

ARTÍCULO

Agentes Implicados en infección neonatal nosocomial y patrón de sensibilidad

Juan Useche^{1,2}, Elio Núñez¹, Humberto Torres¹

1. Servicio de Neonatología de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera
- 2.- Universidad de Carabobo, Residencia Asistencial en Neonatología, Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera
- 3.- Laboratorio Biocientífico. Servicio de Neonatología de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera

Correspondencia: Juan Useche

Email: juseche0808@hotmail.com

Recibido: Marzo 2012 **Aprobado:** Julio 2012

RESUMEN

Con el objeto de conocer los agentes implicados en las infecciones nosocomiales y su susceptibilidad antimicrobiana en pacientes del Servicio de Neonatología, se realizó un estudio prospectivo en 101 aislamientos bacterianos, analizándose los casos de sepsis nosocomial. Se identificó la susceptibilidad de las cepas por métodos bacteriológicos convencionales, con medios de cultivo universales y selectivos. Se calculó la frecuencia de infecciones por 100 ingresos y se analizó la sensibilidad. La incidencia de sepsis neonatal nosocomial fue 36.4%. Predominaron bacterias gramnegativas (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y no fermentadores) (54.4%), seguido por bacterias grampositivas (*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativo*) (37.6%) y hongos (7.9%). La susceptibilidad a aminoglucósidos fue 28%.

Para la Ciprofloxacina la sensibilidad para las *Klebsiella* fue 56.2%. Con respecto al cefepime y cefalosporinas de 3ra generación, la sensibilidad para los no fermentadores fue 50%. En cuanto al meropenem, *Escherichia coli* fue 54.4% sensible, *Klebsiella* 65.5%, y los no fermentadores 50%. Para piperacilina-tazobactam, *Escherichia coli*, *Klebsiella* y no fermentadores fueron sensibles en 45.4%, 40.6 % y 50%, respectivamente. La susceptibilidad al Colistin fue de 83.3% en los no fermentadores; *Klebsiella* 71.8% y *Escherichia coli* 63.6%. La sensibilidad del *Staphylococcus aureus* a la oxacilina fue de 18,7%, al linezolid, teicoplanina y vancomicina de 100%. El *Staphylococcus coagulasa negativo* fue 100% sensible a linezolid, teicoplanina y vancomicina y 46,6 % a clindamicina. Se pudo constatar la estabilidad en la circulación de los agentes causales, predominando las bacterias gramnegativas, y la baja susceptibilidad a la terapia antimicrobiana utilizada.

Palabras clave: sepsis neonatal nosocomial, susceptibilidad, bacterias gramnegativas

ABSTRACT**Agents involved in neonatal nosocomial infection and sensitivity pattern**

In order to determine the agents involved in nosocomial infections and their antimicrobial susceptibility in neonatology patients, a prospective study was carried out on 101 bacterial isolates, and cases of nosocomial sepsis were analyzed. We identified the susceptibility of strains by conventional microbiology with universal and selective culture media. Sensitivity was analyzed for estimation of rates for each 100 admissions. The incidence of nosocomial neonatal sepsis was 36.4%. Gram-negative bacteria (*Klebsiella pn.*, *Escherichia coli* and non-fermenting) were predominant, 54.4%, followed by Gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus*) 37.6%, and 7.9% fungi. Susceptibility to aminoglycosides was 28%. Sensitivity to ciprofloxacin for *Klebsiella* was 56.2%. Sensitivity of non-fermenters to cefepime and 3rd generation cephalosporins

was 50%. Regarding meropenem, *Escherichia coli* was 54.4% sensitive, *Klebsiella* 65.5%, and non-fermenters 50%. Sensitivity of *Escherichia coli*, *Klebsiella* and nonfermenters to piperacillin-tazobactam was 45.4%, 40.6% and 50%, respectively. Sensitivity to colistin was 83.3% for non-fermenters, 71.8% for *Klebsiella* and 63.6% for *Escherichia coli*. Sensitivity of *Staphylococcus aureus* to oxacillin was 18.7%, and 100% to linezolid and vancomycin teicoplanina. Coagulase-negative *Staphylococcus* was 100% sensitive to linezolid, teicoplanin and vancomycin, and 46.6% to clindamycin. Results show stability of causal agents in the circulation, predominantly gram-negative bacteria and low susceptibility to antimicrobial therapy used.

