



Tendencia de sensibilidad antimicrobiana en una terapia intensiva neonatal y pediátrica

María G. Vázquez-Solís,^a Alberto I. Villa-Manzano,^b Luis H. Medina-García,^c X. Xitlalli Zamora-López,^d Carlos Pulido-Galaviz,^e Daniel F. Zamora-López^f

Trend of antimicrobial susceptibility in a neonatal and pediatric intensive care unit

Background: Nosocomial infections in intensive care units are a health problem worldwide due to their incidence, prevalence and clinical impact. The objective of this article was to describe the trend of antimicrobial susceptibility during a 10-years period in both a pediatric and a neonatal intensive care unit.

Methods: This is a follow-up cohort study. In 10 years of follow-up, the antimicrobial used was considered the independent variable, and the antimicrobial susceptibility as the dependent variable. By using chi squared with Fisher exact test, the initial and final susceptibilities were compared, and also the most prevalent diagnoses and the antimicrobials. A two-tailed p value < 0.05 was considered statistically significant. SPSS 8 and Epi-Info 0.6 were used for statistical analysis.

Results: Antimicrobial susceptibility decreased from 66 to 45 % in 10 years, representing a global loss of 13 % ($p = 0.002$). The most affected antimicrobials were first-generation cephalosporin ($p = 0.02$), ciprofloxacin ($p = 0.05$), erythromycin ($p = 0.001$), imipenem ($p = 0.001$), and trimethoprim/sulfamethoxazole ($p = 0.05$).

Conclusion: There is an alarming loss of effectiveness in antimicrobial agents.

El tratamiento de las infecciones comunes se basa en apreciaciones subjetivas y el uso de antimicrobianos es respaldado con el diagnóstico, la epidemiología, la etiología más probable y el perfil de sensibilidad antimicrobiana del patógeno implicado, lo que varía ampliamente según sean las regiones geográficas, incluso entre hospitales del mismo país y ciudad.¹ Esto aunado a la falta de estudios ensombrece las perspectivas de solución de las infecciones adquiridas en la comunidad y en el ambiente hospitalario y aumenta la resistencia bacteriana. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera la resistencia antimicrobiana como un problema prioritario y propone actualizaciones constantes de acuerdo con lo reportado por los sistemas de vigilancia epidemiológica.^{2,3}

Las infecciones en las unidades de cuidados intensivos representan un problema de salud pública mundial por su incidencia, prevalencia e impacto clínico; por lo tanto, son una de las principales causas de muerte en todo el mundo. La mortalidad se ubica entre el 14 y el 80 %, dependiendo del foco infeccioso, el patógeno responsable, el lugar de adquisición y la sensibilidad a los antimicrobianos. Los pacientes que ingresan a las unidades de cuidados intensivos tienen riesgo de desarrollar infección nosocomial entre cinco y 10 veces más que en otras áreas.^{4,5}

Identificar los patógenos en los centros hospitalarios forma parte de las medidas necesarias para reducir la resistencia antimicrobiana en esos centros.⁶ En los últimos años el perfil epidemiológico de las infecciones en las unidades de cuidados intensivos ha cambiado y está relacionado con las características del huésped y con los riesgos asociados que predisponen a los pacientes a infecciones graves causadas por gérmenes oportunistas y multirresistentes.⁷

La sensibilidad a los antimicrobianos es variable y se deben realizar estudios periódicos para fundamentar el uso de estos. Existen pocos estudios, por lo

Keywords

Microbial drug resistance
Anti-infective agents
Microbial sensitivity tests
Intensive care units
Pediatrics

Palabras clave

Farmacorresistencia microbiana
Antimicrobianos
Pruebas de sensibilidad microbiana
Unidades de cuidados intensivos
Pediatria

^aServicio de Pediatría, Hospital General Regional 110, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

^bUnidad Médica de Medicina Ambulatoria 52, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

^cDepartment of Infectology, University of Arizona Medical Center, Phoenix, Arizona, Estados Unidos

^dPosgrado en Ciencias Médicas, Universidad de Colima, Colima, Colima, México

^eCentro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

^fUnidad de Medicina Familiar 46, Culiacán, Sinaloa, México

Comunicación con: Alberto I. Villa-Manzano

Teléfono: (33) 3629 5079

Correo electrónico: albertovillamanzano@yahoo.com.mx

Recibido: 08/06/2014

Aceptado: 01/09/2015

Introducción: las infecciones en las unidades de cuidados intensivos son un problema de salud pública mundial por su incidencia, prevalencia e impacto clínico. El objetivo fue determinar la tendencia de sensibilidad a los antimicrobianos en un periodo de 10 años en una unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Métodos: estudio de seguimiento de cohorte. Se consideró variable independiente el antimicrobiano utilizado y variable dependiente la sensibilidad antimicrobiana con seguimiento a 10 años. Se comparó la sensibilidad inicial y final, y los diagnósticos más prevalentes y antimicrobianos con chi cuadrada con prueba exacta

de Fisher. Se consideró significación estadística con p a dos colas de 0.05. Los datos se analizaron mediante los programas estadísticos SPSS 8 y Epi-Info 0.6

