

Uso de Antibióticos y Resistencia Antimicrobiana en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal

Use of antibiotics and antimicrobial resistance in the Neonatal Intensive Care Unit

Juan Pablo García-Henao ^a, Juan Manuel García-Ríos ^b, Yonatan Andrés Naranjo-Arango ^c, Julián Grajales-Rojas ^d, Luis Gabriel Vinasco-Sánchez ^e.

- a. Medical student. Internal Medicine Research Group, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5099-2149>
- b. Medical student. Internal Medicine Research Group, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4104-0792>
- c. Medical student. Internal Medicine Research Group, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1405-9823>
- d. MD. Pediatric and Neonatology Specialist. Universidad Tecnológica de Pereira. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9260-6493>
- e. MD. Pediatric and Infectiology Specialist. Universidad Tecnológica de Pereira. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7146-6647>

DOI: 10.22517/25395203.24631

Resumen

La sepsis neonatal constituye una de las principales causas de mortalidad neonatal en los países en desarrollo. Los neonatos, en particular los prematuros, tienen un mayor riesgo de infecciones bacterianas, por lo que el manejo con antibióticos constituye la terapia más frecuente en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN), estimándose en hasta un 70%. La presentación clínica de la sepsis neonatal es inespecífica en muchas ocasiones, lo que hace que la antibioticoterapia empírica se inicie tempranamente para evitar consecuencias deletéreas para los pacientes; su inespecificidad la caracteriza como un reto diagnóstico, por lo que diferentes autores han diseñado estrategias para determinar neonatos candidatos a terapia antimicrobiana.

La microbiología permanece en contacto estrecho con la clínica ya que conocer los gérmenes frecuentemente asociados a la sepsis neonatal ayuda a determinar el espectro antibiótico a usar. De igual forma, el conocimiento de la farmacología antibiótica es clave puesto que el tratamiento antibiótico no es inocuo y puede asociarse a aumento de morbilidad o mortalidad. El tiempo de evolución y los factores de riesgo maternos están asociados a los gérmenes responsables esperados, ya descritos por múltiples estudios descriptivos a nivel mundial.

El uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro para el manejo de infecciones en los recién nacidos ha generado un aumento en la resistencia antibiótica, lo que a su vez lleva a tasas más altas de fallo terapéutico con el uso de las terapias antibióticas empíricas. A razón de lo anterior, los Programas de Vigilancia de Uso de Antibióticos juegan un papel determinante para monitorear el cambio en la resistencia a nivel local para ajustar y homogeneizar la práctica médica que logre regular el uso de antibióticos y mitigar la emergente resistencia bacteriana.

Palabras clave: Farmacorresistencia microbiana, neonatología, programas de optimización del uso de los antimicrobianos, cuidado intensivo neonatal, antibacterianos.

Abstract

Neonatal sepsis constitutes one of the main causes of neonatal mortality in developing countries. Newborns, particularly premature newborns, have a higher risk of bacterial infections that result in frequent administration of antibiotics in the Neonatal Intensive Care Units (NICU), which is estimated to be as high as 70%. The clinical presentation of neonatal sepsis is non-specific, prompting the early use of empirical antibiotic prescription to avoid adverse consequences in the patients. Its non-specificity characterizes it as a challenging diagnostic, this aspect led several authors to design strategies to determine which newborns are true candidates for antimicrobial therapy.

Microbiology is closely linked to clinical practice. Thus, knowing the most frequent bacteria associated with neonatal sepsis will be closely related to the antibiotic spectrum that should be used to treat it. Furthermore, knowledge on basic pharmacology is key inasmuch as the antimicrobial treatment is not innocuous and can be related to an increase in mortality and morbidity. Clinical course and maternal risk factors are associated with the expected responsible germs that are already described in multiple descriptive studies worldwide.

Indiscriminate use of broad-spectrum antibiotics for the management of newborn infections is leading to antibiotic resistance increase. At the same time, this is related to even higher rates of therapeutic failure with empiric antimicrobial treatment. Based on this, Antimicrobial Stewardship Programs play a determinant role to monitor the changes in local resistance to adjust and homogenize medical practice to regulate the use of antibiotics and mitigate the emergent and threatening antimicrobial bacterial resistance.

Key words: Drug resistance, microbial, neonatology, antimicrobial stewardship, intensive care, neonatal, antibacterial agents.

Introducción

La sepsis neonatal constituye una de las principales causas de mortalidad neonatal en los países en desarrollo (1) con datos que estiman más de un millón de muertes en todo el mundo cada año (2). Se reportan aproximadamente 7 casos por cada 1,000 nacidos vivos (NV), lo que incrementa a 162 casos/1,000 NV en aquellos neonatos con muy bajo peso al nacer (< 1,500 gr) (3).

Los neonatos, en particular los prematuros, tienen un mayor riesgo de infecciones bacterianas que en el 70% de los casos (2,4) se tratan con antibióticos, siendo la terapéutica más frecuente en las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal-UCIN. Además, la presentación clínica de la sepsis neonatal es inespecífica en muchas ocasiones, lo que hace que la antibioterapia empírica se inicie tempranamente para evitar consecuencias deletéreas para los pacientes (2,4).

Dentro de los eventos relacionados con el uso de antibióticos en los neonatos se encuentra la alteración de la colonización intestinal, el riesgo incrementado de colonización por *Candida* y posterior candidiasis invasiva y mayor riesgo de muerte (2). Además, existe mayor riesgo de enterocolitis necrotizante, muerte y sepsis de inicio tardío con la duración prolongada de antibióticos, por lo que la terapia antibiótica no queda exenta de efectos adversos graves en los escenarios donde los cultivos salen negativos. De hecho, más del 95% de los neonatos en UCIN reciben antibiótico empírico, pero solo 1-5% tienen hemocultivos iniciales positivos (4).

El uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro para el manejo de infecciones en los recién nacidos ha generado un aumento en la resistencia antibiótica, lo que a su vez lleva a tasas más altas de fallo terapéutico con el uso de las terapias antibióticas empíricas (1). A razón de lo anterior, los Programas de Vigilancia de Uso de Antibióticos juegan un papel determinante para monitorear el cambio en la resistencia a nivel local para ajustar y homogeneizar la práctica médica que logre regular el uso de antibióticos y mitigar la emergente resistencia bacteriana.

«...la presentación clínica de la sepsis neonatal es inespecífica en muchas ocasiones, lo que hace que la antibioterapia empírica se inicie tempranamente para evitar consecuencias...»

«De aquellos artículos relevantes, se realizó una revisión de las referencias para identificar más artículos que nos fueran útiles.»



Estrategia de búsqueda

El propósito de este documento es realizar una revisión de tema acerca del uso de antibióticos en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal, el rol que puede tener el Programa de Vigilancia de Uso de Antibióticos y el impacto de la resistencia a antibióticos que se advierte por su uso excesivo e inadecuado; esta revisión servirá como una referencia académica de consulta frente a las bases farmacológicas de los antibióticos más usados en la UCIN, con adición de una propuesta de algoritmo de interpretación de antibiograma útil en la práctica clínica. Por lo anterior, se realizó una búsqueda bibliográfica entre el 20 de septiembre y el 26 de septiembre de 2020, con el objetivo de identificar artículos cuyos resultados estuvieran relacionados con resistencia antimicrobiana en UCIN, programas de vigilancia de uso de antibióticos y los esquemas farmacológicos frecuentemente usados en UCIN. Dicha búsqueda se realizó en MEDLINE / PUBMED, SCIENCE DIRECT, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Centro para Control de las Enfermedades (CDC), Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a Antibióticos (EUCAST) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) utilizando los Medical Subject Headings (MeSH) “Intensive care, Neonatal” AND “Antibiotic use” AND “Drug Resistance” AND “Antimicrobial Stewardship”, en las diferentes combinaciones permitidas.