Key words: neonatal nosocomial sepsis, susceptibility, Gram-negative bacteria

INTRODUCCIÓN

La infección nosocomial representa un desafío creciente en las Unidades de Neonatología. Éste es un problema siempre presente que, lejos de haber sido solucionado, ha aumentando y se ha hecho más complejo. Por un lado, se atiende a neonatos cada vez más inmaduros que son especialmente vulnerables a los gérmenes, y por el otro se utilizan procedimientos tecnológicos avanzados que son nuevas fuentes de entrada para las infecciones. Las infecciones nosocomiales son infecciones contraídas durante una estadía en el hospital, las cuales no se habían manifestado, ni estaban en período de incubación en el momento de ser internado el paciente. En relación al recién nacido, se define como infección nosocomial cuando nace un niño y éste se infecta de 48 a 72 horas más tarde de una madre no infectada al ingreso, o 48 horas después del alta. (1-4)

La supervivencia actual más frecuente de los neonatos muy prematuros prolonga la duración de las hospitalizaciones y aumenta el riesgo de infección

nosocomial. El contacto desde los primeros días de la vida con los elementos de cuidado los expone al riesgo nosocomial. (5-7) Los factores de riesgo de las infecciones nosocomiales en el neonato han sido muy bien estudiados e identificados en general desde hace tiempo, gracias a los sistemas de vigilancia de las infecciones. La Vigilancia Epidemiológica de las infecciones nosocomiales y en especial la realizada por los Comités de Infecciones permiten caracterizar clínica y epidemiológicamente las mismas y realizar intervenciones que logren romper la cadena epidemiológica y disminuir su prevalencia. (7-10)

Las cifras de infección nosocomial en UCI neonatal varían entre 3,2 a 30 por cada 100 admisiones ilustrando una gran variabilidad de acuerdo al país, presencia o ausencia de servicios de cirugía, número de procedimientos invasivos y peso de los recién nacidos. De lo expuesto previamente se deduce que cada servicio de neonatología tiene su propia flora microbiana y perfil de susceptibilidad. Esta flora es diferente entre la UCI y las salas de neonatología normales. Es esencial reconocer que la flora hospitalaria varía de un hospital a otro, inclusive cuando los hospitales se hallan próximos. (9-12)

Revisiones históricas en diferentes países han demostrado que los microorganismos causantes de las infecciones neonatales varían con el tiempo. La vigilancia microbiológica prospectiva es fundamental para guiar el tratamiento empírico, identificar nuevos agentes, reconocer epidemias y vigilar tendencias. A su vez, los microorganismos son diferentes en diversas regiones geográficas, lo que hace necesario la vigilancia microbiológica local. (12-14)

En el ámbito nacional, Guevara et al. (2004), realizaron un estudio en el

Hospital Universitario Ruiz y Páez de Ciudad Bolívar. En retén patológico encontraron una cepa de *Enterobacter aerogenes* en las manos del personal del retén, representando el 4%, y la bacteria gramnegativa que ocupó el primer lugar fue el *Enterobacter cloacae*.⁽¹⁵⁾ El estudio realizado por Centeno y Machado (2004), en el hospital de Cumaná, en retén de recién nacidos, se encontró con una prevalencia de hongos filamentosos como *Aspergillus* (46,8%) y *Penicillium* (19,2%), entre otros. Además, se aislaron especies de *Candida* y *Criptomococcus* (16)

En la mayoría de los casos, las infecciones nosocomiales se presentan en forma de brotes. En el año 2003, se documenta por primera vez un brote por *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasas de espectro extendido en el Servicio de Neonatología del Hospital de Niños “Dr. Jorge Lizárraga”, ubicado en la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” (CHET) en Valencia, Estado Carabobo. Durante los tres años siguientes (2004-2005-2006), se analizaron los casos identificados como sepsis nosocomial en base a la información recogida por el sistema de vigilancia de infecciones y los datos aportados por el programa WHONET, instalado en enero 2002, como parte del Programa Venezolano de Vigilancia de Resistencia Bacteriana. (17) Se aisló 33% de bacterias gramnegativas, 32% de bacterias grampositivas y 12% de *Candida*. Se encontró una alta prevalencia de bacterias gramnegativas resistentes a los aminoglucósidos y cefalosporinas de 3era generación. Asimismo, 100% de sensibilidad al meropenem, imipenem y ciprofloxacina. Todas las bacterias grampositivas mostraron 100% de sensibilidad a la vancomicina.^(*)

En la Unidad de Alto Riesgo Neonatal (UARN) del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Mérida, se reportó un brote ocasionado

por *K. pneumoniae* en los neonatos hospitalizados en dicha unidad durante el mes de febrero 2007, así como también cepas aisladas en los meses siguientes al brote; además, se estudió el ambiente y el personal, como posibles fuentes de esta bacteria. Las cepas de *K. pneumoniae* aisladas del brote eran del mismo fenotipo de resistencia, productoras de betalactamasas de espectro expandido (BLEE) tipo TEM y SHV y pertenecían al mismo genotipo que las cepas aisladas de las manos y de las soluciones jabonosas, posible fuente de infección. (18)