Resultados: la sensibilidad a los antimicrobianos pasó del 66 al 45 % en 10 años, lo cual representó una pérdida global del 13 % ($p = 0.002$). Los antimicrobianos que más perdieron sensibilidad fueron la cefalosporina de primera generación ($p = 0.02$), el ciprofloxacino ($p = 0.05$), la eritromicina ($p = 0.001$), el imipenem ($p = 0.001$) y el trimetoprim-sulfametoxazol ($p = 0.05$).

Conclusión: existe una pérdida preocupante de efectividad de los antimicrobianos.

Resumen

que la prescripción de antimicrobianos sigue siendo empírica y basada en información de estudios que no corresponden a la realidad local.

Métodos

El Hospital General Regional 110 del Instituto Mexicano del Seguro Social es un hospital de referencia del occidente de México. El servicio de Pediatría cuenta con una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) que tiene un ingreso medio anual de 249 pacientes y una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) con ingreso medio anual de 179 pacientes. En la UCIN ingresan exclusivamente neonatos que nacen en el propio hospital y no han tenido contacto con la comunidad y en la UCIP ingresan pacientes de 0 a 15 años derivados de urgencias pediátricas del mismo hospital y de otros hospitales; estos pacientes son en su mayoría neonatos y lactantes.

El estudio se diseñó como un seguimiento de cohorte basado en los resultados de laboratorio de microbiología del hospital mencionado en el periodo comprendido desde la apertura del hospital, en noviembre del 2000, hasta diciembre del 2010. Se recabaron los resultados de todos los cultivos realizados a los niños que ingresaron a la terapia intensiva pediátrica y neonatal.

Los cultivos positivos fueron identificados por medio de pruebas bioquímicas convencionales. De noviembre de 2000 a octubre de 2003 las muestras se trabajaron mediante el proceso de dilución con ajuste manual del inóculo hasta alcanzar la turbidez estándar equivalente a 0.5 de la escala de McFarland.⁸ A partir de noviembre de 2003 se utilizó el sistema automatizado MicroScan® Walkaway 96SI y los resultados de sensibilidad se determinaron mediante microdilución utilizando el sistema de inoculación Prompt-D y considerando cepas sensibles o resistentes de acuerdo con

la concentración mínima inhibitoria, determinada por los parámetros del NCCLS (National Committee on Clinical Laboratory Standards).⁹

Para el análisis estadístico, se consideró como variable independiente el agente etiológico, las patologías más prevalentes y el antimicrobiano utilizado. Se tomaron en cuenta los tres principales diagnósticos de ingreso para el análisis por patologías, así como los 10 principales agentes etiológicos encontrados (cuatro bacterias Gram positivas y seis bacterias Gram negativas) y la totalidad de los antimicrobianos reportados en los antibiogramas.

La variable dependiente fue la sensibilidad antimicrobiana inicial y final a 10 años de seguimiento.

La sensibilidad por Gram se realizó agrupando los primeros cinco años para compararlos con los últimos cinco años del seguimiento. Se analizaron los datos de las dos UCI por separado y en conjunto.

Se comparó la incidencia de sensibilidad inicial y final del agente etiológico, las patologías más prevalentes y el antimicrobiano por medio de chi cuadrada con prueba exacta de Fisher. Se consideró una significación estadística con p a dos colas de 0.05. Los análisis se realizaron en los programas estadísticos SPSS versión 8 y Epi-Info versión 0.6.

El trabajo contó con la aprobación del Comité de Investigación del hospital (registro R-2009-1303-8) y el uso de la información se hizo con fines únicamente científicos, guardando en todo momento el derecho de anonimato y la confidencialidad del paciente.

Resultados

En el periodo comprendido de noviembre del 2000 a diciembre de 2010 ingresaron 2739 pacientes en la UCIN, con una tasa de ingreso del 2.2 % del total de los nacimientos, y 1969 pacientes en la UCIP. Se procesaron 1683 muestras para cultivo y antibiograma, y

se obtuvo un 47 % ($n = 794$) de cultivos microbiológicos positivos (537 Gram positivos, 245 Gram negativos y 12 *Candida albicans*).