Los artículos analizados se escogieron entre el período 2010-2020, si un texto más antiguo tuviera contenido de gran relevancia para la revisión de tema, se haría la excepción. Tras realizar una lectura de los resúmenes de artículos disponibles, el texto completo de artículos potencialmente elegibles se obtuvo para realizar una lectura completa. De aquellos artículos relevantes, se realizó una revisión de las referencias para identificar más artículos que nos fueran útiles. Los criterios de inclusión fueron: artículos relacionados con humanos, estudios observacionales descriptivos, revisiones de tema y comunicados de las sociedades oficiales. Se excluyeron aquellos artículos que tuvieran información duplicada por compartir resultados con otros estudios y aquellos que por consenso no aportaran al propósito de esta revisión de tema. Un total de 89 artículos fueron considerados para lectura, de los cuales se utilizaron 62 para el desarrollo de este documento.

« Para esto, el autor dividió un grupo de mujeres en 2 cohortes, una experimental a la cual se le aplicó 10 mg de ácido tranexámico previo a la liposucción ...»

Resultados

1. Esquemas antibióticos más usados y razón de uso en la Unidad de Cuidado Neonatal -UCIN

De acuerdo a la edad de aparición, la sepsis neonatal se puede dividir en Sepsis de Inicio Temprano (EOS, por sus siglas en inglés), caracterizada por la aparición de manifestaciones clínicas en las primeras 72 horas de vida (5); o Sepsis de Inicio Tardío (LOS, por sus siglas en inglés), la cual ocurre entre las 72 horas y 7 días de vida en neonatos a término (6). Este tiempo de aparición de los síntomas, junto con una adecuada historia clínica y un completo examen físico tienen un papel fundamental en la elección del antibiótico apropiado (7).

Dado los potenciales desenlaces negativos asociados con sepsis neonatal (8), los antibióticos usados para tratar esta entidad usualmente incluyen beta-lactámicos como ampicilina, oxacilina, cefotaxime, piperacilina-tazobactam, y meropenem. Adicionalmente, también se incluyen glucopéptidos como vancomicina y los aminoglucósidos. La terapia antibiótica empírica debe ser guiada a partir de los patrones de resistencia locales y los microorganismos más comunes presentes en cada UCIN (9).

Actualmente, la terapia antibiótica de primera línea recomendada para el manejo de la EOS es el uso de ampicilina combinada con un aminoglucósido, generalmente gentamicina ya que cubre los microorganismos más comunes como *Escherichia coli* y el *Streptococcus Beta hemolítico* del grupo B (SGB), predominantes en este grupo de edad (10). Sin embargo, debido al aumento de Bacilos Gram Negativos (BGN) productoras de Beta-lactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en esta población (11), se requiere realizar vigilancia estrecha a los patrones locales de susceptibilidad.

Una ventaja adicional del esquema de ampicilina más gentamicina es el efecto sinérgico observado en modelos animales y de laboratorio para cubrimiento de *Listeria monocytogenes*, el cual es un germen que puede ocasionar patología en este grupo etario y en pacientes inmunosuprimidos (12). En caso de que se sospeche meningitis, cefotaxime puede ser adicionado

como un agente empírico, ya que la ceftriaxona, dada la alta unión a proteínas en neonatos, no se recomienda debido al alto riesgo de encefalopatía aguda por bilirrubina y el riesgo de acidosis láctica (13). Se ha propuesto otra alternativa de manejo empírico inicial que incluye la combinación de ampicilina y cefotaxime. Sin embargo, existe evidencia de que en EOS esta combinación conduce a mayor resistencia por parte de las bacterias Gram Negativas en las UCIN (14,15).

En cuanto a los pacientes con LOS, diferentes estudios han demostrado que la mayoría de organismos aislados en esta población son susceptibles a gentamicina más flucloxacilina, y gentamicina más amoxicilina (16). El *Staphylococcus Coagulasa Negativo* (SCN) representa más del 50% de los aislamientos en este tipo de pacientes, pero su verdadera contribución a la sepsis no está claramente definida ya que no es sencillo determinar si es un agente contaminante o un verdadero agente patógeno. Los SCN son organismos de baja virulencia que típicamente causan enfermedad silente, con sepsis fulminante en menos del 1% de los casos (17). No existe evidencia suficiente del beneficio de administrar vancomicina empírica para la LOS, por lo que se recomienda su uso como segunda línea o en aquellos pacientes con un microorganismo susceptible a este antibiótico (18). El uso de cefalosporinas en este tipo de pacientes no confiere beneficio en el espectro antimicrobiano sobre la combinación de otros beta-lactámicos y aminoglicósidos (19). En la Tabla 1 resumimos las condiciones clínicas, agentes etiológicos, tratamientos de elección, y duraciones de tratamiento a los cuales el clínico puede verse encontrado en la UCIN (20).

«Este tiempo de aparición de los síntomas, junto con una adecuada historia clínica y un completo examen físico tienen un papel fundamental en la elección del antibiótico apropiado.»



Tabla 1. Uso de Antibióticos y Resistencia Antimicrobiana en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal

Condición clínica	Agentes etiológicos	*Tratamiento de elección	Duración de tratamiento
Sepsis de inicio temprano	<ul style="list-style-type: none"> - SGB - <i>E. coli</i> - <i>Lysteria monocytogenes</i> - Otras bacterias Gram negativas: <i>Klebsiella</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Citrobacter</i>, <i>Acinetobacter</i>, y <i>Pseudomonas</i> 	Ampicilina + Aminoglucósido	10-14 días
Sepsis de inicio tardío	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Estafilococos coagulasa negativos</i> - <i>E. Coli</i> - <i>S. aureus</i> - SGB 	Ampicilina + Aminoglucósido o Cefotaxime	10-14 días
Meningitis	<p>De inicio temprano</p> <ul style="list-style-type: none"> - SGB - <i>E. Coli</i> <p>De inicio tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Estafilococos coagulasa negativo</i> - Gram negativos 	Cefalosporinas de 3° generación: cefotaxima	14-21 días
Neumonía	<ul style="list-style-type: none"> - SGB - <i>S. pneumoniae</i> - <i>H. influenzae no tipificable</i> - <i>S. aureus</i> - <i>E. coli</i>, - <i>Klebsiella</i> 	Empírico: Ampicilina + Aminoglucósido Considerar adicional Vancomicina para cubrir MRSA	7-10 días para Neumonía no complicada
Infección del tracto urinario	<ul style="list-style-type: none"> - <i>E. Coli</i> - Otras Enterobacterias: <i>Klebsiella</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Proteus</i>, <i>Citrobacter</i>, <i>Salmonella</i> y <i>Serratia</i>. 	Empírico: Ampicilina + Aminoglucósido Hospitalizados con infecciones de inicio tardío: Vancomicina + Aminoglucósido para cubrir SCN y MRSA	7-14 días
Osteomielitis y artritis séptica	<ul style="list-style-type: none"> - <i>S. aureus</i> - <i>E. coli</i> - SGB 	Vancomicina + Aminoglucósido o Cefalosporina de 3° generación.	4-6 semanas 8 semanas en casos de osteomielitis por MRSA
Conjuntivitis del recién nacido.	<ul style="list-style-type: none"> - <i>S. aureus</i> - <i>H. influenzae no tipificable</i> - <i>S. pneumoniae</i> - Bacilos gram negativos entéricos - SGB - <i>N. gonorrhoeae</i> - <i>Chlamydia trachomatis</i> - <i>Virus del herpes simple</i> 	Antibiótico tópico en pomada o solución	7-10 días N. gonorrhoeae: Dosis única de Ceftriaxona IM o IV. Chlamydia: Eritromicina oral por 14 días o azitromicina por 3 días.
Onfalitis	<ul style="list-style-type: none"> - <i>S. aureus</i> - <i>Streptococcus</i> del grupo A - GBS - Bacilos gramnegativos: incluidos <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i> y <i>Pseudomonas</i> 	Penicilina antiestafilocócica + Aminoglucósido. Si alta prevalencia de MRSA: Vancomicina en lugar de penicilina antiestafilocócica.	10 días

*Esquemas de tratamiento antibiótico en las infecciones neonatales (20). SGB: *Streptococcus* Beta hemolítico del grupo B, MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a metilina, SCN: *Staphylococcus Coagulasa Negativo*.

