

Aislamiento microbiológico y resistencia antimicrobiana en hemocultivos de pacientes pediátricos de acuerdo con su grupo etario

Sánchez Sánchez, Luz María*
 Velarde Bautista, Rocío*
 García Campos, Jorge Alberto*
 Aguilar Félix, Carlos Adrián**
 Sepúlveda Núñez, Ana Isabel**

Microbiological isolation and antimicrobial resistance in blood cultures of pediatric patients according to their age group

Fecha de aceptación: marzo 2017

Resumen

ANTECEDENTES. Existe un cambio en la etiología de la bacteriemia y es posible que los patógenos habituales estén siendo reemplazados por patógenos con altos niveles de resistencia antimicrobiana.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio observacional, retrospectivo, transversal y comparativo donde se incluyeron los hemocultivos de pacientes pediátricos internados en el Hospital de Especialidades No. 25 del IMSS en Monterrey, Nuevo León, de enero de 2014 a octubre de 2015. Se dividieron en diferentes grupos etarios. Se utilizó prueba de chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher y se consideró significancia estadística $p < 0.05$.

RESULTADOS. Se revisaron 172 hemocultivos de pacientes pediátricos, de los cuales 116 fueron positivos (67.5%). Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*; *Acinetobacter baumannii* predominó en los adolescentes. *Candida* fue más frecuente en neonatos ($p = 0.009$). *Acinetobacter baumannii* en escolares ($p = 0.099$). Se encontró mayor resistencia antimicrobiana a la ampicilina, gentamicina, penicilina G, trimetropim y clindamicina, además de una creciente resistencia a levofloxacino. La resistencia antimicrobiana a meropenem, vancomicina, amikacina y la mayoría de las cefalosporinas sigue siendo baja. No hubo diferencia significativa entre los grupos etarios.

CONCLUSIONES. *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* son los microorganismos más frecuentemente aislados en hemocultivos de pacientes pediátricos.

Los neonatos son más susceptibles a infecciones por *Candida*, mientras que *Acinetobacter baumannii* es frecuente en adolescentes. La sensibilidad a meropenem, vancomicina, amikacina y la mayoría de las cefalosporinas sigue siendo buena.

Palabras clave: hemocultivos, aislamiento microbiológico, resistencia antimicrobiana, pacientes pediátricos.

Abstract

BACKGROUND. A change in the etiology of bacteremia has been seen and it is possible that the habitual pathogens are being replaced by pathogens with high levels of antimicrobial resistance.

MATERIAL AND METHODS. Cross-sectional, retrospective, observational study of blood-cultures of pediatric patients hospitalized at Hospital No. 25 in Monterrey, Nuevo León, IMSS from January 2014 to October 2015. They were divided into different age groups. Chi-square test or Fisher exact test was used and a $p < 0.05$ value was considered with statistical significance.

RESULTS. A total of 172 blood cultures of pediatric patients were reviewed, of which 116 were positive (67.5%). The most frequently isolated microorganisms were: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*; *Acinetobacter baumannii* predominated in adolescents. *Candida* spp. was more frequent in newborns ($p = 0.009$), *Acinetobacter baumannii* in schoolchildren ($p = 0.099$). Increased antimicrobial resistance to ampicillin, gentamicin, penicillin G, trimetoprim and clindamycin was detected, and a major increase resistance to levofloxacin. Antimicrobial resistance to meropenem, vancomycin, amikacin and most cephalosporins remains low. There was no significant difference between age groups.

CONCLUSIONS. *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* are the most frequently isolated microorganisms in blood cultures of pediatric patients.

Infants are more susceptible to *Candida* infections, whereas *Acinetobacter baumannii* is common in adolescents. Sensitivity to meropenem, vancomycin, amikacin and most cephalosporins is still good.

Keywords: blood-cultures, microbiological isolation, antimicrobial resistance, pediatric patients.

* Servicio de Pediatría, Hospital de Especialidades Núm. 25, IMSS, Monterrey, N. L., México.