En el cuadro I se observa que los principales agentes patógenos aislados en orden de frecuencia fueron: *S. epidermidis* (26 %), *S. aureus* (20 %), *E. coli* (10 %), *S. haemolyticus* (10 %), *Pseudomona aeruginosa* (6 %), *Klebsiella pneumoniae* (4 %), *Enterobacter cloacae* (4 %), *Enterococo faecalis* (3 %), *Acinetobacter baumannii* (2 %), *Citrobacter freundii* (1.5 %) y *Candida albicans* (1.5 %). En ambas unidades de cuidados predominaron los Gram positivos: en la UCIN 71 % ($n = 352$) y en la UCIP 65 % ($n = 185$), pero la UCIP presentó mayor incidencia de Gram negativos con el 35 % ($n = 100$) de las cepas aisladas y tuvo una diferencia significativa con la UCIN, en la que solamente correspondió a bacilos Gram negativos el 29 % ($n = 145$), con una p de 0.05.

Análisis de sensibilidad por diagnóstico

Los diagnósticos por orden de frecuencia corroborados por cultivo positivo en la UCIN fueron sepsis 51 % ($n = 260$), neumonía 34 % ($n = 172$), infección de vías urinarias 11 % ($n = 58$), onfalitis 3 % ($n = 13$) y meningitis 1 % ($n = 1$). En la UCIP los diagnósticos fueron semejantes: sepsis 55 % ($n = 158$), neumonía

30 % ($n = 86$), infección de vías urinarias 10 % ($n = 29$), onfalitis 4 % ($n = 12$) y meningitis 1 % ($n = 3$).

La mayor pérdida de sensibilidad a los antimicrobianos a 10 años se observó en el diagnóstico de sepsis que pasó del 71.5 al 47 % ($p = 0.005$). Para neumonía, infección de vías urinarias y onfalitis no hubo significación, ni tampoco en la sensibilidad global por diagnósticos a 10 años que pasó del 71.5 al 66 % ($p = 0.44$).

De acuerdo con el diagnóstico de ingreso, la incidencia global de infección nosocomial fue del 13 % ($n = 103$). La UCIN presentó el 12 % ($n = 61$) de infección nosocomial y la UCIP un 14 % ($n = 42$), $p = 0.32$. Se documentó que la neumonía fue la infección nosocomial más frecuente con 42 % ($n = 73$), seguida de sepsis 30 % ($n = 52$). En cuanto a la etiología de estas infecciones nosocomiales, predominaron las infecciones por patógenos Gram positivos en 68 % ($n = 70$).

Análisis de sensibilidad por antimicrobiano

En la figura 1 se puede observar una clara disminución de la sensibilidad a los antimicrobianos, con un promedio global inicial de 66 % y una sensibilidad final a 10 años del 45 %, lo cual representa una pérdida de sensibilidad global del 13 % ($p = 0.002$).

Cuadro I Microorganismos más comunes aislados por terapia

	UCIN ($n = 497$)		UCIP ($n = 285$)		p^*
	n	%	n	%	
Bacilos Gram positivos	352	71	65	185	0.05*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	127	26	29	83	0.01*
<i>Staphylococcus aureus</i>	108	20	18	52	0.25
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	56	10	7	21	0.05*
<i>Enterococo faecalis</i>	12	2	3	7	0.84
Otros	13	49	8	22	
Bacilos Gram negativos	29	145	35	100	0.05*
<i>Escherichia coli</i>	43	8	32	11	0.23
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	26	5	19	7	0.40
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19	4	11	4	0.97
<i>Enterobacter cloacae</i>	13	3	17	6	0.01*
<i>Acitenobacter baumannii</i>	7	1.5	6	2	0.46
<i>Citrobacter freundii</i>	7	1.5	1	0.3	0.26
Otros	30	6	14	5	

Hubo 12 cultivos de *Candida albicans*

*Se aplicó chi cuadrada con prueba exacta de Fisher. UCIN = unidad de cuidados intensivos neonatales; UCIP = unidad de cuidados intensivos pediátricos

Los antimicrobianos que resultaron con una baja significativa en su sensibilidad a 10 años fueron la cefalosporina de primera generación ($p = 0.02$), el ciprofloxacino ($p = 0.05$), la eritromicina ($p = 0.001$), el imipenem ($p = 0.001$) y el trimetoprim con sulfametoxazol ($p = 0.05$).

Los antimicrobianos que mantuvieron la sensibilidad fueron: ampicilina, claritromicina, eritromicina, penicilina, piperacilina tazobactam, vancomicina, meropenem y rifampicina con un valor de p que no resultó significativo.