En el hospital pediátrico “Agustín Zubillaga”, UCLA en Barquisimeto, Edo. Lara, en el 2006*, se determinó que en los casos de sepsis neonatal los agentes principales fueron la *Klebsiella pneumoniae*, los *Staphylococcus* coagulasa negativo y *E. coli*, la terapéutica empírica inicial no se correspondió con la sensibilidad reportada de 88,8%. (19)

En la Unidad de Neonatología del Hospital Docente Asistencial “Dr. Raúl Leoni Otero” de San Félix, Estado Bolívar, Venezuela, durante el período Enero – Junio 2007, se realizó una investigación para la caracterización clínico-epidemiológica de la infección nosocomial. La población estuvo representada por 153 recién nacidos ingresados a la Unidad de Neonatología que desarrollaron infecciones nosocomiales durante el primer semestre del año 2007. Los agentes etiológicos fueron *Staphylococcus* coagulasa negativo (SCN) 46,5 % y *Candida albicans* 17,8%. (20)

Álvarez y cols. (2008), caracterizaron 32 cepas de SCN aisladas de neonatos con

* Useche J, Torres H, Sepsis neonatal nosocomial en la Unidad de cuidados intermedios neonatales, CHET. Evaluación de agentes causales y susceptibilidad antimicrobiana. [Presentado LIX jornadas aniversario de la CHET, Dra. Haydee Oliveros. Julio 10 al 12, 2008.

infección nosocomial en la Unidad de Alto Riesgo Neonatal (UARN) del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Mérida, Venezuela. El aislamiento de cepas SCN fue 47,4% y 78,1% de las cepas estudiadas se aislaron de neonatos con bacteriemia. Las especies más frecuentes fueron *S. epidermidis* (46,9%) y *S. warneri* (34,4%). Todas las cepas evaluadas mostraron resistencia a la penicilina y 18,8% de ellas mediada por la producción de β -lactamasa. 68,8% de las cepas fueron resistentes a oxacilina y 78,1% a gentamicina.. Ninguna de las cepas fue hiperproductora de β -lactamasa. Se observó una excelente actividad de la vancomicina y quinupristin-dalfopristin sobre todas las cepas SCN evaluadas. (21)

El objetivo de este trabajo fue identificar los agentes implicados en las infecciones nosocomiales y su susceptibilidad antimicrobiana en pacientes del Servicio de Neonatología durante el año 2011, evaluar el perfil de sensibilidad a los antibióticos de las bacterias aisladas y proponer un esquema antibiótico empírico inicial para el tratamiento de las infecciones adquiridas dentro de la institución.

Resulta importante contar con la existencia de Programas eficaces de Vigilancia Epidemiológica activa por parte de Comités de Control de Infecciones, que permitan efectuar intervenciones oportunas que contribuyan a disminuir, no sólo la incidencia de infecciones nosocomiales, sino también sus repercusiones en la morbilidad, mortalidad y costos de atención.(22-25)

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación de campo descriptiva con apoyo documental y, desde el punto de vista epidemiológico, un estudio observacional descriptivo de

corte transversal de los recién nacidos hospitalizados en el servicio de neonatología; cuidados intermedios intramuros y UTIN, de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” desde enero a diciembre de 2011. La muestra fue seleccionada por conveniencia, e incluyó a todos los pacientes diagnosticados con infección nosocomial (IN). Se definió como IN toda infección que se presenta después de 48 h de estancia, y que no fuera portador el paciente y que no se encontrara en periodo de incubación. Se analizaron 667 muestras para estudio microbiológico, ya sea hemocultivo, estudio de catéter, tubo endotraqueal, urocultivo, coprocultivo, secreciones, líquido cefalorraquídeo y otros. Se identificaron las bacterias que circularon con mayor frecuencia en el servicio, sin establecer diferencias entre las áreas, así como de los tipos de muestras en las que se obtuvo mayor positividad.

Se trabajó en estrecha relación con un laboratorio de microbiología externo a la ciudad hospitalaria. A partir de la información que se obtuvo de los análisis microbiológicos, se aceptaron los criterios de aislamiento. Las muestras fueron tomadas por personal altamente calificado y preparado previamente en el proceso, y recibidas en el laboratorio en los medios de transporte adecuados para cada caso. Los hemocultivos se trasladaron en frascos de infusión cerebro corazón infantil de 15 mL y proporción muestra – infusión de 10:1, y se inocularon sobre los medios sólidos de cultivos Agar Sangre, Agar Mac Conkey y Agar *Candida*. Las secreciones se tomaron en medios sólidos de transporte con Cary Blair y se estriaron sobre placas de Agar Sangre, Agar Mac Conkey y Agar *Cándida*. Las muestras de orina fueron inoculadas en Agar CLED y Agar Sangre.

