

**TIPIFICACIÓN Y PERFILES DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA
EN UNIDADES NEONATALES DE BOGOTÁ DURANTE LOS AÑOS 2008-2012**

**PRESENTADO POR:
EDUARDO HEREDIA ROMERO
Residente Neonatología**

**TUTOR TEMÁTICO:
Dr. JUAN CARLOS LOPEZ GARCIA
Infectólogo Pediatra de la Fundación Santafé de Bogotá**

**TUTOR METODOLÓGICO:
Dra. AURA LUCÍA LEAL CASTRO
Especialista en Microbiología y Parasitología Médicas
Coordinadora del Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas del
Sistema Nacional de Ciencia y Tecnología. COLCIENCIAS**

**TUTOR ESTADÍSTICO
MILCIADES IBAÑEZ PINILLA
Estadístico matemático
Especialista en epidemiología y docencia universitaria
Magíster en epidemiología**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN NEONATOLOGÍA
BOGOTÁ D.C.
2014**

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO	2
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
MARCO TEÓRICO	6
MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA ANTIBIÓTICA.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
JUSTIFICACIÓN	14
OBJETIVOS	15
Objetivo General	15
Objetivos Específicos.....	15
METODOLOGÍA.....	16
Diseño.....	16
Población y Muestra.....	16
Variables	17
Hipótesis.....	17
Hipótesis nula	18
Hipótesis alterna	18
Técnica de Recolección de Información	18
PLAN DE ANÁLISIS	19
Calidad del Dato	19
Análisis estadístico.....	19
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	20
RESULTADOS.....	21
FRECUENCIA DE ORGANISMOS EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES	22
MICROORGANISMOS GRAM POSITIVOS	23

PERFILES DE RESISTENCIA GRAM POSITIVOS	24
MICROORGANISMOS GRAM NEGATIVOS.....	28
PERFILES DE RESISTENCIA GRAM NEGATIVOS.....	28
GRUPO CANDIDAS	33
DISCUSIÓN.....	35
CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFÍA.....	38

RESUMEN

La sepsis neonatal ha sido un problema en las unidades de cuidado intensivo al rededor del mundo. Su incidencia aumenta diez veces cuando el recién nacido es de muy bajo peso. El aislamiento de gérmenes resistentes en los cultivos tomados a los recién nacidos ha permitido identificar el comportamiento de los antibióticos de uso común. El presente estudio analítico de corte transversal realizado durante los años 2008 al 2012 en diez unidades de cuidados intensivos neonatales de la ciudad de Bogotá analizó la base de datos de los laboratorios de microbiología, obteniendo un total de 22.153 muestras de las cuales 7.132 (32.9%) fueron elegibles. Utilizando el software Whonet 5.6 y tomando solo el primer aislamiento por año y por paciente se realizaron análisis descriptivos y de resistencia bacteriana. Los resultados obtenidos fueron similares a los reportados en la literatura donde los gérmenes gram positivos son los más comúnmente aislados con un 53.2%, seguidos en importancia por los gérmenes gram negativos. *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* en conjunto aportan 27.22%, presentando un aumento en el porcentaje de BLEE (Betalactamasa de Espectro Extendido) y aparición de carbapenemasas durante los años de estudio. El *Acinetobacter baumannii* ha duplicado la resistencia a ampicilina sulbactam llegando al 66.7%. Las candidas fueron aisladas en un porcentaje muy bajo sin documentarse resistencias. El *Estafilococo aureus* no presenta resistencias que sugiera la aparición de nuevos clones.

INTRODUCCIÓN

Dentro de los objetivos del desarrollo del milenio se busca reducir en dos terceras partes la mortalidad en niños menores de 5 años entre 1990 y el 2015(1). Al año mueren 7,6 millones de niños menores de 5 años en todo el mundo, el 40,3% de estos (3,1 millones) son neonatos; la prematuridad, las complicaciones asociadas al parto y las infecciones son las principales causas de mortalidad neonatal. En conjunto, estas tres causas representan el 71% de todas las muertes en el periodo neonatal y 28,7% de todas las muertes en menores de 5 años (2). La disminución en la mortalidad neonatal ha sido lenta y de persistir las tendencias no se podrá cumplir con los nuevos objetivos al 2028 (3).

La incidencia de sepsis neonatal está alrededor de 1 por 1000 nacidos vivos, la cual puede llegar a ser de 11 por 1000 nacidos vivos en neonatos de muy bajo peso. A pesar de que el uso de antibióticos y el manejo avanzado en las unidades de cuidados intensivos neonatales ha disminuido de manera significativa la mortalidad por sepsis neonatal, se ha observado que los niños que la contraen presentan mayor retraso del desarrollo motor y cognitivo (4). Por ello, es importante establecer adecuados protocolos de diagnóstico y tratamiento, con el fin de disminuir las consecuencias a largo plazo de esta enfermedad.

La vigilancia, prevención y control de organismos multiresistentes en el ámbito hospitalario representa hoy más que nunca un reto, no solo para los profesionales de la salud encargados del manejo clínico o para los grupos encargados del control de infecciones, sino para todos aquellos que de una u otra forma están relacionados con el cuidado seguro de los pacientes y su entorno.

La tipificación e identificación de los perfiles de resistencia antibiótica en las unidades neonatales locales pueden ayudar al profesional a direccionar de manera particular la terapia antibiótica y evitar nuevos perfiles de resistencia.

