

# Infecciones por bacilos Gram-negativos multirresistentes en neonatología

## *Multidrug resistant Gram-negative infections in neonatology*

Dra. Griselda Berberian<sup>a</sup>, Dr. Martín Brizuela<sup>a</sup>, Dra. María T. Rosanova<sup>a</sup>,  
Bioq. Mónica Travaglianti<sup>b</sup>, Técnic. Alejandra Mastroiani<sup>c</sup>, Dra. Vanesa Reijtmán<sup>c</sup>,  
Dra. Graciela Fiorili<sup>c</sup>, Lic. Dora Santa Cruz<sup>d</sup> y Dra. Graciela Castro<sup>e</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** Las infecciones por bacilos Gram-negativos multirresistentes (BGN-MR) constituyen un problema creciente en las unidades de cuidado intensivo neonatal. El objetivo del estudio fue conocer las características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas, evolutivas y los factores de riesgo de infección por BGN-MR resistentes a carbapenemes en el Servicio de Neonatología de un hospital de alta complejidad.

**Población y método.** Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en dicho Servicio, donde se incluyeron los pacientes con infección documentada por BGN-MR del 24/4/2013 al 29/4/2015.

**Resultados.** Se incluyeron 21 pacientes. La mediana de edad gestacional y peso de nacimiento fue 35 semanas y 2070 gramos, respectivamente. Dieciocho pacientes (86%) tuvieron hemocultivos positivos y el aislamiento microbiológico más frecuente fue *Acinetobacter baumannii* (17 pacientes, 81%), seguido por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa (3 pacientes, 14%) y *Enterobacter cloacae* (1 paciente, 5%).

La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 28 días y todos tenían factores de riesgo para la infección, como cirugía, asistencia respiratoria mecánica, nutrición parenteral, catéter central y antibióticos. El tratamiento antibiótico definitivo fue colistina en todos los casos, combinado en el 84%. Cinco pacientes (24%) fallecieron por la infección. La prematuridad y el peso < 2000 g fueron factores de riesgo estadísticamente significativos asociados a la mortalidad ( $p = 0,03$  y  $0,01$ , respectivamente).

**Conclusión.** Las infecciones por BGN-MR se presentaron en pacientes con factores predisponentes. *Acinetobacter baumannii* fue el primer agente etiológico. La mortalidad fue elevada y relacionada con prematuridad y bajo peso al nacer.

**Palabras clave:** farmacorresistencia bacteriana múltiple, bacterias Gram-negativas, recién nacido.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.6>  
Texto completo en inglés:  
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.6>

- Servicio de Epidemiología e Infectología.
  - Servicio de Farmacia.
  - Laboratorio: Sección de Microbiología.
  - Control de Infecciones.
  - Servicio de Neonatología.
- Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia:**  
Dra. Griselda Berberian:  
griselberberian@yahoo.com.ar

**Financiamiento:**  
Ninguno.

**Conflicto de intereses:**  
Ninguno que declarar.

Recibido: 11-1-2018  
Aceptado: 12-7-2018

**Cómo citar:** Berberian G, Brizuela M, Rosanova MT, Travaglianti M, et al. Infecciones por bacilos Gram-negativos multirresistentes en neonatología. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):6-11.

### INTRODUCCIÓN

Debido a la mayor sobrevivencia y complejidad en la atención de los recién nacidos, las infecciones por organismos multirresistentes resultan un problema emergente en las unidades neonatales. La resistencia creciente contra los antibióticos, junto con la limitación en el desarrollo de nuevas drogas, en especial, en la población neonatal, hacen que el manejo de las infecciones por bacterias multirresistentes sea un problema progresivo, que aumenta el riesgo de morbimortalidad.<sup>1</sup> El tratamiento empírico adecuado en las infecciones bacterianas graves tiene una importancia crucial en la reducción de la mortalidad, y los carbapenemes continúan siendo de elección para el tratamiento inicial de infecciones hospitalarias en gran parte de las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

El objetivo del estudio fue conocer las características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas, los factores de riesgo de infección y de mortalidad de los pacientes con infección por BGN-MR resistentes a carbapenem en una UCIN de un hospital de tercer nivel de atención que nos permitieran tener un rápido reconocimiento, manejo y prevención de estas infecciones.

### POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional. Se incluyeron los pacientes internados en la UCIN del Hospital de Pediatría "Profesor Dr. Juan P. Garrahan" con infección por BGN-MR resistentes a carbapenemes obtenido de muestras clínicas representativas entre el

25/4/13 (momento en el que se presentó el primer aislamiento en la UCIN) y el 29/4/2015.

La institución donde se realizó el estudio era un hospital pediátrico de tercer nivel de complejidad en Buenos Aires, Argentina. No contaba con maternidad, y la Unidad Neonatal tenía una capacidad de 60 camas, con pacientes que eran derivados, en su mayoría, por patología quirúrgica.

Se excluyeron los pacientes que presentaron aislamiento de BGN-MR con resistencia intrínseca a carbapenemes. Se definió como resistencia intrínseca aquella natural del microorganismo.

Se definieron como BGN-MR, sobre la base del consenso del Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) y el European Center for Diseases Prevention and Control (ECDC), aquellos microorganismos resistentes a una o más drogas de 3 o más grupos de antibióticos y, dentro de ellos, los resistentes a carbapenemes.<sup>2</sup>

**Microbiología:** Las pruebas de sensibilidad fueron realizadas por el método de difusión con discos y E-test en agar Mueller Hinton y por el método automatizado Vitek 2 Compact (Biomerieux) según las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*.<sup>3</sup>

Las variables que se evaluaron fueron peso de nacimiento, edad gestacional (EG), sexo, enfermedad de base, factores de riesgo para la infección, como cirugía, asistencia respiratoria mecánica (ARM), sonda vesical, nutrición parenteral, catéteres vasculares, antibióticos previos, edad al momento de la infección, clínica, análisis de laboratorio microbiológico, tratamiento y evolución, así como la presencia de colonización enteral por el mismo microorganismo.

Se consideró mortalidad asociada a infección aquella ocurrida dentro del mes de haberse iniciado el tratamiento antibiótico adecuado al aislamiento microbiológico definido según la sensibilidad por el antibiograma.

**Análisis estadístico:** Los datos fueron procesados en la base Epi-Info 6.0. Las variables continuas se informaron como media o medianas y rango. Las variables categóricas se expresaron como número y porcentaje, y la  $p \leq 0,05$  fue considerada estadísticamente significativa. Se realizó el análisis univariado para evaluar los factores de riesgo de infección y la mortalidad.

### Aspectos éticos

Estudio aprobado para su publicación por el Comité Hospitalario de Ética del Hospital de Pediatría J. P. Garrahan.

## RESULTADOS

Se incluyeron 21 pacientes con infección por BGN-MR resistentes a carbapenemes, 20 adquiridas en la UCIN del Hospital de Pediatría J. P. Garrahan.

La mediana de EG fue de 35 semanas (rango: 28-39 semanas) con una mediana de peso al nacer de 2070 g (rango: 920-3850 g), con 14 pacientes (66 %) de sexo masculino. Doce pacientes (57 %) eran prematuros (EG < 37 semanas) y 6/12 (50 %) tenían un peso de nacimiento menor de 1500 g.

Todos los pacientes tenían alguna enfermedad de base. En su mayoría, 14 pacientes (67 %), con compromiso del tracto gastrointestinal (gastrosquisis, atresia de esófago, malformación anorrectal, atresia intestinal, enterocolitis necrotizante); 12/14 (86 %) correspondieron a malformaciones congénitas con requerimientos quirúrgicos.

Todos los pacientes tenían factores de riesgo de infección. La presencia de catéter venoso central (CVC) y uso previo de antibióticos estaba presente en los 21 pacientes (100 %). La mediana de tiempo de CVC fue de 29 días (rango: 10-114 días). Dieciocho pacientes (86 %) tenían el antecedente de cirugía y 20 (95 %) tuvieron requerimiento de ARM y nutrición parenteral (*Tabla 1*).