Identificación microbiana: Se realizó por los métodos convencionales de

diagnóstico. Los frascos de hemocultivos contenían como medio de cultivo caldo de corazón. Luego de tomada la muestra se incubó a 36-37°C durante 24 horas y hasta 5 días. Las lecturas se realizaron a las 24 y 48 horas mediante un conteo de las unidades formadoras de colonias. El aislamiento bacteriano se realizó en medio agar-sangre, mientras que para la identificación se comenzó con la tinción de Gram y el crecimiento obtenido se definió como grampositivo y gramnegativo; según el género bacteriano, luego se procedió a la identificación fisiológica para precisar género y especie.(26)

Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana

Microorganismos aislados	n	%
Gramnegativos	51	50,4
Grampositivos	38	37,6
Hongos	8	7,9
Muestras poli microbiana (más de una bacteria)	4	3,9
Total	101	100

Se realizaron por el método de micro dilución en caldo y se establecieron los patrones de resistencia de las cepas tomando como referencia los criterios establecidos en la normativa del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (27) Las bacterias grampositivas del Género *Staphylococcus* fueron evaluadas con: vancomicina, linezolid, teicoplanina, eritromicina y clindamicina, amikacina, gentamicina, tobramicina, penicilina, cefoxitin, tetraciclina, doxaciclina, ciprofloxacina. Las bacterias grampositivas del Género *Streptococcus* a fueron evaluadas con: cefalotina, ampicilina, trimetropin/sulfametoxazol,

tetraciclina, eritromicina y los discos de identificación Taxo P, Taxo A.

Las bacterias gramnegativas de la familia *Enterobacteriaceae* se evaluaron con ampicilina, cefalotina, ampicilina/sulbactam, amoxicilina/ácido clavulánico, cefepime, ciprofloxacina, norfloxacina, ceftriaxona, cefotaxima, imipenem, colistin, piperacilina/tazobactam, tetraciclina, doxaciclina, amikacina, gentamicina, tobramicina y ácido nalidixico, los no fermentadores se evaluaron, además, con ticarcilina, aztreonam, azlocilina.

RESULTADOS

Se analizaron 667 muestras desde enero a diciembre de 2011, con 101 aislamientos. Como lo muestra la tabla 1; el mayor número de aislamientos fue en los hemocultivos.

Tabla 1. Positividad según el tipo de muestra

Muestras	Positivos	%
Hemocultivos	48	47,5
Urocultivos	19	18,8
Secreciones	12	11,8
Coprocultivos	11	10,8
Catéter	8	7,9
LCR	3	2,9
Total	101	100

En la Tabla 2 se demuestra predominio de los microorganismos Gram negativos (50,4%), seguido de los microorganismos Gram positivos (37,6%). Hongos y

muestras poli microbianas en menor proporción.

Tabla 2. Positividad por grupo de microorganismos.

Microorganismos aislados	n	%
Gramnegativos	51	50,4
Grampositivos	38	37,6
Hongos	8	7,9
Muestras poli microbiana (más de una bacteria)	4	3,9
Total	101	100

Como se observa en la Tabla 3; la bacteria más frecuentemente aislada fue la *Klebsiella pneumoniae* (31,6%), seguido del *Staphylococcus aureus* (15,8%), *Staphylococcus coagulasa negativo* (SCN) (14,8%), *Escherichia coli* (10,8%), *Candida albicans* (7,9%), y bacterias gramnegativas no fermentadoras, representados por *Pseudomonas* y *Acinetobacter* (5,9%), *Streptococcus beta hemolítico* (4,9%) y otros en menor frecuencia.

En la **Tabla 4** se observa; para la *Klebsiella pneumoniae*, la sensibilidad más alta fue para el colistin (71,8%), seguido del cefoxitin (68,7%), los carbapenes (65,6%), ciprofloxacina (56,2%), cefepime (46,8%) y piperacilina/ tazobactam (40,6%). Mientras que para los amino glucósidos, amikacina 31,2% y gentamicina 21,8%. En la *Escherichia coli* el colistin (63,6%) fue el de mayor sensibilidad, seguido de los carbapenes y cefoxitin (54,5%);

Tabla 3. Positividad de los cultivos en relación al microorganismo

Microorganismo aislado	n	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32	31,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	16	15,8
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	15	14,8
<i>Escherichia coli</i>	11	10,8
<i>Candida albicans</i>	8	7,9
Bacilos gramnegativos no fermentadores	6	5,9
<i>Streptococcus beta hemolítico</i>	5	4,9
<i>Enterococcus spp</i>	2	1,9
<i>Neisseria meningitidis</i>	1	0,9
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1	0,9

cefepime, ceftazidima, ceftriaxona y amoxicilina/ac. clavulanico (45,5%); piperacilina/tazobactam y gentamicina (45,4%) y ciprofloxacina (36,3%) En los no fermentadores, el colistin (83,3%) fue el de más alta sensibilidad. Para carbapenes, ciprofloxacina, piperacilina/ tazobactam, aztreonam y cefalosporinas fue igual, (50%), y para aminoglucósidos 18,1%.