Análisis de sensibilidad por Gram

Al comparar la sensibilidad para agentes Gram positivos y negativos, no encontramos cambios significativos en la sensibilidad global a 10 años, pero es de preocupar que esta tiende a disminuir. En relación con los Gram positivos, solo uno de cada tres cultivos fue sensible a los antimicrobianos y de los Gram negativos, uno de cada dos cultivos.

En el cuadro II podemos observar que algunos antimicrobianos mostraron clara disminución en su

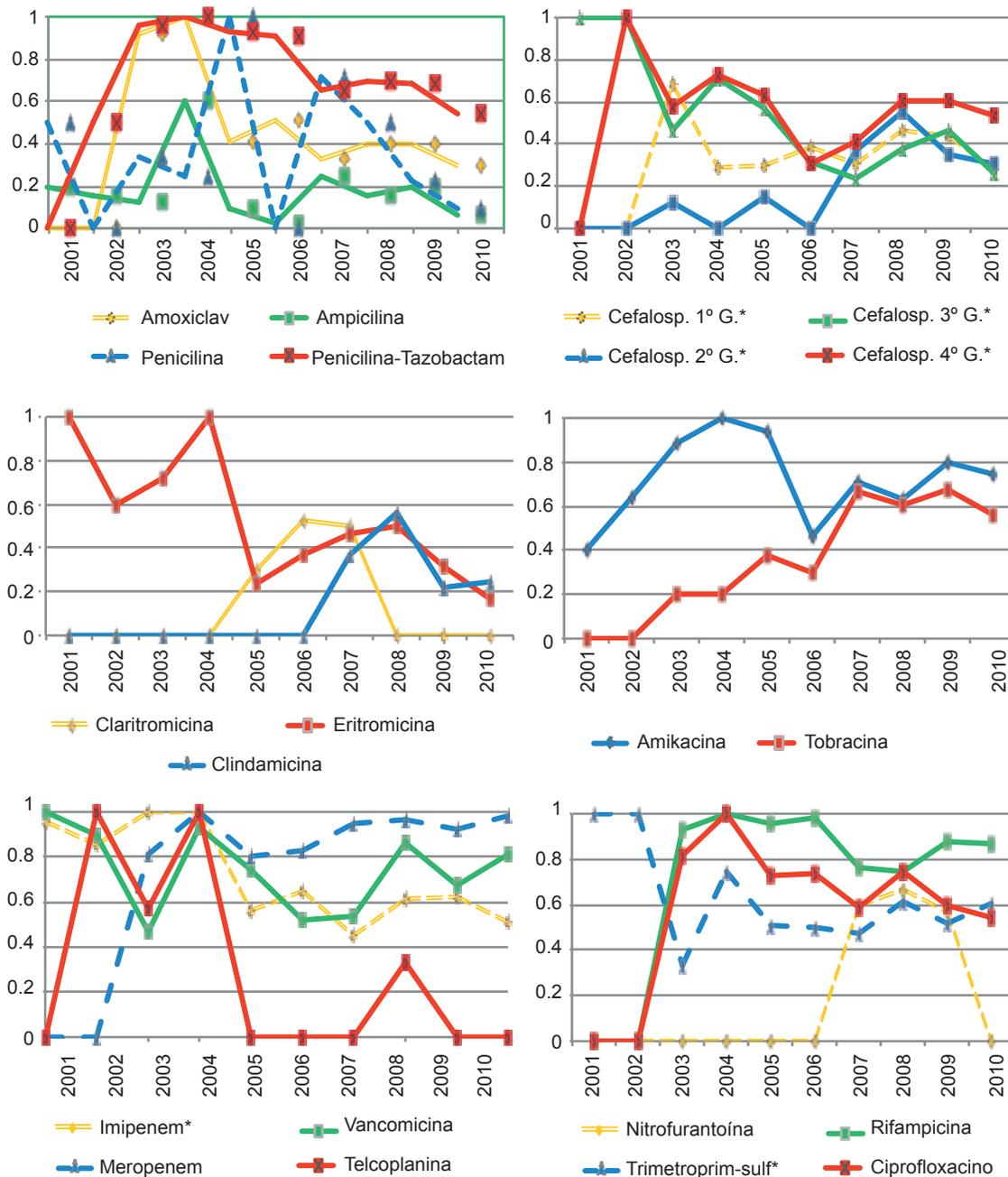


Figura 1 Sensibilidad antimicrobiana en 10 años en unidades de terapia intensiva ($p = 0.002$)

sensibilidad. En relación con los Gram positivos hubo disminución en las cefalosporinas de primera generación ($p = 0.001$), así como en las de tercera ($p = 0.001$) y cuarta generación ($p = 0.015$); en la dicloxacilina ($p = 0.01$), en el imipenem ($p = 0.06$) y en la piperacilina/tazobactam ($p = 0.004$). Para los Gram negativos, los siguientes antimicrobianos presentaron disminución en su sensibilidad: amikacina ($p = 0.001$), aztreonam ($p = 0.0001$), cefalosporinas de segunda generación ($p = 0.01$), ticarcilina ($p = 0.014$), tobramicina ($p = 0.2$) y trimetoprim-sulfametoxazol ($p = 0.001$).

