

Susceptibilidad antimicrobiana y detección de β -lactamasas en bacilos gramnegativos causantes de infecciones neonatales

Antimicrobial susceptibility and detection of β -lactamases in gram-negative bacilli causing neonatal infections

Arlenis Oliva Falcón¹ <https://orcid.org/0000-0001-8425-9068>.

Yenisel Carmona Cartaya² <https://orcid.org/0000-0003-1241-5302>

Dianelys Quiñones Pérez^{2*} <https://orcid.org/0000-0003-4506-6890>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital Pediátrico Docente William Soler. La Habana, Cuba.

² Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: Dia@ipk.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las infecciones neonatales por bacilos gramnegativos se encuentran en aumento y se asocian a un incremento de la morbimortalidad.

Objetivos: Describir el comportamiento de la resistencia a antimicrobianos de importancia terapéutica en el manejo de infecciones neonatales por bacilos gramnegativos, identificar los mecanismos implicados en la resistencia a betalactámicos y determinar la frecuencia de aislados multidrogosresistentes, extremodrogosresistente y pandrogosresistente.

Métodos: Durante los meses de febrero a diciembre de 2021 se realizó en Laboratorio Nacional de Referencia de Infecciones Asociadas a la Asistencia del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" un estudio retrospectivo descriptivo de corte transversal, que incluyó 120 aislados de bacilos gramnegativos causantes de infección neonatal en 6 Hospitales Gineco-Obstétricos y Pediátricos

de La Habana, los cuales forman parte de la colección de cultivos del propio Laboratorio y se recibieron entre septiembre 2017 y julio 2020. Se estudió la susceptibilidad a los antimicrobianos por el método por el método de Kirby- Bauer y se determinó la producción de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE), β -lactamasas tipo AmpC, y carbapenemasa tipo metalo- β -lactamasas por el método de discos combinados con inhibidores. Por último se clasificaron los aislados acorde a su antibiotipo en multidrogorresistentes, extremodrogorresistentes y pandrogoresistentes.

Resultados: Las aminopenicilinas, cefalosporinas de tercera generación, ciprofloxacino y gentamicina resultaron ser los fármacos con menor efectividad in vitro. Se confirmó producción de β -lactamasas en 38,4 %, predominaron las BLEE con 32 % y las AmpC con un 5 %, un 2 % fue productor de metalo- β -lactamasas. Los carbapenémicos y colistina, resultaron ser los antimicrobianos más activos frente a los aislados productores de BLEE y AmpC con 100% de sensibilidad. Un 96% fue multidrogorresistente y un 4,2 % fue extremodrogorresistente.

Conclusiones: Los resultados del estudio sugieren una multidrogorresistencia en bacilos gramnegativos causantes de infecciones en neonatos, con producción de carbapenemasas lo que constituye problema de salud en hospitales de La Habana, y revelan la necesidad de un monitoreo continuo de la susceptibilidad antimicrobiana de estos patógenos.

Palabras clave: Resistencia bacteriana; β -lactamasas; infecciones neonatales; bacilos gramnegativos.

ABSTRACT

Introduction: Neonatal gram-negative bacillus infections are on the rise and are associated with increased morbidity and mortality.

Objective: Describe the behavior of resistance to therapeutically important antimicrobials in the management of neonatal infections by gram-negative bacilli, identify the mechanisms involved in resistance to beta-lactams, and determine

the frequency of multidrug-resistant, extreme drug-resistant, and pandrug-resistant isolates.

Methods: During the months of February to December 2021, a retrospective descriptive cross-sectional study was carried out at the National Reference Laboratory of Healthcare Associated Infections of the Tropical Medicine Institute “Pedro Kourí”, which included 120 isolates of gramnegative bacilli causing neonatal infection in 6 Gyneco-Obstetric and Pediatric Hospitals in Havana, which are part of the culture collection of the laboratory itself, and were received between September 2017 and July 2020. Antimicrobial susceptibility was evaluated by the Kirby- Bauer Method. Production of Extended Spectrum Betalactamases (ESBL), AmpC-type β -lactamases, and metallo- β -lactamase-type carbapenemases were determined by the discs combined with inhibitors method. Finally, the isolates were classified according to their antibiotype into multidrug-resistant, extreme drug-resistant, and pandrug-resistant.

Results: The isolated Gram-negative bacilli showed high resistance to aminopenicillins, third-generation cephalosporins, ciprofloxacin, and gentamicin. Production of β -lactamases was detected in 38.4 %, ESBL predominated with 32 %, followed by AmpC with 5 % and metallo- β -lactamases with 2 %. Carbapenems and colistin were found to be 100 % sensitive against ESBL- and AmpC-producing organisms. Among of the isolates with β -lactamase production, 96 % were MDR and 4.2 % XDR.

Conclusions: The results of the study suggest that antimicrobial resistance in gram-negative bacilli that cause infections in newborns constitutes a health problem in Havana hospitals, and reveal the need for continuous monitoring of the antimicrobial susceptibility of these pathogens.

Keywords: Bacterial resistance; β -lactamases; neonatal infections; gramnegative bacilli.