MARCO TEÓRICO

Las infecciones son un problema severo para los neonatos; la sepsis puede resultar en una hospitalización prolongada o la muerte; por estas razones el control de infecciones intrahospitalarias ha sido un reto por mucho tiempo (5). La sepsis es difícil de reconocer, es de presentación inespecífica y resulta en serias consecuencias que van desde déficit en el neurodesarrollo hasta la muerte (6). Neonatos con historia de sepsis tienen un riesgo significativamente mayor de hemorragia intraventricular o leucomalacia periventricular, displasia broncopulmonar y trastorno del desarrollo sicomotor que los neonatos no infectados(7), por esta razón se utilizan frecuentemente antibióticos empíricos a recién nacidos sintomáticos o pacientes con alto riesgo de sepsis mientras se esperan los resultados de los cultivos.(8)

Las unidades de cuidado intensivo neonatal representan ambientes que deben permanecer relativamente libres de bacterias resistentes dado que reciben principalmente recién nacidos inmediatamente de la sala de partos o cirugía; en este momento de la vida los neonatos adquieren los microorganismos de sus madres, quienes usualmente son mujeres libres de bacterias resistentes. Por esta razón, las intervenciones para el control de infecciones deben ser mucho más especiales que en otras unidades de cuidados intensivos. (9)

La sepsis neonatal se clasifica en sepsis temprana que es la infección dentro de las primeras 72 horas desde el nacimiento, con una incidencia de 0.98 por 1000 nacidos vivos (10). Sin embargo estas cifras pueden aumentar o disminuir según el peso al nacer. Recién nacidos con muy bajo peso al nacer (menor a 1500 gr) tienen una incidencia acumulada de sepsis temprana de 11 por 1000 nacidos vivos. De esos quienes sobreviven más de 3 días, 21% tendrán un episodio que corresponde a la sepsis tardía, es decir infección que ocurre después de los 3 días de vida postnatal. (11)

La sepsis temprana es causada principalmente por *Streptococo del grupo B* (43%), seguida por *Escherichia coli* (29%). (10). En sepsis tardía los principales agentes etiológicos aislados son los gram positivos (70%) principalmente por *Estafilococo coagulasa negativo* (48%) y *Estafilococo aureus* (8%). Los microorganismos gram negativos son menos comunes pero se asocian a mayor mortalidad (10-36%). Las infecciones por hongos aportan el 12 % de los aislamientos en neonatos de muy bajo peso, aunque la incidencia varía ampliamente entre los diferentes centros.(7,12)

Dentro de los organismos causales de sepsis tardía se incluyen también *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Candida*, *Streptococo del grupo B*, *Serratia*, *Acinetobacter* y *anaerobios*.⁽¹²⁾ La piel, el tracto respiratorio, conjuntivas, tracto gastrointestinal y el ombligo pueden llegar a ser colonizadas del ambiente, favoreciendo la posibilidad de sepsis tardía causada por microorganismos invasivos.

Una vez el paciente muestra signos de sepsis se inicia la terapia empírica la cual continúa mientras se espera el reporte de los cultivos. Ampicilina, gentamicina y cefotaxima son los antibióticos más usados.⁽⁸⁾ A pesar de que el 95% de los recién nacidos admitidos en las unidades neonatales reciben antibióticos empíricos en los primeros días postnatales, solamente el 1-5% tienen cultivos iniciales positivos.⁽¹³⁾

La terapia con antibióticos por sí sola puede no eliminar la infección. Es necesario el seguimiento de marcadores clínicos oportunos que indican una respuesta inadecuada al tratamiento.⁽¹⁴⁾ Las razones para la persistencia de cultivos positivos de sangre son: los niveles inadecuados de antibióticos o de tratamientos; organismos resistentes, la colonización de las líneas umbilicales arteriales o venosas, infección focal, por ejemplo, necrosis del intestino, formación de abscesos, osteomielitis o endocarditis.⁽¹⁵⁾

Aparte de repetir los hemocultivos, investigaciones adicionales para su examen debe incluir una punción lumbar y el cultivo de orina, comprobar los niveles de antibióticos, la ecografía de los focos potenciales de infección, las radiografías y un ecocardiograma. También se debe dar una juiciosa consideración a las opciones terapéuticas, tales como la optimización de las dosis de antibióticos, el cambio de los regímenes de antibióticos o la eliminación de catéteres permanentes.⁽⁷⁾

Hay poca evidencia publicada para informar la duración óptima de un tratamiento de antibióticos para la infección demostrada por cultivos en los recién nacidos, la terapia antibiótica empírica > 5 días, entre los recién nacidos <1000 g peso al nacer se ha asociado con un mayor riesgo de muerte y enterocolitis necrotizante.⁽¹⁶⁾ Si hay hemocultivos positivos pero el cultivo del líquido cefalorraquídeo LCR está negativo, el tratamiento debe ser por un mínimo de 10 días.⁽¹⁷⁾ El tratamiento debe ser por lo menos 14 días para el *Estafilococo aureus*; para un paciente con cultivos positivos de LCR, o un diagnóstico clínico de meningitis, el tratamiento puede ser necesario durante al menos 21 días, dependiendo del organismo.

La longitud del ciclo de tratamiento puede requerir la extensión en aquellos con resolución lenta clínica y microbiológica. En el caso de *Listeria monocytogenes* mayor o igual a 21 días y 4 a 6 semanas en casos de complicados por abscesos intracraneales.⁽¹⁵⁾

Los antibióticos de amplio espectro pueden alterar la microflora natural del paciente, particularmente en el tracto gastrointestinal. Esto puede resultar en un aumento de la resistencia a los antibióticos entre organismos comensales o la aparición de otros patógenos. Un agente patógeno puede ser simplemente reemplazado por otro agente patógeno, que a su vez puede ser más peligroso, y la carga total de la infección neonatal puede ser cambiada.⁽¹⁸⁾ El uso sistemático de cefalosporinas en combinación con ampicilina se asocia con un aumento en la colonización neonatal e inusual con microorganismos resistentes, en comparación con el uso de un aminoglucósido. Las cefalosporinas también se han asociado con un mayor riesgo de sepsis por hongos en los bebés de muy bajo peso.^(19,20)