Dieciocho pacientes (85%) tenían el antecedente de una infección previa, y 12 de ellos (57 %), con documentación microbiológica. La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 28 días (rango: 8-90 días). El diagnóstico

TABLA 1: Población y factores de riesgo de infección

Variables	
Peso de nacimiento (mediana)	2070 gramos (r: 920-3850)
Edad gestacional (mediana)	35 semanas (r: 28-39)
Sexo masculino N(%)	14 (66)
Prematurez (EG < 37 semanas) N(%)	12 (57)
Enfermedad de base N(%)	21 (100)
Edad al momento del diagnóstico (mediana) N(%)	28 (8-90)
<b>Factores de riesgo de infección N(%)</b>	
Catéter venoso central	21 (100)
Antibiótico previo	21 (100)
Enfermedad de base	21 (100)
Asistencia respiratoria mecánica	20 (95)
Nutrición parenteral	20 (95)
Infección previa	18 (86)
Cirugía previa	18 (86)
Patología gastrointestinal	14 (67)

EG: edad gestacional.

fue de bacteriemia primaria en 12 pacientes (57 %) y el resto fueron secundarias a enteritis (5 pacientes, 24 %), infección urinaria (3 pacientes, 14 %), endocarditis (1 paciente, 5 %).

El aislamiento microbiológico se obtuvo de hemocultivos en 18 pacientes (86 %), urocultivo en 2 (9,5 %) y líquido peritoneal en 1 (4,5 %). En 3 pacientes (14 %), los BGN-MR fueron aislados junto con otros microorganismos, que formaba parte de una flora polimicrobiana.

Los microorganismos aislados fueron los siguientes: *Acinetobacter baumannii* en 17 pacientes (81 %), *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa (KPC) en 3 (14 %) y *Enterobacter cloacae* en 1 (5 %). A todos los niños de la serie presentada se les realizó un estudio de colonización intestinal para la detección de BGN-MR, de los cuales 7 (33 %) tenían, además, colonización intestinal por el mismo germen: 5 por *Acinetobacter baumannii* y 2 por KPC (Tabla 2).

Trece pacientes (63 %) habían recibido tratamiento previo con carbapenemes (meropenem) con una media de duración de 14 días (rango: 4-46 días).

El tratamiento antibiótico dirigido de acuerdo con la sensibilidad microbiológica fue colistina en 19 pacientes (90 %); en 16/19 (84 %), se empleó combinado con otro antibiótico, y la ampicilina-sulbactam fue la combinación indicada para el *Acinetobacter baumannii*, y el meropenem, para las KPC de acuerdo con los resultados de las pruebas microbiológicas de sinergia. Dos pacientes (10 %) no recibieron colistina debido a que fallecieron antes del aislamiento microbiológico y la adecuación antibiótica. Los 3 pacientes que la recibieron en monoterapia tuvieron buena evolución y tenían aislamiento de *Acinetobacter* spp. La mediana de duración del tratamiento antibiótico fue de 14 días (rango:

1-48 días). El tiempo de internación fue de una mediana de 86 días (rango: 10-455 días).

Cinco pacientes (24 %) fallecieron a causa de la infección por BGN-MR, con una mortalidad del 24 %; 2 de ellos no llegaron a recibir el tratamiento adecuado. Los otros 3 se encontraban en el día 1, 16 y 21 de tratamiento combinado de colistina y meropenem.

De los pacientes fallecidos, 4 (80 %) eran de sexo masculino y con patología gastrointestinal. El aislamiento microbiológico fue de *Acinetobacter baumannii* en 3 y de KPC en 2 de ellos. Todos los fallecidos eran prematuros, con una mediana de EG de 31 semanas y un peso de nacimiento de 1521 gramos.

En el estudio univariado, la prematurez y el peso < 2000 g fueron factores de riesgo asociados a la mortalidad ( $p = 0,03$  y  $0,01$ ), respectivamente.

## DISCUSIÓN

Las infecciones son una de las complicaciones más frecuentes en las UCIN, que provocan un aumento en la morbimortalidad, así como la prolongación del tiempo de internación y mayores gastos hospitalarios, más aún en las infecciones por organismos multirresistentes.<sup>1</sup>

A pesar de que los patógenos más frecuentes en las UCIN, en general, son los cocos Gram-positivos, las infecciones por BGN han ido aumentando su incidencia en los últimos años, así como los organismos multirresistentes.<sup>4</sup> La emergencia de BGN-MR, en especial, resistentes a carbapenemes, representa un desafío diagnóstico y terapéutico en la población neonatal, ya que la evidencia se limita a reportes de series de casos o pequeños brotes, sumado a la escasa disponibilidad de tratamientos de probada eficacia y seguridad, así como las múltiples dificultades que genera la implementación de medidas adecuadas de aislamiento en las UCIN. La mayor parte de las recomendaciones se extrapolan de la experiencia en adultos.<sup>5,6</sup>