Algunos antimicrobianos incrementaron su sensibilidad; entre ellos estuvieron el ciprofloxacino ($p = 0.001$), el moxifloxacino ($p = 0.001$), el ofloxacino ($p = 0.001$), la piperacilina ($p = 0.04$) y la amoxicilina-clavulanato ($p = 0.001$).

Discusión

Con el presente estudio se documenta una preocupante pérdida de efectividad de los antimicrobianos ante los agentes causales de infección.

Se documentaron como causas más frecuentes de infección en la UCIN y en la UCIP: sepsis, neumonía, infección de vías urinarias, onfalitis y meningitis. La incidencia y el orden de frecuencia de las principales causas de ingreso a las unidades de cuidado intensivo pediátrico varían en diversos reportes, pero sigue siendo una constante la identificación de sepsis o de infecciones del tracto respiratorio, del sistema nervioso central, quirúrgicas y de vías urinarias.^{10,11}

La mayor pérdida de sensibilidad se observó en los antimicrobianos utilizados para combatir la sepsis (principal diagnóstico en nuestro estudio). Esto coincide con múltiples publicaciones, en las que además se señala que los agentes patógenos causantes de la sepsis son una mezcla poco común de microorganismos, observados tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo, y que la resistencia a antibióticos de primera línea en esta patología ha aumentado en forma considerable.¹²

La incidencia de infecciones nosocomiales en UCIP oscila entre el 11 y el 35 % en nuestro país y en el mundo.^{13,14,15} Con el presente estudio documentamos que el 13 % de los diagnósticos confirmados con cultivo positivo correspondieron a infección nosocomial, resultado que se encuentra en el parámetro esperado.

El *S. epidermidis* fue el patógeno de mayor frecuencia. Algunos autores reportan que en México representa uno de los principales agentes etiológicos de infecciones nosocomiales en los servicios de pediatría y en las UCIP.^{16,17,18}

Otros patógenos de importancia identificados fueron *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *Enterococo faecalis* y pató-

genos Gram negativos como *E. coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii* y *Citrobacter freundii*. Esta gran variedad coincide con la epidemiología reportada en las UCIP.¹⁹ En países en vías de desarrollo se identifica a los Gram negativos como los agentes que ocasionan mayor incidencia de infecciones en las UCIP,^{20,21} a diferencia de lo encontrado en países desarrollados en donde los Gram positivos ocasionan con mayor frecuencia infecciones en estas áreas.²² Sin embargo, es de llamar la atención que en nuestro país existe evidencia de mayor incidencia de agentes Gram positivos,¹⁶ tal como también se documenta en nuestro estudio. Es importante considerar que el aumento de Gram positivos puede explicarse porque frecuentemente se llevan a cabo procedimientos invasivos en las UCI.

Aunque existen cambios en la frecuencia de estos microorganismos es una constante la identificación de gérmenes Gram positivos como el *S. aureus* coagulasa negativo y enterococos; y gram negativos como la *E. coli*, la *Pseudomona*, *Klebsiella pneumoniae* y el *Acinetobacter baumannii*; este último está emergiendo como una causa de bacteriemia asociada a uso de ventiladores y humidificadores contaminados.²³ La *Candida* se ha identificado con cierta frecuencia. Esta variabilidad de los resultados podría deberse a la región geográfica estudiada, a las características propias de la población y al nosocomio.^{24,25} Los agentes patógenos identificados en nuestro estudio no difirieron en gran medida con lo ya reportado.

Nosotros documentamos que la sensibilidad de algunos antimicrobianos disminuyó significativamente durante 10 años. Tal es el caso de las cefalosporinas de primera generación (ciprofloxacino, eritromicina, imipenem y trimetoprim con sulfametoxazol). Estos resultados tienen analogía con reportes previos que muestran una disminución considerable y significativa en la sensibilidad a sulfametoxazol, eritromicina y cefalosporinas de primera generación.^{26,27,28}

En nuestro estudio al realizar un análisis por Gram, algunos antimicrobianos disminuyeron significativamente su sensibilidad. En los Gram negativos se identificó la baja en la sensibilidad de la amikacina y trimetoprim con sulfametoxazol; estos resultados confirman lo afirmado en reportes previos.^{21,29}

La ticarcilina, la tobramicina y las cefalosporinas de segunda generación, así como los carbapenems mantuvieron una adecuada sensibilidad ante microorganismos Gram negativos.

