

# COLONIZACIÓN POR BACILOS GRAM NEGATIVOS EN PACIENTES CON VENTILACIÓN MECÁNICA DE UCI PEDIÁTRICA

## GRAM-NEGATIVE BACILLI COLONIZATION OF PICU PATIENTS WITH MECHANICAL VENTILATION

Martha Cecilia Arce Tovar\*  
Martha Ramírez Plazas\*\*

### Resumen

**Objetivo:** identificar los microorganismos que colonizan la orofaringe de los pacientes con ventilación mecánica de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) del Hospital Universitario de Neiva.

**Materiales y Métodos:** estudio descriptivo de tipo prospectivo. Los pacientes hospitalizados en la UCIP en el periodo comprendido entre el 1 de julio y 31 de diciembre de 2006, a los cinco días de ventilación mecánica, se les tomó muestra de secreción endotraqueal, y siguiendo métodos microbiológicos estándar se estableció el número de unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/ml); con método MicroScan se identificaron los microorganismos y la susceptibilidad antibiótica. La resistencia por betalactamasas de espectro extendido (BLEE) fue determinada por técnica fenotípica de acuerdo al CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute), y para el estudio de las carbapenemasas se emplearon los métodos descritos por Hodge y de doble disco. Como control de calidad se utilizaron cepas ATCC (American type culture collection). Los datos fueron procesados en EPI INFO versión 3.4.1.

**Resultados:** 30 pacientes fueron estudiados con edades entre 0 y 12 años, sin diferencia de sexo, en su mayoría remitidos de otros centros hospitalarios de fuera de la ciudad de Neiva, la mitad con tratamiento antibiótico previo. 22 de los 30 pacientes dieron cultivos positivos con recuentos inferiores a  $10^6$  UFC/ml; en 15 cultivos se aislaron gérmenes Gram negativos, principalmente del género *Pseudomonas*, seguido de enterobacterias y se obtuvieron dos aislamientos de *Candida sp.* Las enzimas BLEE fueron aisladas en dos de los seis aislamientos de enterobacterias. Carbapenemasas y metalobetalactamasas no fueron encontradas. El 30% de los pacientes tuvieron diagnóstico clínico de neumonía asociada a ventilador (NAV). Los microorganismos con BLEE se detectaron en pacientes con NAV clínico. La mortalidad en los pacientes con NAV fue del 22%.

**Discusión:** en la UCIP del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, una buena parte de los pacientes con ventilación mecánica son colonizados especialmente por bacilos Gram negativos multirresistentes; por tanto se requiere monitoreo permanente de la dinámica de la resistencia para evitar su propagación.

**Palabras clave:** colonización, neumonía asociada a ventilador, BLEE.

Artículo recibido: 27/04/2009 Aprobado: 12/08/2009

\* Especialista en Epidemiología. Profesora Auxiliar, Facultad de Salud USCO. E-mail: [marce@usco.edu.co](mailto:marce@usco.edu.co)

\*\* Magister en Microbiología. Profesora Titular, Facultad de Salud USCO. E-mail: [mramirez@usco.edu.co](mailto:mramirez@usco.edu.co)

## Abstract

**Objective:** to identify which kind of microorganisms colonize the oropharynx of patients with mechanical ventilation of the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) of the University Hospital in Neiva.

**Materials and Methods:** this is a descriptive prospective study. Patients were hospitalized in PICU in the period between July 1 to December 31 on 2006, a sample of endotracheal secretion was taken at the five day of mechanical ventilation and microbiological standard methods were followed, the number of colonies forming units obtained (CFU/ml), and microorganisms with their antibiotic susceptibility were identified with MicroScan method. The resistance for extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) was determined by phenotypical technique according to the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), and to study carbapenemasas the methodology described by Hodge and also double disk. As control of quality stumps ATCC (American type culture collection) was used. The data were processed in EPI INFO version 3.4.1.

**Results:** of 30 patients studied with ages between 0 and 12 years, without sex difference, the majority of them were remitted from other hospital centers outside of the city of Neiva. Half of them with previous antibiotic treatment. 22 of the 30 patients gave positive cultures with inferior recounts to  $10^6$  CFU/ml; in 15 cultures Gram-negative germs were isolated, mainly *Pseudomonas sp*, followed by Enterobacterias and two isolations of *Candida sp* were obtained. The ESBLs enzymes were isolated in two of the six Enterobacteria isolations. Carbapenemasas and metalo-betalactamases were not opposing. 30% of the patients had clinical diagnostic of ventilator-associated pneumonia (VAP) but cultures didn't have significant recounts. The microorganisms with ESBLs were detected in patient with clinical VAP. The mortality in patients with VAP was 22%.

**Discussion:** in the PICU of the University Hospital Hernando Moncaleano Perdomo of Neiva, a good number of the patients with mechanical ventilation are colonized especially by multidrug-resistant gram-negative bacillus; therefore permanent surveillance of the dynamics of the resistance is required to avoid propagation.

**Key words:** colonization, ventilator-associated pneumonia, ESBLs.

## Investigación de la cual se origina el artículo

Prevalencia de bacilos Gram negativos productores de Betalactamasas de espectro extendido en pacientes con ventilación mecánica de la UCI pediátrica del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

Fueron auxiliares de investigación los estudiantes de Medicina de la Universidad Surcolombiana Luis Gabriel Páez Rojas y Stephany Lisseth Gómez Trujillo.

## Introducción

La colonización es la condición previa para el desarrollo de infección en el tracto respiratorio inferior. Diversos estudios documentan que los bacilos Gram negativos

colonizan la orofaringe de los pacientes de Unidad de cuidados intensivos (UCI) con ventilación mecánica a los pocos días de su ingreso, y son agentes causales de neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) de aparición tardía, posterior a cuatro días de ventilación.<sup>1-3</sup>

Estos microorganismos son de origen hospitalario, por tanto frecuentemente expuestos a antibióticos de amplio espectro, factor que se considera determinante para el desarrollo de resistencia a los antibacterianos. Una de las formas más comunes de resistencia en los bacilos Gram negativos es la producción de enzimas conocidas como betalactamasas, que tienen acción sobre los betalactámicos de última generación, y el monobactam, por lo que han sido llamadas betalactamasas de espectro extendido (BLEE)<sup>4,5</sup>. Generalmente son codificadas por grandes plásmidos que transportan además de las BLEE,

genes de resistencia para otros grupos de antibióticos especialmente aminoglucósidos y fluoroquinolonas.

Las enterobacterias y bacilos no fermentadores como las *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas* y el *Acinetobacter* multirresistentes son los microorganismos responsables de NAV tardía; mientras que gérmenes Gram positivos y en especial *Staphylococcus aureus* son frecuentemente relacionados con las NAV de aparición temprana consideradas de origen comunitario (inferior a 4 días)<sup>6-8</sup>

Muchos investigadores sostienen que el desenlace de las NAV depende de la eficacia en el tratamiento antibiótico inicial<sup>9</sup>; por tanto, la detección temprana de potenciales agentes causales que colonizan la orofaringe de los pacientes intubados tendría gran importancia en la evolución clínica. Existe controversia sobre la utilidad del cultivo de secreción endotraqueal en el diagnóstico de neumonía asociada a ventilación mecánica, por esto se ha establecido el cultivo cuantitativo superior a 10<sup>6</sup> UFC/ml como punto de corte para considerarlo asociado a la infección; recuentos inferiores se interpretan como flora colonizante.<sup>10</sup>

La presencia de tubo endotraqueal, estancias prolongadas en UCI y el uso de antibióticos de amplio espectro son factores de riesgo asociados a la colonización con gérmenes multirresistentes.<sup>3, 11,12</sup>

El propósito de este estudio fue identificar los gérmenes potencialmente patógenos que colonizan la orofaringe de los pacientes con cinco días de ventilación mecánica de la Unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) del Hospital Universitario de Neiva, en especial aquellos resistentes a las cefalosporinas de última generación, y establecer su relación con la aparición de infección clínica.

## Materiales y métodos

La Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica (UCIP) del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva es referencia para los Departamentos de Caquetá, Putumayo, Huila y sur del Tolima, cuenta con 10 camas y atiende en promedio 30 pacientes por mes.

En este estudio descriptivo de tipo prospectivo, se incluyeron todos los pacientes que ingresaron a la UCIP durante el período comprendido entre el 1 de julio y 31 de diciembre de 2006 y que cumplieron el criterio de tener cinco días de haber iniciado la ventilación mecánica.

A los pacientes seleccionados se les tramitó con el acudiente el consentimiento informado, y luego la terapeuta respiratoria se encargó de la toma de muestra del aspirado endotraqueal de acuerdo a los protocolos establecidos. Los datos clínicos y sociodemográficos del paciente fueron tomados de la historia clínica y transferidos a un instrumento diseñado para tal fin.

Las secreciones endotraqueales fueron llevadas al laboratorio de microbiología de la Universidad Surcolombiana donde se procedió a realizar coloración de Gram, y cultivos cuantitativos en agar sangre y agar McConkey.

Los gérmenes aislados fueron identificados con técnicas fenotípicas utilizando paneles MicroScan (NC32 Dade Behring -USA ref B1017-302) para Gram negativos, y pruebas de coagulasa, optoquina y crecimiento en agar manitol salado, para Gram positivos siguiendo métodos estándar.

Los bacilos Gram negativos que presentaron resistencia a cefalosporinas de tercera generación y monobactam fueron sometidos a la prueba confirmatoria de doble disco para BLEE y determinación de AmpC siguiendo las recomendaciones del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute); se utilizaron sensibilizadores de marca Oxoid y BBL. Los no fermentadores se evaluaron con la prueba de Hodge y de doble disco para la detección de carbapenemasas y metalobetalactamasas según Lee y cols.<sup>13</sup> Como control de calidad se utilizaron las cepas de *E. coli* ATCC 25922 (BLEE negativa) y *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 (BLEE positiva). El análisis estadístico de los datos se realizó con EPI INFO versión 3.4.1.

## Resultados

Se estudiaron 30 pacientes con edades de 0 a 12 años sin diferencias de género; en su mayoría (29) remitidos de municipios del departamento del Huila y del Caquetá. 17 de los 29 pacientes ingresaron directamente a la UCIP sin haber tenido estancia hospitalaria en la institución remitora, otros 6 pacientes estuvieron un solo día y los restantes permanecieron hospitalizados entre dos y nueve días, previo al ingreso a UCIP.

La afección respiratoria fue la causa principal de ingreso a UCIP, seguida de la sepsis. Los antecedentes más frecuentes fueron: enfermedad congénita, desnutrición e inmunodeficiencia (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características clínicas y sociodemográficas.

<i>Edad</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>Lugar Procedencia</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
< 1 año	14	46,7	Caquetá	6	20
1 - 3 años	8	26,7	Cauca	1	3,3
7 - 9 años	3	10,0	Huila	16	53,4
10 - 12 años	5	16,7	Putumayo	4	13,3
Total	30	100	Tolima	3	10
			Total	30	100

  

<i>Sexo</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>Antecedentes</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Femenino	15	50	Enfermedad congénita	4	13,3
Masculino	15	50	Desnutrición	3	10
Total	30	100	Inmunodeficiencia	2	6,7
			Otros	21	70
			Total	30	100

  

<i>Diagnóstico Ingreso UCIP</i>	<i>N /30</i>	<i>%</i>	<i>Días estancia otro hospital</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Cirugía previa	4	13,3	0	17	56,7
Afección respiratoria	27	90	1	6	20
Sepsis	9	30	2	1	3,3
Trauma	2	6,7	3	2	6,7
Cardiopatía	5	16,7	4	2	6,7
<i>Procedencia otro hospital</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	5	1	3,3
Sí	29	96,7	9	1	3,3
No	1	3,3	Total	30	100
Total	30	100			

El cincuenta por ciento de los pacientes recibieron tratamiento antibiótico previo al aislamiento del microorganismo; a siete se les administró ceftriaxona, sola (2/7) o en combinación con aminoglucósidos (3/7), carbapenem (1/7) y oxacilina (2/7). El resto de los pacientes recibieron otros antibióticos tipo ampicilina-sulbactam (2/8), amikacina (2/8), piperacilina-tazobactam (1/8) y medicamentos para Gram positivos (5/8).

Veintidós pacientes (72%) presentaron cultivos positivos, pero con recuentos de colonias inferiores a los establecidos para estar asociados a infección. Los bacilos Gram negativos fueron los microorganismos predominantes (15/22), en primer lugar los no fermentadores, en especial del género *Pseudomonas*, seguido de las enterobacterias con seis aislamientos; llaman la atención dos aislamientos de *Candida sp* (9%) (Tabla 2).

Las enzimas betalactamasas de espectro extendido fueron encontradas en dos aislamientos, uno de *Enterobacter cloacae* y otro de *Klebsiella pneumoniae*; ambos aislamientos mostraron coresistencia a aminoglucósidos.

Los dos aislamientos de *Stenotrophomonas maltophilia* y un aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* fueron multirresistentes a: cefalosporinas, carbapenems, aminoglucósidos y monobactam; sin embargo, a las pruebas de screening de Hodge y doble disco los resultados fueron negativos para carbapenemasas. Una cepa de *Stenotrophomonas maltophilia* presentó adicionalmente resistencia a Trimetoprim-sulfametoxazol. *E. coli*, aunque fue BLEE negativo, presentó resistencia a los inhibidores de betalactamasas. Con excepción de una cepa de *Stenotrophomonas maltophilia* los microorganismos multirresistentes no se asociaron a mortalidad.

**Tabla 2.** Microorganismos aislados en secreción endotraqueal UCIP.

Germen	n	Porcentaje	BLEE	Multirresistencia	NAV	Muerte
<i>cinetobacter sp</i>	2	9,1				1
<i>hryseomona luteola</i>	1	4,5			1	1
<i>seudomonas stutzeri</i>	2	9,1				
<i>seudomonas aeruginosa</i>	2	9,1		1	1	
<i>tenotrophomona altophilia</i>	2	9,1		2	1	1
<i>nterobacter cloacae</i>	1	4,5	1	1	1	
<i>lebsiella pneumoniae</i>	2	9,1	1	1	1	
<i>scherichia coli</i>	1	4,5		1		
<i>erratia marcescens</i>	2	9,1			1	
<i>andida albicans</i>	2	9,1			1	1
<i>taphylococcus coagulasa egativo</i>	3	13,6			1	1
<i>treptococcus viridans</i>	2	9,1			1	
total	22	100	2	6	9	5

El 30% de los pacientes (9/30) presentaron diagnóstico clínico de NAV con cultivos positivos pero con recuentos de colonias inferiores a  $10^6$ . No hubo un género predominante; sin embargo, fue en estos pacientes donde se aislaron las cepas productoras de BLEE y algunos de los bacilos Gram negativos con comportamiento multirresistente.

La mortalidad general fue del 30% (9/30); en cinco de estos casos fatales se aislaron microorganismos, aunque solamente en dos de ellos se hizo diagnóstico clínico de NAV.

## Discusión

La presente investigación se llevó a cabo para encontrar la frecuencia con que los bacilos Gram negativos multirresistentes colonizan la orofaringe de los pacientes pediátricos con ventilación mecánica y la relación con el desarrollo de NAV, que es considerada la complicación infecciosa más frecuente del paciente intubado.<sup>10,14</sup>

La mayoría de los cultivos obtenidos de la secreción endotraqueal correspondieron a bacilos Gram negativos; algunos de los aislamientos que presentaron un perfil multirresistente fueron obtenidos en pacientes que tuvie-

ron diagnóstico clínico de NAV; pero si se considera el tipo de muestra analizada y los recuentos obtenidos, no se puede asegurar el rol de estos gérmenes como agentes causales; por tanto, considerarlos como colonizantes del aparato respiratorio superior sería más acertado.<sup>3,15,16</sup>

En este estudio la incidencia de NAV fue del 30%, similar a algunos reportes de otras investigaciones, pero superior a la estimada para pacientes pediátricos por el NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance)<sup>3,6</sup>.

La controversia sobre la utilidad del cultivo endotraqueal en el diagnóstico etiológico de NAV se refuerza con los resultados de este estudio, puesto que ninguno de los nueve diagnósticos clínicos de NAV pudo ser soportado por el laboratorio. Sin embargo, reportes en la literatura indican que esta técnica puede ser una alternativa en donde métodos más sensibles y específicos como el lavado broncoalveolar no son de fácil aplicación.<sup>3,6</sup>

Los bacilos no fermentadores multirresistentes como las *Pseudomonas* y *Stenotrophomonas* que han sido ampliamente vinculadas a la NAV tardía, aunque fueron los microorganismos más aislados, solo dos de estas cepas se encontraron relacionadas con NAV, y en los dos casos el recuento obtenido no alcanzó el punto de corte para

ser considerado significativo de infección. De la misma manera *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE, aunque estuvieron relacionados con NAV, los recuentos de colonias tampoco fueron significativos.<sup>1, 2, 6, 17-19</sup>

En las dos cepas productoras de BLEE, no se encontró relación con tratamiento antibiótico, ni con estancia hospitalaria prolongada previa al ingreso a la UCIP, por lo que se podría pensar que estos dos microorganismos provenían de ese servicio.

Dos cultivos fueron positivos para *Candida sp*; uno de ellos se relacionó con NAV y el otro correspondió a un caso con desenlace fatal; esto amerita estudios más amplios para conocer el verdadero impacto de este microorganismo en los pacientes con ventilación mecánica, ya que la literatura lo reporta como un germen que fácilmente genera sepsis y una mortalidad superior al 30%.<sup>20,21</sup>

Los factores de riesgo que normalmente se encuentran asociados a la colonización-infección por bacilos Gram negativos multirresistentes en pacientes intubados no se encontraron en este estudio, posiblemente por el número reducido de pacientes estudiados o posibles variables no estimadas, como contacto previo con otras fuentes de infección<sup>12</sup>.

La tasa de mortalidad en los pacientes con ventilación mecánica, que si bien no puede ser considerada como una mortalidad atribuible a la NAV, fue inferior a la hallada en otros estudios, que refieren tasas superiores al 50%.<sup>22</sup> Posiblemente podría corresponder a una sobreestimación clínica de los casos de NAV, o por un manejo antibiótico oportuno.

Es muy difícil establecer una relación directa entre gérmenes colonizantes e infección, con un diseño de es-

tudio como este donde el único criterio de inclusión fue el tiempo de ventilación sin tener en cuenta la condición clínica del paciente; serán entonces necesarios nuevos estudios con los cuales se pueda establecer un diagnóstico etiológico, que profundice en el papel de los gérmenes oportunistas en el desarrollo de NAV y en el comportamiento de tales gérmenes.

Finalmente, los estudios de vigilancia de la flora bacteriana orofaríngea deben implementarse en toda UCIP, pues la evidencia ha demostrado que es la forma de conocer precozmente los potenciales agentes infecciosos multirresistentes, y de esta manera orientar un esquema de tratamiento empírico en caso de desarrollarse la NAV, reduciendo así la posibilidad de un desenlace fatal, como también de controlar la propagación de estos gérmenes.

## Conclusiones

- Los microorganismos colonizantes de los pacientes de la UCIP con ventilación mecánica fueron principalmente bacilos Gram negativos y no mostraron relación etiológica con los casos clínicos de NAV.
- Un poco más del 30% de los bacilos Gram negativos colonizantes fueron multirresistentes, por BLEE y otros mecanismos no determinados; hallazgo importante para la orientación del tratamiento empírico inicial en este servicio, hasta tanto se tiene información del agente causal.
- La información obtenida en el presente estudio sirve como base de conocimiento para posteriores investigaciones que permitan conocer la dinámica de la resistencia de los gérmenes que circulan en la UCIP.

## Referentes bibliográficos

1. Collard H, Saint S, Matthay M. "Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: An Evidence-Based Systematic" *Review Ann Intern Med* 2003; 138: 494-501.

2. Safdar N, Crnich C, Maki D. "The Pathogenesis of Ventilator-Associated Pneumonia: Its Relevance to Developing Effective Strategies for Prevention." *Respiratory care* 2005; 50(6).

3. Carvalho C, Berezin E, Pistelli I, Mímica L, Cardoso MR. "Sequential microbiological monitoring of tracheal aspirates in intubated patients admitted to a pediatric intensive care unit" *Journal Pediatrics* 2005; 81: 29-33.

4. Toltzis P. "Colonization with antibiotic-resistant Gram-negative bacilli in the neonatal intensive care unit." *Journal Pediatrics* 2003; 55: 385-93.

5. Urrea M, Pons M, Serra M, Latorre C, Palomeque. "A Prospective Incidence Study of Nosocomial Infections Pediatric Infectious Disease" *Journal Pediatric* 2003; 22: 490-494.
6. Patra PK, Jayashree M, Singhi S, Ray P, Saxena AK. "Nosocomial pneumonia in a pediatric intensive care unit." *Indian Pediatric*. 2007; 44: 511-518.
7. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bui N, Pereyre S, Bebear C, Bebear CM, Gbikpi-Benissan G. "Strategy of antibiotic rotation: long-term effect on incidence and susceptibilities of Gram-negative bacilli responsible for ventilator-associated pneumonia" *Crit Care Med* 2003; 31: 2074-2076.
8. Bauer TT, Ferrer R, Angrill J, Schultze-Werninghaus G, Torres A. "Ventilator-associated pneumonia: incidence, risk factors, and microbiology." *Semin Respir Infect*. 2000; 15: 261-263.
9. Mathevon T, Soweine B, Traoré O, Aublet B, Caillaud D. "ICU-acquired Nosocomial Infection: Impact of Delay of adequate antibiotic treatment Scand". *J Infect Dis* 2002; 831-835.
10. Reina Ferragut C, López-Herce J. "Complicaciones de la ventilación mecánica". *An Pediatr* 2003; 155-180.
11. Toltzis P, Dul MJ, Hoyen C, Salvator A, Walsh M, Zetts L, Toltzis H. "Molecular epidemiology of antibiotic-resistant gram-negative bacilli in a neonatal intensive care unit during a nonoutbreak period". *Pediatrics* 2001; 1143-1148.
12. Toltzis P, Hoyen C, Spinner-Block S, Salvator A, Rice L. "Factors That Predict Preexisting Colonization With Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacilli in Patients Admitted to a Pediatric Intensive Care Unit". *Pediatrics* 1999; 719-723.
13. Lee K, Lim Y, Yong D, Yum J., Chong Y. "Evaluation of the Hodge Test and the Imipenem-EDTA Double-Disk Synergy Test for Differentiating Metallo-B-Lactamase-producing isolates of *Pseudomonas spp* and *Acinetobacter spp*". *Journal of Clinical Microbiology* 2003; 4623-4629.
14. Tullu MS, Deshmukh CT, Baveja SM. "Bacterial nosocomial pneumonia in Paediatric Intensive Care Unit." *J Postgrad Med* 2000; 18-22.
15. Elward A, McGann K. "Steps to Reduce Nosocomial Infections in Children" *Infect Med* 2002; 414-424.
16. Baltimore R. "The Difficulty of Diagnosing Ventilator-Associated Pneumonia". *Pediatrics* 2003; 1420-1421.
17. Richards M, Edwards J, Culver D, Gaynes R. "Nosocomial Infections in Pediatric Intensive Care Units in the United States". *Pediatrics* 1999; 1-7.
18. Alexis M. Elward, David K. Warren and Victoria J. Fraser. "Ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients: risk factors and outcomes". *Pediatrics* 2002; 758-764.
19. Casarrubias B, Sánchez F, Sánchez R, Andrade A. "Frecuencia de organismos productores de BLEE'S en pacientes pediátricos." *Bioquimia* 2004; 29: 216-225.
20. Galván B, Mariscal F. "Epidemiología de la candidemia en UCI". *Iberoam Micol* 2006; 12-15.
21. Singhi S, Rao R, Chakrabarti A. Candida "Colonization and candidemia in a pediatric intensive care unit", *Ped Crit Care Med* 2008; 91-95.
22. Kendirli T, Kavaz A, Yalaki Z, Oztürk Hi'mi B, Derelli E, Ince E. "Mechanical ventilation in children Turk" *J Pediatr* 2006; 323-7.