** Departamento de Epidemiología, Hospital de Especialidades Núm. 25, IMSS, Monterrey, N. L., México.

Correspondencia: Dra. Luz María Sánchez Sánchez
 Salamanca 5907, Col. Cumbres Santa Clara, C.P. 64346 Monterrey, N. L.
 Dirección electrónica: luzsanchez68@hotmail.com
 Teléfono: +52-8110660961

Antecedentes

Las infecciones bacterianas invasivas, incluidas las infecciones del torrente sanguíneo o bacteriemia, son un grave problema global de morbilidad y mortalidad pediátrica potencialmente prevenible. En la actualidad los médicos se enfrentan a un cambio en la etiología de la bacteriemia como resultado de programas tanto de prevención como de intervención, con una disminución de los patógenos más comunes en la edad pediátrica, y es posible que estos patógenos estén siendo reemplazados por patógenos con altos niveles de resistencia antimicrobiana.¹⁻³

Actualmente la mejor prueba para el diagnóstico por laboratorio de una bacteriemia sigue siendo el hemocultivo, en general una porción del caldo de cultivo es inoculado en medio sólido; con un monitoreo constante del desarrollo hasta su positividad. Los medios sólidos requieren de 18 a 48 horas de incubación antes de poder realizarse las pruebas bioquímicas del aislado para lograr una identificación microbiana definitiva. Subsecuentemente, las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos requieren un tiempo adicional de entre 12 a 24 horas para un resultado final. Por esta razón, de forma rutinaria los pacientes son tratados empíricamente con antimicrobianos de amplio espectro, guiados por el antecedente de resultados de aislamientos previos.⁴⁻⁸

Una crisis reciente es el continuo surgimiento de resistencia a los antibióticos, los tratamientos para las infecciones bacterianas se están limitando, y en algunos pacientes no existen opciones efectivas de tratamiento. Esta situación se atribuye al uso inadecuado de antibióticos, el cual incluye desde la prescripción excesiva, la no justificada, y la selección inadecuada de tratamiento desde tipo, dosis y duración, ya sea por médicos o personal de las farmacias, así como la autoprescripción y falta de adherencia al tratamiento por parte de los consumidores.⁹⁻¹²

En México, hasta hace poco los antibióticos se encontraban entre los medicamentos más vendidos y consumidos, ocupando el segundo lugar en ventas anuales de farmacias privadas en el país; por lo que fue necesario implementar medidas para combatir el uso y abuso de antibióticos, a través de una política de racionamiento y control, con la publicación del "Acuerdo por el que se determinan los lineamientos a los que estará sujeta la venta y dispensación de antibióticos", en el *Diario Oficial de la Federación*, el 27 de mayo de 2010, el cual entró en vigor en agosto de ese mismo año, y reglamentó el artículo 226, fracción IV de la Ley General de Salud que estipula la venta de antibióticos sólo con receta médica.¹²

Los cambios en la etiología de la bacteriemia requieren que se tenga conocimiento de los principales agentes microbianos causantes de infecciones por grupo etario, así como de su resistencia o sensibilidad a la provisión terapéutica para poder planear algunos tratamientos empíricos.¹³⁻¹⁶

El objetivo de este estudio es determinar el aislamiento microbiológico y su resistencia antimicrobiana en hemocultivos de pacientes pediátricos de acuerdo con su grupo etario en la UMAE 25 del IMSS en Monterrey, N.L.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y comparativo donde se incluyeron los hemocultivos de pacientes pediátricos internados en el Hospital de Especialidades No. 25 del IMSS en Monterrey, Nuevo León, de enero de 2014 a octubre de 2015, se hizo un muestreo no probabilístico, a conveniencia, con la autorización del Comité de Ética e Investigación de la Unidad.

Se revisaron los reportes de crecimiento microbiológico en los archivos del servicio de laboratorio y epidemiología del mencionado hospital, donde se identificó el aislamiento microbiano encontrado en los hemocultivos y el resultado del antibiograma para valorar la resistencia a los antibióticos.

Para su estudio, los pacientes se dividieron de acuerdo con su grupo etario en recién nacidos, lactantes, preescolares, escolares y adolescentes. Se utilizó prueba de chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher para variables categóricas. Se consideró significancia estadística $p < 0.05$, para lo cual se utilizó Epi-Info versión 6.

Resultados

Se revisaron 172 hemocultivos de pacientes pediátricos, 116 positivos (67.5%), 39 contaminados (22.5%) y 17 eliminados (10%). De los hemocultivos positivos fueron tres de neonatos (2.6%), 21 de lactantes menores (18%), 13 de lactantes mayores (11%), 33 de preescolares (28.5%), 21 de escolares (18%) y 25 de adolescentes (21.5%).