En los agentes Gram positivos identificamos la disminución significativa en la sensibilidad de cefalosporinas de primera, tercera y cuarta generación, lo cual también coincide con lo reportado en la literatura.^{30,31} Algunos antimicrobianos incrementaron su sensibilidad, como la piperazina/tazobactam, cefalospori-

nas de segunda generación, quinolonas, piperacilina y la amoxicilina/ácido clavulánico. Existen estudios similares cuyos resultados coinciden con nuestros hallazgos. Esto puede estar sucediendo porque estos antimicrobianos no son utilizados con frecuencia en pacientes pediátricos.^{31,32,33} El uso de quinolonas en la infancia solo se considera como alternativa para situaciones seleccionadas como las infecciones por *P. aeruginosa* o cepas multirresistentes, en las que se ponderan los beneficios con los posibles riesgos.³⁴ La vancomicina, el meropenem y la rifampicina mantuvieron su sensibilidad, lo cual podría explicarse por su uso según lineamientos institucionales establecidos.

La tendencia a la disminución de la sensibilidad a los antimicrobianos está vinculada con su uso indiscriminado e inapropiado.³⁵ Actualmente se busca disminuir el fenómeno de resistencia a los antimicrobianos a partir de su uso cíclico,^{38,39} del análisis de lo que dura su administración,³⁶ y del impacto en el trabajador de la salud que los utiliza. También se busca concientizar sobre el uso de antimicrobianos profilácticos.³⁷

El poco uso en los servicios de pediatría de algunos antimicrobianos, como las quinolonas, los monobactámicos y los glicopéptidos, puede convertirse en una estrategia para aumentar la sensibilidad de los demás antimicrobianos. Además, como han comentado varios autores,^{40,41,42} es recomendable realizar hemocultivo antes de establecer manejo antimicrobiano; no utilizar de manera generalizada antimicrobianos de amplio espectro; desarrollar políticas nacionales y locales para restringir el uso generalizado de antibióticos;⁴³ tener laboratorio microbiológico fidedigno que verifique los cultivos; no diagnosticar sepsis tan solo con resultados de reactantes de fase aguda; si un hemocultivo es negativo, al tercer día hay que suspender el uso del antibiótico; evitar antibióticos por periodo prolongado; y recordar que el personal de la salud es esencial para prevenir las infecciones nosocomiales^{44,45,46} a fin de reforzar el control de las infecciones y particularmente para fomentar el lavado de manos.

Hacer un estudio prospectivo nos ayudó a observar el cambio en la sensibilidad de los antimicrobianos, lo cual forma una de las principales fortalezas del estudio y aporta información útil para la toma de decisiones en el uso de antimicrobianos.

Conclusión

La preocupante pérdida de la utilidad de los antimicrobianos nos debe llevar a establecer la vigilancia continua de los patrones de sensibilidad para conocer la tendencia y llevar a cabo intervenciones que logren el uso racional de estos medicamentos.

Cuadro II Cambios de sensibilidad de antimicrobianos en relación con el Gram a 10 años de seguimiento

Bacilos Gram positivos			
<i>Staphylococcus epidermis, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus aureus, Staphylococcus hominis, Staphylococcus simulans, Enterococo faecalis</i>			
	2001-2005	2006-2010	<i>p</i> *
	%	%	
Ampicilina	19	20	0.001
Cefalosporina de primera generación	17	0	0.001
Cefalosporina de segunda generación	0	3	NS
Cefalosporina de tercera generación	36	5	0.001
Cefalosporina de cuarta generación	54	36	0.015
Claritromicina	15	21	NS
Dicloxacilina	12	2	0.01
Eritromicina	24	21	NS
Imipenem	55	41	0.06
Meropenem	42	35	NS
Penicilina	19	27	NS
Piperacilina-tazobactam	33	54	0.004
Rifampicina	83	74	NS
Vancomicina	95	96	NS
Global	36	31	NS
Bacilos Gram negativos			
<i>Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae, Enterobacter agglomerans, Acitenobacter baumannii, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa</i>			
	2001-2005	2006-2010	<i>p</i> *
	%	%	
Amikacina	90	71	0.001
Ampicilina	8	9	NS
Aztreonam	50	23	0.0001
Cefalosporina de segunda generación	29	67	0.001
Cefalosporina de tercera generación	72	67	NS
Cefalosporina de cuarta generación	58	66	NS
Ciprofloxacino	33	67	0.001
Imipenem	78	77	NS
Meropenem	82	81	NS
Piperacilina-tazobactam	55	60	NS
Ticarcilina	17	33	0.014
Tobramicina	44	61	0.02
Trimetoprim-sulf	100	66	0.001
Global	55	57	NS

