

Sepsis a Citrobacter en el lactante

DRS. RUBEN PUENTES R. *, MARIO CERDA S. *, BEATRIZ ORELLANA V. *, T.M. CARLOS LOPEZ M. **.

En el desempeño diario de nuestra labor en la Unidad de Lactantes del Servicio de Pediatría del Hospital Sótero del Río, nos llamó la atención la aparición en forma más que ocasional de Hemocultivos positivos a Citrobacter, en cuadros clínicos que se comportaban en todo con las características descritas en la Septicemia del Lactante. (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8).

El hecho de ser este germen raramente invocado como causante de sepsis, la falta casi absoluta de bibliografía nacional y la gravedad de los pacientes (2, 4, 6 y 8) nos llevó a realizar un estudio de los casos descritos en los últimos 15 meses en el Servicio, con el objeto de describir el cuadro y tentativamente aventurar algunas conclusiones que pudieran ser útiles en el manejo de estos niños.

El Citrobacter es una forma de bacilo gram negativo, cuyas características morfológicas y bioquímicas lo colocan dentro de la familia de los enterobacterias (fermentación de la glucosa). Si bien corresponde a un género bacteriano fue clasificado en un comienzo con el antiguo grupo Betheseda y el género Arizona, en un grupo de observación.

Son gérmenes de alta resistencia en el medio ambiente (9), cuyo habitat normal es el suelo, aguas servidas, e intestino de algunos animales. Su poder patógeno para el hombre ha sido discutido, aun cuando sus características de enterobacteria lo colocarían dentro de los potencialmente patógenos. Suelen ser entonces agentes de síndromes diarreicos y otros (sepsis, meningitis,

infección urinaria) en el ser humano. (10, 11, 12, 13, 14 y 15).

Hace algún tiempo este género fue estudiado por Kauffmann y cols. quien, basándose en pruebas bioquímicas y serológicas, logró separarlo en un género claramente definido. Hasta entonces se le conocía como Coli Freundü y Escherichia Freundü.

MATERIAL Y METODO. Se revisaron las Fichas de niños menores de 2 años en los cuales durante su hospitalización en el Servicio se presentó la sospecha clínica de Sepsis y se obtuvo 1 o más Hemo y/o Mielocultivos positivos a Citrobacter.

El período de estudio comprendió desde enero de 1973 a marzo de 1974 inclusive.

En este lapso se encontraron 24 casos que completaron los requisitos propuestos.

Se efectuaron estudios en los siguientes aspectos:

- 1.— Características bioquímicas y morfológicas de las cepas estudiadas.
- 2.— Frecuencia relativa al total de Hemocultivos y/o Mielocultivos positivos en el mismo período.
- 3.— Distribución por edad.
- 4.— Estado nutritivo, clasificándolo de acuerdo a las pautas de referencia en uso actual del SNS (16).
- 5.— Incidencia estacional.
- 6.— Días de hospitalización.
- 7.— Días de evolución previos al hemo y/o mielocultivo.
- 8.— Letalidad.
- 9.— Diagnósticos de ingreso.
- 10.— Características clínicas.
- 11.— Características hematológicas.
- 12.— Sensibilidad "in vitro" e "in vivo".

* Servicio y Departamento de Pediatría. Hospital Sótero del Río.

** Servicio de Bacteriología, Laboratorio Central. Hospital Sótero del Río.

Las muestras de Hemo y Mielocultivos se sembraron en medio de Brain Heart Infusion, adicionados de Citrato de Na. Luego fueron resemebrados en placas de agar sangre, en base a Trypticase Soy Agar, adicionado de sangre humana. Una vez aislado el germen, se realizaron las siguientes pruebas bioquímicas: producción de Indol, Hidrógeno sulfurado, Metabolismo de citrato, Metabolismo de urea, y la producción de ácidos a partir de los siguientes azúcares: manitol, masoinositol, glucosa, salicina, dulcitol, lactosa, maltosa y sacarosa.

Otras pruebas que se realizaron fueron: tinción de Gram, Prueba de movilidad, Licuación de gelatina, Reacción de Voges-Proskawer y rojo de metilo.

La sensibilidad "in vitro" se estudió por el método de sensidiscos por difusión en agar D.S.T.

RESULTADOS

Características morfológicas y bioquímicas de las cepas estudiadas.