Los microorganismos aislados en los neonatos fueron *Candida* y *E. coli*. Los hemocultivos de lactantes menores tuvieron más frecuentemente *Staphylococcus aureus* y *S. haemolyticus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Candida*. En lactantes mayores se aisló más comúnmente *Klebsiella pneumoniae*, seguido de *Pseudomonas aeruginosa*. En preescolares fueron más frecuentes *Staphylococcus haemolyticus* y *S. hominis*, pero también *Candida* y *Pseudomonas aeruginosa*. En pacientes escolares fue más común *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, mientras que en los adolescentes fue más frecuente *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y apareció *Acinetobacter baumannii* de manera predominante.

Al analizar estadísticamente por grupo etario, sólo hubo diferencia significativa en el aislamiento de *Candida*, que fue más frecuente en neonatos que en otros grupos de edad ($p = 0.009$). *Acinetobacter baumannii* fue más común en escolares que en otros grupos etarios, pero sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.099$). No hubo diferencia significativa al comparar los otros microorganismos aislados en hemocultivos entre los distintos grupos etarios (cuadro 1).

En cuanto a la resistencia de antimicrobianos, se encontró que ésta es mayor a la ampicilina, gentamicina, penicilina G, trimetropim y clindamicina, además de una creciente resistencia a levofloxacino, pero sin diferencia estadísticamente significativa entre los distintos grupos de edad. Mientras que la resistencia antimicrobiana a meropenem, vancomicina y la mayoría de las cefalosporinas sigue siendo baja en los pacientes pediátricos de todas las edades, excepto

en los lactantes mayores que los antibiogramas reportaban resistencia elevada en casi todas las cefalosporinas.

En relación con los grupos etarios, se excluyó a los neonatos ya que en dos se reportó *Candida*, por lo que no se hizo antibiograma, y en el otro cultivo con *E. coli* tampoco se encontró el antibiograma. Consideramos importantes las resistencias antimicrobianas reportadas en más de 30% de los hemocultivos por grupo de edad. En los lactantes menores hubo resistencia mayor del 30% para ampicilina, cefepime, clindamicina, eritromicina, gentamicina, levofloxacino y trimetoprim. En lactantes mayores

se reporta resistencia elevada para amoxicilina, ampicilina, aztreonam, cefazolina, cefepime, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacino, gentamicina y trimetroprim. En preescolares la resistencia más elevada se reportó para ampicilina, clindamicina, gentamicina, levofloxacino, oxacilina y penicilina G. En el escolar se encontró resistencia mayor de 30% para ampicilina y gentamicina, mientras que en los adolescentes hay resistencia reportada a ampicilina, cefepime, eritromicina y levofloxacino. Sin embargo, no hubo diferencia significativa entre los grupos etarios (cuadro 2).

Cuadro 1
Aislamiento microbiológico en hemocultivos de pacientes pediátricos en una unidad médica de tercer nivel del norte del país

Microorganismo	Neonato (n = 3)	Lactante menor (n = 21)	Lactante mayor (n = 13)	Preescolar (n = 33)	Escolar (n = 21)	Adolescentes (n = 25)	P
<i>Lasallia pustulata</i>					2 (9.5%)		
<i>Acinetobacter baumannii</i>		1 (4.7%)	1 (7.6%)			4 (16%)	0.099
<i>Candida</i>	2 (66%)	3 (14.2%)	1 (7.6%)	5 (13.8%)	1 (4.7%)		0.009
<i>Escherichia coli</i>	1 (33%)	2 (9.5%)		2 (6%)	1 (4.7%)	1 (4%)	0.361
<i>Enterobacter cloacae</i>				1 (3%)	1 (4.7%)	2 (8%)	0.699
<i>Enterococcus cassel</i>					1 (4.7%)		0.471
<i>Enterococcus faecalis</i>			1 (7.6%)	2 (6%)		1 (4%)	0.698
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		3 (14.2%)	4 (30.7%)	3 (9%)	1 (4.7%)	5 (20%)	0.260
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1 (4.7%)	2 (15.3%)	4 (12.1%)	5 (23.8%)	3 (12%)	0.548
<i>Streptococcus agalactiae</i>				1 (3%)			0.770
<i>Serratia marcescens</i>					1 (4.7%)		0.471
<i>Serratia plymuthica</i>				1 (3%)			0.770
<i>Staphylococcus aureus</i>		4 (19%)	1 (7.6%)	2 (6%)	5 (23.8%)	5 (20%)	0.383
<i>Staphylococcus caitis</i>		1 (4.7%)	1 (7.6%)				0.370
<i>Staphylococcus aquerum</i>				1 (3%)			0.770
<i>Staphylococcus cohnii</i>					1 (4.7%)		0.471
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		3 (14.2%)	1 (7.6%)	5 (13.8%)	2 (9.5%)	3 (12%)	0.947
<i>Staphylococcus hominis</i>		3 (14.2%)	1 (7.6%)	6 (18.1%)		1 (4%)	0.227