2. Farmacología de los antibióticos usados en la UCIN

Los antibióticos más usados en la Unidad de Cuidado Neonatal se agrupan en tres grandes grupos: a) los beta-lactámicos; b) los aminoglucósidos; c) los gluco péptidos. A continuación, se presenta cada grupo y se describe el mecanismo de acción:

A. Beta-lactámicos:

a Penicilinas:

- Aminopenicilinas: ampicilina, amoxicilina
- Isoxazolilpenicilinas: oxacilina
- Ureidopenicilinas: piperacilina

b Cefalosporinas:

- 1ra generación: cefalexina, cefazolina, cefalotina
- 3ra generación: cefotaxime
- 4ta generación: cefepime

c Carbapenémicos:

- Meropenen
- Imipenen

Mecanismo de acción: agentes bactericidas que actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana mediante la inhibición de la transpeptidación en las etapas finales de la síntesis del peptidoglicano, polímero esencial para la pared bacteriana. Esta alteración produce la activación de enzimas autolíticas que provocan la destrucción de la bacteria. Por su modo de acción, actúan siempre en la fase de reproducción celular, por lo que no son efectivos contra formas latentes ni contra gérmenes que no posean pared bacteriana (21,22).

B. Aminoglucósidos

- Gentamicina
- Amikacina

Mecanismo de acción: Una vez en el citoplasma, se unen al ARN 16s en la subunidad ribosómica 30s, lo que altera la traducción del ARNm y, por lo tanto, conduce a la formación de proteínas truncadas o no funcionales (23).

El mecanismo de la actividad bactericida de la gentamicina aún no se ha dilucidado por completo, pero se proponen que las proteínas truncadas se colocan en la pared celular, comprometiendo la permeabilidad de la membrana. Otros también sugieren que la acumulación de especies reactivas de oxígeno puede conducir a la muerte bacteriana (23).

B. Glucopéptidos

- Vancomicina

Mecanismo de acción: ejerce su efecto bactericida al inhibir la polimerización de peptidoglicanos en la pared bacteriana; se une a la D-alanil D-alanina evitando así la síntesis y polimerización de N-Acilmurámico y N-Acetilglucosamina dentro de la capa de peptidoglicano. Esta inhibición debilita las paredes de las células bacterianas y, en última instancia, provoca la fuga de componentes intracelulares, lo que da como resultado la muerte de las células bacterianas Gram positivas (24).

3. Gérmenes más frecuentes en UCIN

Los microorganismos patógenos más usuales en los casos de sepsis neonatal en general son: Klebsiella spp, Staphylococcus aureus metilino resistente (SAMR), Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus spp, Neisseria meningitidis, Streptococcus spp y E.Coli (1,3). Los BGN representan casi la mitad de todos los hemocultivos de los recién nacidos (1,3).

La EOS es causada en un 43% por SGB, seguido por E. coli en un 29%(2). Por otro lado, la LOS es causada en un 70% por microorganismos Gram-positivos, principalmente por SCN (48%) y S. aureus (8%). Aunque la LOS por BGN es menos frecuente (23%) se asocia con mayor mortalidad (19-36%) (2,4).

En un estudio realizado en México con pacientes que tenían EOS y LOS se encontró que las bacterias más frecuentes en EOS son las Enterobacterias (67.6%) y Streptococcus spp. (17.6%) (25). En el caso de la LOS también ocuparon el primer lugar las Enterobacterias (44.9%), siendo Klebsiella pneumoniae el microorganismo más común, seguidas por Staphylococcus spp. (34.7%). De las enterobacterias nosocomiales aisladas se encontró que el 40% eran productoras de BLEE (25). Hallazgos similares han sido encontrados en otros estudios (26).

Dharmapalan y colaboradores reportaron en su trabajo que aproximadamente la mitad de los aislamientos de S. aureus eran metilino-resistentes, y en el caso de los gérmenes Gram-negativos se reportaban tasas elevadas de resistencia para ampicilina, gentamicina y cefotaxime en K. pneumoniae y E. coli (27).

« *Esta inhibición debilita las paredes de las células bacterianas y, en última instancia, provoca la fuga de componentes intracelulares ...»*

4. Resistencia que los gérmenes más frecuentes en UCIN pueden desarrollar ante los antibióticos de más frecuente uso

La resistencia antibiótica puede ser generada por duraciones inapropiadas de tratamientos, una concentración insuficiente del antibiótico en el sitio de infección, uso de antibióticos de mala calidad, o por un mal uso/sobreuso (28). El aumento en la resistencia antibiótica en los patógenos tanto Gram-negativos como Gram-positivos, involucrados en las infecciones de los neonatos hospitalizados en las UCIN, genera limitaciones y dificultades a la hora del manejo adecuado de estos pacientes, lo que lleva a un aumento en la morbimortalidad neonatal (1,28).

a. Bacilos Gram Negativos

Entre las especies cultivadas más comunes de BGN se encuentran *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Enterobacter cloacae*.

En el caso de Latinoamérica, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, y *P.aeruginosa* son los gérmenes aislados con mayor frecuencia en la población neonatal. Preocupan las tasas de infección general en UCIN y UCI pediátrica, las cuales son más altas en América Latina comparado con los países desarrollados (5-36% vs 6-15%). Adicionalmente, un tercio de los pacientes en UCIN mueren, siendo mayor en los neonatos con bajo peso al nacer y aquellos con infecciones por BGN (29).

Estos patógenos son a menudo resistentes por lo menos a una clase de antibióticos usados de forma estándar en el tratamiento de los neonatos, incluyendo betalactámicos y aminoglucósidos. Entre los mecanismos de resistencia expresados se encuentran la producción de enzimas que inactivan o alteran el sitio diana del antibiótico (Ej: betalactamasas, carbapenemasas, enzimas modificadoras de aminoglucósidos), disminución de la permeabilidad al antibiótico (cierre de porinas) y remoción del antibiótico dentro de la bacteria (bombas de expulsión) (28,30).

La resistencia que expresa *E. coli* es multifactorial, y se da principalmente por la producción de betalactamasas, las cuales son enzimas que median la destrucción de los betalactámicos por medio de la hidrólisis. Se ha observado un aumento en la prevalencia de cepas de *E. coli* con BLEE que les confieren resistencia contra penicilinas, cefalosporinas (primera hasta cuarta generación, con excepción de las cefamicinas), y aztreonam, por lo que se convierten en un reto a la hora de su tratamiento. La resistencia por medio de betalactamasas tipo AmpC también se presenta en cepas de *E. coli*

pero es menos común que la producción de BLEE. Las betalactamasas tipo AmpC inactivan cefalosporinas, betalactámico/inhibidor de betalactamasas, cefamicinas (e.j cefoxitin) y aztreonam. *E. coli* también puede adquirir carbapenemasas, lo que le confiere resistencia contra todos los betalactámicos. En el caso de *Klebsiella* y *Enterobacter spp* la resistencia también se da por medio de BLEE y AmpC, aunque cabe recordar la emergente presencia de *Klebsiella* y *Enterobacter* resistente a carbapenémicos (30).