El aspecto morfológico de las cepas estudiadas es el de una colonia de tipo mucoso, brillante, levemente solevantada, filante, de pigmentación amarillenta pálida, productoras de una hemólisis parcial en placas de agar sangre (en base a sangre humana), de un intenso olor amociacal, y que se desarrolló abundantemente en los medios empleados.

T A B L A N ° 1

CARACTERISTICAS BIOQUIMICAS OBSERVADAS POR EL GERME EN LOS MENORES DE 2 AÑOS CON SEPSIS A CITROBACTER.

<i>Pruebas Químicas</i>	<i>Resultado</i>
Indol	negativo
Hidrógeno sulfurado	positivo
Citrato (Simmons)	positivo
Urea	negativo
Rojo de metilo	positivo
Vogues Proskawer	negativo
Manitol	positivo
Meso-inosital (48 Hrs.)	positivo
Glucosa (gas)	positivo
Salicina	positivo
Dulcitol	negativo
Lactosa	negativo
Maltosa	positivo
Sacarosa	negativo
Movilidad	positivo
Gelatina 22°	negativo

Las características bioquímicas se resumen en la Tabla N° 1.

Frecuencia relativa.

Del total de Hemocultivos solicitados a menores de 2 años en el período estudiado (15 meses) hubo un 5.4% de ellos que resultaron positivos a Citrobacter. Si se relacionan los Hemocultivos positivos a Citrobacter con el total de positivos (cualquier germen) aquéllos corresponden al 20.4%.

Del mismo modo, hubo un 15.3% de Mielocultivos positivos. (Tabla N° 2).

En los 24 casos que motivan esta presentación se pidieron 94 Hemocultivos y 6 Mielocultivos siendo positivos, con desarrollo de Citrobacter, 47 y 4, lo que representa el 50 y el 66,6%, respectivamente.

T A B L A N ° 2

N° Y DISTRIBUCION PORCENTUAL DE HEMO Y MIELOCULTIVOS POSITIVOS (CUALQUIER GERME) Y POSITIVOS A CITROBACTER, EN RELACION AL TOTAL SOLICITADO.

*Menores de 2 años
Enero 73 - Marzo 74*

<i>Cultivos</i>	<i>Solici- tados</i>		<i>Posi- tivos</i>		<i>Positivo a Citrob.</i>	
	<i>N°</i>	<i>%</i>	<i>N°</i>	<i>%</i>	<i>N°</i>	<i>%</i>
Hemocultivo	864	100	230	26,6	47	5,4
Mielocultivo	26	100	16	61,5	4	15,3
TOTAL	890	100	246	27,6	51	5,7

T A B L A N ° 3

N° Y DISTRIBUCION PORCENTUAL DE LOS HEMO Y MIELOCULTIVOS POSITIVOS A CITROBACTER, SEGUN TIEMPO DE DESARROLLO.

<i>Cultivos</i>	<i>Tiempo de desarrollo</i>	<i>N°</i>	<i>%</i>
Hemocultivos	24 horas	34	72,3
	48 horas	12	25,5
	72 horas o +	1	2,2
TOTAL		47	100,0
Mielocultivos	24 horas	4	100,0

T A B L A N ° 4

DISTRIBUCION POR EDAD DE MENORES DE 2 AÑOS, CON SEPSIS A CITROBACTER.

Grupo etario	Nº	Porcentaje
0 — 3 meses	10	41,7
4 — 6 meses	8	33,3
7 — 12 meses	3	12,5
13 — 24 meses	3	12,5
T O T A L	24	100,0

DISTRIBUCION DE LOS MENORES DE 2 AÑOS CON SEPSIS A CITROBACTER, SEGUN MES DE INGRESO

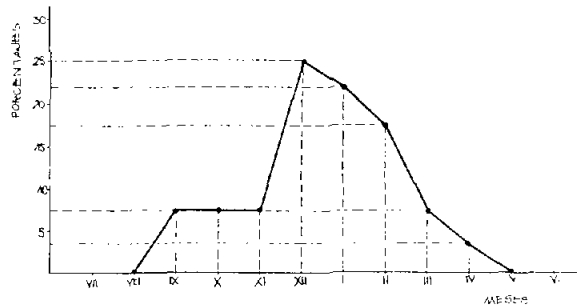


Figura N° 1.— Distribución de los menores de 2 años con sepsis a Citrobacter según mes de ingreso.