Recibido: 13/04/2023

Aceptado: 21/09/2023

Introducción

La infección neonatal es una de las principales causas de morbimortalidad en los recién nacidos.⁽¹⁾ Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) ocurren en el mundo alrededor de 4 millones de muertes neonatales cada año y aproximadamente un tercio de estas se deben a enfermedades infecciosas.⁽²⁾

Los grandes avances en el cuidado intensivo neonatal durante los últimos veinte años permiten una mejora en la supervivencia de prematuros, recién nacidos de muy bajo peso y con anomalías congénitas. Las maniobras terapéuticas a las que son sometidos conllevan a largos períodos de hospitalización lo cual está en relación con el incremento de infecciones. En los países en vías de desarrollo, se considera que alrededor del 60 % de los casos de infección neonatal temprana y un 32,5 % de los casos de infección neonatal tardía se deben a bacterias gramnegativas.^(3,4)

A nivel mundial los hospitales enfrentan una crisis sin precedentes por la aparición de microorganismos resistentes.^(4,5) En las bacterias gramnegativas el mecanismo más importante por sus frecuencia e implicaciones clínicas es el de producción de β -lactamasas.^(6,7) De todas las β -lactamasas descritas hasta el momento, destacan las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), las cefalosporinas tipo AmpC y las carbapenemasas.⁽⁸⁾

En el anuario estadístico de salud de Cuba se refleja que las infecciones se sitúan en la tercera causa de mortalidad neonatal.⁽⁸⁾ Según información ofrecida por el Ministerio de Salud Pública "Elizabeth López (comunicación personal, 5 de noviembre 2021) desde 2017 hasta 2021 se registra un aumento de la letalidad asociada a infecciones por bacilos gramnegativos como *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*, notificándose eventos de brotes en provincias orientales y occidentales por estos microorganismos."

Estudios puntuales en el país sobre sepsis neonatal destacan a *K. pneumoniae*, *Escherichia coli* y *E. cloacae*, entre los primeros agentes etiológicos y enfatizan en la resistencia elevada de los mismos a los antimicrobianos de uso habitual en servicios de neonatología.^(10,11) El diagnóstico de las infecciones en el recién nacido no es fácil debido a que la clínica es totalmente inespecífica, las pruebas

microbiológicas para confirmarla no tienen la sensibilidad deseada, esto trae consigo que el tratamiento antibiótico se inicie de forma inmediata, la mayoría de las veces empírico y con una profilaxis que no está exenta de complicaciones para el recién nacido.^(4,8) Los recién nacidos constituyen grupos vulnerables caracterizados por inmadurez orgánica en los cuales las opciones terapéuticas están limitadas, lo que unido al incremento de resistencia bacteriana y al desarrollo insuficiente de nuevos antibióticos, dificulta mucho el tratamiento de estos pacientes. La utilización adecuada del recurso microbiológico que brinda el laboratorio resulta de gran utilidad, mantener la vigilancia a nivel institucional de los perfiles de resistencia antimicrobiana y mecanismos implicados es imprescindible para realizar modificaciones oportunas en los protocolos de tratamiento empírico.^(6,8) Debido a que las infecciones neonatales constituyen la tercera causa de muerte en el país, al registro de un incremento de bacterias gramnegativas implicadas en esta problemática y a la escasa información publicada en Cuba sobre la incidencia y la susceptibilidad de los agentes etiológicos de las infecciones neonatales, se hizo necesario realizar la investigación actual. El objetivo de este trabajo fue describir el comportamiento de la resistencia a antimicrobianos (ATMs) de importancia terapéutica en el manejo de infecciones neonatales por bacilos gramnegativos, identificar los mecanismos implicados en la resistencia a betalactámicos y determinar la frecuencia de aislados multidrogorresistentes (MDR), extremodrogorresistente (XDR) y pandrogorresistente (PDR).

Métodos

Durante los meses de febrero a diciembre de 2021 en el Laboratorio Nacional de Referencia de Infecciones Asociadas a la Asistencia Sanitaria del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (LNR-IAAS/IPK) se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de corte transversal, que incluyó aislados de bacilos gramnegativos, causantes de infección neonatal, en algunos hospitales gineco-obstétricos (Eusebio Hernández, Hijas de Galicia, Ramón González Coro, Enrique Cabrera) y pediátricos (Juan Manuel Márquez, William Soler Ledea,) de la Habana.

El universo de estudio estuvo conformado por 125 aislados que se encontraban conservados a -80°C en caldo triptona de soja con glicerol (15 %), los mismos se recibieron en el LNR-IAAS/ IPK entre septiembre 2017 y julio 2020, todos identificados a nivel de especie y forman parte de la colección de cultivo del propio laboratorio. Los aislados se seleccionaron a través de la revisión de la base de datos del LNR-IAAS, creada al efecto de la vigilancia de la resistencia en microorganismos gramnegativos causantes de infección en neonatos. La muestra se constituyó por 120 aislados que se encontraban viables, no contaminados y que contaban con una planilla de recolección de datos microbiológicos, necesaria a los efectos de los objetivos del estudio. Quedaron incluidos aislados de *Escherichia coli*,⁽⁶¹⁾ *Enterobacter cloacae*,⁽¹³⁾ *Enterobacter agglomerans*,⁽¹⁰⁾ *Klebsiella pneumoniae*,⁽¹⁹⁾ *Klebsiella ornithinolytica*,⁽²⁾ *Klebsiella oxytoca*,⁽²⁾ *Citrobacter freundii*,⁽⁴⁾ *Proteus mirabilis*,⁽³⁾ *Serratia marcescens*,⁽³⁾ *Pseudomonas aeruginosa*.⁽³⁾

Las variables empleadas en el estudio fueron: Categorías clínicas de pruebas de susceptibilidad, Producción de BLEE, Producción de AmpC, Producción de Carbapenemasa y Categorización de las pruebas de susceptibilidad.