La sobreocupación de pacientes puede facilitar los brotes en las unidades neonatales con varios patógenos, incluyendo *Estafilococo meticilinoresistente*, *Klebsiella*, y otras enterobacterias. Los esfuerzos de eliminar la sobreocupación mediante la disminución del número de pacientes en cada habitación o la apertura de nuevas habitaciones son medidas efectivas para la erradicación de brotes en las unidades.⁽²¹⁾ El espacio recomendado por la Academia Americana de Pediatría para recién nacidos en cuidados intensivos neonatales es de 150 pies cuadrados.⁽²²⁾

Los patrones de susceptibilidad antibiótica en sepsis tardía (vancomicina y gentamicina) y en sepsis temprana (ampicilina y gentamicina) se han mantenido sin cambios a través del tiempo en varios estudios.⁽²³⁾ Numerosos estudios recientes muestran que bacteremia por *Estafilococo coagulasa negativo* es un problema creciente en las unidades neonatales, siendo la bacteria más común en países desarrollados ⁽⁵⁾. Debido al amplio uso de cefalosporinas de primera y tercera generación, en asociación a aminoglucósidos ha llevado a resistencia antibiótica de gram positivos y gram negativos.⁽⁸⁾ Antimicóticos se han adicionado a los regímenes antibióticos empíricos en sospecha de sepsis tardía, principalmente en recién nacidos de muy bajo peso al nacer.⁽²³⁾

MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Los agentes antimicrobianos se pueden unir a las bacterias objetivo y previenen la transcripción (ADN o ARN) y la traducción (ARN a proteína) o interfieren con la síntesis de la pared celular como se describe en la tabla 1. Los agentes antifúngicos tienen diferentes mecanismos de acción; la anfotericina se une al ergosterol y membrana fúngica, causando la liberación del contenido celular del hongo. Los azoles, incluyendo el fluconazol, inhiben las enzimas envueltas en la síntesis del ergosterol.⁽¹⁴⁾

Tabla 1. Antibióticos usados comunmente en Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal y mecanismos de acción y resistencia. (14)

ANTIBIÓTICOS	EJEMPLOS DE AGENTES	MECANISMO DE ACCIÓN	MECANISMO DE RESISTENCIA
ANTIBIÓTICOS			
Beta-lactámicos		Interfiere con síntesis de pared	Adquisición de B-lactamasas
Penicilinas	Penicilina/ampicilina/oxacilina	bacteriana uniéndose al sitio activo	hidrolizan el anillo B lactámico
		transpeptidasa o PBP	Mutaciones en PBP
Cefalosporinas	1 ra generación: cefazolina		
	2da generación: cefoxitin		Pérdida de porinas
	3ra generación: cefotaxima		
Carbapenémicos			
	meropenem/ imipenem		

Aminoglucósidos	amikacina/gentamicina/ tobramicina	Se une a la subunidad 30S ribosomal interfiriendo con Síntesis de proteína	Adquisición de enzimas modif de aminoglucósidos que alteran las cadenas laterales
Glicopéptidos	Vancomicina	Interfiere con la síntesis de la pared bacteriana uniéndose al C terminal D-alanina-D-alanina	Mutación en el componente terminal de la pared celular alterando el objetivo desde la D-alanina-D-alanina a D- alanina D-lactato

La resistencia antibiótica se presenta cuando los microorganismos son capaces de sobrevivir a la exposición a un antibiótico o agente antimicrobiano. En la mayoría de los casos se produce por mutaciones genéticas o alteración en el microorganismo. La mutación genética se puede transferir entre bacterias por conjugación, transducción o transformación. Los genes para la resistencia antibiótica se presentan como producto de selección natural. Muchos de esos genes residen en plásmidos dentro de la pared celular bacteriana. Bacterias con varios genes de resistencia son organismos multiresistentes. La resistencia aparece como resultado de la duración a la exposición a un antibiótico.(24)

Los mecanismos de resistencia para bacterias y levaduras están caracterizados por 3 mecanismos principales:

1. Adquisición de una enzima que altera la estructura del antibiótico, por consiguiente este agente es incapaz de unirse al objetivo de acción.
2. Mutaciones en la bacteria objetivo que evitan la unión del antibiótico, como por ejemplo mutaciones en las proteínas de unión a penicilina, ADN girasa o proteínas envueltas en la biosíntesis de ergosterol.
3. Cambios en la vía de captación del flujo de multidroga, las cuales remueven los antibióticos de los microorganismos, o cambios en porinas, las cuales previenen la entrada de los antibióticos a las células bacterianas.

El microorganismo resistente más ampliamente diseminado en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales es el *Estafilococo epidermidis*, el cual es *coagulasa negativo*; *Estafilococo epidermidis* es comúnmente resistente a oxacilina, pero adicionalmente las especies resistentes se han vuelto multiresistentes a gentamicina, rifampicina, eritromicina y clindamicina, limitando las opciones de tratamiento para sinergismo antibiótico utilizando dos antibióticos.

El *Estafilococo aureus* resistente a meticilina (SARM) se denomina a los aislamientos de *Estafilococo aureus* que presentan resistencia a los 4 grupos de antibióticos B-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos), con excepción de las cefalosporinas de quinta generación anti-SARM (ceftobiprol y ceftalorina).(25)

El uso de técnicas moleculares permite establecer que los aislamientos de infecciones adquiridas en la comunidad (GC) tienen características genotípicas y moleculares diferentes a los aislamientos causantes de infecciones en el hospital (GH). La resistencia a oxacilina de *Estafilococo aureus* y *Estafilococo coagulasa negativo* se debe a la adquisición del gen *mecA*, que es el más frecuente, el gen *mecB* y *mecC*, los cuales se encuentra en los cassettes cromosomales del estafilococo. Estas caracterizaciones genéticas y moleculares permiten identificar patrones de bandas, fragmentos característicos en electroforesis y codificación de proteínas denominándolos como clones SARM; los cuales comparten perfiles de resistencia antibiótica similares. Los más comunes hallados en nuestro medio son el clon N, U, Chileno y Pediátrico.