T A B L A N ° 5

DISTRIBUCION DE MENORES DE 2 AÑOS CON SEPSIS A CITROBACTER, SEGUN ESTADO NUTRITIVO

Estado Nutritivo	Nº	%
Normal	5	20,8
Desnutrición I Gr.	1	4,2
Desnutrición II Gr.	7	29,2
Desnutrición III Gr.	11	45,8
T O T A L	24	100,0

En el 98,8% de los Hemocultivos positivos el desarrollo se hizo manifiesto en las primeras 48 horas.

De los 24 casos hubo 2 en que el diagnóstico bacteriológico se realizó en base a un Mielocultivo positivo y 6 en que se hizo con sólo un Hemocultivo positivo. En el resto (16 casos — 66,6%) hubo 2 o más cultivos positivos a Citrobacter.

Distribución por edad.

Se observa que el 75% de los niños tenía 6 meses o menos de edad. El rango fue entre 2 días y 1 año 10 meses, con una mediana de 4 - 5 meses.

Estado nutricional.

Al ingreso el 75% de los niños tenía una desnutrición moderada o severa.

Incidencia estacional.

La mayor incidencia correspondió a los meses de diciembre, enero, febrero y marzo, vale decir, al periodo estival (*), (figura N° 1).

Días de Hospitalización.

El promedio de días-cama ocupadas por estos niños fue de 29,8 días, con un rango de 6 horas hasta 61 días.

(*) El período analizado comprende 15 meses. Sin embargo, en los tres primeros (I, II y III de 1973) no se registraron casos positivos a Citrobacter.

Días de evolución previos al Hemo y/o Mielocultivo positivo.

En más de la mitad de los casos (54,1%) el Hemo y Mielocultivo cuyo resultado fuera positivo/s se tomó a los 7 o más días de hospitalización.

Letalidad.

De los 24 casos estudiados mueren 6, lo que representa el 25%.

Diagnósticos de ingreso.

En el 79,2% de los niños el diagnóstico de ingreso correspondió a Diarrea Aguda con deshidratación (19 casos). En 2 de los casos se planteó al ingreso el diagnóstico de Sepsis (ambos RN), en otros 2 Bronconeumonía y en 1 Meningitis purulenta.

Características clínicas (figura N° 2).

En la mayoría de los niños el síndrome principal fue la diarrea, de evolución tórpi-

DISTRIBUCION PORCENTUAL DE LAS PRINCIPALES CARACTERISTICAS CLINICAS EN 24 MENORES DE UN AÑO CON SEPSIS A CITROBACTER.

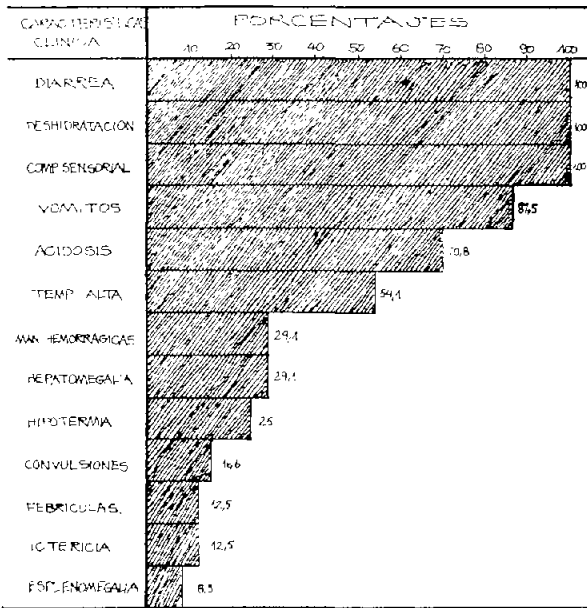


Figura N° 2

da, en general prolongada, con deshidratación clínica al ingreso (79,2%) o en algún momento de su evolución (100%). En la mitad de los casos hubo deposiciones purulentas o con sangre.

Vómitos se encontraron también como uno de los síntomas más llamativos (87,5%).

Compromiso sensorial hubo siempre, siendo leve sólo en 2 niños. Signología clínica o de laboratorio de acidosis metabólica se encontró en el 70,8% de los casos.