Se determinó la susceptibilidad a 17 ATMs, ampicilina/sulbactam, piperacilina-tazobactan, amoxicilina/clavulánico, ceftazidima, cefoxitín, cefotaxima, cefepime, ceftriaxona, aztreonam, meropenem, imipenem, gentamicina, amikacina, ciprofloxacino, levofloxacino, colistina y fosfomicina, todos de la casa comercial CPM, Italia. Para lo cual se empleó el método de difusión de disco Kirby-Bauer en agar Mueller-Hinton (BioCen, Cuba). Los resultados se interpretaron acorde a lo establecido en las normas del Instituto de Estándares de Laboratorio Clínico (CLSI, por sus siglas en inglés) de 2021.⁽¹²⁾ En el caso del antimicrobiano colistina al estudiar la susceptibilidad se siguieron las recomendaciones del protocolo de la red de vigilancia de la resistencia a los ATMs (WHONET- Argentina).⁽¹³⁾ En ambas pruebas se utilizaron como controles las cepas ATCC *E. coli* ATCC 35218, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 y *E. coli* ATCC 25922. Los porcentajes de resistencia a los ATMs se calcularon en base al total de microorganismos en cada especie.

Detección de betalactamasas de espectro extendido

Se confirmó la producción de BLEE en todos los aislados en los que se demostró sensibilidad disminuida o resistencia a las cefalosporinas y al Aztreonam, empleando el método de discos combinados: cefotaxima (30 mg) y cefotaxima/ácido clavulánico (30/10 mg) (Oxoid, Ltd.). Se utilizaron como controles las cepas *K. pneumoniae* ATCC 700603 como control positivo y *E coli* ATCC 25922 como control negativo.

Detección de β -lactamasa tipo AmpC

Se determinó la producción de β -lactamasas tipo AmpC cuando los aislados mostraron resistencia o sensibilidad disminuida a FOX. Se empleó el método de discos combinados con inhibidores utilizando CTX (30 μ g) y CTX con cloxacilina (30/10 μ g) (CPM, Italia). Se utilizaron como controles las cepas *K. pneumoniae* ATCC BAA-1706 como control negativo y *K. pneumoniae* ATCC 700603 como control positivo.

Detección de carbapenemasa tipo metalobetactamasas

Se determinó la producción de carbapenemasas tipo metalobetactamasas (MBL) cuando los aislados mostraron resistencia a IMI y/o MRP. Se empleó el método de discos combinados con inhibidores utilizando discos de MRP y MRP + EDTA (Liofilchem, Italia). Se utilizaron como cepas controles, *Acinetobacter baumannii* DQ244 como control positivo y *K. pneumoniae* ATCC BAA - 1706 – MHT como control negativo.

Para la interpretación de los resultados de las pruebas donde se determinó la presencia de β -lactamasas y el tipo, se emplearon las recomendaciones establecidas en las normas del Instituto de Estándares de Laboratorio Clínico (CLSI, por sus siglas en inglés) de 2021.

Para la clasificación de los aislados como MDR, XDR y PDR se siguieron los criterios del Consenso Latinoamericano de ReLAVRA 2019.⁽¹⁴⁾ De acuerdo con los cuales se define como MDR a un aislado no sensible al menos a un agente en tres o más categorías ATMs, XDR a la ausencia de sensibilidad por lo menos a un agente en todas las categorías de ATMs excepto en una o dos de ellas y PDR a la resistencia a todas las categorías de antibióticos.⁽¹⁴⁾

Los datos obtenidos se ingresaron en una base de datos creada en el programa SPSS versión 21, se utilizaron medidas de estadística descriptiva como la frecuencia y el porcentaje para el análisis y la presentación de los resultados.

Aspectos éticos

La presente investigación constituye una tarea del proyecto Fortalecimiento de la Vigilancia Nacional de la Resistencia Antimicrobiana en patógenos gramnegativos causantes de IAAS y contó con la aprobación de la Comisión Científica Especializada y del Comité de Ética de la Investigación del IPK con el código CEI-IPK 30-21.

Resultados

En relación con el comportamiento de la resistencia a betalactámicos en los diferentes aislados incluidos en el estudio, se aprecia que la frecuencia de resistencia estuvo por encima del 30 % en la mayoría de las especies. Se muestra la gran afectación de la actividad in vitro frente a aminopenicilinas (ampicilina, ampicilina/sulbactam) que alcanzó el 91 %, 96 % y 100 % de aislados resistentes en los géneros *Enterobacter*, *Klebsiella* y *Serratia* respectivamente. Destaca la resistencia elevada en el género *Klebsiella* de hasta 78 % frente a ceftriaxona, 70 % a cefotaxima y 35 % a cefepime, fue además el único género con resistencia a carbapenémicos. No se muestran resultados para los aislados de las especies *P. mirabilis* ni *P. aeruginosa* pues estos se revelaron sensibles a este grupo farmacológico.