Tabla 4. Sensibilidad antimicrobiana en aislamiento para Gramnegativos

	Klebsiella pneumoniae n=32	Escherichia coli n=11	No fermentadores n=6
Antibiótico	%	%	%
Amikacina	31,2	27,2	18,1
Gentamicina	21,8	45,4	18,1
Tobramicina	18,7	36,3	18,1
Ciprofloxacina	56,2	36,3	50,0
Cefalotina	18,7	18,1	50,0
Cefepime	46,8	45,5	50,0
Ceftriaxona	15,6	45,5	-
Ceftazidima	25,0	45,5	50,0
Amoxaclina/Ac. clavulánico	18,7	45,5	-
Ampicilina	-	9,0	-
Cefotaxima	25,0	27,2	33,3
Meropenem	65,6	54,5	50,0
Imipenem	65,6	54,5	50,0
Piperacilina/Tazobactam	40,6	45,4	50,0
Cefoxitin	68,7	54,5	-
Colistin	71,8	63,6	83,3
Ampicilina/Sulbactam	25,0	18,1	-
Ticarcilina	-	-	33,3
Azlocilina	-	-	50,0
Aztreonam	-	-	50,0

En la **Tabla 5**, para el *Staphylococcus aureus* se muestra una sensibilidad del 100% a vancomicina, teicoplanina y

linezolid. Seguido por clindamicina y amikacina (68,7%); ciprofloxacina y cefoxitin (56,2%); eritromicina (31,2%); y

la oxacilina sólo 18,7%. Para los SCN la sensibilidad fue igualmente 100% para vancomicina, teicoplanina y linezolid. Fue

más baja para la clindamicina (46,6%) en relación al *S. aureus*.

Tabla 5. Sensibilidad antimicrobiana en aislamiento para Grampositivos.

	<i>Staphylococcus aureus</i> (n=16)	<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo (n=15)
Antibiótico	%	%
Amikacina	68,7	33,3
Gentamicina	25,0	20,0
Tobramicina	25,0	20,0
Ciprofloxacina	56,2	20,0
Teicoplanina	100	100
Vancomicina	100	100
Linezolid	100	100
Clindamicina	68,7	46,6
Eritromicina	31,2	13,3
Penicilina	6,2	6,7
Cefoxitin	56,2	40,0
Oxacilina	18,7	-

DISCUSIÓN

En este trabajo se presentan los resultados de 101 aislamientos bacterianos de muestras obtenidas de neonatos hospitalizados con diagnóstico de sospecha de infección neonatal en el servicio de Neonatología de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, la cual atiende a una población variada tanto del estado Carabobo como de estados vecinos de Venezuela. La sepsis en las Unidades de Neonatología obedece a varios factores, entre los que se encuentran los procedimientos invasivos, la mayor sobrevivencia de neonatos cada vez más prematuros y el empleo de combinaciones antibióticas necesarias para combatir los diferentes tipos de infecciones. (1-8)

Se estima que la incidencia de infección nosocomial en las UCIN está entre 6,2 y 50,7 infecciones por cada 100 admisiones o egresos y de 4,8 a 6,2 infecciones por cada 1000 pacientes/día. (1-5)

Durante el año del estudio se totalizaron 3.628 nacidos vivos, 36% con patologías y 35% de prematuridad; pero fueron admitidos en los dos niveles de atención neonatal intermedio intramuros y la UTIN el 26,4% (958), y con sospecha de sepsis neonatal nosocomial en 350 neonatos. Por lo tanto la incidencia de sepsis neonatal en el servicio se estimó en 36,4 por cada 100 admisiones. Ahora bien la infección nosocomial comprobada fue en aquellos casos que tuvieron algún aislamiento bacteriano (101 muestras

positivas). Lo anterior puede sugerir que la infección nosocomial sospechada es mucho más frecuente en ocurrencia que la infección nosocomial confirmada.