Por su parte, *Pseudomonas aeruginosa* posee resistencia por múltiples mecanismos entre los que se encuentran la producción de betalactamasas, bombas de expulsión y cierre de porinas, lo que hace que antibióticos como las penicilinas de espectro ampliado, cefalosporinas y carbapenémicos puedan ser ineficaces en el tratamiento. Además, pueden desarrollar resistencia a fluoroquinolonas al realizar cambios mutacionales en la DNA girasa o topoisomerasa. La resistencia a los aminoglucósidos se produce debido a la presencia de enzimas inactivadoras de aminoglucósidos o genes codificadores de metilasas. La selección de una terapia antibiótica apropiada es compleja en las infecciones causadas por *P. aeruginosa* (30).

b. Staphylococcus aureus meticilino-resistente (SAMR)

Es probable que los recién nacidos adquieran el *S. aureus* a través del canal de parto, la lactancia, el contacto con las personas o el entorno circundante. Es alarmante el aumento de las tasas de colonización por SAMR en los neonatos hospitalizados comparados con los no hospitalizados (31).

Después del desarrollo de las penicilinas semisintéticas resistentes a betalactamasas en la década de los 50, se informaron distintos brotes de *S. aureus* resistentes a la meticilina (3,32). Hoy en día, se ha observado un incremento constante en los hemocultivos con SAMR, pasando de 0,9% en 1990 a 13% en el año 2000 (33). Las tasas de colonización por SAMR en neonatos oscilan entre el 5 y 50%, en comparación con SAMS que está entre el 18 y 81% (3).

La resistencia ocurre por la adquisición y expresión del gen *mecA*, el cual codifica la proteína de unión a la penicilina 2a (PBP-2a), lo que conlleva a una muy baja afinidad por la mayoría de los antibióticos betalactámicos. También es común que los SAMR, en especial las cepas asociadas al cuidado de la salud posean mayor resistencia a macrólidos y clindamicina por medio de modificaciones ribosomales y bombas de expulsión. En el caso de las quinolonas la resistencia ocurre por sobreexpresión de bombas de expulsión y mutaciones de la topoisomerasa IV y girasa (32).

5. Impacto del uso inadecuado de antibióticos en UCIN

El uso inadecuado de antibióticos trae consigo consecuencias en materia de salud y economía. Schulman y cols. realizaron un estudio retrospectivo de cohortes en 127 Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN) en California donde incluyeron 52,061 pacientes (34), en el estudio se evidenció que la Tasa de Uso de Antibióticos (TUA) variaba en 40 veces entre las UCIN (desde 2.5% paciente-días hasta 97.1% paciente-días)(34). Adicionalmente, no hubo relación alguna entre la TUA y la infección demostrada, Enterocolitis Necrotizante (EN), volumen de casos quirúrgicos, o mortalidad en UCIN (34). A partir de este tipo de estudios, se puede inferir que hay una alta prescripción de antibióticos que carece de justificación y adherencia a información epidemiológica local para hacer un uso racional. Consecuentemente, el uso indiscriminado y prolongado de antibióticos lleva a efectos indeseados como alteraciones en la microbiota intestinal de recién nacidos (RN), EN, ototoxicidad, hepatotoxicidad, anomalías hematológicas, nefrotoxicidad, y necesidad de obtener muestras sanguíneas repetidamente (35,36). Las manifestaciones de infección neonatal temprana son sutiles, promoviendo el uso empírico y temprano de antibióticos para evitar el retraso del tratamiento de una verdadera infección, exponiendo cerca del 100% de la población pretérmino extremo a ampicilina y a un aminoglucósido (37-40).

La resistencia antibiótica (RAT) se ha convertido en un problema debido a que la velocidad a la cual se desarrollan los antibióticos nuevos se ve superada por la velocidad a la cual aparece la resistencia ya que se ve condicionada por la aparición de mecanismos enzimáticos fácilmente compartidos a través de plásmidos entre las bacterias. Los mecanismos de resistencia son resultado de la presión selectiva que ejercen los antibióticos, por lo tanto, a mayor exposición habrá mayor aparición de resistencia (41). El constante crecimiento de la RAT llevará a que en 2050 mueran 10 millones de personas al año, con un costo mundial de 100 trillones de dólares (42). Se estima que Latino América contribuirá con 392,000 muertes al año para 2050, a causa de RAT (42). La sepsis es una afección que preocupa cada vez más a la Organización Mundial de la Salud (OMS), pues es una prioridad para el cuidado de la salud por su contribución a la mortalidad y morbilidad

«La resistencia antibiótica (RAT) se ha convertido en un problema debido a que la velocidad a la cual se desarrollan los antibióticos nuevos se ve superada por la velocidad..»



global (43,44). Se estima que habrá una incidencia de 3 millones de casos anuales de Sepsis Neonatal (SN) y 1,2 millones de casos anuales de Sepsis Pediátrica (SP) (45). A pesar de lo anterior, hay insuficiente información de países de bajos y medianos ingresos para calcular la carga global para SN y SP, por lo tanto, se requiere mayor investigación en este campo (45). La relación entre casos de sepsis, mortalidad, y morbilidad puede ser todavía más sombría ante el contexto de RAT, pues la gama de antibióticos a utilizar se vuelve cada vez más estrecha, encaminando la práctica clínica a una era post-antibiótica.

Países en situación de pobreza, con infraestructura precaria, y provisión inequitativa en cuidado de la salud, son factores que contribuyen a alta incidencia de SN (46). En el sur de Asia, la incidencia de SN puede ser hasta cuatro veces mayor que la reportada en Inglaterra y Estados Unidos (47). La etiología es característicamente diferente en los países en vía de desarrollo, siendo los BGN los culpables de más del 60% de las infecciones, siendo los tres agentes principales *Klebsiella spp*, *Escherichia coli*, y *Acinetobacter spp* (47). En Brasil se realizó un estudio prospectivo de 10 años de vigilancia de infecciones nosocomiales en la UCIN a cargo de Couto y cols., quien describió que el 64,1% de 290 aislamientos de *Klebsiella pneumonia* y el 19,2% de 104 aislamientos de *Escherichia coli* son resistentes a las cefalosporinas de tercera generación(48). *Staphylococcus aureus* también ocupa un lugar importante en la tasa de infecciones neonatales adquiridas en el hospital en África y el sur de Asia, mientras que los *Staphylococcus* coagulasa-negativo son más frecuentes en Latino América y el medio oriente (49). Algo en común entre los *Staphylococcus* es la posibilidad de desarrollar resistencia a la oxacilina y cefazolina, lo que haría que el germen fuese denotado como resistente a la meticilina. La estrategia que resta para tratar estos gérmenes, y más aún en bacteremia, es la vancomicina, un glucopéptido que requiere vigilancia de niveles plasmáticos, ajuste de dosis en presencia de insuficiencia renal, y que resulta en nefrotoxicidad con su uso prolongado (21).