El clon N presenta el perfil de resistencia más común para oxacilina, eritromicina y tetraciclina, el clon U para oxacilina, el clon Chileno para oxacilina, gentamicina, eritromicina, ciprofloxacina y clindamicina y finalmente el clon pediátrico con perfil de resistencia más común para oxacilina, gentamicina, eritromicina, ciprofloxacina, clindamicina.

Los clones comunitarios muestran el factor de virulencia Pantón-Valentine leucocidina y se ha visto que se dividen más rápidamente que los clones hospitalarios. El clon USA 300 es el clon comunitario más común en el mundo y ya se ha detectado en las unidades neonatales.(26)

La resistencia a Vancomicina ocurre por dos mecanismos: vanA o vanB; estos genes alteran objetivo de la vancomicina desde D-alanina-D- alanina a D alanina-D- lactato; también se ha descrito resistencia intermedia la cual es mediada por alteraciones en la pared celular, incluyendo engrosamiento y adelgazamiento, lo cual limita presumiblemente el acceso de la vancomicina al objetivo D-alanina-Dalanina. En el grupo de los *Enterococos* se han descrito resistencia a ampicilina y vancomocina. No se han descrito *Estafilococos coagulasa negativo* ni *Estafilococo aureus* con resistencia a Vancomicina.(14)

Los Bacilos gram Negativos también muestran incremento de resistencia antibiótica, incluyendo casos de resistencia a multidrogas. Las más comunes son resistencia a piperacilina tazobactam, ceftazidime y gentamicina (como la *Pseudomonas aeruginosa* y el *Acinetobacter baumannii*). (24)

Klebsiella pneumoniae afecta pacientes inmunocomprometidos como patógeno oportunista, y los recién nacidos son más propensos al riesgo de infección debido a su sistema inmune inmaduro, bajo peso al nacer y el uso frecuente de equipos invasivos y antibióticos.(27) Conociendo ampliamente la epidemiología de *Klebsiella pneumoniae*, los brotes ocurren cuando disminuye la atención a las medidas de higiene.

Se viene observando el incremento de resistencia en *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* que son resistentes a cefalosporinas de tercera generación incluyendo cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima. El mecanismo de resistencia es a través de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) porque ellas hidrolizan las cefalosporinas con cadenas laterales de oxiiimino. La resistencia es causada por mutaciones que son los plásmidos encodados para transferir a otras bacterias.(24) Adicionalmente se han reportado carbapenemasas para *Klebsiella pneumoniae* (KPCs) que hidrolizan los agentes carbapenémicos, incluyendo el imipenem y meropenem los cuales son usados como tratamiento alternativo para los gérmenes BLEE. Posee capacidad hidrolítica sobre penicilinas, cefalopporinas, monobactamicos y carbapenémicos, también sobre cefamicinas (cefexitina) e inhibidores de B-lactamasa (sulbactam, tazobactam, clavulánico). (24)

Además de las enzimas tipo KPC existe otro grupo de carbapenemasas como las metalobetalactamasas, las cuales difieren molecularmente de las KPC pero fenotípicamente son similares en la forma como confieren resistencia a los antibióticos Betalactámicos; sin embargo esta sensibilidad puede alterarse cuando simultáneamente está presente otro mecanismo de resistencia. Dentro de las principales metalobetalactamasas se encuentra IMP y VIM y la reciente metalobetalactamasa Nueva Delhi. (9,27)

Algunas bacterias gram negativas se han vuelto resistentes a antibióticos de primera línea y son sensibles solamente a polimixina B y/o tigeciclina. Resistencia a quinolonas y tetraciclinas no son un hallazgo cotidiano presumiblemente porque estos agentes no son de uso habitual en las Unidades de recién nacidos.(14)

El uso de fluconazol profiláctico para candidemia en recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer ha sido protocolizado en muchas unidades, sin embargo se han observado especies de *Candida* resistentes a fluconazol en otros grupos etareos, pero aún no ha sido confirmado en las unidades neonatales, significando un potencial riesgo.(28, 29)

Las principales herramientas disponibles para disminuir la resistencia bacteriana son la higiene de manos, el aislamiento de los pacientes afectados y la descontaminación intermitente del ambiente.(9) El establecimiento de guías de higiene junto con programas educacionales son medidas efectivas para disminuir los índices de sepsis en las unidades de cuidado intensivo neonatales; adicionalmente con la implementación de listas de chequeo en conjunto con la adopción de medidas de control en miras de limitar brotes y evitar causalidades.(27)

El uso de antibióticos de espectro dirigido y la disminución del sobreuso de los de amplio espectro reduce los brotes de organismos resistentes. Los Centros de Control y Prevención de enfermedades han desarrollado programas de farmacovigilancia para el uso juicioso y adecuado de los antibióticos con miras a aminorar la resistencia, los cuales son aplicables a nuestras unidades neonatales. Entre estas estrategias se encuentra el tratamiento antibiótico oportuno, selección apropiada, administración adecuada y desescalamiento de antibióticos. (24)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis neonatal puede resultar en serias consecuencias que van desde déficit en el neurodesarrollo hasta la muerte (6). Una vez diagnosticada se inicia la terapia empírica mientras se espera el reporte de los cultivos y el seguimiento de marcadores clínicos oportunos que indican una respuesta al tratamiento. Las razones para la persistencia de cultivos positivos de sangre son: los niveles inadecuados de antibióticos o de tratamientos; organismos resistentes, la colonización de las líneas umbilicales arteriales o venosas e infección focal. (15). Cuando los microorganismos son capaces de sobrevivir al tratamiento antibiótico o agente antimicrobiano, ya sea por mutaciones genéticas o alteración en el microorganismo estamos ante una resistencia antibiótica.