El problema radica en que hay parámetros para clínicos muy limitados en el diagnóstico de sepsis verdadera. Ninguna prueba de laboratorio identifica a todos los pacientes que necesitan ser tratados y puede, incluso, ocurrir un exceso de tratamiento inevitable ante este tipo de infecciones. (9-11,19-21)

Se analizaron 667 muestras desde enero a diciembre de 2011, con 101 aislamientos positivos. La mayoría de los aislamientos, independientemente del tipo de cultivo, fueron bacterias gramnegativas (50,4%), siendo las principales *Klebsiella pneumoniae* (31,6%), *Escherichia coli* (10,8%) y no fermentadores (5,9%), seguido por las bacterias grampositivas (37,6%), con frecuencias similares entre *Staphylococcus aureus* y SCN (15,8% vs. 14,8%, respectivamente). Estos son hallazgos similares en predominio de bacterias gramnegativas al reportado en el mismo Servicio de Neonatología en el año 2007, donde se aisló un 33% de bacterias gramnegativas, y resultado similar al reportado por Salamati y cols.(10) y Fernández (19)

Si se compara con revisiones locales y nacionales, los mismos muestran similitud en predominio de bacterias gramnegativas, como lo encontrado en el Hospital pediátrico "Agustín Zubillaga", UCLA en Barquisimeto, Edo. Lara (2006), donde se determinó que en los casos de sepsis neonatal los agentes principales fueron la *Klebsiella pneumoniae* seguido de los SCN y *E. coli* (19), e igualmente como lo reportado en el Hospital Universitario de los Andes (HULA) en Mérida (2007) con la aparición de *Klebsiella pneumoniae* productora de β -lactamasa de espectro expandido y cepas aisladas en los meses

siguientes al brote. (18) Para Cifuentes y cols. (13) los principales aislamientos fueron bacterias grampositivas (86,8%), entre los cuales, 72% correspondieron a SCN y de éstos, 65% fueron *Staphylococcus epidermidis*. Esta frecuencia fue reportada nacionalmente por Álvarez y cols., HULA, 2008 (21) Mérida, donde el *Staphylococcus epidermidis* (46,9%) fue la más frecuente; y en la Unidad de Neonatología del Hospital docente "Dr. Raúl Leoni Otero" (2007) San Félix, Edo. Bolívar, fue el SCN (46,5%) (20).

La terapia empírica para los neonatos que ingresan a las diferentes áreas de neonatología de la CHET, y de acuerdo a los factores de riesgo, incluye la combinación de ampicilina y gentamicina.

Cuando se trata de cobertura para primera rotación, empíricamente se asocia piperacilina/tazobactam y amikacina, en este estudio con sensibilidad 45% y 25%, respectivamente, para bacterias gramnegativas. Ante la sospecha de infección nosocomial o de acuerdo a evolución o antibiograma se cambia a meropenem (56,7%) y amikacina. Para Mendoza y cols. (22) esta combinación es la más utilizada por la mayor sensibilidad reportada a estos antibióticos. Al comparar con estudios previos y lo reportado en el Servicio de Neonatología en el 2007, se observa en una disminución del porcentaje de la actividad antimicrobiana, sobre todo con el meropenem, que hasta ese año 2007 tenía una sensibilidad del 100% para estas mismas bacterias.

Si se asocia meropenem y vancomicina, la cobertura total es de 78,3%, así se logran cubrir por orden de frecuencia las bacterias involucradas. Esta última muy similar a la reportada por Mendoza y cols. (22). Cuando estos autores combinan vancomicina + amikacina, superan el 90%; Mientras que en este

trabajo se alcanza hasta un 69% de cobertura. Con respecto a la ciprofloxacina, la cobertura para bacterias gramnegativas no superó el 50%. El colistin por sí solo, fue el que demostró la mejor sensibilidad para *Klebsiella pneumoniae* (71,8%), *E. coli* (63,6%) y no fermentadores (83,3%), pero este antibiótico no es reportado o mencionado en ninguno de los trabajos revisados. (19,22-24,29-32)

La sensibilidad de la vancomicina para las bacterias grampositivas todavía es del 100%, similar a la mayoría de los trabajos. (14,21,23,29,34)¹. Y resistencia natural del SCN a la oxacilina. Con respecto a otras alternativas, como la clindamicina hay también mucha similitud en sensibilidad (14,22,26,28)

En el esquema de tratamiento empírico en infecciones nosocomiales para Mendoza y cols.,⁽²²⁾ la primera opción es el uso de vancomicina más amikacina, y como segunda opción, la vancomicina más meropenem o cefepime. En el Servicio de Neonatología de la CHET, se inicia el tratamiento con piperacilina/tazobactam y amikacina, y como segunda opción, se utilizan la vancomicina más meropenem. Según los hallazgos de sensibilidad del presente estudio, la primera opción (piperacilina/tazobactam + amikacina), pudiera no ser el mejor abordaje para enfrentar empíricamente las infecciones nosocomiales en el Servicio. Asimismo, el uso de meropenem, identifica la necesidad de establecer urgentemente medidas para el empleo racional de estos antibióticos. (22-24)