Las infecciones por BGN-MR han sido reportadas, principalmente, en recién nacidos prematuros y en aquellos con factores de riesgo, como la presencia de una enfermedad de base, la internación prolongada, la cirugía, el uso previo de antibióticos y de procedimientos invasivos, como CVC, ARM y sonda vesical.<sup>7,8</sup> Todos los pacientes de esta serie tenían uno o más factores de riesgo para la infección por BGN-MR y más de la mitad eran prematuros. En maternidades con seguimiento de prematuros, la displasia broncopulmonar y la patología

TABLA 2. Resultados microbiológicos

	N (%)
<b>Lugar de aislamiento</b>	
Hemocultivos	18 (86)
Urocultivo	2 (9,5)
Líquido peritoneal	1 (4,5)
<b>Microorganismos aislados</b>	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	17 (81)
KPC	3 (14)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (5)
Colonización intestinal previa	7 (33,3)

KPC: *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa.

neurológica perinatal fueron las patologías más frecuentemente asociadas.<sup>9</sup>

La exposición previa a antibióticos, sobre todo, cefalosporinas de tercera generación y carbapenemes, es clave para la aparición de resistencia.<sup>10,11</sup>

El uso de antibióticos de amplio espectro y carbapenemes ha aumentado en los últimos años, debido a la expansión de los bacilos productores de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido (BLEE), lo que ha favorecido la aparición de BGN-MR resistentes a carbapenemes.<sup>12</sup> Estos resultados coinciden con este estudio, en el que todos los niños tenían el antecedente de la utilización de antibióticos. El meropenem fue el antibiótico más frecuentemente utilizado en función de la epidemiología de la Unidad y formó parte del tratamiento empírico inicial ante la sospecha de sepsis intrahospitalaria.

La aparición de BGN-MR en la UCIN tuvo una relación directa con una mayor utilización de antibióticos debido a un aumento de casos de infección hospitalaria por BGN durante dicho período. La forma de presentación más común de las infecciones por BGN-MR fue sepsis y bacteriemia (68 %), seguida por infección urinaria y neumonía, entre las más frecuentes.<sup>13</sup> La bacteriemia primaria, seguida por enteritis e infección urinaria, fueron las más frecuentes en esta serie.

La epidemiología de los BGN-MR resistentes a carbapenemes varía según las series. El *Acinetobacter baumannii* y la *Klebsiella pneumoniae* son las más frecuentemente reportadas.<sup>14</sup> En la serie presentada, el *Acinetobacter baumannii* fue el más frecuente, seguido por KPC y *Enterobacter cloacae*, coincidente con la literatura.

El tratamiento antibiótico de elección y la necesidad de la combinación de antimicrobianos en las infecciones por BGN-MR son temas controvertidos. El uso de carbapenemes ha aumentado en los últimos 10 años debido a la diseminación de los BGN-BLEE+, lo que ha favorecido la aparición de genes productores de carbapenemasas (KPC, NDM, OXA-48, entre otros), que facilitan la diseminación interhumana e interespecies de bacterias resistentes.<sup>15</sup> En el caso de las infecciones por BGN-MR resistentes a carbapenem, son resistentes a todos los  $\beta$ -lactámicos, que incluyen carbapenemes y las combinaciones con inhibidores de  $\beta$ -lactamasa (con excepción de ceftazidima-avibactam) y, habitualmente, coexisten con resistencia a otras clases de antibióticos, como los aminoglucósidos,

fluoroquinolonas, lo que limita las opciones para el tratamiento. El mecanismo de resistencia puede ser por la producción de carbapenemasas o bien por otros mecanismos, como la disminución de la permeabilidad o mecanismos de eflujo.<sup>16</sup>

La emergencia y diseminación de los BGN-MR resistentes a carbapenemes en las UCIN ha llevado a la necesidad de utilizar viejos antibióticos, como las polimixinas (colistina/polimixina B) y la fosfomicina y otras, como la tigeciclina, a lo que habitualmente son sensibles.<sup>11</sup>