La vigilancia, prevención y control de organismos multiresistentes en el ámbito hospitalario es un reto para equipo de salud y todo aquel que esté relacionado con el entorno del neonato. La tipificación e identificación de los perfiles de resistencia antibiótica en las unidades neonatales locales nos pueden ayudar a direccionar de manera particular la terapia antibiótica y evitar nuevos perfiles de resistencia.

El estudio que se realizará tiene como fin conocer ¿cuáles fueron los gérmenes identificados en 10 unidades neonatales de la ciudad de Bogotá durante los años 2008 a 2012? y ¿cuáles fueron los perfiles de resistencia y tendencias durante este período? En gérmenes multiresistentes es difícil el afrontamiento debido a que las herramientas terapéuticas no tienen evidencia suficiente para su utilización en este grupo etéreo.

JUSTIFICACIÓN

El 98% de las muertes neonatales ocurren en países en desarrollo (3). En estos países, las infecciones son responsables entre el 8 y 80% de todas las causas de muerte neonatal, y hasta del 42% de las causas de muerte en la primera semana de vida. La incidencia de sepsis neonatal en países en desarrollo varía entre 49 y 170 por cada 1000 nacimientos vivos. En América Latina y el Caribe las muertes neonatales representan más de la mitad (52%) de todas las muertes en menores de 5 años (30).

Los neonatos son susceptibles a infecciones debido a que cuentan con sistema inmune inmaduro, bajo peso al nacimiento y son sometidos con frecuencia al uso de monitoreo invasivo y el uso rutinario de antibióticos, comportándose como sujetos inmunocomprometidos facilitando la entrada de gérmenes oportunistas. (31)

Brotos causados por organismos multiresistentes son una causa importante de morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales alrededor del mundo. En el caso de organismos productores de betalactamasas de espectro extendido han sido responsables de un incremento de brotes en las Unidades de cuidados intensivos neonatales, como consecuencia llevan a peores desenlaces incluyendo la muerte, también el aumento de costos hospitalarios (32). Cuando se identifican brotes en la Unidad de Cuidados intensivos se debe iniciar rápidamente una investigación multidisciplinaria que conduzca a la prevención y control junto con la implementación de acciones que conduzcan a su mitigación. La implementación y coordinación de estas medidas de control generalmente requieren mucho tiempo, son difíciles para lograr identificar el organismo causante, incluso en ocasiones se hace necesario el cierre de la unidad. (33)

Se hace imprescindible entonces mantener un sistema de información que le permita a los especialistas y a las Instituciones conocer la epidemiología local, identificar las tendencias de los principales marcadores de resistencia, con el fin de dirigir estrategias de tratamiento para controlar y prevenir la resistencia bacteriana.

Es importante conocer esta información para mejorar la calidad de la atención, calidad de vida, mejorar pronósticos y disminuir posibles complicaciones.

OBJETIVOS

Objetivo General

Identificar los perfiles de resistencia antibiótica en 10 Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales de la ciudad de Bogotá, durante el período comprendido entre los años 2008-2012.

Objetivos Específicos

- Realizar análisis descriptivos y de resistencia bacteriana de pacientes hospitalizados en las 10 unidades de cuidados intensivos neonatales de Bogotá que reportaron la mayor cantidad de muestras durante el período comprendido entre los años 2008-2012.
- Describir los perfiles de resistencia y las formas de presentación de los gérmenes identificados en las unidades de cuidados neonatales locales.
- Discriminar las tendencias en los diferentes meses, como la tendencia de los marcadores de resistencia de cada año, de acuerdo a los gérmenes más comunes identificados durante el período de tiempo comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2012
- Comparar las tendencias de los perfiles de resistencia antibiótica en Unidades Neonatales de Bogotá con los descritos en la literatura

METODOLOGÍA

Apoyados en la información recolectada por el grupo para el control de la resistencia bacteriana GREBO a través de los laboratorios de microbiología de sus instituciones participantes, las cuales son conscientes de la importancia de contener la resistencia bacteriana y en miras de lograr la disminución de infecciones relacionadas con el cuidado de la salud.

Se realizará la identificación mediante análisis descriptivos y de resistencia bacteriana en el software Whonet 5.6 utilizando sólo el primer aislamiento discriminando por año y por paciente, de acuerdo a localización en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Diseño

Para dar cumplimiento a los objetivos propuestos, se realizó un estudio analítico de corte transversal, en el cual se describen y analizan los gérmenes identificados en las unidades neonatales y se pretendió identificar los perfiles de resistencia antibiótica en Neonatos tratados con diagnóstico de sepsis durante el período comprendido entre 2008 y 2012.

Población y Muestra

Población

Para el presente estudio se identificó en base de datos un total de 22153 muestras, de las cuales 7132, es decir el 32.19%, arrojaron un aislamiento positivo correspondiente al mismo número de pacientes; estas muestras principalmente correspondieron a cultivos de sangre, orina, catéter, secreciones, tráquea y líquido cefalorraquídeo principalmente. Para el análisis del presente estudio se tomaron en cuenta los 10 gérmenes más frecuentes identificados en el primer aislamiento.