Cuadro 2
Resistencia antimicrobiana en hemocultivos de pacientes pediátricos en una unidad médica de tercer nivel del norte del país

Antibiótico	Recién nacido (n = 3)	Lactante menor (n = 21)	Lactante mayor (n = 13)	Preescolar (n = 33)	Escolar (n = 21)	Adolescente (n = 25)	p
Amikacina		2 (9.5%)	1 (7.6%)	2 (6%)	3 (14.2%)	5 (20%)	0.450
Amoxicilina-ácido clavulánico		5 (23.8 %)	4 (30.7%)	5 (15.1%)	3 (14.2%)	4 (16%)	0.930
Ampicilina		9 (42.8%)	6 (46.1 %)	19 (57.5%)	7 (33.3%)	14 (56%)	0.670
Aztreonan		6 (28.5%)	4 (30.7%)	4 (12.1%)	4 (19%)	3 (12%)	0.610
Cefazolina		5 (23.8%)	4 (30.7%)	4 (12.1%)	4 (19%)	4 (16%)	0.780
Cefepime		7 (33.3%)	5 (38.4%)	3 (9%)	3 (14.2%)	8 (32%)	0.340
Cefotaxima		6 (28.5%)	5 (38.4%)	4 (12.1%)	3 (14.2%)	7 (28%)	0.610
Cefotixima		1 (4.7%)			2 (9.5%)	2 (8%)	0.260
Ceftazidima		5 (23.8%)	4 (30.7%)	3 (9%)	2 (9.5%)	2 (8%)	0.470
Ceftriaxona		6 (28.5%)	5 (38.4 %)	3 (9%)	2 (9.5%)	7 (28%)	0.350
Ciprofloxacino		4 (19%)	4 (30.7%)	5 (15.1%)	6 (28.5 %)	2 (8%)	0.200
Clindamicina		8 (38%)	2 (15.3 %)	13 (39.3%)	3 (14.2%)	7 (28%)	0.460
Eritromicina		9 (42.8%)	2 (15.3 %)	13 (39.3%)	3 (14.2%)	8 (32%)	0.460
Gentamicina		11 (52.39 %)	4 (30.7%)	14 (42.4%)	7 (33.3%)	6 (24 %)	0.570
Imipenem		1 (4.7%)	1 (7.6%)	3 (9%)	1 (4.7%)	3 (12%)	0.880
Levofloxacino		10 (47.6%)	3 (23 %)	13 (39.3%)	4 (19%)	9 (36%)	0.740
Meropenem		1 (7.6%)				3 (12%)	0.100
Linezolid					1 (4.7%)		0.180
Oxacilina		6 (28.5 %)	2 (15.3%)	13 (39.3%)	2 (9.5%)	6 (24 %)	0.260
Penicilina G		3 (14.2%)	3 (23 %)	13 (39.3%)	5 (23.8%)	6 (24 %)	0.260
Piperacilina tazobactam		2 (9.5%)	2 (15.3%)	2 (6%)		4 (16%)	0.490
Rifampicina		1 (4.7%)		3 (9%)	1 (4.7%)		0.440
Tetraciclina		3 (14.2%)	4 (30.7%)	2 (6%)	3 (14.2%)	4 (16%)	0.470
Trimetroprim Sulfametoxazol		9 (42.8%)	6 (46.1 %)	12 (36.3%)	4 (19%)	7 (28%)	0.910
Vancomicina		1 (4.7%)			1 (4.7%)	1 (4%)	0.660