La resistencia global de los microorganismos aislados fue elevada, coincidiendo así con la mayoría de los resultados descritos por otros investigadores, reflejando la asociación existente entre el uso de los antimicrobianos y el desarrollo de esta característica. (14, 15, 17, 18,21-24) La

presión selectiva ejercida sobre las poblaciones microbianas con el empleo de estos medicamentos origina un incremento de la colonización por bacterias que se vuelven paulatinamente resistentes a la terapia habitual. Bratcher, 2005 (34); Vargas y cols., 2006. (28) En las UCIN y unidades de cuidados intermedios, el desarrollo de esta situación se favorece por un mayor uso de los antimicrobianos de amplio espectro, hecho que facilita y condiciona la diseminación por transmisión cruzada de las cepas resistentes a través de las manos del personal y del ambiente. (8,11,14,16,17,21,23,30-33)

CONCLUSIONES

A través de este análisis se pudo constatar la estabilidad en la circulación de los agentes causales de la sepsis neonatal nosocomial durante el periodo analizado, con predominio de: *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa* negativos, *Escherichia coli*, *Candida albicans* y bacilos gramnegativos no fermentadores, entre otros.

La elevada resistencia de los microorganismos aislados y su tendencia ascendente corrobora la emergencia de este problema en el Servicio de Neonatología. Se deben revisar a través del Comité de Infecciones de la Institución los esquemas empíricos empleados en el tratamiento de este tipo de infecciones. El uso de antibióticos no seguros o comprobados en neonatología debe ser revisado.

REFERENCIAS

1. Molina J, Santana C., Hernández J, López I, Dorta E. Incidence of nosocomial infections at a neonatal intensive care unit: six year surveillance study. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006; 24(5):307-12.

2. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal and Neonatal Ed.* 2005; 90:220-4.
3. Clark R, Powers R, White R, Bloom B, Sanchez P, Benjamin DK. Nosocomial infection in the NICU: a medical complication or unavoidable problem? *Journal of Perinatology* 2004;24:382-8.
4. Van der Zwet WC, Kaiser AM, van Elburg RM, Berkhof J, Fetter WPF, Parlevliet GA, Vandenbroucke-Grauls CMJE: Nosocomial infections in a Dutch neonatal intensive care unit: surveillance study with definitions for infection specifically adapted for neonates. *J Hosp Infect* 2006, 61:300-11.
5. González M, Caraballo M, Guerrero S, Montenegro S. Sepsis neonatal y prematuridad. *Rev Posg Cáted Med.* 2006; 160:22-8.
6. Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Lerner-Geva L, Reichman B, Israel Neonatal Network. Outcome of early-onset sepsis in national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics* 2010; 125; e736-40.
7. Klinger G, Levy I, Sirota I, Boyko V, Reichman B, Lerner-Geva L, Israel Neonatal Network. Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(1) : 38.e1-6
8. Ramirez-Valdivia JM, Perez-Molina J, Villaseñor-Sierra A, Troyo-Sanromán R, Gómez L, Farfan-Covarrubias JL. Factores de riesgo asociado a sepsis neonatal nosocomial. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2009; 47 (5):489-492.
9. Efird M, Rojas M, Lozano J, Bose C, Rojas M, Rondon M, et al. Epidemiology of nosocomial infections in selected neonatal intensive care units in Colombia, South America. *J Perinatol.* 2005; 25(8):531-6.
10. Salamati P, Rahbarimanesh AA, Yunesian M, Naseri M. Neonatal nosocomial infections in Bahrami Children Hospital. *Indian J Pediatr.* 2006; 73(3):197-200.
11. Schrag S, Schuchat A. Prevention of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2005; 32:601-15
12. Koneman E, Allen S, Janda W, Schreckenberger P, Winn W. *Diagnóstico Microbiológico. Texto y atlas a color.* 6ta ed. Buenos Aires Argentina, Médica Panamericana; 2007, p. 44-335.
13. Cifuentes Y, Ruiz A, Leal A, Muñoz L, Herrera M, Jiménez L. Perfil microbiológico de aislamientos en unidades neonatales en un hospital de tercer nivel de Bogotá, Colombia. *Rev. Salud Pública* 2005;7(2):191-200.
14. Shimabuku R, Velásquez P, Yabar J, Zerpa R, Arribasplata G, Fernández S, ET al. Etiología y susceptibilidad antimicrobiana de las infecciones neonatales. *An Fac Med* 2004; 65(1):19-24.
15. Guevara M, Medina Z. Infecciones nosocomiales en retén patológico, [Tesis licenciado en Bioanálisis]. Universidad de Oriente. Hospital "Ruiz y Páez". Ciudad Bolívar. Venezuela; 2005
16. Centeno S, Machado S. Evaluación de la micro flora aérea en las áreas críticas del hospital principal de Cumaná, Estado Sucre, Venezuela. *Invest Clín* 2004, 45: 137-144.
17. Provenra.org Venezuela: Whonet programa venezolano de vigilancia de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos. c1988-2006 [citado el 12 /06/08] disponible en: <http://www.provenra.org/>
18. González A, Gil F, Solórzano M, Cruz J, Puig J, Suárez M y Nieves B. Brote por *Klebsiella pneumoniae* multiresistente y productora de β -lactamasa de espectro extendido en una unidad de alto riesgo neonatal *Rev. Chil Infect* 2011; 28(1): 28-34
19. Fernández L. Determinación de agentes causales de sepsis neonatal asociada o no a meningitis y la correspondiente terapéutica empírica inicial con la susceptibilidad antimicrobiana. [Tesis especialista en Puericultura y Pediatría]. Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado. Hospital Pediátrico "Agustín Zubillaga". Barquisimeto. Venezuela; 2006.
20. Moya H. Caracterización clínico epidemiológica de las infecciones nosocomiales en la unidad de neonatología. Tesis inédita para optar al título de Especialista en Pediatría, Hospital docente asistencial "Dr. Raúl Leoni Otero, 2007. San Félix, Edo. Bolívar. Venezuela.