La base de datos corresponde a Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales de la ciudad de Bogotá, las cuales aportan datos obtenidos de los laboratorios de microbiología que suministran información al Grupo para Control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá (GREBO) de los principales Hospitales de la ciudad, donde se incluyeron las muestras tomadas en las Unidades de la Fundación Cardioinfantil, Hospital de Kennedy, Clínica de Occidente, Hospital de la Misericordia, Hospital San Rafael, Centro Policlínico del Olaya, Hospital el Tunal, Hospital Simón Bolívar, Clínica San Ignacio y Clínica Santafé.

Muestra

Teniendo en cuenta que se incluyeron la totalidad de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección establecidos no se calculó tamaño muestral. El marco muestral estuvo constituido por los registros de la base de datos de cultivos tomados en Neonatos durante el período de 2008 a 2012.

Criterios de Inclusión

- Pacientes en edad neonatal con diagnóstico de sepsis hospitalizados en Unidades Neonatales de Bogotá durante el periodo comprendido entre los años 2008 a 2012.
- Pacientes en edad neonatal con diagnóstico de sospecha de sepsis hospitalizados en Unidades Neonatales de Bogotá.
- Primer aislamiento identificado por tipo de muestra y por paciente.

Criterios de Exclusión

- Pacientes mayores de un mes de edad postnatal en el momento de tomar la muestra.
- Pacientes con datos incompletos en la base de datos elegida
- Registros de pacientes de hospitales de Bogotá no incluidos en el estudio

Variables

- Microorganismo.
- Número de aislamientos
- Fecha de Toma de muestra
- Antibióticos de uso apropiado para neonatos de acuerdo a los protocolos de manejo para este grupo etáreo.
- Porcentaje de Resistencia, Intermedio y Sensible.
- Tipo de muestra

Hipótesis

Determinar si hay aumento de los perfiles de resistencia antibiótica de los gérmenes identificados en Neonatos y si hay cambio en la frecuencia de los gérmenes durante los últimos años

Hipótesis nula

Los perfiles de resistencia antibiótica de los gérmenes identificados han disminuido en los últimos años, y no hay cambio de la frecuencia de los gérmenes debido a la implementación de medidas de higiene y prevención.

Hipótesis alterna

El uso de antibióticos de amplio espectro en las unidades de cuidado intensivo neonatal ha llevado a la aparición de nuevos perfiles de resistencia antimicrobiana.

Técnica de Recolección de Información

La información fue recolectada a través de la base de datos suministrada por los laboratorios de microbiología de los Hospitales de Bogotá. Para tal fin se diseñó un instrumento de recolección de información, cuyo diligenciamiento fue responsabilidad del investigador principal, utilizando el software Whonet 5.6, tomando sólo el primer aislamiento discriminado por tipo de localización en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Una vez revisado y aprobado el trabajo por el Comité de Ética de la Universidad y con autorización del grupo GREBO, se realizó la búsqueda de los candidatos a incluir en el estudio para lo cual se revisó la base de datos durante el período comprendido entre 2008 y 2012.

Luego se inició la revisión de datos registrados en la base de datos de los laboratorios de microbiología y verificando el cumplimiento de los criterios de selección establecidos de tal forma que se obtuvo un total de 7132 muestras elegibles para el estudio.

Una vez revisadas la totalidad de los aislamientos se procedió a la digitación de los formularios en el programa Microsoft Excel con la respectiva conformación de la base de datos la cual posteriormente fue revisada y depurada. Finalmente dicha base de datos fue exportada para su respectivo análisis estadístico.

PLAN DE ANÁLISIS

Calidad del Dato

Con el fin de controlar sesgo de selección se definieron unos criterios de inclusión y exclusión que permitieran seleccionar los pacientes elegibles y que cumplieran los criterios de inclusión descritos.

Con respecto al sesgo de validez y confiabilidad del instrumento un solo investigador estuvo encargado de la recolección de los datos en el software WHONET 5.6 basado en un instrumento diseñado para tal fin de tal forma que en todos los casos se extrajo la misma información y esta fue extraída de manera estandarizada en todos los casos.

En cuanto al sesgo de sistematización donde los errores se pueden presentar durante la recolección de la información y durante la digitación de los datos y el análisis estadístico se realizó una doble digitación de la información con cruce posterior de la misma de tal forma que se identificaran inconsistencias entre los registros que posteriormente fueron confrontadas contra la fuente original de los datos.

Análisis estadístico

Inicialmente se realizó una estadística descriptiva de las variables incluidas en el estudio de tal forma que las variables cuantitativas fueron expresadas con medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (rango y desviación estándar) y las variables cualitativas con frecuencias absolutas y proporciones. Como parte de dicho análisis inicial se calculó la prevalencia del primer aislamiento.

Las pruebas estadísticas se evaluaron a un nivel de significancia del 5% ($p < 0.05$).

Para el anterior análisis estadístico se utilizó el programa SPSS® V11.5.