La colistina es una droga que resurgió para su uso parenteral en la última década, en relación con la aparición de BGN-MR resistente a carbapenem, y que, muchas veces, pasa a ser la única opción terapéutica. La experiencia de uso en recién nacidos es escasa, pero, en dosis y tiempos controlados, sería una droga segura y eficaz. La colistina en infecciones por BGN-MR resistentes a carbapenem puede asociarse o no a otro agente, como carbapenem, ampicilina-sulbactam/aminoglucósidos según cada caso en particular.<sup>17,18</sup>

La experiencia con el uso de fosfomicina en recién nacidos es escasa y debe considerarse como recurso final en aquellos niños sin otras opciones terapéuticas. Esta es una droga de amplio espectro que tiene la ventaja de tener buenas concentraciones en la orina, el plasma, el pulmón y el líquido cefalorraquídeo con una baja toxicidad.<sup>19</sup> Debido a que se ha descrito resistencia con el uso de la fosfomicina en la monoterapia, se recomienda utilizar siempre en forma combinada.<sup>20</sup> Otras drogas, como la tigeciclina, son utilizadas en pacientes mayores, pero su uso no está recomendado en la población neonatal por su posible acción en el cartílago de crecimiento.<sup>16, 19, 20</sup>

Actualmente, se encuentran en desarrollo nuevos antibióticos para el tratamiento de estas infecciones, pero solo pocos de ellos están dirigidos al tratamiento de los BGN-MR resistentes a carbapenem, como aztreonam-avibactam, ceftazidima-avibactam, meropenem + vaborbactam y plazomicina. Solo el meropenem-vaborbactam está en desarrollo con evaluación de seguridad y farmacocinética para el uso en niños, incluidos los recién nacidos.<sup>21-23</sup>

El tratamiento definitivo se realiza en función del resultado microbiológico con la sensibilidad, los estudios de sinergia y adición dirigidos para cada situación en particular. El tratamiento antibiótico definitivo fue con colistina en todos los pacientes de la serie presentada, salvo en 2 de ellos,

que fallecieron antes del resultado microbiológico y la indicación antibiótica adecuada.

La asociación de inhibidores de  $\beta$ -lactamasa para potenciar la acción de la colistina en el caso de *Acinetobacter baumannii*, que fue el aislamiento más frecuente, está descrita como una combinación sinérgica en varios reportes clínicos.<sup>24,25</sup> La combinación antibiótica de elección y su efecto en la disminución de la mortalidad en BGN-MR es un tema de controversia.

En un estudio multicéntrico publicado en 2017 sobre 480 pacientes, observaron que la asociación antibiótica tuvo un efecto protector en la mortalidad, en especial, en pacientes con patología grave al ingresar, y se reservó la monoterapia para aquellos con bajo riesgo de mortalidad.<sup>26</sup>

La colonización intestinal por BGN-MR resistente a carbapenemes está en relación directa con el tiempo de internación y la exposición a dicha droga en las UCIN, aunque no hay datos concluyentes respecto de la implicancia clínica de dicho hallazgo como predictor de la infección.<sup>27</sup>

Un estudio de vigilancia epidemiológica en el que buscaron la colonización rectal por microorganismos resistentes mostró la asociación de la colonización por bacterias resistentes a la utilización de meropenem por más de 10 días en pacientes con más de 2 semanas de internación en la UCIN. Entre los pacientes colonizados, el 47 % desarrolló infección.<sup>28</sup> Teniendo en cuenta la heterogeneidad y la escasez de los estudios disponibles en el recién nacido, no se pueden indicar recomendaciones concluyentes en pacientes colonizados.

Las infecciones por BGN-MR se asocian a un riesgo elevado de complicaciones y muerte. En los pacientes adultos, la mortalidad reportada es del 40-65 %. Una reciente publicación muestra la primera estimación de las muertes neonatales atribuibles a las infecciones por organismos resistentes, que son responsables de alrededor del 30 % de todas las muertes neonatales por sepsis.<sup>29</sup>

En la serie presentada, la mortalidad fue del 24 % y los factores relacionados que se encontraron fueron la prematuridad y el bajo peso al nacer < 2000 g ( $p = 0,03$  y  $p = 0,01$ , respectivamente).