El sobretratamiento de sepsis con cultivos negativos, la escasez de estudios de vigilancia de resistencia en la comunidad y en el hospital, y la dificultad de acceso a métodos microbiológicos de rápido diagnóstico, son

« Se estima que habrá una incidencia de 3 millones de casos anuales de Sepsis Neonatal (SN) y 1,2 millones de casos anuales de Sepsis Pediátrica, »

factores que han condicionado el alto grado de resistencia a antibióticos de primera línea (ampicilina, gentamicina, y cefalosporinas de tercera generación) (47,50,51). Otras conductas que contribuyen a aumento de la resistencia se han descrito, tales como tratamientos que no estaban orientados por patógeno, la falta de la práctica del control antimicrobiano, no tratar la infección y tratar la colonización o el contaminante, no detener el tratamiento cuando haya evidencia de curación o cuando la infección sea poco probable (52). Colombia atraviesa actualmente un desafío con las bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos, pues bacterias como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, y *Enterobacter spp* expresan enzimas capaces de hidrolizar carbapenémicos, antibióticos de última línea contra bacterias resistentes a otros betalactámicos como las cefalosporinas (53). Ante esta adversidad, los costos en atención en salud, la estancia hospitalaria, y la mortalidad se verán incrementados.

6. Papel del Antibiograma y los Programas de Vigilancia de Uso de Antibióticos en la UCIN

El clínico tratante es quien debe decidir qué infantes tratar, con qué tratar, y qué tanto tiempo tratar (54). La intención de los Programas de Vigilancia de Uso de Antibióticos (PVUA) es reducir el uso inapropiado de los antibióticos con base en 5 pilares fundamentales llamados las “Cinco-D” (41): Diagnóstico, Fármaco (Drug), Dosis, Duración, y De-escalamiento. La baja especificidad de los signos clínicos, la presencia de un examen físico normal en presencia de verdadera infección, la presencia de síntomas sugestivos de infección pero que sean ocasionados por otro tipo de patología, y la ausencia de paraclínicos con suficiente sensibilidad para excluir la infección neonatal, son factores que dificultan el diagnóstico (55). En ocasiones, el crecimiento microbiológico en los cultivos no es evidente pero el neonato persiste con manifestaciones clínicas compatibles con sepsis, razón por la cual el tratamiento antibiótico es continuado (55). Es importante considerar las manifestaciones clínicas propias de la prematuridad y la prescripción de Profilaxis Intra Parto como dos condicionantes de que los cultivos sean negativos y las manifestaciones no correspondan a una infección neonatal (55). Son estos escenarios los que justifican el desarrollo de estrategias que faciliten al clínico tomar las decisiones frente al inicio o no del antibiótico.

Debido a que una baja proporción de neonatos que reciben antibióticos cursan con una verdadera infección bacteriana, Yang y cols. en 2012 desarrollaron una herramienta para reducir la tasa de uso de antibióticos en la

UCIN (56): Neonatal Bacterial Infections Screening Score (NBISS), por su denominación original en inglés, es una herramienta que integra factores de riesgo maternos, presentación clínica, y parámetros de laboratorios de pacientes recién admitidos a la UCIN (56). En total, son 25 criterios en el NBISS, distribuidos de la siguiente forma: 5 factores de riesgo maternos, 15 criterios clínicos y 5 parámetros de laboratorio (Tabla 2).

Tabla 2. Criterios del Neonatal Bacterial Infections Screening Score- NBISS

Factores de riesgo maternos	*Puntaje
<input type="checkbox"/> Ruptura prematura o prolongada de membranas (>18 horas)	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Fiebre materna periparto	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Tamización materna positiva para SGB	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Piuria materna	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Líquido amniótico con meconio o corioamnionitis	<input type="checkbox"/> 1
Presentación clínica del neonato	Puntaje
<input type="checkbox"/> Frecuencia respiratoria >60 respiraciones por minuto	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Retracción torácica severa	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Aleteo nasal	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Quejido/Gruñido	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Convulsiones	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Fontanela abultada	<input type="checkbox"/> 5
<input type="checkbox"/> Pus por oído	<input type="checkbox"/> 5
<input type="checkbox"/> Eritema alrededor de cordón umbilical u ombligo	<input type="checkbox"/> 5
<input type="checkbox"/> Temperatura >37.7 °C ó <35.5 °C	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Letargia o inconsciencia o movimientos disminuidos	<input type="checkbox"/> 5
<input type="checkbox"/> Incapacidad para alimentarse	<input type="checkbox"/> 5
<input type="checkbox"/> Incapacidad completa de succionar	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Cianosis	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Llenado capilar disminuido	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Shock	<input type="checkbox"/> 1
Parámetros de laboratorio	Puntaje
<input type="checkbox"/> Leucocitosis o Leucopenia	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Relación Neutrófilos Inmaduros/Totales (Razón I/T) >0.2	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Proteína C-Reactiva >6 mg/L	<input type="checkbox"/> 8
<input type="checkbox"/> IgM >20 mg/dl	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Necesidad de realizar estudio de Líquido Cefalorraquídeo	<input type="checkbox"/> 1

*Puntaje de Tamización para Infecciones Bacterianas Neonatales. Un puntaje >8, con variables ponderadas, puede realizar diagnóstico de Infección Bacteriana, ayudando en la decisión de administrar antibióticos a neonatos recién admitidos a UCIN. Adaptada de: Yang, TN et al. (56).

En la investigación de Yang et al., los casos definidos como Infección Bacteriana (IB) en neonatos se establecieron a través de hemocultivos po-

sitivos, urocultivo positivo, cultivo de LCR positivo, o neumonía (56). Tras la exclusión, 250 pacientes fueron examinados (250/254), de los cuales hubo diagnóstico de IB en 29. Ponderando la Proteína-C Reactiva (PCR) con 8 puntos si es elevada, y con 5 puntos a los siguientes criterios clínicos: fontanela abultada, pus del canal auditivo, eritema alrededor del ombligo, reducción de movimientos espontáneos e incapacidad para alimentarse, generó un valor de 0.60 para la curva Característica Operativa del Receptor (ROC). El diagnóstico de IB podría hacerse con un puntaje ponderado > 8 puntos (56). De igual forma, otras estrategias para detectar RN con riesgo de sepsis neonatal temprana se han desarrollado con el objetivo de orientar la decisión de inicio oportuno de antibiótico (39,57,58).