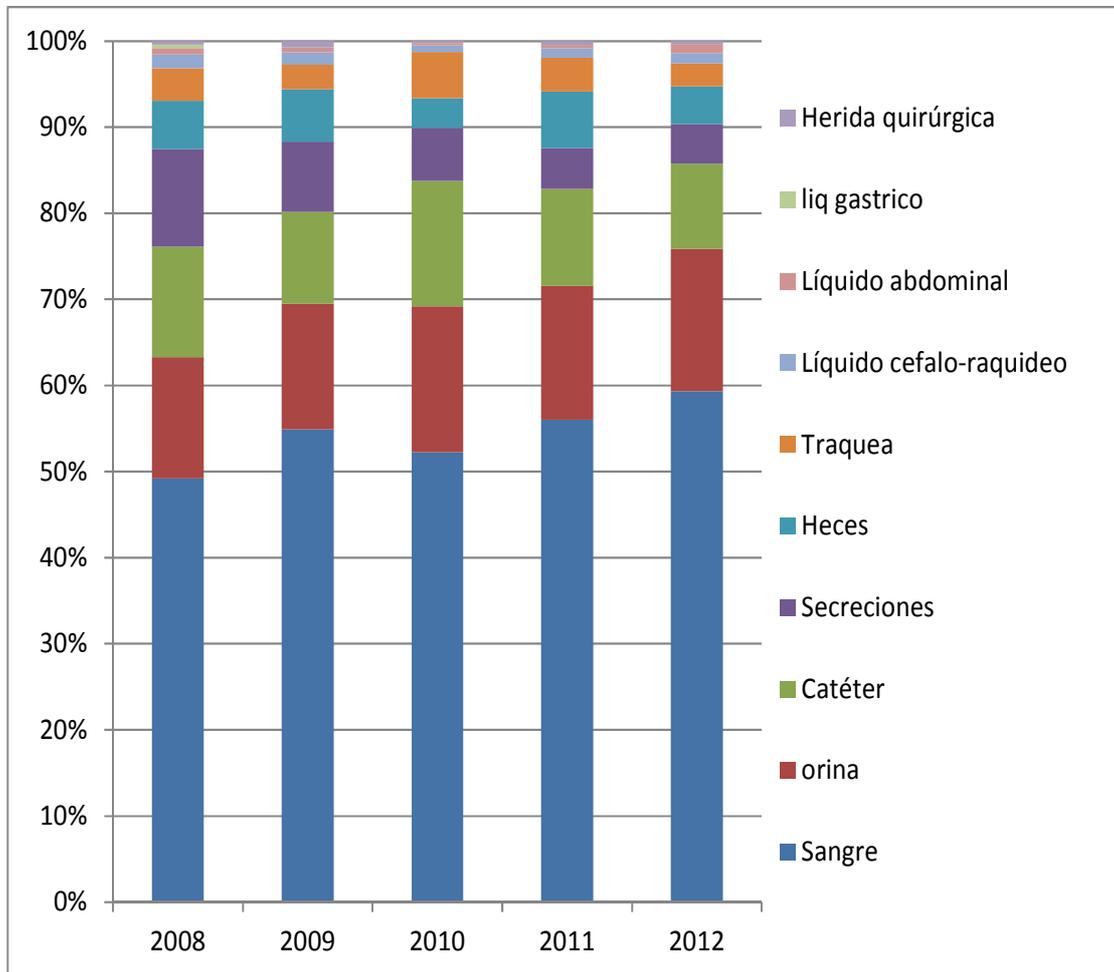
CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a la Resolución N° 008430 de 4 de octubre de 1993, Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, dentro del título 1 disposiciones generales, artículo 11, Literal a) Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

La investigación que se realizó no tiene riesgos ni implicaciones éticas dado que no se harán intervenciones en pacientes, por lo tanto, no se realizará consentimiento informado ya que se trabajará con una base de datos, sin embargo se realizó presentación formal a la Directora del grupo GREBO para aprobación y autorización del manejo de los datos, establecimiento de compromisos y confidencialidad de los mismos.

RESULTADOS

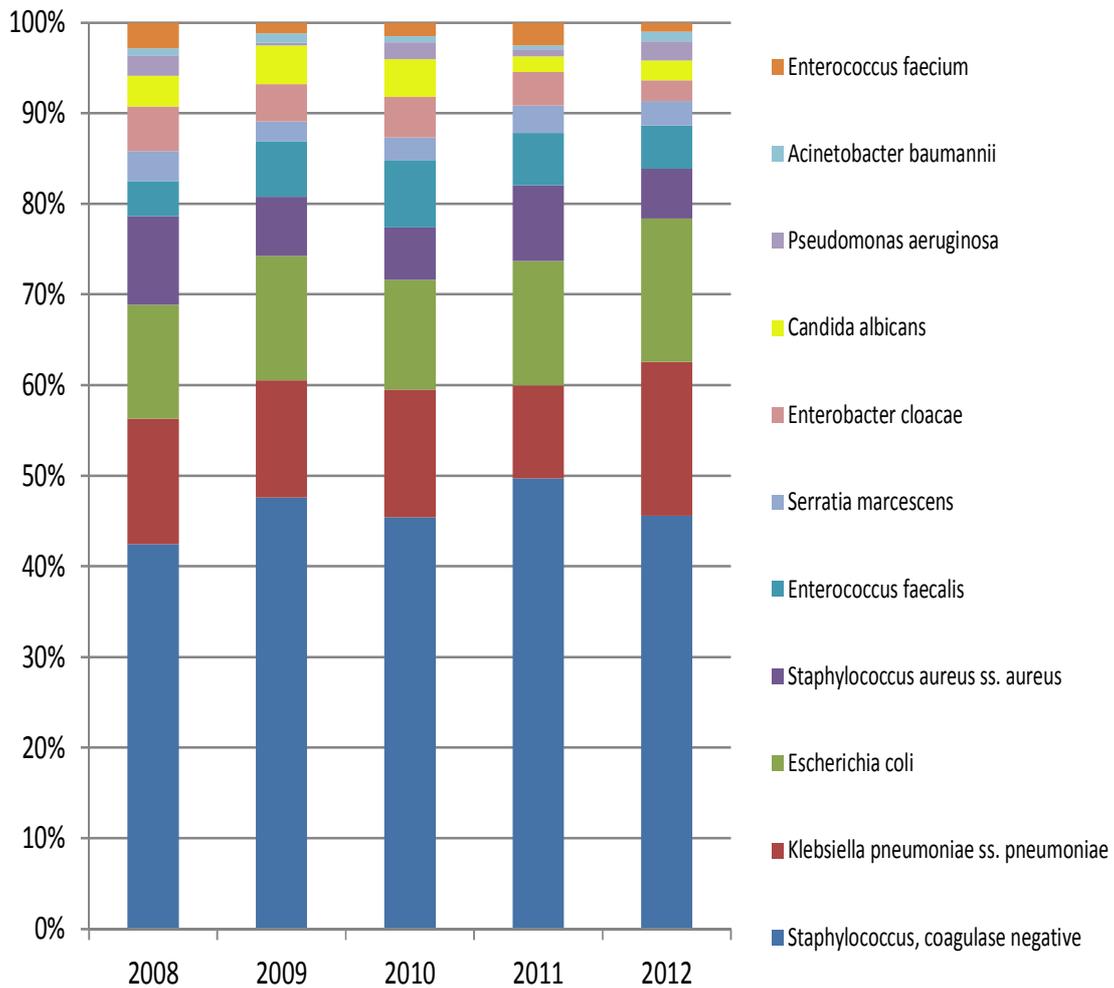
Para el periodo en estudio (2008-2012) se obtuvo un total de 7132 aislamientos, el mayor número fue procesado en muestras de sangre con un porcentaje en promedio de 50.43%, seguido de los microorganismos aislados en orina 14.49% y en tercer las muestras de catéter 11.10%. (ver gráfica 1)