Discusión

Las infecciones bacterianas invasivas, incluidas las infecciones del torrente sanguíneo o bacteriemia, son un grave problema global de morbilidad y mortalidad pediátrica potencialmente prevenible, que atentan contra una de las 8 Metas del Milenio, que es la reducción de la mortalidad infantil; tan sólo la bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae* representa, según datos estimados por la Organización Mundial de la Salud (oms), aproximadamente 1.6 millones de muertes anuales. En Estados Unidos, la sepsis por bacteriemia resulta en alrededor de 500 000 hospitalizaciones por año, y representa 11% de las admisiones a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (ucip), donde alcanza una tasa de mortalidad de entre 25% a 80 por ciento.¹⁻³

En diferentes estudios es evidente el cambio en la etiología de la bacteriemia en la edad pediátrica, con un incremento en los patógenos con altos niveles de resistencia antimicrobiana.⁹⁻¹³

La epidemiología de la bacteriemia pediátrica es influenciada por numerosos factores, incluyendo la edad, localización geográfica, estado nutricional y cobertura de vacunación. En los estudios iniciales de bacteriemia en niños realizados antes de la inmunización rutinaria contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y *S. pneumoniae* predominaban estos patógenos. En estudios recientes se ha observado una diminución importante de los patógenos previos, y la frecuencia de *Listeria* o infecciones por meningococo son bajas. Los cambios en las prácticas rutinarias de los sistemas de salud, que han implementado las metas internacionales de seguridad del paciente en la última década, específicamente las estrategias para reducir el riesgo de infecciones asociadas a la atención médica, también han influido en el cambio etiológico.¹⁷⁻¹⁹

Stoesser y colaboradores revisaron en dos hospitales de Camboya durante cuatro años el desarrollo microbiano en hemocultivos en su población, recabaron 7 682 muestras positivas, las cuales clasificaron por grupos etarios en menores de cinco años, obteniendo un predominio de patógenos Gram negativos en alrededor de tres cuartas partes de los aislamientos, pero sin diferencia entre los porcentajes de los grupos etarios.¹⁵ En este estudio tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa en el aislamiento de microorganismos Gram positivos y Gram negativos entre los diferentes grupos de edad.

Wang y colaboradores valoraron el efecto de la contaminación de hemocultivos estudiando 3 417 muestras en dos hospitales durante un año: reportaron 142 hemocultivos contaminados (4.83%).²⁰ En este estudio la contaminación de los hemocultivos correspondió al 22.5% de las muestras con desarrollo, un porcentaje muy superior al reportado en la literatura, por lo que se tendrán que establecer estrategias para disminuir la contaminación de hemocultivos como lo refieren Self y Mickanin.²¹

Respecto a los patógenos más frecuentemente aislados por grupos etarios, Luthander y colaboradores estudiaron durante diez años, en 3 986 hemocultivos positivos el cambio en la etiología de la bacteriemia en pacientes pediátricos después de la administración de la vacuna contra neumococo y la profilaxis materna contra *Streptococcus* del

grupo B, y reportaron que *Candida* sp. fue el patógeno con más aislamiento en neonatos,¹⁹ lo que concuerda con lo informado en este estudio, donde *Candida* fue el microorganismo aislado con más frecuencia en neonatos, con diferencia estadísticamente significativa con respecto a los otros grupos de edad.

Er y colaboradores revisaron 696 muestras positivas de 8 385 hemocultivos tomados en un periodo de diez años, e identificaron que el mayor desarrollo microbiano encontrado en los lactantes fue por *S. pneumoniae* en 39%, para los preescolares también fue *S. pneumoniae* con 36% de aislamiento, y en el caso de los pacientes en edad escolar y adolescentes fue *S. aureus* con 27%.¹⁴ En otro estudio, los microorganismos con mayor aislamiento reportados fueron *Haemophilus species* (15%) y *Escherichia coli* (13%) en lactantes mayores y menores; en el caso de los preescolares y escolares, el mayor desarrollo microbiano fue por *Salmonella typhi* (22% y 49%, respectivamente), para el grupo etario de los adolescentes se identificó principalmente *Staphylococcus aureus* en 17%.¹⁵ En este trabajo se corroboró que *Staphylococcus aureus* es un patógeno comúnmente aislado en casi todos los grupos de edad de niños hospitalizados, seguido de *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*, pero es importante destacar que *Candida* es más frecuente en neonatos y *Acinetobacter baumannii* en adolescentes.