*Se aplicó chi cuadrada con prueba exacta de Fisher

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Turnidge J, Bell J, Biedenbach DJ, Jones RN. Pathogen occurrence and antimicrobial resistance trends among urinary tract infection isolates in the Asia Western Pacific Region; report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. 1998-1999. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;20(1):10-7.
2. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Fact sheet N° 194.
3. Organización Mundial de la Salud. Estrategia Mundial de la OMS de contención de la resistencia a los antimicrobianos. Ginebra. OMS; 2001.
4. Cordero DM, García AL, Barreal RT, Jiménez J, Rojas N. Comportamiento de la infección nosocomial en las unidades de Terapia en un período de 5 años. *Rev Cubana de Hig y Epidemiol*. 2002;40(2):79-88.
5. Sabatier C, Peredo R, Vallés J. Bacteriemia en el paciente crítico. *Med Intensiva*. 2009;33(7):336-45.
6. Castañeda NJ, González SN, Vázquez TO, Campos RT, Saldaña MC. Epidemiología de las infecciones nosocomiales en el Instituto Nacional de Pediatría. *Rev Enf Inf Ped*. 2003;64:128-35.
7. McGrath EJ, Basim IA. Nosocomial Infection and Multidrug-Resistant Bacterial Organisms in the Pediatric Intensive Care Unit. *Indian J Pediatr*. 2011;78(2):176-84.
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards 2000. NCCLS approved Standard M7-A5: methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically. National Committee for Clinical Laboratory Standards, 771E. Villanova, Pennsylvania, United States; 2000.
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards 2003. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test. 7° ed. Approved standard M2-A7 NCCLS, Wayne, Pennsylvania, United States; 2003.
10. Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Garrett DO, Sohn AH, Levine GL, Siegel JD, et al. A national point-prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. *J Pediatr*. 2002 apr;140(4):432-8.
11. Ponce de Leon S, Molinar F, Dominguez G, Rangel MS, Vazquez VG. Prevalence of infections in intensive care units in México: A multicenter study. *Crit Care Med*. 2000;28:1316-21.
12. Arredondo JL, Ortiz IF, Solorzano SF, Segura CE, Beltran ZM. Etiología de la septicemia neonatal en una unidad de perinatología. Informe de 7 años. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1994;51:317.
13. González N, Castañeda JL, Saltigeral P, Rodríguez MA, López C, Rosas A et al. Infecciones Nosocomiales en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Pediatr Mex*. 2011;32(1):28-32.
14. González N, Castañeda JL, Hernández OH, Saldaña MC, Monroy DA, Lucas RE et al. Informe de 17 años de la vigilancia epidemiológica de las infecciones nosocomiales en el Instituto Nacional de Pediatría. *Rev Enf Inf Ped*. 2006;20(78):35-9.
15. Stockwell JA. Nosocomial infections in the pediatric intensive care unit: affecting the impact on safety and outcome. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8(2):21-37.
16. Ochoa C, Sangrador MI, Santos MI, Brezmes MF, Marugán V, García MJ et al. Tendencias en la sensibilidad a antimicrobianos de los uropatógenos en la infancia (1995-2001) *Bol Pediatr*. 2004;44(187):3-8.
17. Garay UA, Velázquez Y, Anaya V, Valencia JC, López ME. Infecciones nosocomiales en un hospital de alta especialidad. Factores asociados a mortalidad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2005;43(5):381-91.
18. Cornejo P, Velazquez C, Diaz A, Volk P. Tendencia del perfil de sensibilidad antimicrobiana de los aislamientos de sangre en un hospital oncológico (1998-2003). *Salud Publica Mex*. 2005;47(4):288-93.
19. Leañós B, Abad M, Solorzano F. Microorganismos aislados de hemocultivos en 10 años en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención. *Enf Inf Microbiol*. 2007;27(1):6-10.
20. Viswanathan R, Singh AK, Ghosh C, Dasgupta S, Mukherjee S, Basu S. Profile of Neonatal Septicaemia at a District-level Sick Newborn Care Unit. *J Health Popul Nutr*. 2012;30(1):41-8.
21. Jain A, Roy I, Gupta M, Kumar M, Agarwal S. Prevalence of extended-spectrum B-lactamase-producing gram negative bacteria in septicemic neonates in a tertiary care hospital. *J Med Microbiol*. 2003;52:421-5.
22. Yapicioglu H, Ozcan K, Serdemir Y, Mutlu B, Satar M, Narli N, et al. Health care associated infections in a neonatal intensive care unit in Turkey in 2008: Incidence and risk factors, a prospective study. *J Trop Pediatr*. 2011 Jun; 57(3):157-64.
23. Elward, AM, Warren DK, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients: risk factor and outcomes. *Pediatrics*. 2002;109(5):758-64.
24. Martínez H, Anaya V, Gorbea M. Infecciones nosocomiales en un servicio de pediatría en un hospital de tercer nivel. *Rev Mex Pediatr*. 2001;68(2):56-65.
25. Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Garrett DO, Sohn AH, Levine GL, Siegel JD, et al. A national point-prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. *J Pediatr*. 2002;140(4):432-8.
26. Isaacs D. Unnatural selection: reducing antibiotic resistance in neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2006;91(1):72-4.
27. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore R, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics*. 2005;116(3):595-602.
28. Viswanathan R, Singh AK, Mukherjee S, Mukherjee R, Das P, Basu S. Aetiology and antimicrobial resistance of neonatal sepsis at a tertiary care centre in eastern India: a 3 year study. *Indian J Pediatr*. 2011;78:409-12.
29. Villa L, Pewzella C, Tosini F, Visca P, Petrucca A, Carattoli A. Multiple antibiotic resistance mediated by structurally related IncL/M plasmids carrying an extended spectrum B-lactamase gene and a class I integron. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;44:2911-4.
30. Amita J, Rajesh M. Prevalence and antimicrobial resistance pattern of extended spectrum B-lactamase producing *Klebsiella* spp isolated from