En relación a la temperatura, evolucionaron con temperatura alta el 54,2%, con febrículas el 12,5% y con hipotermia el 25% (2 Recién Nacidos y 4 desnutridos de II y III grado, menores de 4 meses). Sólo 2 niños evolucionaron con temperatura normal.

Manifestaciones hemorrágicas hubo en 7 casos (29,2%), planteándose coagulación intravascular diseminada en 4 de ellos, en base al cuadro clínico y trombopenia acentuada.

Hepatomegalia se constató en 7 casos, mientras esplenomegalia hubo sólo en 2. Ictericia se observó en 3 y convulsiones en 4, siendo importante destacar que un niño de esta serie presentó el cuadro clínico de una meningitis purulenta, con alteraciones citológicas características y cultivo positivo a *Citrobacter* en el líquido cefalorraquídeo. Hubo, además, otro niño con cultivo de LCR también positivo para *Citrobacter* en el que

se constató sólo leve pleocitosis y discreto aumento de las proteínas en el examen citológico.

Paralelamente al cuadro básico de fondo (Sepsis) se constató Bronconeumonía en 3 casos e infección del tracto urinario en otros 3, aislándose en éstos otros gérmenes. Finalmente, hubo un niño en el que se observó una intensa peritonitis, siendo el cultivo de líquido peritoneal también positivo, con desarrollo de *Citrobacter*.

Características Hematológicas (*)
(Tabla N° 6).

La anemia no fue un hallazgo frecuente. Encontramos anemia importante sólo en un paciente, moderada o leve en el 30% y valores normales en el 65%. En la mayoría de los casos en que hubo anemia, ésta correspondió al tipo normocítico normocrónica. Pudo haber influido en estos resultados el estado de hidratación del paciente en el momento de toma de la muestra.

Encontramos ausencia de signos hemolíticos (**) sólo en el 26% de los casos, presentando signos leves el 43,5% y marcados el 30%. En 4 casos, presentando signos importantes de destrucción globular se planteó el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada, estando en todos ellos el recuento de plaquetas muy disminuido.

Los leucocitos estuvieron aumentados en todos los pacientes salvo en 1 en que se encontró cifras normales y otro que presentó leucopenia (4,3% cada uno). El 73% tuvo leucocitosis moderada o intensa, habiéndose encontrado casos con 83.000 elementos, no siendo raras cifras de alrededor de 40.000 leucocitos por mm³.

La desviación a izquierda también se presentó frecuentemente, siendo moderada o intensa en el 38% y encontrándose en alguna forma en el 85,7% de los casos estudiados. La cifra de neutrófilos fue estimada normal en el 40% y elevada en el 45%, observándose neutropenia sólo en 3 casos (13%). Por el contrario linfocitosis se encontró raramente (4,4%).

Alteraciones inespecíficas, que denotaban participación importante de los leucocitos, tales como granulaciones tóxico degenerativas, aparecieron en todos los frotis,

- (1) Los rangos hematológicos normales se hacen en base al "Nelson Text Books of Pediatrics" y los grados de intensidad de los defectos hematológicos en relación a los márgenes usualmente empleados en clínica, a fin de hacer resaltar las frecuencias extremas.
- (2) Basados en la aparición de crenocitos o esquistocitos, en términos de leve (*), moderados (**) e intensos (***).

CARACTERISTICAS HEMATOLOGICAS OBSERVADAS EN LOS MENORES DE 2 AÑOS CON SEPSIS A CITROBACTER

CARACTERISTICAS HEMATOLOGICAS	GRADO DE ALTERACION									
	SIN		LEVE		MODERADA		INTENSA		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Anemia (1)	13	65,0	5	25,0	1	5,0	1	5,0	20	100
Leucocitosis (2)	2	8,7	4	17,4	6	26,1	11	47,8	23	100
Desv. a izq. (3)	3	14,3	10	47,6	5	23,8	3	14,3	21	100
Trombocitopenia (4)	18	78,4	—	—	1	4,3	4	17,3	23	100
Signos Hemólisis (5)	6	26,1	10	43,5	4	17,4	3	13,0	23	100

- (1) Leve 8—10 g.; moderada 6—8 g.; intensa — de 6 g. Hb%.
- (2) Leve 10—15.000; moderada 15—20.000 e intensa + de 20.000 leucocitos por mm3.
- (3) Leve 0—5; moderada 6—10 e intensa + de 10 Bac. por 100 leucocitos.
- (4) Leve + de 150.000; moderada 150—50.000 e intensa — de 50.000 plaquetas por mm3.
- (5) Leve: crenocitos-Esquistocitos (*); moderados (**) e intensa (***)

siendo intensos en la mayoría (56%). Fue frecuente el hallazgo de elementos vacuolados, especialmente monocitos y neutrófilos (más del 60%).

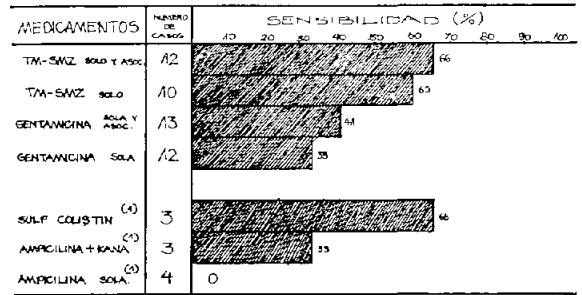
Sensibilidad in vitro e in vivo (Figura N° 3).

El germen demostró buena sensibilidad in vitro al TM-SMZ (81%), menor al Cloxamfenicol (58,9%) y deficiente a Gentamicina, Ampicilina, Tetraciclina y Estreptomina.

Se incluyen también algunos casos en que se realizó antibiograma a Carbenicilina y Sulfato de Colistin que, por lo escaso no permiten deducir conclusiones valederas.

La sensibilidad in vivo, basada en la evolución clínica de los pacientes, se observa en la figura N° 4.

DISTRIBUCION PORCENTUAL DE LA SENSIBILIDAD IN VITRO DEL CITROBACTER EN SEPSIS DE MENORES DE DOS AÑOS



(1) POR SEPARADO POR EL ESCASO NUMERO DE CASOS EN QUE SE UTILIZAN

Figura N° 4

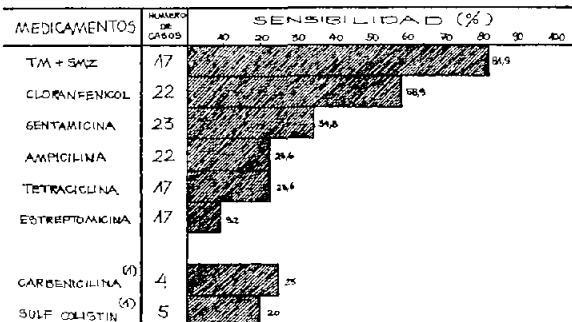
Se aprecia buena respuesta al TM-SMZ usado solo (60%) o asociado (66%).

Hubo discordancia entre el antibiograma y la clínica en el uso de CAF, el cual in vitro se demostró como medianamente efectivo, lo que no se tradujo en mejoría clínica en los casos en que se indicó (2). En cambio la Gentamicina pasó a ser el segundo antibiótico en efectividad (33% sola y 41% asociada). En varios de estos pacientes el uso de TN-SMZ en forma consecutiva mejoró al niño (4 casos).

En el resto de los enfermos se usó una gama amplia de asociaciones de antibióticos, algunos de los cuales se observan en la figura, todos ellos en escasa frecuencia, lo que no permite obtener datos significativos.

El antibiótico se usó como promedio por 8-10 días, en las dosis habitualmente recomendadas.

DISTRIBUCION PORCENTUAL DE LA SENSIBILIDAD IN VITRO DEL CITROBACTER EN SEPSIS DE MENORES DE DOS AÑOS



(1) POR SEPARADO, POR EL ESCASO NUMERO DE CASOS ESTUDIADOS.

Figura N° 3

Se consideró fracaso del tratamiento, la persistencia después de este plazo, de las manifestaciones clínicas que habían motivado su uso y que analizamos previamente.

COMENTARIO. En el lactante la septicemia es producida principalmente por 2 grupos de gérmenes: primero, cocáceas Gram Positivas, en especial estafilococo aureus y segundo, enterobacterias (2, 4, 6, 8). Dentro del grupo de las enterobacterias se encuentra el Citrobacter, germen que raramente ha sido invocado como causante de Sepsis y que en nuestro Servicio ha tenido una alta incidencia dentro del período estudiado. Es posible que lo anterior pueda ser sólo un fenómeno local, aun cuando en publicaciones extranjeras (11, 14) aparecen con mayor frecuencia infecciones a Citrobacter.

Hacemos notar que el Citrobacter se identificó, en nuestro estudio, de acuerdo con las pruebas bioquímicas usadas por Kauffman. Dentro de estas pruebas se destacan como las más características la fermentación de inositol, a las 48 horas y la fermentación de salicilina.

El alto porcentaje de positividad de los cultivos y la rapidez de desarrollo indicarían que el germen se encontraba en alta concentración en la sangre.

En nuestro trabajo la incidencia más alta de Sepsis por Citrobacter se encontró en los menores de 6 meses, lo cual concuerda con lo observado por otros autores, en Sepsis a Gram negativos (2, 4, 6). También la incidencia mayor en desnutridos avanzados se refiere en las publicaciones anteriores.

La mayor parte de los casos se registró en verano, en estrecha relación con la mayor frecuencia de diarreas agudas, lo cual nos hace suponer como probable vía de entrada la digestiva. No conociendo el ciclo vital de este germen hemos considerado que aquellos casos en que los cultivos se tomaron después del sexto día de hospitalización el origen de la infección ha sido lo más probablemente intrahospitalaria, lo que ocurrió en gran parte de los casos.

Un hecho llamativo, que nos apoya la posibilidad del origen intrahospitalario en algunos de nuestros casos es el de haber encontrado cultivos positivos a Citrobacter en maderas del Servicio. Esto nos plantea la necesidad de realizar un estudio epidemiológico, principalmente para determinar fuentes y vías de infección o de contagio.

También pensamos que, por tratarse de lactantes generalmente con diarreas prolongadas, puede haberse producido un desequilibrio en la flora intestinal normal, más aún

si se han usado antibióticos o quimioterápicos en el tratamiento, con un mayor desarrollo de Citrobacter en esas condiciones.

La letalidad en nuestro estudio fue de un 25% la cual es inferior a la de casuísticas publicadas para Sepsis por gérmenes Gram negativos en el país (2, 6).

El cuadro clínico correspondió a lo descrito en las septicemias del lactante, destacando que en todos los casos hubo diarrea y deshidratación persistente o recidivante. El compromiso del estado general fue muy importante, encontrándose evidencias de compromiso localizado de modo ocasional. La hepatoesplenomegalia fue poco frecuente, lo mismo la ictericia.

Dentro de las complicaciones cabe destacar el shock bacterémico, producido probablemente por las endotoxinas libradas por los gérmenes Gram negativos (1, 19). En relación a esto se ha demostrado (1) que la titulación de ácido láctico y pirúvico, que denotan la hipoxia y acidosis tisular, estaría en relación directa con el pronóstico del shock, encontrándose los valores más altos en los pacientes que fallecieron.

Otra complicación que contribuyó al mal pronóstico y que se presentó asociado a la anterior fue la coagulación intravascular. Su importancia es conocida (3, 5, 7) siendo probablemente la causa de la irreversibilidad del shock.

Respecto a las alteraciones hematológicas, en la mayoría de los casos no hubo anemia importante, excepto en aquellos con CIV. La anemia fue normocrónica. Más del 90% presentó leucocitosis con desviación a la izquierda, siendo intensa la leucocitosis en aproximadamente un 50%. Alteraciones plaquetarias sólo se encontró en relación con CIV.

En relación al tratamiento, coincidió en general la sensibilidad *in vitro* con la respuesta "in vivo" siendo la droga más efectiva el TM-SMZ. En los casos en que la respuesta no fue buena hubo complicaciones graves, como CIV, Peritonitis o Bronconeumonía asociada. La gentamicina ocupó el segundo lugar en efectividad, lo que concuerda con lo descrito de ser droga de acción importante contra los gérmenes Gram negativos (19). Con el sulfato de colistin se obtuvo buena respuesta en dos casos de sólo tres en que se usó, lo que no permite sacar conclusiones.

La sensibilidad *in vitro* al cloramfenicol fue variable y prácticamente no se usó *in vivo*. Con respecto a la Ampicilina y ciclinas, en general, hubo una alta resistencia.

En todos los casos la terapia fue instituida con prontitud lo que tal vez sea factor determinante de la letalidad no muy alta observada en este estudio y demostrada experimentalmente en ratas (28).