Respecto a la resistencia a antimicrobianos, Makoka y su grupo evaluaron 268 antibiogramas e informaron una resistencia general a todas las bacterias para cloranfenicol de 45%, para clindamicina de 10%, eritromicina en 30%, gentamicina en 33%, oxacilina en 30%, trimetoprim con sulfametoazol en 80%, tetraciclina en 60%, ampicilina en 77%, ceftriaxona en 18% y ciprofloxacino en 12%.²³ En este estudio encontramos resultados muy similares con respecto a la resistencia a eritromicina, gentamicina, oxacilina, trimetoprim con sulfametoazol, pero a diferencia de Makoka, en nuestros antibiogramas se reporta mayor resistencia a ciprofloxacino y ceftriaxona, además de una creciente resistencia a levofloxacino, pero sin diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes grupos de edad.

Erdem y colaboradores reportaron la resistencia antimicrobiana de 279 aislamientos de bacterias Gram negativas en un servicio de terapia intensiva pediátrica durante un periodo de tres años, identificando resistencia a la ceftazidima en creciente hasta el 76% de los casos, al imipenem en 32% de los antibiogramas, al ciprofloxacino en 56% de los resultados, y a la amikacina con 37% de resistencia en los aislamientos.²⁴ En este estudio, a diferencia de lo reportado por Erdem, se encontró menor resistencia para estos antibióticos, incluso, la resistencia antimicrobiana a meropenem, amikacina y vancomicina, y la mayoría de las cefalosporinas sigue siendo baja en los pacientes pediátricos de todas las edades, excepto en los lactantes mayores que los antibiogramas reportaban resistencia elevada en casi todas las cefalosporinas. Estas resistencias bajas se deben a la implementación de un programa de uso racional de antibióticos en la UMAE 25, por lo que estos medicamentos se reservan a la decisión y valoración de un infectólogo pediatra, además de contar con un registro de infecciones nosocomiales y un servicio de epidemiología que lleva control de las mismas e implementa programas para abatir la incidencia de estas infecciones.

El presente estudio brinda un panorama global de los microorganismos aislados con más frecuencia y las resistencias antimicrobianas por grupo de edad en la UMAE 25, lo cual nos permitirá orientarnos en cuanto a la etiología en caso de

pacientes con sospecha de sepsis o bacteriemia, y permitirá establecer un tratamiento oportuno y adecuado con base en la epidemiología propia de nuestro hospital.

