infections in six neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19:56-65.
- 5.- Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol.* 2003;27:293-301.
- 6.- Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE, et al. Neonatal sepsis workups in infants \geq 2,000 grams at birth: A population-based study. *Pediatrics.* 2000;106:256-63.
- 7.- López Sastre JB, Pérez Solís D. Definiciones de sepsis neonatal: un largo camino por recorrer. *An Pediatr (Barc).* 2006;65:525-8.
- 8.- Reyna-Figueroa J, Yuri-Yoala E, Ortiz-Ibarra FJ, Rodríguez-Ramírez E, Limón-Rojas AE. Disponibilidad en los criterios para incluir pacientes con sepsis neonatal en estudios médicos científicos. ¿Nadamos en un mar sin límites? *An Pediatr (Barc).* 2006;65:536-40.
- 9.- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20:864-74.
- 10.- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intens Care Med.* 2003;29:530-8.
- 11.- Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:2-8.
- 12.- Fischer JE, Harbarth S, Agthe AG, Benn A, Ringer SA, Goldmann DA, et al. Quantifying uncertainty: physicians' estimates of infection in critically ill neonates and children. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1383-90.
- 13.- Fischer JE. Physicians' ability to diagnose sepsis in newborns and critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6:S120-5.
- 14.- Coto GD, López Sastre J, Bousño C, Álvarez Berciano F, Crespo M. Patrones de normalidad de proteína C reactiva, orosomucoide, velocidad de sedimentación globular y leucograma en el período neonatal. *Bol Soc Cast Ast Leon Pediatr.* 1982; 23:11-20.
- 15.- Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: Influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem.* 2003;49:60-8.
- 16.- López Sastre JB, Pérez Solís D, Roqués Serradilla V, Fernández Colomer B, Coto Cotallo GD et al. Limitaciones de la procalcitonina como marcador único de sepsis neonatal de origen nosocomial. *Bol Pediatr* 2007; 47 (201): 284-91.
- 17.- Pérez Solís D, López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Diéguez Junquera MA, Deschamps Mosquera EM, Crespo Hernández M. Procalcitonina para el diagnóstico de sepsis neonatal de origen nosocomial. *An Pediatr (Barc).* 2006;64:349-53.
- 18.- Pérez Solís D, López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Diéguez Junquera MA, Deschamps Mosquera EM, Crespo Hernández M. Procalcitonina para el diagnóstico de sepsis neonatal de transmisión vertical. *An Pediatr (Barc).* 2006;64:341-8.
- 19.- López Sastre JB, Solís DP, Serradilla VR, Colomer BF, Cotallo GD; Grupo de Hospitales Castrillo. Evaluation of procalcitonin for diagnosis of neonatal sepsis of vertical transmission. *BMC Pediatr.* 2007;7:9.
- 20.- López Sastre JB, Pérez Solís D, Roqués Serradilla V, Fernández Colomer B, Coto Cotallo GD, Krauel Vidal X, et al; Grupo de Hospitales Castrillo. Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. *BMC Pediatr.* 2006, 6:16.
- 21.- Chiesa C, Signore F, Assumma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn JF, et al. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: Reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clin Chem.* 2001; 47:1016-22.
- 22.- Escobar GJ. What have we learned from observational studies on neonatal sepsis? *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6:S138-45.
- 23.- Fischer JE, Seifarth FG, Baenziger O, Fanconi S, Nadal D. Hindsight judgement on ambiguous episodes of suspected infection in critically ill children: Poor consensus amongst experts? *Eur J Pediatr.* 2003;162:840-3.
- 24.- Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6:S45-9.
- 25.- Edwards MS, Nizet V, Baker CJ. Group B streptococcal infections. In Remington JS, Klein JOR eds. *Infectious disease of the fetus and newborn infant.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006:403-64.
- 26.- Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Salcedo-Abizanda S, de la Rosa-Fraile M; Castrillo Study Group. Probable early-onset group B streptococcal neonatal sepsis: a serious clinical condition related to intrauterine infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93:F85-9.
- 27.- Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al; Active Bacterial Core surveillance/Emerging Infections Program Network. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA.* 2008; 299:2056-65.
- 28.- Balaguer A, González de Dios J. Los programas de prevención de la enfermedad invasiva perinatal por estreptococo del grupo B son eficaces para disminuir la mortalidad neonatal precoz, pero no modifican la mortalidad en edades posteriores. *Evid Pediatr.* 2008;4:72.
- 29.- Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr.* 1979; 95:89-98.

- Sociedad Española de Neonatología (SEN). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ). Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC). Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas revisadas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21: 417-23.
- 31.- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective [published correction appears in *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1996;45(31):679]. *MMWR Recomm Rep*. 1996; 45(RR-7):1-24.
- 32.- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised guidelines for prevention of early onset group B streptococcal (GBS) infection. *Pediatrics*. 1997; 99:489-96.
- 33.- Committee on Obstetric Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of Early-Onset Group B Streptococcal Disease in Newborns. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 1996.
- 34.- López Sastre JB, Fernández Colomer B, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A; Grupo de Hospitales Castrillo. Trends in the epidemiology of neonatal sepsis of vertical transmission in the era of group B streptococcal prevention. *Acta Paediatr*. 2005;94: 451-7.
- 35.- Paoletti LC, Madoff DL, Kasper. 2000. Surface structures of group B Streptococcus important in human immunity. In Fischetti VA, Novick RP, Ferretti JJ, Portnoy DA, Rood JI, editores, Gram-positive pathogens. 2ª ed. Washington D.C.: ASM Press;2006. p.137-53.
- 36.- Slotved HC, Kong F, Lambertsen L, Sauer S, Gilbert GL. Serotype IX, a proposed new Streptococcus agalactiae serotype. *J Clin Microbiol*. 2007 45: 2929-36.
- 37.- Datos del Servicio de Microbiología. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.
- 38.- Lindahl G, Stålhammar-Carlemalm M, Areschoug T. Surface proteins of Streptococcus agalactiae and related proteins in other bacterial pathogens. *Clin Microbiol Rev* 2005, 18: 102-27.