Tabla 1- Frecuencia de resistencia a betalactámicos en bacilos gramnegativos según especie (N = 120). LNR-IAAS-IPK, 2017-2020

MICROORGANISMO	FRECUENCIA %											
	AM P	AM S	AU G	FO X	CR O	CA Z	CT X	FE P	TZ P	AT M	IM I	MR P
<i>Klebsiella spp.</i> (n=23)	96	79	43	48	78	53	70	35	35	35	9	9
<i>Enterobacter spp.</i> (n=23)	91	39	34	26	39	35	39	26	17	17	0	0
<i>Escherichia coli</i> (n=61)	64	41	31	23	41	36	38	23	13	25	0	0
<i>Citrobacter freundii</i> (n=4)	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Serratia marcescens</i> (n=3)	100	33	33	33	33	33	33	0	33	0	0	0

TZP: piperacilina/tazobactam,, IMI: Imipenem, MRP: meropenem

AMP: ampicilina AMS: ampicilina/sulbactam AUG: amoxicilina/clavulánico FOX: ceftaxima, CAZ: ceftazidima, CTX: cefotaxima

CRO: ceftriaxona, FEP: cefepime, AZTM: Aztreonam

En la tabla 2 se muestran elevados porcentajes de resistencia a quinolonas en la mayoría de las especies, ciprofloxacino fue la de mayor afectación de la actividad in vitro con 48 % de aislados resistentes en el género *Klebsiella* y 36 % en *E. coli*. No se muestran resultados para los aislados de las especies *P. aeruginosa* ni *C. freundii* pues estos se revelaron sensibles a este grupo farmacológico.

En cuanto a los aminoglucósidos, los porcentajes de resistencia detectados fueron altos, principalmente en *Klebsiella spp*, con 35 % de aislados resistentes a gentamicina y 32 % a amikacina, mientras que en *E. coli*, *Enterobacter spp.* y *P. mirabilis* la resistencia a amikacina fue baja (3 %,9 %, y 0 % respectivamente). La resistencia fosfomicina solo se observó para el 13 % de los aislados de *Klebsiella spp.*

Tabla 2. Frecuencia de resistencia a otros antimicrobianos en bacilos gramnegativos según especie (N = 120). LNR-IAAS-IPK, 2017-2020

MICROORGANISMO	FRECUENCIA %				
	CN	AK	CIP	LEV	FOS
<i>Escherichia coli</i> (n=61)	15	3	36	34	2
<i>Enterobacter spp.</i> (n=23)	22	9	26	17	9
<i>Klebsiella spp.</i> (n=23)	35	32	48	26	13
<i>Proteus mirabilis</i> (n=3)	0	0	33	33	0

<i>Serratia marcescens</i> (n=3)	33	33	33	33	0
----------------------------------	----	----	----	----	---

Leyenda: CN: gentamicina AK: amikacina LEV: levofloxacino CIP: ciprofloxacino FOS: fosfomicina

Al realizar el estudio de los mecanismos de resistencia a betalactámicos se confirmó la producción de β -lactamasas en un 38,4 % del total de aislados clínicos. Predominaron los aislados productores de BLEE (31,7 %), seguido de AmpC (5 %) y MBL (1,7 %).

Con respecto a la frecuencia de β -lactamasas según el microorganismo productor, la tabla 3 muestra que *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* y *E. coli*. fueron las únicas especies donde se detectaron dichos mecanismos. *Klebsiella spp.* presentó los mayores problemas de resistencia ya que 61 % de sus aislados fueron BLEE positivos y fue el único en producir MLB (8,7 %). En *Enterobacter spp.* y *E. coli* el porcentaje de producción de BLEE fue elevado con 30 y 28 % respectivamente. En cuanto al mecanismo de producción de AMPc, fue detectado en *Enterobacter spp.* (8,7 %), *Klebsiella spp.*(8,7 %) y *E. coli* (3,3 %).

Tabla 3- Frecuencia de aislados productores de β -lactamasas según especie (N = 120)LNR-IAAS-IPK, 2017-2020.

MICROORGANISMO	B-LACTAMASAS - FRECUENCIA %		
	BLEE	AmpC	MBL
<i>Escherichia. coli</i> n=61	28	3.3	0
<i>Enterobacter spp.</i> n=23	30	8.7	0
<i>Klebsiella spp.</i> n=23	61	8.7	8.7

Como se evidencia en la tabla 4, los carbapenémicos y la colistina son los antimicrobianos con mayor actividad sobre los aislados productores de BLEE y AmpC con 100 % de sensibilidad. En cambio, para los dos aislados productores de MLB solo fue efectiva la colistina en el 100 % de estos. Otros antibióticos como fosfomicina y amikacina mostraron buena actividad in vitro frente a los aislados BLEE con 84,2 % y 71,1 % de aislados sensibles respectivamente.

Tabla 4- Frecuencia de aislados de gramnegativos productores de β -lactamasas sensibles a los antimicrobianos (N = 46). LNR-IAAS-IPK, 2017-2020

ANTIMICROBIANO	FRECUENCIA DE AISLADOS SENSIBLES %		
	BLEE n=38	AmpC n=6	MBL n=2
CRO	0	0	0
CAZ	13,2	0	0
CTX	0	0	0
FOX	21	0	0
ATM	0	0	0
FEP	13,2	0	0
TZP	28	0	0
CN	41,1	50	0
AK	71,1	50	0
CIP	62,3	0	50
LEV	50	16,7	0
FOS	84,2	66,7	0
IMI	100	100	0
MRP	100	100	0
CS	100	100	100

CRO: ceftriaxona, CAZ: ceftazidima, CTX: cefotaxima, FOX: ceftaxitin, AZTM: Aztreonam FEP: cefepime
 TZP: piperacilina/tazobactam, CN: gentamicina, AK: Amikacina, LEV: levofloxacino, CIP: ciprofloxacino
 FOS: fosfomicina IMI: Imipenem, MRP: meropenem CS: Colistina

Al analizar el perfil de susceptibilidad se demostró que 48 aislados presentaron resistencia a varios grupos farmacológicos, lo que representa el 40 % del total y se identificaron 18 patrones de resistencia. En correspondencia 96 % de los aislados se clasificaron como MDR, el 4,2 % como XDR y no se detectó PDR.

Discusión

La enfermedad infecciosa neonatal es una causa importante de morbimortalidad, es imprescindible el diagnóstico efectivo, precoz y específico, así como el tratamiento ATM adecuado.⁽¹⁵⁾ El uso de antibióticos de amplio espectro de forma prologada se asocia a efectos adversos graves, complicaciones y a mayor resistencia antibiótica en las Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN).⁽¹⁶⁾

Los betalactámicos son los ATMs más usados en el mundo por su escasa toxicidad y amplio espectro, pero aportan los mayores problemas de resistencia.⁽¹⁶⁾ En las UCIN, el desarrollo de esta situación se favorece por un mayor uso de ATMs de amplio espectro ante la mínima sospecha de infección en el recién nacido o incluso de forma profiláctica, hecho que facilita y condiciona la diseminación por transmisión cruzada de las cepas resistentes a través de las manos del personal y del ambiente.^(10,11)

En la actual investigación se evidencia elevada resistencia a los betalactámicos. Estos resultados se suman a las observaciones de otros estudios en Cuba, realizados por Rodríguez y colaboradores en La Habana año 2016,⁽¹⁷⁾ y más recientemente Laffita y colaboradores en Las Tunas en 2020,⁽¹⁸⁾ cuando informan a partir de aislamientos de enterobacterias en neonatos, elevados porcentajes de resistencia a cefalosporinas de tercera generación con cifras superiores al 40 %, con predominio en el género *Klebsiella*.

Un estudio multicéntrico en neonatos sépticos realizado en Madagascar, Senegal y Cambodia, informa que 9 de cada 10 aislamientos son resistentes a aminopenicilinas.⁽¹⁹⁾ Okomo y colaboradores realizaron un metaanálisis entre 2008 y 2018 con datos procedentes del continente Africano, donde se notifica resistencia en bacterias gramnegativas a los β -lactámicos recomendados por la OMS para el tratamiento empírico de la sepsis neonatal (aminopenicilinas y cefalosporinas de tercera generación) de 68%.⁽²⁰⁾

Las quinolonas son ATMs usados en neonatología cuando las alternativas de elección fallan, en cambio los aminoglucósidos son alternativas de elección en el tratamiento de infecciones neonatales, usados en combinación sinérgica con los betalactámicos.^(10,15) En ambos grupos farmacológicos la resistencia detectada en el presente estudio fue elevada, resultados que son similares a los de Rodríguez y colaboradores en Cuba en 2016, cuando informan en bacilos gramnegativos resistencia de 40 % a ciprofloxacino, 33 % a gentamicina y 28 % a amikacina.⁽¹⁸⁾ Del mismo modo Samudio y colaboradores en Paraguay en 2018 al estudiar enterobacterias patógenas en neonatos infectados, notifican 30 % de aislados resistentes a quinolonas y aminoglucósidos.⁽²¹⁾

Por otra parte el porcentaje de resistencia a quinolonas y amonoglucósidos detectado en la actual investigación, es inferior al de otros autores extranjeros como Nebbioso y colaboradores en África, ya que al realizar un estudio sobre la necesidad de realizar cambios en el tratamiento empírico inicial en neonatos infectados, detectan hasta 80 % de aislados con afectación de la actividad *in vitro*.⁽²²⁾ Estas diferencias podrían estar en relación con que en dicho estudio predominaron las infecciones de presentación tardía donde estuvieron involucrados microorganismos intrahospitalarios que por lo general ya presentan resistencia elevada debido a la sobreutilización de antibióticos que se hace en las UCIN.⁽²²⁾

En la mayoría de los estudios cubanos publicados sobre el comportamiento microbiológico de las infecciones en neonatos, a pesar de que se identifica resistencia a betalactámicos, no se puntualiza el mecanismo al cual obedece, se plantea que dicha problemática podría estar en relación con producción de β -lactamasas.^(17, 18) Los genes que codifican las BLEE se localizan en plásmidos transferibles y aunque el sustrato específico de las β -lactamasas son los betalactámicos, estos genes contienen con frecuencia información genética que provoca resistencia cruzada a otros grupos de ATMs incluidos los aminoglucósidos, quinolonas, cloranfenicol, tetraciclinas y cotrimoxazol.^(23,24) La cifra alta de aislados productores de β -lactamasas detectadas en el presente estudio se correlaciona con los elevados niveles de resistencia encontrados para los betalactámicos fundamentalmente frente a cefalosporinas de tercera generación.

Autores cubanos como Santisteban y colaboradores, en un estudio que incluye aislados responsables de infecciones en neonatos recuperados en hospitales de La Habana, informan producción de BLEE en gramnegativos con predominio en el servicio de neonatología.⁽²⁵⁾

Por su parte Chelliah y colaboradores en La India, al estudiar recién nacidos sépticos, informan que 33 % de las enterobacterias fueron productoras de BLEE y 6,1% productoras de AmpC.⁽²⁶⁾

Kagia y colaboradores en África subsahariana en 2019 y Zakir y colaboradores en Etiopía en 2021, enfatizan que las infecciones causadas por microorganismos productores de β -lactamasas en los recién nacidos hospitalizados constituyen un reto, cuando resaltan producción de BLEE en más de 30 % de los microorganismos gramnegativos identificados y 2,4 % productores de carbapenemasas, lo relacionan con larga estadía hospitalaria y hacinamiento de pacientes en la UCIN.^(27,28)

El hallazgo de MBL en bacilos gramnegativos causantes de infecciones neonatales fue un resultado notable, debido a que estas enzimas inactivan a los carbapenémicos, última alternativa terapéutica para las infecciones graves en neonatos. Además su codificación plasmídica le confiere una gran capacidad de diseminación, lo que facilita la producción de brotes en el entorno hospitalario, esto representa una alerta para usar de forma racional dichos medicamentos y evitar el incremento de la resistencia.⁽²⁹⁾

Al evaluar la sensibilidad in vitro se encontró que los carbapenémicos y la colistina tuvieron 100 % de sensibilidad frente a los aislados productores de BLEE y AmpC, lo cual ratifica su eficacia en el tratamiento de las infecciones graves por gramnegativos con estos mecanismos de resistencia. Desde la aparición de estas enzimas en la década de 1980, los carbapenémicos se convierten en el tratamiento de elección de las infecciones por los microorganismos que las producen. Sin embargo con la emergencia de las carbapenemasas se compromete cada vez más la efectividad terapéutica de esta familia de ATMs.^(25,29)

Numerosos estudios avalan la efectividad y la buena tolerabilidad de los carbapenémicos en la población pediátrica.^(29,30) Su amplio espectro de actividad y las características farmacocinéticas hacen que sean los antimicrobianos de elección en el tratamiento empírico de las infecciones graves.^(29,31)

En cuanto a la colistina, aunque 100 % de los aislados productores de BLEE, AmpC y MLB del actual estudio fueron sensibles a este ATM, resalta la necesidad de mantener el uso racional de la misma, ya que en nuestro país es una de las pocas alternativas terapéutica disponible para el tratamiento de gramnegativos productores de carbapenemasas.^(25,30)

Los resultados del estudio están en concordancia con lo que plantean Rodríguez y colaboradores en La Habana en 2016, cuando destacan en aislados de enterobacterias sensibilidad de 100 % a carbapenémicos y colistina.⁽¹⁷⁾ Por su parte en Madagascar en 2016, Nass y colaboradores, destacan entre los aislados productores de BLEE y AmpC baja sensibilidad a cefalosporinas de tercera generación, quinolonas y aminoglucósidos, manteniendo 100 % de sensibilidad a carbapenémicos.⁽³³⁾

Al analizar los antibiogramas de los aislados estudiados con resistencia a betalactámicos, resalta que además tuvieron un patrón de resistencia frente a otros antibióticos como aminoglucósidos y quinolonas. Si se tiene en cuenta que en Cuba, no se disponen de nuevas opciones terapéuticas, la diseminación de estas cepas conllevará al incremento de la morbimortalidad asociadas a las infecciones bacterianas en neonatos.⁽²⁵⁾

Los aislados BLEE estudiados mostraron buena sensibilidad a fosfomicina (84,2 %), por lo que esta resulta ser una opción de tratamiento prometedora. Ante el limitado arsenal terapéutico en el manejo de infecciones por bacterias MDR en el neonato, algunos autores han propuesto evaluar el uso de fosfomicina en tratamiento combinado.⁽³²⁾ En Investigaciones publicadas sobre sepsis neonatal por gramnegativos, la mayoría tratados con fosfomicina y gentamicina como tratamiento combinado señalan que el 90 % de los pacientes evolucionó satisfactoriamente, sin reportar reacciones adversas.^(31,32)

Las bacterias MDR gramnegativas son una gran preocupación en la población neonatal, y constituyen la causa de que antibióticos "superiores" o "de reserva" sean utilizados cada vez más como antibióticos de primera o segunda línea.⁽³⁴⁾

El fenómeno de la multirresistencia en enterobacterias relacionadas con infecciones en Cuba se documenta en una investigación previa por Quiñones y colaboradores desde el LNR-IAAS/IPK que incluyó varias instituciones hospitalarias del país. Por lo que, al analizar de manera conjunta los resultados del presente trabajo con lo que se viene reportando desde años hace pensar que el fenómeno de cepas MDR es una amenaza creciente en hospitales cubanos.^(35,36)

Por otra parte, esta es una problemática que afecta varias regiones del mundo. En Etiopía Solomon y colaboradores al estimar la incidencia de bacteriemia por gramnegativos resistentes a antibióticos en recién nacidos con sepsis, reportan más de 88 % MDR.⁽³⁷⁾

En 2020 Wang y colaboradores publican una revisión sistemática sobre patógenos bacterianos asociados con sepsis en neonatos, donde notifican tasas altas de bacilos gramnegativos MDR y aunque recogen bajos porcentajes de aislados XDR comprueban que se debe a la producción de carbapenemasas.⁽³⁸⁾

Los resultados obtenidos en la investigación dan respuesta a una de las prioridades del Programa Materno Infantil como son las infecciones neonatales y evidencian la importancia de los bacilos gramnegativos como agentes etiológicos de estas entidades clínicas, debido al difícil manejo terapéutico por la multiresistencia de estos patógenos.

Referencias bibliográficas

1. Toan ND, Darton TC, Boinett CJ, Campbell JI, Karkey A, Kestelyn E, et al. Clinical features, antimicrobial susceptibility patterns and genomics of bacteria causing neonatal sepsis in a children's hospital in Vietnam: protocol for a prospective observational study. *BMJ Open*. 2018;8(1):1-3. DOI: <https://10.1136/bmjopen-2017-019611>
2. González M. Resistencia antimicrobiana, una amenaza mundial. *Rev Cubana de Pediatr*. 2013;85(4):414-17.
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
4. Berberian G, Brizuela M, Rosanova MT, Travaglianti M. Infecciones por bacilos gram negativos multirresistentes en neonatología. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(1):6-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.6>

5. Sinha AK, Murthy V, Nath P, Morris JK, Millar M. Prevention of late onset sepsis and central line associated blood stream infection in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(4):401-6. DOI: <https://10.1097/INF.0000000000001019>
6. Quiñones D. Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque "Una salud". *Rev Cubana Med Trop*. 2017;69(3):2-5.
7. Bush K. Past and Present Perspectives on β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(10):1076-18. DOI: <https://10.1128/AAC.01076-18>.
8. Sandoval A, Aravena M, Cofré F, Delpiano L, Hernández R, Hernández M, et al. Antimicrobianos en neonatología. Parte I: Recomendaciones de dosificaciones basadas, en la más reciente evidencia en recién nacidos. *Rev Chilena Infectol*. 2020;37(5):490508. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182020000500490>
9. Anuario estadístico de salud. 2021. MINSAP. Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/2022/10/18/anuario-estadistico-de-salud-2021/>
10. Díaz M. Microorganismos causales más comunes y factores de riesgo según la clasificación de las infecciones neonatales. *Rev Cubana Pediatr*. 2021;93(2):5-13. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312021000200015
11. Franco O, Aliño M. Infección neonatal: comportamiento en una unidad de cuidados intensivos. *Rev Cubana Pediatr*. 2010; 82(4):52-61.
12. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI supplement M100. 27th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2021.
13. Colectivo de autores. Protocolo para determinación de sensibilidad a Colistín por el Método de Elución de discos. Servicio Antimicrobianos, Laboratorio Nacional de Referencia en Antimicrobianos, INEI-ANLIS. "Dr. Carlos G. Malbrán". Versión 1. Julio 2017. [citado 2021 Oct 12]. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp->

[content/uploads/2017/09/ProtocoloCIM-microdiluci%C3%B3n-COL-version2Agosto-2017.pdf](#).

14. Jiménez MA, Galas M, Corso A, Hormazábal JC, Duarte Valderrama C, Salgado Marcano N, et al. Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. RPSP. 2019;43(65):1-8.

15. Good P, Hooven T. Evaluating Newborns at Risk for Early onset Sepsis. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(2):321-31. DOI: <https://10.1016/j.pcl.2018.12.003>

16. Mizumoto BR, Moreira BM, Santoro. Quality of antenatal care as a risk factor for early onset neonatal infections in Rio de Janeiro, Brazil. *Brazilian J Infect Dis*. 2015;19(3):272-7. DOI: <https://10.1016/j.bjid.2015.02.003>

17. Rodríguez Y, Álvarez AB, Castillo AA, López E, Rodríguez N, Del Río O. Caracterización clínica, microbiológica y epidemiológica en neonatos con infecciones relacionadas con la atención sanitaria. *Rev cubana Pediatr*. 2016;88(2):182-94.

18. Laffita R, Bello ZL, Pacheco Y, Cutié Y, Puente ST. Resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas en neonatos ingresados en el hospital provincial de Las Tunas en el 2020. *Rev electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*. 2022;47(1):2997.

19. Huynh T, Kermorvant DE, Chheang R, Randrianirina F, Seck A, RatsimaE, et al. Severe Bacterial infections in Madagascar, Senegal, and Cambodia: A multicentric community-based cohort study. *PLoS Med*. 2021;18(9):1-10. DOI: <https://10.1371/journal.pmed.1003681>

20. Okomo U, Akpalu E, Doare K, Roca A, Cousens S, Jarde A, et al. Aetiology of invasive bacterial infection and antimicrobial resistance in neonates in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis in line with the STROBE-NI reporting guidelines. *Lancet*. 2019;19(11):1219-34. DOI: [https://10.1016/S1473-3099\(19\)30414-1](https://10.1016/S1473-3099(19)30414-1)

21. Samudio GC, Monzón R, Ortiz LM, Godoy GM. Sepsis neonatal tardía nosocomial en una unidad de terapia intensiva: agentes etiológicos y localización más frecuente. *Rev Chilena Infectol.* 2018;35(5):547-52.
22. Nebbioso A, Oluwakemi FO, Repetto EC, Mekiedje C, Hugues SW, Ngaya G, et al. When first line treatment of neonatal infection is not enough: blood culture and resistance patterns in neonates requiring second line antibiotic therapy in Bangui, Central African Republic. *BMC Pediatrics.* 2021;21(570):2-11. DOI: <https://10.1186/s12887-021-02911-w>
23. Marando R, Seni J, Mirambo MM, Falgenhauer L, Moremi N. Predictors of the extended-spectrum-beta lactamases producing Enterobacteriaceae neonatal sepsis at a tertiary hospital, Tanzania. *Int J Med Microbiol.* 2018;308(7):803-11. DOI: <https://10.1016/j.ijmm.2018.06.012>
24. Ghafourian S, Sadeghifard N, Soheili S. Extended spectrum beta-lactamases: Definition, classification and epidemiology. *Curr Issues Mol Biol.* 2015;17(2):11-21.
25. Santisteban Y, Carmona Y, Pérez YC, Díaz L, García S, Kobayashi N, et al. Infecciones por los géneros *Klebsiella* y *Acinetobacter* en hospitales pediátricos cubanos y resistencia antibiótica. *Rev Cubana Med Trop.* 2014;66(3):400-14.
26. Chelliah A, Thyagarajan R, Radhika K, Leela KV, Babu B. Isolation of MRSA, ESBL and AmpC - β -lactamases from Neonatal Sepsis at a Tertiary Care Hospital. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2014;8(6):24-27. DOI: <https://10.1186/s43054-021-00055-1>
27. Kagia N, Kosgei P, Ooko M, Wafula L, Mturi N, Anampiu K, et al. Carriage and Acquisition of Extended-spectrum β -Lactamase-producing Enterobacteriaceae Among Neonates Admitted to Hospital in Kilifi, Kenya. *CID.* 2019;69(5):751-59. DOI: <https://10.1093/cid/ciy976>
28. Zakir A, Regasa B, Aklilu DA, Oumer Y. Investigation of Extended-Spectrum β Lactamase and Carbapenemase Producing Gram-Negative Bacilli in Rectal Swabs Collected from Neonates and Their Associated Factors in Neonatal

- Intensive Care Units of Southern Ethiopia. *Infect. Drug Resist.* 2021;23(14):3907-17. DOI: <https://10.2147/IDR.S333603>
29. Mukherjee S, Mitra S, Dutta S, Basu S. Neonatal Sepsis: The Impact of Carbapenem-Resistant and Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 11(8):6343-49. DOI: <https://10.3389/fmed.2021.634349>.
30. Cotton CM. Antibiotic stewardship: reassessment of guidelines for management of neonatal sepsis. *Clin Perinatol.* 2015;42(1):195-9. DOI: <https://10.1016/j.clp.2014.10.007>
31. Alemán R, Bocanegra C, Suárez C, Robledo G. Uso de antibióticos en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, uso terapéutico, (parte I) ¿racional o irracional? . *Rev Esp Méd Quir.* 2016;24(4):117-26.
32. Baquero F, Rosal T. Fosfomicina en el ámbito pediátrico: Evidencia y posibles indicaciones. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(1):55-61.
33. Naas G, Cuzon A, Robinson L, Andrianirina Z, Imbert P, Ratsima E, et al. Neonatal infections with multidrugresistant ESBL-producing *E. cloacae* and *K. pneumoniae* in Neonatal Units of two different Hospitals in Antananarivo, Madagascar. *BMC Infectious Diseases.* 2016;16(275):1-10. DOI: <https://10.1186/s12879-016-1580-5>
34. Moya V, Díaz M, Ibáñez A, Suárez P, Martínez V, Ordóñez FA, et al. Patrón de aislamiento bacteriano y sensibilidad antimicrobiana en urocultivos positivos obtenidos de una población pediátrica. *Rev Esp Quimioter.* 2016;29(3):146-50.
35. Quiñones D, Carmona Y, Zayas A, Capote M, Salazar D, García S, et al. Resistencia antimicrobiana en aislamientos clínicos de *Klebsiella spp.* y producción de β -lactamasas de espectro extendido en hospitales de Cuba. *Rev Cubana Med Trop.* 2014;66(3):386-99.
36. Zayas A. Caracterización microbiológica de *Klebsiella spp.* aislada en hospitales cubanos [Tesis Maestría]. La Habana: Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"; 2012.
37. Solomon S, Akeju O, Odumade OA, Ambachew R, Gebreyohannes Z, VanWickle K, et al. Prevalence and risk factors for antimicrobial resistance among newborns

with gramnegative sepsis. PLoS ONE. 2021;16(8):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255410>

38. Wang J, Zhang H, Yan J, Zhang T. Literature review on the distribution characteristics and antimicrobial resistance of bacterial pathogens in neonatal sepsis. J Matern Fetal Neonatal. 2020;26(1):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1732342>

Conflicto de intereses

No se declaran conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Arlenis Oliva Falcón

Curación de datos: Arlenis Oliva falcón.

Análisis formal: Arlenis Oliva falcón, Yenisel Carmona Cartaya

Adquisición de fondos: Arlenis Oliva Falcón, Dianelys Quiñones Pérez.

Investigación: Arlenis Oliva Falcón, Dianelys Quiñones Pérez, Yenisel Carmona Cartaya

Metodología: Arlenis Oliva Falcón, Dianelys Quiñones Pérez, Yenisel Carmona Cartaya.

Administración de proyecto: Arlenis Oliva Falcón, Dianelys Quiñones Pérez.

Recursos: Arlenis Oliva Falcón, Dianelys Quiñones Pérez.

Supervisión: Dianelys Quiñones Pérez, Yenisel Carmona Cartaya.

Validación: Arlenis Oliva Falcón, Dianelys Quiñones Pérez, Yenisel Carmona Cartaya.

Visualización: Arlenis Oliva Falcón, Dianelys Quiñones Pérez, Yenisel Carmona Cartaya.

Redacción del borrador original: Arlenis Oliva Falcón.

Redacción, revisión y edición: Arlenis Oliva Falcón, Dianelys Quiñones Pérez, Yenisel Carmona Cartaya.