Referencias

1. Greenhow, T.L., Hung, Y.Y., Herz, A.M., Losada, E. y Pantell, R.H., "The changing epidemiology of serious bacterial infections in young infants", *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33: 595-599.
2. Greenhow, T.L., Hung, Y.Y. y Herz, A.M., "Changing epidemiology of bacteremia in infants aged 1 week to 3 months", *Pediatrics*, 2012, 129: 590-596.
3. Ciapponi, A., Elorriaga, N., Rojas, J.I., Romano, M., García-Martí, S., Bardach, A. y Ruvinsky, S., "Epidemiology of pediatric pneumococcal meningitis and bacteremia in Latin America and the Caribbean", *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33: 971-978.
4. Loonen, A.J., Wolffs, P.F., Bruggeman, C.A. y Van den Brule, A.J., "Developments for improved diagnosis of bacterial bloodstream infections", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014, 33: 1687-1702.
5. Buchan, B.W., Ginocchio, C.C., Manii, R., Cavagnolo, R., Pancholi, P., Swyers, L., Thomson, R.B. Jr., Anderson, C., Kaul, K. y Ledeboer, N.A., "Multiplex identification of gram-positive bacteria and resistance determinants directly from positive blood culture broths: evaluation of an automated microarray-based nucleic acid test", *PLOS Med*, 2013, 10: 1001478.
6. Yaacobi, N., Bar-Meir, M., Shchors, I. y Bromiker, R., "A prospective controlled trial of the optimal volume for neonatal blood cultures", *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34: 351-354.
7. Iwata, K. y Takahashi, M., "Is anaerobic blood culture necessary? If so, who needs it?", *Am J Med Sci*, 2008, 336: 58-63.
8. Doganis, D., Asmar, B., Yankelevich, M., Thomas, R. y Ravindranath, Y., "How many sources should be cultured for the diagnosis of a blood stream infection in children with cancer?", *Pediatr Hematol Oncol*, 2013, 30: 416-424.
9. Slayton, R.B., Toth, D., Lee, B.Y., Tanner, W., Bartsch, S.M., Khader, K., Wong, K., Brown, K., McKinnell, J.A., Ray, W., Mille, L.G., Rubin, M., Kim, D.S., Adler, F., Cao, C., Avery, L., Stone, N.T., Kallen, A., Samore, M., Huang, S.S., Fridkin, S. y Jernigan, J.A., "Vital signs: estimated effects of a coordinated approach for action to reduce antibiotic-resistant infection in health care facilities: United States", *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 015, disponible en <http://www.cdc.gov/mmwr>.
10. Magiorakos, A.P., Srinivasan, A., Carey, R.B., Carmeli, Y., Falagas, M.E. y Giske, C.G., "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: 268-281.
11. Rodríguez-Noriega, E., León-Garnica, G., Petersen-Morín, S., Pérez-Gómez, H.R., González-Díaz, E. y Morín-Otero, R., "La evolución de la resistencia bacteriana en México, 1973-2013", *Biomedica*, 2014, 34: 181-190.
12. Dreser, A., Wirtz, V.J., Corbett, K.K. y Echániz, G., "Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas", *Salud Pública Mex*, 2008, 50: 480-487.
13. Colvin, J.M., Jaffe, D.M. y Muenzer, J.T., "Evaluation of the precision of emergency department diagnoses in young children with fever", *Clin Pediatr (Phila)*, 2012, 51: 51-57.
14. Er, J., Wallis, P., Maloney, S. y Norton, R., "Paediatric bacteraemias in tropical Australia", *J Paediatr Child Health*, 2015, 51: 437-442.
15. Stoesser, N., Moore, C.E., Pocock, J.M., Peng An, K., Emery, K., Carter, M., Sona, S., Poda, S., Day, N., Kumar, V. y Parry, C.M., "Pediatric bloodstream infections in Cambodia 2007 to 2011", *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32: 272-276.
16. Luthander, J., Bennet, R., Giske, C.G., Nilsson, A. y Eriksson, M., "Age and risk factors influence the microbial aetiology of bloodstream infections in children", *Acta Paediatr*, 2013, 102: 182-186.
17. Mercado-Uribe, M.C., Luévanos-Velázquez, A., Echániz-Avilés, I.G., Martínez-Arce, P.A. y Guerrero-Becerra, M., "Impacto de la vacunación contra el neumococo en la etiología de la empiema en niños", *Revista Médica*, 2014, 5 (4): 215-219.
18. Echániz-Avilés, G., San Román-Álvarez, L., Sánchez-Aleman, M., Carnalla-Barajas, M.N. y Soto-Noguerón, A., "Prevalencia de *Streptococcus pneumoniae* serotipo 19A antes y después de la introducción de la vacuna conjugada heptavalente en México", *Salud Pública Mex*, 2014, 56: 266-271.
19. Luthander, J., Bennet, R., Giske, C.G., Nilsson, A. y Eriksson, M., "The aetiology of paediatric bloodstream infections changes after pneumococcal vaccination and group b *Streptococcus* prophylaxis", *Acta Paediatr*, 2015, 104: 933-939.
20. Wang, P. y Hu, P., "Strategies on reducing blood culture contamination", *Reviews in Medical Microbiology*, 2012, 23: 63-66.
21. Self, W.H., Mickanin, J., Grijalva, C.G., Grant, F.H., Henderson, M.C., Corley, G. et al., "Reducing blood culture contamination in community hospital emergency departments: multicenter evaluation of a quality improvement intervention", *Acad Emerg Med*, 2014, 21 (3): 274-282.
22. Gómez, B., Mintegi, S., Benito, J., Egireun, A., García, D. y Astobiza, E., "Blood culture and bacteremia predictors in infants less than three months of age with fever without source", *Pediatr Infect Dis J*, 2010, 29 (1): 43-47.
23. Makoka, M.H., Miller, W.C., Hoffman, I.F., Cholera, R., Gilligan, P.H., Kamwendo, D. et al., "Bacterial infections in Lilongwe, Malawi: aetiology and antibiotic resistance", *BMC Infectious Diseases*, 2012, 12: 67-71.
24. Erdem, I., Ozgultekin, A., Inan, A.S., Dincer, E., Turan, G., Ceran, N. et al., "Incidence, etiology, and antibiotic resistance patterns of Gram-negative microorganisms isolated from patients in a medical-surgical intensive care unit of a teaching hospital in Istanbul, Turkey (2004-2006)", *Jpn J Infect Dis*, 2008, 61: 339-342.