- cases of neonatal septicaemia. *Indian J Med Res.* 2007;125(1):89-94.
31. Rahman A, Hameed A, Roghani MT, Ullah Z. Multidrug resistant neonatal sepsis in Peshawar, Pakistan. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2002;87:52-4.
 32. Agudelo CI, Castañeda E, Corso A, Regueira M, Brandileone MCC, Brandão AP, et al. Resistencia a antibióticos no betalactámicos de aislamientos invasores de *Streptococcus pneumoniae* en niños latinoamericanos. SIREVA II, 2000–2005. *Rev Panam Salud Publica.* 2009;25(4):305-13.
 33. Koksall N, Hacimustafaoglu M, Bagci S, Celebi S. Meropenem in neonatal severe infections due to multiresistant gram negative bacteria. *Indian J Pediatr.* 2001;68:15-9.
 34. Koyle M, Barqawi A, Wild J, Passamaneck M, Furnes P. Pediatric urinary tract infections: the role of fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:1133-7.
 35. Dowel SF, Marcy SM, Phillips WR, Gerber MA, Schwartz B. Principles of judicious use of antimicrobial agents for pediatric upper respiratory tract infections. *Pediatrics.* 1998;10:163-5.
 36. Demirkol D, Bicer S, Karaböcüoglu M. Prevention of infection and management of multidrug-resistant organisms in the PICU. *J Pediatric Infectious Diseases.* 2010;5:161-9.
 37. Corral K, Oliveira F, Farinella G, Alvarez E. Infection control strategies in a neonatal intensive care unit in Argentina. *J Hosp Infect.* 1998;40:149-54.
 38. Gruson D, Hilbert G, Varhas F. Strategy of antibiotic rotation: long-term effect on incidence and susceptibilities of Gram-negatives bacteria responsible for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2003;31:1908-14.
 39. Toltzis P, Dul MJ, Hoyen C, Salvator A, Walsh, M Zett, et al. The effect of antibiotic rotation on colonization with antibiotic-resistant bacilli in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics.* 2002;110(4):707-11.
 40. Solorzano F, Miranda MG, Leanos B. A blood microculture system for the diagnosis of bacteremia in pediatric patients. *Scand J Infect Dis.* 1999;30:481-3.
 41. Isaacs D, Wilkinson AR, Maxon ER. Duration of antibiotic courses for neonates. *Arch Dis Child.* 1987;62:727-8.
 42. Kaiser J, Cassat J, Lewno M. Should antibiotics be discontinued at 48 hours for negative late onset sepsis evaluations in the neonatal intensive care unit? *J Perinatol.* 2002;22:445-7.
 43. Secretaría de Salud México. Lineamientos a lo que estará sujeta la venta y dispensación de antibióticos. *Diario Oficial.* Jueves 27 de Mayo de 2010.
 44. Zaidi AKM, Huskins WC, Thaver D, Buthta ZA, Abbas Z. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet.* 2005;365(9465):1175-88.
 45. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial resistant microorganisms in hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA.* 1996;275:234-40.
 46. Adams I, Stoll B. Prevention of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Pediatr.* 2002;14:157-64.