21. Álvarez, M, Velasco, Elsa, Nieves, B *et al.* Caracterización fenotípica de cepas de *Staphylococcus coagulasa* negativa aisladas de una unidad de alto riesgo neonatal. *Kasmera*, 2008; 36(1): 7-16.
22. Mendoza T, Arias G. Susceptibilidad antimicrobiana en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (experiencia de 43 meses). *Rev Enf Inf Ped.* 2010; XXIII (93):13-24.
23. Bizzarro MJ, Gallagher PG. Antibiotic-resistant organisms in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol.* 2007; 31:26-32.
24. Metsvaht T, Pisarev H, Ilmoja M, Parm Ü, Maipuu L, Merila M, Mürsepp P, Lutsar I. Clinical parameters predicting failure of empirical antibacterial therapy in early onset neonatal sepsis, identified by classification and regression tree analysis. *BMC Pediatr.* 2009; 9:72.
25. Barrera D, Sua L, Cestari Y. Caracterización de cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas de neonatos con infección nosocomial en una unidad de alto riesgo. [Tesis Lic. en Bioanálisis]. Universidad de los Andes (ULA), Mérida, Venezuela; 2004.
26. Jardine L, Davies MW, Faoagali J. Incubation time required for neonatal blood cultures to become positive. *J Paediatr Child Health* 2006; 42(12):797-802.
27. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 2006; 16th informational supplement
28. Vargas L, Casellas JM, Gales A, Tomé G, Sader H, Lanza A, et al. Survey of bloodstream infection isolates: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program in Buenos Aires, Argentina (1997-2002). *Rev Panam Infectol* 2006; 8(3):11-7.
29. Härtel C, Osthues I, Rupp J, Haase B, Röder K, Göpel W, et al. Characterization of the host inflammatory response to *S. epidermidis* in neonatal whole blood. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93:140-5.
30. Vignoli R, Cordeiro N, Seija V, Schelotto F, Radice M, Ayala J, et al. Entorno genético de CTX-M-2 en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* provenientes de pacientes hospitalizados en Uruguay. *Rev. Argent Microbiol* 2006; 38: 84-8
- 31.- Minarini LA, Climaco E C, Guimaracs D B, Ferreira J C, Palazzo I C, Martínez R, et al. Clonal transmission of ESBL-producing *Klebsiella* spp. at a university hospital in Brazil. *Curr. Microbiol* 2008; 56 (6): 587-91
32. Morales J, Reyes K, Monteghirfo M, Roque M, Irey J. Presencia de β -lactamasas de espectro extendido en dos hospitales de Lima, Perú. *Ann Fac Med Lima* 2006; 66 (1): 16-8.
33. González L, Ramos A, Morffi J, Hernández E, Álvarez A, Marchena J, et al. Identificación fenotípica y molecular de betalactamasas de espectro extendido TEM y SHV producidas por *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp aislados clínicos en hospitales. *Rev. Cuba Med Trop* 2007; 59(1): 210-3.
34. Bratcher D. Methicillin-resistant *S. aureus* in nurseries. *Neo Reviews.* 2005; 6:424-30.
35. Neto MT. Group B streptococcal disease in Portuguese infants younger than 90 days. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93: F90-F93.