Las políticas adecuadas de prevención de las infecciones hospitalarias, así como las medidas especiales de prevención de la transmisión para organismos multirresistentes, junto con el uso racional de los antibióticos, son herramientas clave para prevenir la diseminación de estas infecciones.<sup>30</sup>

## CONCLUSIONES

Las infecciones por BGN-MR resistentes a carbapenem se presentaron en pacientes con factores predisponentes, como enfermedad de base, CVC y uso previo de antibióticos. *Acinetobacter baumannii* fue el principal agente etiológico. La mortalidad fue elevada y tuvo relación con la prematuridad y el bajo peso al nacer. ■

## REFERENCIAS

1. Folgore L, Bielicki J, Heath P, Sharland M. Antimicrobial-resistant Gram-negative infections in neonates: burden of disease and challenges in treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30(3):281-8.
2. Magiorakos A, Srinivasan A, Carey R, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81.
3. Protocolo de trabajo red WHONET Argentina. XVII taller WHONET-Argentina. Rosario, octubre de 2016. [Consulta: 12 de julio de 2018]. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2014/10/Protocolo-WHONET-consensuado-2017-final.pdf>.
4. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(12):1052-6.
5. Le Doare K, Bielicki J, Heath PT, Sharland M. Systematic review of antibiotic resistance rates among gram-negative bacteria in children with sepsis in resource-limited countries. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015;4(1):11-20.
6. Petrosillo N, Giannella M, Lewis R, Viale P. Treatment of carbapenem-resistant *klebsiella pneumoniae*: the state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(2):159-77.
7. Tsai MH, Chu SM, Hsu JF, et al. Risk factors and outcomes for multidrug resistant Gram-negative bacteremia in the NICU. *Pediatrics*. 2014;133(2):e322-9.
8. Giuffrè M, Geraci D, Bonura C, et al. The increasing challenge of multidrug-resistant Gram-negative bacilli: results of a 5-year active surveillance program in a neonatal intensive care unit. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(10):e3016.
9. Tsai MH, Chu SM, Hsu JF, et al. Polymicrobial bloodstream infection in neonates: microbiology, clinical characteristics and risk factors. *PloS One*. 2014;9(1):e83082.
10. Levy Hara G, Gould I, Endimiani A, et al. Detection, treatment, and prevention of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: recommendations from an International Working Group. *J Chemother*. 2013;25(3):129-40.
11. Gray W, Patel M. Management of antibiotic-resistant infection in the newborn. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2011;96(4):122-7.
12. Chiotos K, Han JH, Tamma PD. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in children. *Curr Infect Dis Rep*. 2016;18(1):2.
13. Urzedo JE, Levenhagen MM, Pedroso RS, et al. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit during 16 years: 1997-2012. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014;47(3):321-6.
14. Viswanathan R, Singh AK, Basu S, et al. Multi-drug resistant, non-fermenting, gram negative bacilli in neonatal sepsis in Kolkata, India: a 4-year study. *Pediatr Int Child Health*. 2014;34(1):55-9.
15. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Piperaki E, et al. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(9):862-72.
16. Gray J, Ubhi H, Milner P. Antimicrobial treatment of serious gram negative infections in newborns. *Curr Infect Dis Rep*. 2014;16(2):400.
17. Jajoo M, Kumar V, Jain M, et al. Intravenous Colistin Administration in neonates. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(3):218-21.
18. Ni W, Cai X, Wei C, et al. Efficacy of polymyxins in the

- treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Infect Dis.* 2015;19(2):170-80.
19. Hsu AJ, Tamma PD. Treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections in children. *Clin Infect Dis.* 2014;58(10):1439-48.
  20. Tzialla C, Borghesi a, Serra G, et al. Antimicrobial therapy in neonatal intensive care unit. *Ital J Pediatr.* 2015;41:27.
  21. Antibiotics Currently in Clinical Development 2016. [Consulta: 12 de julio de 2018]. Disponible en: [http://www.pewtrusts.org/-/media/assets/2016/12/antibiotics\\_datatable\\_201612.pdf](http://www.pewtrusts.org/-/media/assets/2016/12/antibiotics_datatable_201612.pdf).
  22. Iovleva A, Doi Y. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clin Lab Med.* 2017;37(2):303-15.
  23. Dose-finding, pharmacokinetics, safety and tolerability of VABOMERÉ (meropenem-vaborbactam) in pediatric subjects with serious bacterial infections (TANGOKIDS). [Consulta: 12 de julio de 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02687906>.
  24. Sakoulas G, Rose W, Berti A, et al. Classical  $\beta$  lactamase inhibitors potentiate the activity of daptomycin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and colistin against *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(2):e01745-16.
  25. Adnan S, Paterson D, Lipman J, Roberts JA. Ampicillin/sulbactam: is potential use in treating infections in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;42(5):384-9.
  26. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(7):726-34.
  27. Clock SA, Ferng YH, Tabibi S, et al. Colonization with antimicrobial-resistant Gram-negative bacilli at neonatal intensive care unit discharge. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2017;6(3):219-26.
  28. Debby BF, Ganor O, Yasmin M, et al. Epidemiology of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in an intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(8):1811-7.
  29. Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet.* 2016;387(10014):168-75.
  30. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases. Facility Guidance for control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. CRE Toolkit. Atlanta: CDC; 2015. [Consulta: 12 de julio de 2018]. Disponible en: [www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf](http://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf).

## Artículos seleccionados

Los siguientes resúmenes y comentarios de trabajos seleccionados se encuentran disponibles en la versión electrónica de este número.

PEDIATRICS. 2018 Aug 13. pii: e20180120.

**Vacunación prenatal contra tétanos, difteria y coqueluche y trastornos del espectro autista** (Becerra-Culqui TA, et al. *Prenatal tetanus, diphtheria, acellular pertussis vaccination and autism spectrum disorder*)

**Comentario:** Dr. César H. Meller. Servicio de Obstetricia. Unidad de Medicina Fetal. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires.

N ENGL J MED. 2018 Aug 2; 379(5):454-463.

**Seguridad y efectos adversos de la rifampicina comparada con isoniácida en niños** (Diallo T, et al. *Safety and side effects of rifampin versus isoniazid in children*)

**Comentario:** Dra. Norma E. González. Unidad Neumotisiología. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Buenos Aires.

LANCET. 2018 Aug 18;392(10147):557-568.

**Esteroides orales para el tratamiento de la otitis media con efusión en pediatría: estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo** (Francis NA, et al. *Oral steroids for resolution of otitis media with effusion in children (OSTRICH): a double-blinded, placebo-controlled randomised trial*)

**Comentario:** Dra. Mariana L. Juchli. División Otorrinolaringología del Hospital Pedro de Elizalde y en CEMIC. Buenos Aires.

N ENGL J MED. 2018 Aug 30;379(9):834-845.

**Detección de poliovirus tipo 2 luego de la suspensión global de la vacuna oral trivalente** (Blake IM, et al. *Type 2 poliovirus detection after global withdrawal of trivalent oral vaccine*)

**Comentario:** Dra. Vanesa E. Castellano. Epidemiología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires.

JAMA. 2017;318(10):907-908.

**¿Qué debería hacer si escucho un llamado para asistencia médica en un avión?** (Eastwood GL. *What should I do when I hear the call for medical assistance in a plane?*)

**Comentario:** Dr. Norberto Giglio. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires.

ARCH DIS CHILD. Sept 2018;1-1.

**Carta al Editor: La distracción a través de la realidad virtual para los procedimientos dolorosos en el departamento de emergencia pediátrico** (Knight K, et al. *Letter: Virtual reality distraction from painful procedures in the paediatric emergency department*)

**Comentario:** Dr. Diego S. Enriquez. Departamento Pediatría SIMMER Simulación Médica Roemmers.

N ENGL J MED. 2018 Jun 28;378(26):2497-2505.

**Análisis combinado de estudios de seguridad de beta-agonistas de larga duración en asma** (Busse WW, et al. *Combined analysis of asthma safety trials of long-acting  $\beta$ 2-agonists*)

**Comentario:** Dr. Alejandro Teper. Centro Respiratorio "Dr. Alberto Álvarez". Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez". Buenos Aires.

PEDIATRICS. 2018; 142(3). pii: e20180236.

**Radiografía de tórax negativa y riesgo de neumonía** (Lipsett SC, et al. *Negative chest radiography and risk of pneumonia*)

**Comentario:** Dr. Fernando Ferrero. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires.