

# Etiología y patrones de resistencia antimicrobiana en sepsis neonatal temprana y tardía, en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal

## *Etiology and antimicrobial resistance patterns in early and late neonatal sepsis in a Neonatal Intensive Care Unit*

Dr. Juan Carlos Lona Reyes<sup>a</sup>, Dr. Miguel Ángel Verdugo Robles<sup>a</sup>,  
Dr. René Osvaldo Pérez Ramírez<sup>a</sup>, Dr. J. Jesús Pérez Molina<sup>a</sup>,  
Lic. Elba Patricia Ascencio Esparza<sup>a</sup> y Dra. Edith Adriana Benítez Vázquez<sup>a</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** La sepsis neonatal es una de las principales causas de muerte en recién nacidos. El tratamiento antimicrobiano empírico se sustenta en información epidemiológica y pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. El objetivo del estudio fue describir los agentes etiológicos y su sensibilidad antimicrobiana en recién nacidos con sepsis temprana (SNTe) o tardía (SNTa) de una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal.

**Métodos.** Estudio transversal realizado en un hospital de concentración del occidente de México. Se determinó la resistencia antimicrobiana de los gérmenes aislados en sangre o líquido ceforraquídeo de pacientes con SNTe o SNTa nosocomial.

**Resultados.** Se aislaron bacterias o levaduras en 235 cultivos de 67 eventos de SNTe y 166 eventos de SNTa. Del total de aislamientos, las bacterias más frecuentes fueron enterobacterias (51,5%), seguidas de *Streptococcus spp.* en SNTe y *Staphylococcus spp.* en SNTa. En cuanto a las enterobacterias de adquisición nosocomial, el 40% fueron productoras de betalactamasas de espectro extendido. En especies de *Staphylococcus*, la resistencia a oxacilina se registró en el 65,5%. En las enterobacterias (n: 121), la frecuencia de resistencia a amikacina, piperacilina-tazobactam y meropenem fue menor del 3%. En bacterias no fermentadoras, no se observó resistencia a amikacina, ciprofloxacino y cefepime; sin embargo, el número de aislamientos fue escaso.

**Conclusiones.** Las bacterias identificadas con mayor frecuencia en SNTe fueron enterobacterias (67,6%) y *Streptococcus spp.* (17,6%), mientras que, en SNTa, fueron enterobacterias (44,9%) y *Staphylococcus spp.* (34,7%). El 40% de las enterobacterias de adquisición nosocomial fueron productoras de betalactamasas de espectro extendido y el 65,5% de *Staphylococcus spp.* mostraron resistencia a oxacilina.

**Palabras clave:** sepsis neonatal temprana, sepsis neonatal tardía, resistencia a medicamentos.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.317>

### INTRODUCCIÓN

Se estima que 4 millones de muertes neonatales ocurren en el

mundo cada año y aproximadamente un tercio de estas se deben a enfermedades infecciosas.<sup>1-3</sup> La sepsis y meningitis bacteriana continúan siendo una de las principales causas de muerte neonatal, particularmente en recién nacidos (RN) de muy bajo peso al nacer.<sup>2</sup>

La sepsis neonatal temprana (SNTe) es la presencia de infección probada en sangre o en líquido ceforraquídeo (LCR) en pacientes con menos de 72 horas de vida y la sepsis neonatal tardía (SNTa) es la presencia de estas infecciones entre las 72 horas y los 90 días de vida.<sup>2,4</sup> La información sobre los agentes etiológicos es heterogénea. Mientras, en países desarrollados, la causa más frecuente de SNTe es *Streptococcus* del grupo B, en países en vías de desarrollo, la principal causa son enterobacterias.<sup>1,2,4-10</sup>

Las bacterias aisladas con mayor frecuencia en SNTa nosocomial son especies de *Staphylococcus* o enterobacterias.<sup>6,10,11</sup> Para estas bacterias, el medio hospitalario es un ambiente que favorece la adquisición y transmisión de genes de resistencia antimicrobiana debido a la presión selectiva que ejercen los antibióticos.<sup>12,13</sup> Los mecanismos de resistencia, como la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en especies de *Klebsiella* o la resistencia a meticilina en *Staphylococcus spp.*, pueden causar fracasos terapéuticos.<sup>10,12,13</sup>

En el paciente RN hospitalizado, ante la sospecha de una infección

a. Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca". División de Pediatría, Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia:  
Dr. Juan Carlos Lona Reyes: carloslona5@hotmail.com

Financiamiento:  
Ninguno.

Conflicto de intereses:  
Ninguno que declarar.

Recibido: 5-9-2014  
Aceptado: 4-2-2015

bacteriana invasiva, se recomienda un tratamiento antimicrobiano empírico hasta conocer los resultados de cultivos y pruebas de susceptibilidad antimicrobiana que permitan indicar tratamientos específicos,<sup>1,14</sup> por lo que es trascendente conocer la epidemiología de la sepsis neonatal y los patrones de resistencia de las bacterias identificadas. El objetivo del estudio fue describir los agentes etiológicos y su sensibilidad antimicrobiana en recién nacidos con sepsis temprana o tardía de una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal en el Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" (HCGJIM) de la ciudad de Guadalajara, Jalisco. El período de estudio fue del 7 de marzo de 2013 al 4 de julio de 2014. El proyecto fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación de la Institución.

El HCGJIM es una institución de concentración que otorga servicios de salud a población abierta de escasos recursos económicos, localizada en el occidente de México. El Servicio de Neonatología está integrado por la Terapia Intensiva Neonatal con 18 cunas censables y 67 cunas de terapia intermedia. El 55% de los pacientes hospitalizados presentan edad gestacional < 37 semanas y el 19%, edad ≤ 32 semanas. De ser necesario, durante el tratamiento de los pacientes, se utilizan accesos venosos centrales, ventilación mecánica y nutrición parenteral total. No existe un programa de diagnóstico materno prenatal de infección por *Streptococcus* beta hemolítico del grupo B.

La toma de estudios microbiológicos fue acorde al protocolo de diagnóstico de sepsis neonatal del HCGJIM. Se tomaron muestras para cultivos de sangre y LCR a los RN con más de una manifestación clínica y/o pruebas de laboratorio anormales sugestivas de sepsis (fiebre, hipotermia, taquicardia, bradicardia, polipnea, leucocitosis, leucopenia o proteína C reactiva > 1,0 mg/dl) y a los hijos de madres con uno o más de los siguientes factores de riesgo: infección de vías urinarias activa, corioamnionitis, fiebre y ruptura prematura de membranas ≥ 18 horas.

A los pacientes con manifestaciones clínicas y/o laboratoriales sugestivas de sepsis, después de tomar cultivos, se indicó un esquema antimicrobiano empírico. Los RN con factores de riesgo sin manifestaciones clínicas se mantuvieron en monitorización sin tratamiento antimicrobiano, hasta descartar infección. El esquema utilizado fue

ampicilina y gentamicina en SNTe o vancomicina y amikacina o meropenem en SNTa.

## Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron, en el estudio, los cultivos de sangre y LCR con desarrollo de microorganismos, de pacientes recién nacidos que presentaron SNTe o SNTa nosocomial. No se analizaron las bacterias aisladas de pacientes que no habían nacido en el HCGJIM ni de los pacientes que se habían hospitalizado después de su egreso.

Se estableció el diagnóstico de SNTe en los pacientes RN hospitalizados que presentaron crecimiento microbiano en cultivos de sangre o LCR tomados antes de las 72 horas de vida y de SNTa nosocomial, en los pacientes RN hospitalizados que presentaron crecimiento microbiano en cultivos de sangre o LCR tomados a las 72 horas de vida o después.

## Obtención y procesamiento de muestras

Para el diagnóstico de infección del torrente sanguíneo, se tomaron dos o más muestras de sangre por punción de venas periféricas en sitios diferentes con técnica aséptica<sup>15</sup> y se inocularon en frascos de hemocultivo (BacT/ALERT<sup>®</sup> PFPediatric FAN<sup>®</sup>). Se vigiló el crecimiento microbiano en el sistema automatizado BacT/ALERT<sup>®</sup> 3D durante 7 días. Los cultivos detectados como positivos fueron resebrados en agar sangre y McConkey. Los hemocultivos fueron positivos si existió crecimiento de bacterias Gram negativas o levaduras en uno o más frascos. Para bacterias Gram positivas, se consideraron positivos si el aislamiento se había realizado en dos o más frascos. Para estas últimas, si solo se habían aislado de un frasco, se catalogaron como contaminantes.<sup>15-17</sup>

Las muestras de LCR se obtuvieron mediante punción lumbar con técnica estéril y la muestra se inoculó en medios enriquecidos (BacT/ALERT<sup>®</sup> PFPediatric FAN<sup>®</sup>) y cultivo directo en agar sangre. Cualquier crecimiento bacteriano se consideró significativo, excepto para *Staphylococcus* coagulasa negativo. En estos casos, se catalogó como evento infeccioso si existió cultivo positivo y anormalidad en el número de leucocitos y glucosa del estudio citoquímico de LCR.

## MÉTODOS

Para las bacterias aisladas en cada evento de SNTe y SNTa, se realizó una identificación de la especie bacteriana y una prueba de sensibilidad

a antimicrobianos en el sistema automatizado *MicroScan*autoSCAN-4 System®. Las bacterias Gram positivas se inocularon en paneles deshidratados tipo 2 y 3 *MicroScan*® y las bacterias Gram negativas, en paneles deshidratados tipo 40 *MicroScan*® y se incubaron a 35 °C durante 16-24 horas. Los puntos de corte de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) para definir resistencia o sensibilidad antimicrobiana fueron acordes a los criterios establecidos por *The Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI).<sup>18</sup> Los resultados obtenidos fueron cualitativos y se expresaron como sensibles, sensibilidad intermedia o resistentes.

Los paneles utilizados para enterobacterias y *Staphylococcus* también registraron resultados de prueba fenotípica de producción de BLEE mediante prueba de sensibilidad a cefotaxima y ceftazidima con y sin ácido clavulánico.

Las bacterias aisladas se clasificaron en cinco grupos: enterobacterias, bacterias no fermentadoras, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.* y *Streptococcus spp.* Los gémenes más representativos del grupo de las enterobacterias fueron *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae*, y del grupo de las bacterias no fermentadoras, *Pseudomonas spp.* y *Acinetobacter spp.* También se registraron las levaduras aisladas; sin embargo, para estas últimas, no se realizó una prueba de sensibilidad a antifúngicos.

### Análisis estadístico

Se estimaron frecuencias y porcentajes de resistencia antimicrobiana para cada grupo de bacterias. Se compararon las frecuencias de resistencia antimicrobiana en función del diagnóstico (SNTe o SNTa). Se utilizó la prueba  $\chi^2$  o  $\chi^2$  con corrección de Yates para el contraste de hipótesis. Se utilizó el programa IBM SPSS Statistics versión 20 y el programa OpenEpi versión 3.01.

### RESULTADOS

Del 7 de marzo de 2013 al 4 de julio de 2014, se registraron 14207 nacimientos y se hospitalizaron 1550 (9,2%) RN; presentaron sospecha de SNTe 602 pacientes, la cual se confirmó en 67 (incidencia: 4,7 eventos por 1000 RN). El 24,9% (n: 386) de los pacientes hospitalizados presentaron sospecha de SNTa nosocomial, que se confirmó en 166 (incidencia: 10,7%).

Para el total de RN, la edad gestacional promedio fue de 38,5 semanas (máxima: 42; mínima: 22; DE: 2,11). Se observó diferencia

estadísticamente significativa de la edad gestacional entre pacientes hospitalizados (35,8 semanas) y no hospitalizados (38,8 semanas) ( $p < 0,001$ ), y entre pacientes con SNTe (35,6 semanas) y SNTa (34,6 semanas) ( $p: 0,03$ ).

La edad gestacional menor de 37 semanas mostró asociación con SNTe (OR 10,8; IC 95% 6,6-17,6;  $p < 0,001$ ) y SNTa (OR 1,5; IC 95% 1,1-2,1;  $p 0,01$ ). En este subgrupo de pacientes, los que presentaron peso  $\leq 1500$  gramos (n: 345) tuvieron mayor probabilidad de presentar SNTe (OR 2,9; IC 95% 1,6-5,4;  $p < 0,001$ ) y SNTa (OR 2,6; IC 95% 1,8-3,9;  $p < 0,001$ ).

El peso promedio de pacientes hospitalizados (2263,6 gramos) fue significativamente menor al de pacientes no hospitalizados (3101,7 gramos) ( $p < 0,001$ ); sin embargo, el peso de pacientes con SNTe (2155,9 gramos) no fue significativamente diferente al de pacientes con SNTa (1894,8 gramos) ( $p 0,056$ ). El peso  $\leq 2500$  gramos mostró asociación con SNTe (OR 11,4; IC 95% 6,9-19;  $p < 0,001$ ) y con SNTa (OR 1,77; IC 95% 1,2-2,5;  $p < 0,001$ ).

Los sitios de infección en pacientes con SNTe y SNTa fueron el torrente sanguíneo en 63 (94,03%) y 147 (88,5%), el sistema nervioso central en 1 (1,49%) y 6 (3,6%), y en ambos sitios en 3 (4,48%) y 13 (7,9%), respectivamente. Catorce pacientes presentaron SNTe y, posteriormente, presentaron SNTa nosocomial.

Se aislaron bacterias o levaduras en 235 cultivos, el 28,9% (n: 68) en pacientes con SNTe y el resto en pacientes con SNTa (n: 167). Las bacterias más frecuentes en SNTe fueron enterobacterias (67,6%), seguidas de *Streptococcus spp.* (17,6%), mientras que, en SNTa, las más comunes fueron enterobacterias (44,9%) y *Staphylococcus spp.* (34,7%). Para ambos eventos, la especie bacteriana más común fue *Klebsiella pneumoniae* (n: 62) (Tabla 1).

Las enterobacterias mostraron mayor frecuencia de resistencia antimicrobiana en cepas aisladas en eventos de SNTa, en comparación con bacterias de SNTe, excepto para los antibióticos ticarcilina con ácido clavulánico, imipenem, amikacina, piperacilina con tazobactam y meropenem. Para los tres últimos, la frecuencia de resistencia fue menor del 3% en infecciones tempranas y nosocomiales (Tabla 2).

Se aislaron 175 cepas de *Staphylococcus* coagulasa negativos; sin embargo, el 77,1% (n: 135) se catalogaron como contaminantes debido a que solo se aislaron en un frasco de hemocultivo o porque el LCR mostró estudio

citoquímico normal. El 95% de los *Staphylococcus spp.* fueron aislados en infecciones nosocomiales. La frecuencia de resistencia a la oxacilina fue del 65,5%. No se registraron especies de *Staphylococcus* resistentes a vancomicina. Solo

una cepa de *Staphylococcus epidermidis* mostró resistencia a linezolid y rifampicina. Para el resto de los antibióticos, la frecuencia de resistencia fue mayor del 26% (Tabla 3).

En las bacterias no fermentadoras, no se

TABLA 1. Total de aislamientos microbianos en función del diagnóstico y grupo de bacterias

Grupo y especies	Sepsis neonatal temprana (n: 68)	Sepsis neonatal tardía (n: 167)	Total (n: 235)	P ( $\chi^2$ )
<b>Enterobacterias</b>	<b>46 (67,6%)</b>	<b>75 (44,9%)</b>	<b>121</b>	<b>0,005</b>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14	48	62	
<i>Escherichia coli</i>	17	12	29	
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	10	15	
<i>Citrobacter spp.</i>	2	2	4	
Otras*	8	3	11	
<b>Staphylococcus</b>	<b>3 (4,4%)</b>	<b>58 (34,7%)</b>	<b>61</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	1	39	40	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	19	21	
<b>Bacterias no fermentadoras</b>	<b>3 (4,4%)</b>	<b>15 (9,0%)</b>	<b>18</b>	<b>0,2</b>
<i>Pseudomonas spp.</i>	2	12	14	
<i>Acinetobacter spp.</i>	1	3	4	
<b>Enterococcus</b>	<b>4 (5,9%)</b>	<b>6 (3,6%)</b>	<b>10</b>	<b>0,4</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	6	9	
<i>Enterococcus faecium</i>	1	0	1	
<b>Streptococcus</b>	<b>12 (17,6%)</b>	<b>4 (2,4%)</b>	<b>16</b>	<b>0,02</b>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	1	3	
<i>Streptococcus bovis</i>	6	2	8	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	1	4	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	0	1	
<b>Levaduras</b>	<b>0</b>	<b>9 (5,4%)</b>	<b>9</b>	
<i>Candida parapsilosis</i>	0	5	5	
<i>Candida albicans</i>	0	4	4	

\* Otras enterobacterias incluye *Proteus mirabilis*, *Serratia spp.* y *Yersinia spp.*

El número de aislamientos microbianos excede el número de eventos de sepsis neonatal por dos cultivos polimicrobianos.

TABLA 2. Frecuencia de resistencia antimicrobiana de enterobacterias aisladas en pacientes con sepsis neonatal temprana o sepsis neonatal tardía nosocomial con valor de p ( $\chi^2$ )

Antibiótico	Enterobacterias: % resistencia (cepas resistentes/cepas analizadas)		p ( $\chi^2$ )
	Cepas aisladas en sepsis neonatal temprana (n: 46)	Cepas aisladas en sepsis tardía nosocomial (n: 75)	
Amikacina	2,3 (1/44)	1,4 (1/74)	<b>0,70</b>
Gentamicina	15,9 (7/44)	41,9 (31/74)	0,003
Ampicilina	57,1 (24/42)	89,7 (61/68)	< 0,001
Ampicilina/sulbactam	19,5 (8/41)	54,4 (37/68)	0,001
Piperacilina/tazobactam	0 (0/45)	2,8 (2/71)	<b>0,42</b>
Ticarcilina/ác. clavulánico	0 (0/36)	7,5 (4/53)	<b>0,15</b>
Aztreonam	17,4 (8/46)	45,3 (34/75)	0,002
Ceftriaxona	13,0 (6/46)	45,3 (34/75)	< 0,001
Ceftazidima	13,5 (5/37)	43,3 (26/60)	0,001
Cefotaxima	11,1 (4/36)	49,2 (29/59)	< 0,001
Cefepime	13,0 (6/46)	45,3 (34/75)	< 0,001
Ciprofloxacino	6,7 (3/45)	20 (15/75)	0,05
Meropenem	2,2 (1/46)	1,3 (1/75)	<b>0,72</b>
Imipenem	0 (0/35)	3,5 (2/57)	<b>0,43</b>
Trimetoprim- sulfametoxazol	20,5 (9/44)	49,3 (35/71)	0,002
BLEE	6,5 (3/46)	40,0 (30/75)	< 0,001

BLEE: betalactamasa de espectro extendido.

observó resistencia a amikacina, ciprofloxacino, cefepime y tobramicina; sin embargo, solo se identificaron 3 cepas en SNTe y 15 cepas en SNTa, por lo que estos hallazgos no son concluyentes. La frecuencia de resistencia a meropenem fue 6/18; estas bacterias fueron especies de *Pseudomonas* (Tabla 4).

Del grupo de *Enterococcus spp.*, se aislaron 10 cepas, 4 en SNTe. Ninguna bacteria de este grupo mostró resistencia a la ampicilina, penicilina, vancomicina, ciprofloxacina o linezolid. Una cepa de *Enterococcus faecalis* mostró resistencia a gentamicina. Para las especies de *Streptococcus* identificadas (n: 16), solamente se realizó antibiograma en 9: *Streptococcus bovis* (n: 5), *Streptococcus agalactiae* (n: 3) y *Streptococcus pyogenes* (n: 1). Se identificó una cepa de *Streptococcus bovis* resistente a ampicilina, ceftriaxona y clindamicina y una cepa de *Streptococcus agalactiae* resistente a clindamicina.

El total de levaduras se aislaron en pacientes con SNTa (n: 9); 5 fueron *Candida parapsilosis* y 4, *Candida albicans*. Cuatro de los aislamientos se realizaron en líquido cefalorraquídeo.

## DISCUSIÓN

Similarmente a lo reportado en estudios realizados en países en vías de desarrollo, la bacteria identificada con más frecuencia fue *Klebsiella pneumoniae* (n: 62).<sup>4,19,22</sup> En países desarrollados, la bacteria predominante en SNTe es *Streptococcus* del grupo B;<sup>2</sup> en nuestro estudio, se presentaron tres aislamientos.

Las condiciones que determinan la etiología de las infecciones del RN podrían estar relacionadas con intervenciones terapéuticas invasivas o profilaxis antimicrobianas. Estas intervenciones pueden ser poco accesibles o inexistentes en países de escasos recursos económicos, lo cual favorece un panorama epidemiológico diferente.<sup>4,8,9</sup>

TABLA 3. Frecuencia de resistencia antimicrobiana de especies de *Staphylococcus* aislados en pacientes con sepsis neonatal temprana o sepsis neonatal tardía nosocomial con valor de  $p$  ( $\chi^2$ )

<i>Staphylococcus spp.</i>	% resistencia (cepas resistentes/cepas analizadas)		p ( $\chi^2$ )
	Cepas aisladas en sepsis neonatal temprana (n: 3)	Cepas aisladas en sepsis tardía nosocomial (n: 58)	
Penicilina	(3/3)	89,7 (52/58)	<b>0,46</b>
Amoxicilina/ácido clavulánico	(1/3)	65,5 (38/58)	<b>0,61</b>
Oxacilina	(1/3)	65,5 (38/58)	<b>0,61</b>
Ceftriaxona	(1/3)	62,1 (36/58)	0,69
Clindamicina	(3/3)	62,1 (36/58)	<b>0,62</b>
Ciprofloxacina	(0/3)	44,8 (26/58)	0,12
Moxifloxacino	(0/3)	29,8 (17/57)	0,87
Trimetoprim-sulfametoxazol	(0/3)	33,3 (19/57)	0,76
Cefoxitina	(0/2)	26,1 (6/23)	0,67
Rifampicina	(0/3)	1,7 (1/58)	0,70
Vancomicina	(0/3)	0 (0/56)	0,78
Linezolid	(0/3)	1,7 (1/58)	0,70
BLEE	(3/3)	89,7 (52/58)	<b>0,81</b>

BLEE: betalactamasa de espectro extendido.

TABLA 4. Frecuencia de resistencia antimicrobiana de bacterias no fermentadoras aisladas en pacientes con sepsis neonatal temprana o sepsis neonatal tardía nosocomial con valor de  $p$  ( $\chi^2$ )

Bacterias no fermentadoras	Cepas resistentes/cepas analizadas		p ( $\chi^2$ )
	Cepas aisladas en sepsis neonatal temprana (n: 3)	Cepas aisladas en sepsis tardía nosocomial (n: 15)	
Amikacina	0/2	0/15	<b>0,66</b>
Piperacilina/tazobactam	0/2	1/13	<b>0,48</b>
Ticarcilina/ác. clavulánico	1/3	4/12	<b>0,49</b>
Ceftazidima	0/3	1/12	<b>0,40</b>
Ciprofloxacina	0/2	0/15	0,66
Cefepime	0/2	0/15	0,66
Meropenem	1/3	5/15	0,50
Tobramicina	0/2	0/15	0,66
Trimetoprim-sulfametoxazol	0/2	4/11	0,99

Viswanathan et al. identificaron que el 71,7% de las bacterias causantes de sepsis neonatal fueron bacilos Gram negativos y *Klebsiella pneumoniae* fue la bacteria aislada con mayor frecuencia. Tuvieron un alto porcentaje de resistencia a los antibióticos de primera y segunda línea: ampicilina (98,5%), gentamicina (84,4%), amikacina (65,6%) y cefotaxima (83,3%).<sup>22</sup> En nuestro estudio, las enterobacterias aisladas en pacientes con SNTe mostraron resistencia a ampicilina (57,1%), gentamicina (15,9%), amikacina (2,3%) y cefotaxima (11,1%). En las bacterias de adquisición nosocomial, la resistencia se incrementó en forma significativa, excepto para la amikacina.

Saritha Kamath et al. del Departamento de Microbiología del Colegio Médico de Kasturba, India, aislaron 205 bacterias de infecciones nosocomiales en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). El 83,1% se aislaron del torrente sanguíneo o del sistema nervioso central. El 71,8% de las bacterias fueron Gram negativas, y de estas, el 81,8% fueron productoras de BLEE.<sup>10</sup> En nuestro estudio, el 40% de las enterobacterias aisladas en SNTa fueron productoras de BLEE (n: 30), mientras que solo el 6,5% de las enterobacterias de SNTe presentaron esta característica ( $p < 0,001$ ). La especie bacteriana que con mayor frecuencia mostró BLEE fue *Klebsiella pneumoniae* (54,8%).

Se conoce que la presencia de BLEE está relacionada con la exposición a antibióticos de amplio espectro, como cefotaxima, debido a la inducción de betalactamasas cromosomales.<sup>23</sup> En la UCIN de Jomein, Irán, Hassan Aletayeb et al. identificaron tasas de resistencia a ampicilina y gentamicina en el 100% de *Klebsiella pneumoniae* aisladas (n: 153) y del 95,8% a cefotaxima.<sup>6</sup>

Se ha observado que, en las UCIN donde los antibióticos de elección incluyen cefalosporinas de tercera generación, es posible disminuir las tasas de resistencia a diferentes antimicrobianos al limitar el uso de cefotaxima. Jyoti Bagla, et al. observaron que, después de restringir el uso de cefotaxima, en la UCIN, disminuyó la tasa de resistencia a la amikacina en un 28% y a ceftriaxona en un 19%. La razón por la cual el uso restringido de cefalosporinas modifica las tasas de resistencia para antibióticos de diferente grupo es que los mecanismos de resistencia pueden ser transmitidos por plásmidos con más de un gen de resistencia.<sup>23</sup>

Para el grupo de enterobacterias identificadas en nuestra Unidad, se cuantificaron tasas

de resistencia a amikacina, piperacilina con tazobactam y meropenem inferiores al 3% en infecciones tempranas y tardías. Estos porcentajes sugieren que los esquemas terapéuticos empíricos deben incluir alguno de estos antibióticos. Bambala Puthattayil Zakariya et al. también observaron que la mayoría de cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas en pacientes con sepsis neonatal no presentaron resistencia a amikacina y meropenem. Dada la baja frecuencia de resistencia y que no induce betalactamasas cromosomales, la amikacina debe ser usada en lugar de cefalosporinas en el tratamiento empírico de sepsis neonatal y modificar el tratamiento de acuerdo con resultados de antibiogramas.<sup>4</sup>

El 34,7% de los eventos de SNTa nosocomial fueron causados por *Staphylococcus spp.* Las condiciones que favorecen estas infecciones son la prematuridad, los procedimientos invasivos, como catéteres centrales o ventilación mecánica, y la inmadurez del sistema inmune.<sup>9</sup> Para este grupo de bacterias, se identificó resistencia a la oxacilina en un 65,5%, lo cual sugiere una utilidad limitada de los antibióticos betalactámicos.

El número de bacterias no fermentadoras, *Enterococcus spp.* y *Streptococcus spp.*, no permitió realizar comparaciones concluyentes sobre los patrones de resistencia de bacterias aisladas en SNTe y SNTa. Es importante considerar que cada unidad hospitalaria puede presentar diferentes patrones de resistencia antimicrobiana, por lo que los hallazgos deben ser analizados y comparados en cada unidad antes de tomar decisiones terapéuticas.

Este estudio permite conocer la epidemiología de SNTa; sin embargo, debido a que no se cuenta con información sobre factores asociados a la infección, no es posible definir subgrupos de mayor riesgo, lo cual es una limitación del estudio.

## CONCLUSIONES

Las bacterias identificadas con mayor frecuencia en SNTe fueron enterobacterias y *Streptococcus spp.*, mientras que, en SNTa, fueron enterobacterias y *Staphylococcus spp.* Para el total de eventos, la especie bacteriana más común fue *Klebsiella pneumoniae*.

En enterobacterias aisladas en eventos de SNTa, se observó mayor frecuencia de producción de BLEE (40%), en comparación con las aisladas de SNTe (6,5%) ( $p < 0,001$ ).

En especies de *Staphylococcus*, la resistencia a oxacilina se presentó en el 65,5%. ■

## REFERENCIAS

- Ganatra HA, Stoll BJ, Zaidi AKM. International perspective on early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2010;37(2):501-23.
- Puopolo KM. Epidemiology of neonatal early-onset sepsis. *Neo Reviews* 2008;9(12):571-9.
- Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? *Lancet* 2005;365(9462):891-900.
- Zakariya BP, Bhat V, Harish BN, Arun Babu T, Joseph NM. Neonatal sepsis in a tertiary care hospital in South India: bacteriological profile and antibiotic sensitivity pattern. *Indian J Pediatr* 2011;78(4):413-7.
- Hofer N, Müller W, Resch B. Neonates presenting with temperature symptoms: role in the diagnosis of early onset sepsis. *Pediatr Int* 2012;54(4):486-90.
- Aletayeb SMH, Khosravi AD, Dehdashtian M, Kompani F, et al. Identification of bacterial agents and antimicrobial susceptibility of neonatal sepsis: A 54-month study in a tertiary hospital. *Afr J Microbiol Res* 2011;5(5):528-31.
- Bhat YR, Lewis LES, Vandana K. Bacterial isolates of early-onset neonatal sepsis and their antibiotic susceptibility pattern between 1998 and 2004: an audit from a center in India. *Ital J Pediatr* 2011;37:32.
- Li Z, Xiao Z, Li Z, Zhong Q, Zhang Y, Xu F. 116 cases of neonatal early-onset or late-onset sepsis: A single center retrospective analysis on pathogenic bacteria species distribution and antimicrobial susceptibility. *Int J Clin Exp Med* 2013;6(8):693-9.
- Marchant EA, Boyce GK, Sadarangani M, Lavoie PM. Neonatal sepsis due to coagulase-negative staphylococci. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:586076.
- Kamath S, Mallaya S, Shenoy S. Nosocomial infections in neonatal intensive care units: profile, risk factor assessment and antibiogram. *Indian J Pediatr* 2010;77(1):37-9.
- Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, Allen-Bridson K, et al. Department of Health and Human Services. National healthcare safety network (NHSN) Report, data summary for 2011, Device-associated Module; 2013. [Acceso: mayo de 2013]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/datastat/nhsn-report-2011-data-summary.pdf>.
- Opal S, Pop-Vicas A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacterias. En: Mandell G, Bennett J, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010. Págs. 279-96.
- Miller M, Gilligan P. Mechanisms and detection of antimicrobial resistance. In Long S, Pickering L, Prober C, eds. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. Págs. 1421-32.
- Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012;129(5):1006-15.
- Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(4):788-802.
- Buttery JP. Blood cultures in newborns and children: optimizing an everyday test. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87(1):F25-8.
- Beekmann SE, Diekema DJ, Doern GV. Determining the clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26(6):559-66.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-second informational supplement. Document M 100-S22. Wayne, PA, 2012;32(3). [Acceso: marzo de 2013]. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2012/11/M100S22E.pdf>.
- Shrestha S, Shrestha N, Dongol Singh S, Shrestha R, et al. Bacterial Isolates and its Antibiotic Susceptibility Pattern in NICU. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2013;11(41):66-70.
- Sheth KV, Patel TK, Tripathi CB. Antibiotic sensitivity pattern in neonatal intensive care unit of a tertiary care hospital of India. *Asian J Pharm Clin Res* 2012;5(3):46-50.
- West BA, Peterside O. Sensitivity pattern among bacterial isolates in neonatal septicaemia in port Harcourt. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2012;11:7.
- Viswanathan R, Singh AK, Mukherjee S, Mukherjee R, et al. Aetiology and antimicrobial resistance of neonatal sepsis at a tertiary care centre in eastern India: a 3 year study. *Indian J Pediatr* 2011;78(4):409-412.
- Bagla J, Ghosh V, Ramji S, Gothi D. Antimicrobial susceptibility patterns following change in antibiotic policy in NICU. *Pediatr Infect Dis* 2013;5(2):59-63.

“La grandeza de un hombre reside en saber reconocer su propia pequeñez.”

Blaise Pascal  
(1623-1662)