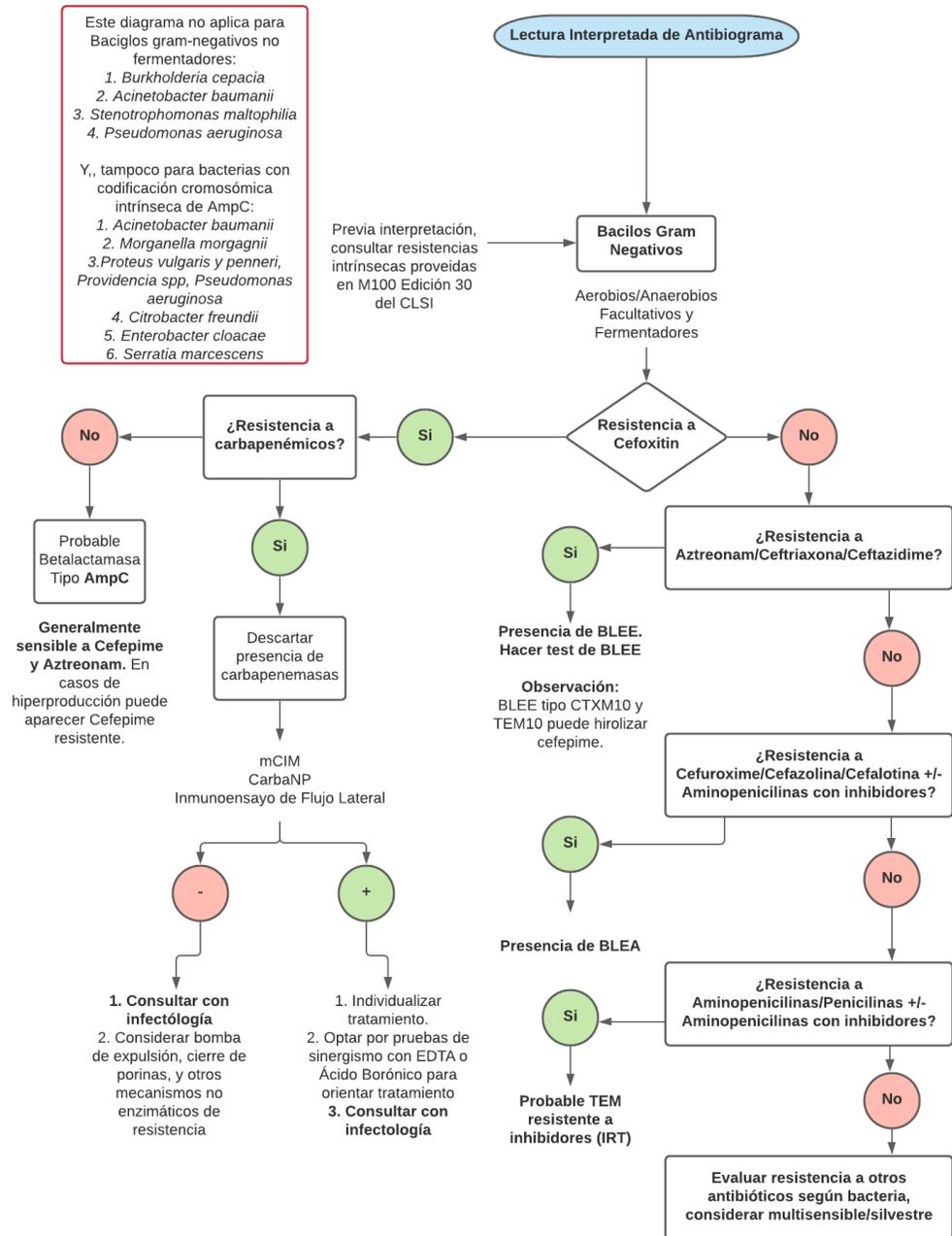
El Centro para Control de las Enfermedades (CDC) ha estado a la vanguardia en la lucha contra el uso inapropiado de los antibióticos y la prevención de la RAT. Una de las campañas más reconocidas se implementó en el año 2002 a través de 12 pasos para prevenir la RAT en pacientes hospitalizados(59). El primer estudio que evaluó la adherencia a los 12 pasos del CDC encontró que el principal paso al cual no hubo adherencia fue al “Tratamiento orientado a patógeno” (39% de todos las terapias inapropiadas) (52).

En el año 2011, el CDC lanza la campaña Get Smart (60), cuyo objetivo se fundamentó en los cinco componentes de un PVUA, haciendo hincapié en que el Fármaco (Drug), utilizado como terapia empírica, debe estar orientado por la epidemiología local y los antibiogramas acumulados. Es de gran valor la lectura interpretada del antibiograma para hacer una elección adecuada del antibiótico, pues identificar el patrón de resistencia puede evitar aumentar la mortalidad por ayudar a De-escalar, interrumpir, o continuar la terapia antibiótica empírica (60). (Figura 1).

«La resistencia antibiótica (RAT) se ha convertido en un problema debido a que la velocidad a la cual se desarrollan los antibióticos nuevos se ve superada por la velocidad.»



Figura 1. Interpretación de Antibiograma en Bacilos Gram Negativos Aerobios/Anaerobios Facultativos Fermentadores. (Ej. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*)



*BLEE= Betalactamasa de Espectro Extendido, IRT= Inhibitor Resistant TEM, CLSI= Clinical and Laboratory Standards Institute. Este algoritmo no aplica para BGN No Fermentadores tales como *Pseudomonas aeruginosa*. Es importante tener presente que hay bacterias que producen betalactamasas AmpC cromosómico como lo son *Acinetobacter baumannii*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter cloacae*, entre otros. Puede consultar las pruebas fenotípicas de detección y diferenciación de cabapenemasas en Villegas et al. (64).

** Figura de elaboración propia.

Los reportes de cultivos también son útiles para distinguir entre un germen que genera una verdadera infección (*Staphylococcus coagulasa-positivo*) y un germen colonizante o contaminante (*Staphylococcus coagulasa-negativo*). De igual modo, es fundamental conocer la susceptibilidad intrínseca de los gérmenes más frecuentemente aislados, ampliamente divulgadas por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) y el Comité Europeo de Evaluación de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST) (61–63), donde se describe a *Klebsiella pneumoniae* como intrínsecamente resistente a ampicilina, al igual que *Enterococcus faecium*, y *Enterobacter spp.*

Un PVUA debe tener un equipo integrado, idealmente, por un neonatólogo, médico especialista en enfermedades infecciosas, un especialista en prevención de infecciones, un experto en bio-informática, y una enfermera de cuidado neonatal (55). La participación de todos los profesionales dependerá de la disponibilidad de recursos del centro de salud. El equipo tiene la responsabilidad de cuantificar e informar métricas que consideren importantes para implementar cambios y hacer el PVUA sostenible (Tabla 3). El equipo debe apoyarse de los datos microbiológicos institucionales para establecer su terapia empírica por gérmenes de mayor frecuencia de aislamiento. Es importante considerar la homogeneización de la práctica frente a Infección Neonatal entre los clínicos encargados de tomar las decisiones (55).

«El equipo tiene la responsabilidad de cuantificar e informar métricas que consideren importantes para implementar cambios y hacer el PVUA sostenible (Tabla 3).»



Tabla 3. Métricas útiles de vigilancia de uso de antibióticos para la UCIN

Mandatos primarios	Mandatos Secundarios	Métricas
Evite uso redundante de antibióticos	Reduzca el uso concomitante de antibióticos con espectro anti anaeróbico.	DOT con uso concomitante de piperacilina/tazobactam, meropenem, o imipenem con metronidazol >1 día.
Reduzca el uso de antibiótico de amplio espectro	Reduzca el uso de profilaxis antibiótica para procedimientos quirúrgicos limpios Reduzca el uso de vancomicina Reduzca el uso de cefalosporinas de tercera generación.	DOT con profilaxis perioperatoria no basada en cefazolina para cirugía cardíaca.
Reduzca la duración del uso del antibiótico	Evite el uso prolongado de profilaxis postquirúrgica Evite el uso prolongado en sepsis con cultivos negativos.	DOT con profilaxis perioperativa >48 horas Rango intercuantil de DOT duración de tratamiento en sepsis con cultivos negativos.
Evite la terapia inadecuada	Reduzca episodios de mismatch fármaco-germen para el tratamiento de LOS.	DOT de terapia inadecuada por cada 100 LOS evaluados.

*DOT (Días de Tratamiento/Days of Treatment); LOS (Sepsis de Inicio Tardío/Late Onset Sepsis). Tomada de: Cantey & Patel (55).

Conclusiones

La existencia de antibióticos redujo dramáticamente la mortalidad por infecciones bacterianas, si bien su eficacia puede disminuir con el uso prolongado, inadecuado y en escenarios no indicados debido a la gran amenaza de la resistencia antibiótica que pueden desarrollar las bacterias. La eficiencia de transmisión de resistencia por mecanismos de conjugación hace aún más preocupante la velocidad en la que puede aparecer la resistencia, venciendo la tasa a la cual se producen nuevos antibióticos.

Se puede concluir que es un reto terapéutico el escenario de EOS y LOS. Esto se ve reflejado en la necesidad de desarrollar estudios que permitan diseñar estrategias para facilitar a los clínicos en la toma de decisiones frente a cuando debe iniciar terapia antimicrobiana en un neonato. No es despreciable el impacto que tiene el uso de antibióticos, indicados o no, sobre el neonato, pues se relaciona a condiciones fatales como ECN o injuria renal.

Es necesario realizar vigilancia estricta de los gérmenes responsables de las infecciones neonatales y de los patrones de resistencia. El uso racional

de antibióticos con base en la epidemiología local debe ser la premisa que impere en la práctica médica. El entrenamiento de los médicos tratantes acerca de la microbiología y el tratamiento orientado debe hacer parte de la formación continua. Se requieren estudios que busquen determinar la carga de la infección neonatal a causa de gérmenes resistentes a antibióticos y diseñar y validar estrategias que busquen propender por el uso racional de antibióticos, como el NBISS. La implementación de un PVUA debe hacerse por fuera y dentro de la UCIN, con el objetivo de homogeneizar la práctica médica de uso de antibióticos.

Financiamiento: El proyecto fue autofinanciado.

Conflictos de intereses: Los autores declaramos que no tenemos algún conflicto de interés.

Correspondencia electrónica: juan.garcia@utp.edu.co

Referencias

1. Khaliq A, Rahman SU, Gul S, ur-Rehman Z, Khan MA, Shaheryar ZA, et al. Emerging antimicrobial resistance causing therapeutic failure in neonatal sepsis. *Biocatal Agric Biotechnol* [Internet] 2019 [cited Sep 21 2020];20:101233. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2019.101233>
2. Tzialla C, Borghesi A, Perotti GF, Garofoli F, Manzoni P, Stronati M. Use and misuse of antibiotics in the neonatal intensive care unit. *J Matern Neonatal Med*. 2012;25(SUPPL.4):27–9.
3. Bizzarro MJ, Gallagher PG. Antibiotic-Resistant Organisms in the Neonatal Intensive Care Unit. *Semin Perinatol*. 2007;31(1):26–32.
4. Tripathi N, Cotten CM, Smith PB. Antibiotic Use and Misuse in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatol* [Internet] 2012 [cited Sep 21 2020];39(1):61–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2011.12.003>
5. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Smith PB, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev* [Internet] 2012 [cited Sep 21 2020];88:S69–74. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3782\(12\)70019-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3782(12)70019-1)
6. Tsai M, Hsu J, Chu S, Lien R, Huang H-R, Chiang M-C, et al. Incidence, Clinical Characteristics and Risk Factors for Adverse Outcome in Neonates With Late-onset Sepsis. *Pediatr Infect Dis J* [Internet] 2014 [cited Sep 21 2020];33(1):e7–13. Available from: <http://journals.lww.com/00006454-201401000-00008>
7. Carr JP, Burgner DP, Hardikar RS, Buttery JP. Empiric antibiotic regimens for neonatal sepsis in Australian and New Zealand neonatal intensive care units. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(7):680–4.
8. Guttormsen H-K, Baker CJ, Nahm MH, Paoletti LC, Zughair SM, Edwards MS, et al. Type III Group B Streptococcal Polysaccharide Induces Antibodies That Cross-React with *Streptococcus pneumoniae* Type 14. *Infect Immun* [Internet] 2002 [cited Sep 21 2020];70(4):1724–38. Available from: <https://iai.asm.org/content/70/4/1724>
9. Russell AB, Sharland M, Heath PT. Improving antibiotic prescribing in neonatal units: time to act: Table 1. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2012 Mar;97(2):F141–6. Available from: <https://fn.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.2007.120709>

10. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and *E. coli* Disease Continues. *Pediatrics* [Internet] 2011 [cited Sep 21 2020] 1;127(5):817–26. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-2217>
11. Chandel DS, Johnson JA, Chaudhry R, Sharma N, Shinkre N, Parida S, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative bacteria causing neonatal sepsis in India in rural and urban settings. *J Med Microbiol* [Internet] 2011 [cited Sep 21 2020] 1;60(4):500–7. Available from: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.027375-0>
12. MacGowan A, Wootton M, Bowker K, Holt HA, Reeves D. Ampicillin-aminoglycoside interaction studies using *Listeria monocytogenes*. *J Antimicrob Chemother* [Internet] 1998 [cited Sep 21 2020] 1;41(3):417–8. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/41.3.417>
13. Robertson A, Fink S, Karp W. Effect of cephalosporins on bilirubin-albumin binding. *J Pediatr* [Internet] 1988 [cited Sep 21 2020] Feb;112(2):291–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347688800726>
14. Polin RA. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics* [Internet] 2012 [cited Sep 21 2020] 1;129(5):1006–15. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2012-0541>
15. Guttormsen H-K, Baker CJ, Nahm MH, Paoletti LC, Zughaier SM, Edwards MS, et al. Type III Group B Streptococcal Polysaccharide Induces Antibodies That Cross-React with *Streptococcus pneumoniae* Type 14. *Infect Immun*. 2002 Apr;70(4):1724–38.
16. Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, Gilbert RE, Henderson KL, Sharland M. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* [Internet] 2011 [cited Sep 21 2020] 1;96(1):F4–8. Available from: <https://fn.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.2009.178483>
17. Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, Gilbert RE, Henderson KL, Sharland M. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2011 Jan;96(1):F4–8.
18. Krediet TG, Jones ME, Gerards LJ, Fleer A. Clinical Outcome of Cephalothin Versus Vancomycin Therapy in the Treatment of Coagulase-negative Staphylococcal Septicemia in Neonates: Relation to Methicillin Resistance and *mec A* Gene Carriage of Blood Isolates. *Pediatrics* [Internet] 1999 [cited Sep 21 2020] 1;103(3):e29–e29. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.103.3.e29>
19. Russell AB, Sharland M, Heath PT. Improving antibiotic prescribing in neonatal units: time to act: Table 1. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2012 Mar;97(2):F141–6.
20. Esper F. Postnatal Bacterial Infections. Elsevier Inc.; 2020. 789–808 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-56711-4.00048-1>
21. Patel SJ, Saiman L. Antibiotic Resistance in Neonatal Intensive Care Unit Pathogens: Mechanisms, Clinical Impact, and Prevention Including Antibiotic Stewardship. *Clin Perinatol* [Internet] 2010 [cited Sep 21 2020];37(3):547–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2010.06.004>
22. McManus MC. Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *Am J Heal Pharm* [Internet] 1997 [cited Sep 21 2020] Jun 15;54(12):1420–33. Available from: <https://academic.oup.com/ajhp/article/54/12/1420/5150134>
23. McManus MC. Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *Am J Heal Pharm*. 1997 Jun;54(12):1420–33.

24. Jacqz-Aigrain E, Zhao W, Sharland M, van den Anker JN. Use of antibacterial agents in the neonate: 50 years of experience with vancomycin administration. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2013 Feb;18(1):28–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2012.10.003>
25. Lona Reyes JC, Verdugo Robles MÁ, Pérez Ramírez RO, Pérez Molina JJ, Ascencio Esparza EP, Benítez Vázquez EA. Etiology and antimicrobial resistance patterns in early and late neonatal sepsis in a Neonatal Intensive Care Unit. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(4):317–23.
26. Pokherl B, Koirala T, Shah G, Joshi S, Baral P. Bacteriological Profile of Neonatal Sepsis in Neonatal Intensive Care Unit (Nicu) in a Tertiary Care Hospital : Prevalent Bugs and. *BMC Pediatr*. 2018;18(208):1–8.
27. Dharmapalan D, Shet A, Yewale V, Sharland M. High reported rates of antimicrobial resistance in Indian neonatal and pediatric blood stream infections. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6(3):e62–8.
28. Domonoske C, Severson K. Antimicrobial Use and Bacterial Resistance in Neonatal Patients. *Crit Care Nurs Clin North Am* [Internet]. 2009;21(1):87–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccell.2008.09.002>
29. Berezin EN, Solórzano F. Gram-negative infections in pediatric and neonatal intensive care units of Latin America. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8(8):942–53.
30. Oliphant CM, Eroschenko K. Antibiotic Resistance, Part 2: Gram-negative Pathogens. *J Nurse Pract* [Internet]. 2015;11(1):79–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurpra.2014.10.008>
31. Dong Y, Glaser K, Speer CP. New Threats from an Old Foe: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Neonates. *Neonatology*. 2018;114(2):127–34.
32. Oliphant CM, Eroschenko K. Antibiotic resistance, Part 1: Gram-positive pathogens. *J Nurse Pract* [Internet]. 2015;11(1):70–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurpra.2014.09.018>
33. Khairulddin N, Bishop L, Lamagni TL, Sharland M, Duckworth G. Emergence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia among children in England and Wales, 1990-2001. *Arch Dis Child*. 2004 Apr;89(4):378–9.
34. Schulman J, Dimand RJ, Lee HC, Duenas G V., Bennett M V., Gould JB. Neonatal Intensive Care Unit Antibiotic Use. *Pediatrics* [Internet]. 2015 May 1;135(5):826–33. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-3409>
35. Perna E. The use and misuse of antibiotics in the neonatal intensive care unit. *J Neonatal Nurs* [Internet] 2016 [cited Sep 21 2020];22(2):64–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnn.2015.11.003>
36. Mazzeo F, Capuano A, Avolio A, Filippelli A, Rossi F. Hospital-based intensive monitoring of antibiotic-induced adverse events in a university hospital. *Pharmacol Res*. 2005;51(3):269–74.
37. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2004 Aug;51(4):939–59. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031395504000422>
38. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Prolonged Duration of Initial Empirical Antibiotic Treatment Is Associated With Increased Rates of Necrotizing Enterocolitis and Death for Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* [Internet] 2009 [cited Sep 21 2020] 1;123(1):58–66. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2007-3423>

39. Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, et al. Estimating the Probability of Neonatal Early-Onset Infection on the Basis of Maternal Risk Factors. *Pediatrics* [Internet]. 2011 Nov 1;128(5):e1155–63. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-3464>
40. Cotten CM. Adverse consequences of neonatal antibiotic exposure. *Curr Opin Pediatr* [Internet] 2016 [cited Sep 21 2020], 19;28(2):141–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031938416312148>
41. Pulia M, Redwood R, May L. Antimicrobial Stewardship in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am* [Internet] 2018 [cited Sep 21 2020];36(4):853–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733862718300646>
42. Neill JO'. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations The Review on Antimicrobial Resistance Chaired. 2014;(December).
43. Kissoon N, Uyeki TM. Sepsis and the Global Burden of Disease in Children. *JAMA Pediatr* [Internet] 2016 [cited Sep 21 2020] 1;170(2):107. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2015.3241>
44. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2016 Feb;193(3):259–72. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201504-0781OC>
45. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med* [Internet] 2018 [cited Sep 21 2020];6(3):223–30. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30063-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30063-8)
46. Das JK, Rizvi A, Bhatti Z, Paul V, Bahl R, Shahidullah M, et al. State of neonatal health care in eight countries of the SAARC region, South Asia: how can we make a difference? *Paediatr Int Child Health* [Internet] 2015 [cited Sep 21 2020]27;35(3):174–86. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/2046905515Y.0000000046>
47. Chaurasia S, Sivanandan S, Agarwal R, Ellis S, Sharland M, Sankar MJ. Neonatal sepsis in South Asia: Huge burden and spiralling antimicrobial resistance. *BMJ*. 2019;364.
48. Couto RC, Carvalho EAA, Pedrosa TMG, Pedrosa ÊR, Neto MC, Biscione FM. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control* [Internet] 2007 [cited Oct 10 2020];35(3):183–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196655306011485>
49. Zaidi AKM, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet* [Internet] 2005 [cited Oct 10 2020];365(9465):1175–88. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067360571881X>
50. WHO. Model Lists of Essential Medicines [Internet] 2021 [cited Oct 10 2020] Disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>. 2017;(March).
51. Cantey JB, Wozniak PS, Sánchez PJ. Prospective Surveillance of Antibiotic Use in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J* [Internet] 2015 [cited Sep 21 2020];34(3):267–72. Available from: <http://journals.lww.com/00006454-201503000-00010>
52. Patel SJ, Oshodi A, Prasad P, Delamora P, Larson E, Zaoutis T, et al. Antibiotic Use in Neonatal Intensive Care Units and Adherence With Centers for Disease Control and Prevention 12 Step Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance. *Pediatr Infect Dis J* [Internet] 2009 [cited Sep 21 2020];28(12):1047–51. Available from: <http://journals.lww.com/00006454-200912000-00005>

53. Esparza G. Bacterias Gram negativas resistentes a carbapenemicos en Colombia: un desafío continuo al sistema de salud. *Infectio*. 2020;24(2):55–6.
54. Cotten CM. Adverse consequences of neonatal antibiotic exposure. *Curr Opin Pediatr* [Internet] 2016 [cited Sep 21 2020];28(2):141–9. Available from: <http://journals.lww.com/00008480-201604000-00004>
55. Cantey JB, Patel SJ. Antimicrobial stewardship in the NICU. *Infect Dis Clin North Am* [Internet] 2014 [cited Sep 21 2020];28(2):247–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2014.01.005>
56. Yang Y-N, Tseng H-I, Yang S-N, Lu C-C, Chen H-L, Chen C-J. A Strategy for Reduction of Antibiotic Use in New Patients Admitted to a Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatr Neonatol* [Internet] 2012 [cited Sep 21 2020];53(4):245–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2012.06.009>
57. Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, Turk BJ, Kuzniewicz MW, Walsh EM, et al. Stratification of Risk of Early-Onset Sepsis in Newborns ≥ 34 Weeks' Gestation. *Pediatrics* [Internet] 2014 [cited Sep 21 2020] 23;133(1):30–6. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2013-1689>
58. Kaiser Permanente. Probability of Neonatal Early-Onset Sepsis Based on Maternal Risk Factors and the Infant's Clinical Presentation [Internet] 2018 [cited 2020 Sep 29]. Available from: <https://www.dor.kaiser.org/external/DORExternal/research/InfectionProbabilityCalculator.aspx>
59. CDC. CDC promotes campaign to prevent antimicrobial resistance in healthcare settings. [Internet] 2002 [cited Sep 21 2020]; Available from: <https://www.cdc.gov/media/pressrel/r020326.htm>
60. Patel SJ, Saiman L. Principles and Strategies of Antimicrobial Stewardship in the Neonatal Intensive Care Unit. *Semin Perinatol* [Internet] 2012 [cited Sep 21 2020];36(6):431–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2012.06.005>
61. Weinstein PM. M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI. 2018;27:210–4.
62. EUCAST. Intrinsic Resistance and Unusual Phenotypes [Internet] 2020 [cited Sep 21 2020] Disponible en: https://EucastOrg/Expert_Rules_and_Intrinsic_Resistance/. 2020;(3.2):1–12.
63. Public Health. Gram Positive Organisms antiobiogram. [Internet] 2017 [cited Sep 21 2020] Disponible en: <http://publichealth.lacounty.gov/acd/docs/Antibiogram/4GramPosTable.pdf>.
64. Villegas MV, Jiménez A, Esparza G, Appel TM. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: A diagnostic, epidemiological and therapeutic challenge. *Infectio* [Internet] 2019 [cited Sep 21 2020]9;23(4):388. Available from: <http://revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/808>