RESUMEN

Se presentan 24 casos de Sepsis a *Citrobacter* en menores de 2 años, habiéndose basado el diagnóstico en cuadro clínico compatible y uno o más Hemocultivos y/o mielocultivos positivos. Se comentan aspectos clínicos y hematológicos así como la sensibilidad *in vitro* e *in vivo* a los medicamentos utilizados.

Se constata una letalidad de un 25%, siendo la droga más efectiva el TM-SMZ y luego la Gentamicina.

SUMMARY

24 cases of septicaemias are presented in children under two years old; the diagnosis was based in corresponding clinic symptoms and signals and one or more positive Hemo or Mielo cultives.

The characteristics of the micro organisms are detailed as well as the hematological findings and the sensibility *in vitro* and *in vivo* with the medicaments used.

A letality of 25% is found and the most effective drug is TM-SMZ being Gentamicina next.

REFERENCIAS

- 1.— Blair R., Wise A. y Mackay A.G.: "Gram negative bacteraemic shock. Mechanisms and management" J. Amer. Med. Ass. 207/2 (333-336). 1969.
- 2.— Del Río L., Caballero E., Eglinton G. y Casorla E.: "Septicemias por bacilos gram negativos en el lactante". Rev. Chilena Ped. Vol. 6 (343-348), 1966.
- 3.— Feron J.P., Saint Martin J., Josso I.J. et al: "Coagulopathies de consommation chez l'enfant" Arch. Francaises de Ped., 28 (5-15). 1971.
- 4.— Jhonston B., Sell S.H.: "Septicemia in infants and children". *Pediat* 24, 473, 1964.
- 5.— Mac Millan C., Weiss A., Johnson M.: "Trastornos adquiridos de la coagulación en niños". Clin. Ped. de Norteam. Nov. (1.029-1046), 1972.
- 6.— Olcese A. y Dal'Borgo P.: "Sepsis por bacilos gram negativos en el lactante". Rev. Chil. Ped. Vol. 9-10 (605-612). 1971.
- 7.— Pitney W.R.: "Disseminated Intravascular Coagulation". *Seminars in Hemat.* Vol. 8. Nº 1 (65-83), 1971.
- 8.— Reyes H. y Hurtado R.: "Septicemias por bacilo Gram negativos, experiencia en 34 casos". Rev. Med. Chile. 92,20. 1964.
- 9.— Leonardopoulus J. and Papavassilou J.: "Über die uberlebensdauer von escherichiese in Zwei vers chiedenener steril siertenerdsorten". ZBL BAKT LABT ORIG REIHEA. 218/2 (168-175), 1971.
- 10.— Booth E.V. and Mc Donald S.: "A new group of enterobacteria, possibly a new *Citrobacter* Sp". J. Med. Microbiol. 4/3 (329-336). 1971.
- 11.— Documenta Geigy: "Enfermedades infecciosas y sus agentes patógenos". Tablas Científicas (Nº 11). Supl. Nº 2. 1970.
- 12.— Horak V.: "R Factors of *Escherichia Coli* strains causing urinary tract infections, their types of transfer factors and differences in their transmissibility to *Citrobacter* and *Salmonella typhimurium* recipient strains". *Folie Microbiol Praha*, 16/4 (317-322). 1971.
- 13.— Miller: "Text Book of Clinical Pathology". 6ª Edición. 1960.
- 14.— Raileanu I. and Popa O.: "Incidenta clínica a germinilor din genue (grupul) *Citrobacter*". *Viata Med.* 17/18 (859-861). 1970.
- 15.— Moore W.B.: J. Gen. Microbiol. 53, 415, 1968.
- 16.— Servicio Nacional de Salud: "Normas de Supervisión del Crecimiento y Desarrollo infantil". 1972.
- 17.— Nelson: "Text Book of Pediatrics". 6ª Edición. 1971.
- 18.— Grant y Col. *New England J. Med.* 280, 1286. 1969.
- 19.— Senra del Valle D., Imbrogno M. y Fernández E.: "Uso de la gentamicina en Pediatría en infecciones producidas por Gram negativos". *Symposium latinoamericano sobre infecciones y Gentamicina*. Marzo 10-11. Río de Janeiro, Brasil. 1969.
- 20.— Chalmers J.P. y Tiller D.J.: "Effecte of treatment on the mortality rate in Septicaemie". *Brit. Med. J.* 2/5653 (338-341). 1969.