Gráfica 1: Distribución anual por tipo de muestra tomada durante el período 2008-2012 en 10 Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales de Bogotá

FRECUENCIA DE ORGANISMOS EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

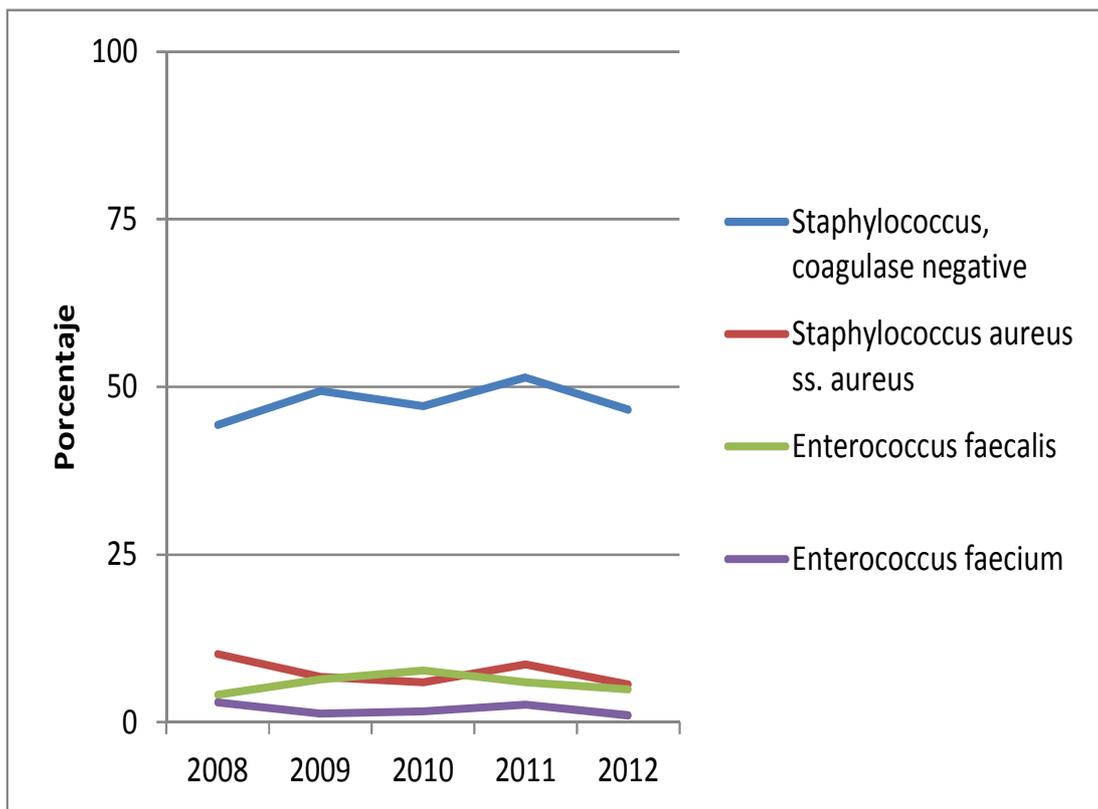
El 46.14% (n=3291) de los aislamientos corresponde a *Staphylococcus coagulasa* negativo, donde casi la totalidad de estos 96.11% (n=3163) son *Staphylococcus epidermidis*; en segundo lugar se aisló *Klebsiella pneumoniae* 13.62% (n=970), seguido de *Escherichia coli* 13.60% (n=967), *Staphylococcus aureus* 7.17% (n=511) y *Enterococcus faecalis* 5.59% (n=402).



Gráfica 2: Gérmenes más frecuentes en las principales Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal de Bogotá durante el período 2008 a 2012.

MICROORGANISMOS GRAM POSITIVOS

En el grupo de los gram positivos el *Staphylococcus coagulasa negativo* presenta una tendencia al ascenso para el periodo en estudio pasando del 42.4% en el 2008 a 45.5% en el 2012; el *Staphylococcus aureus* presenta un descenso que pasa del 9.7% al 5.4% en el mismo período de tiempo. El grupo de *Enterococcus* presenta una tendencia estable, con un leve aumento pasando del 3.9% en el 2008 al 4.7% en el 2012.



Gráfica 3: Porcentaje de aislamiento de los principales gérmenes gram positivos identificados en neonatos

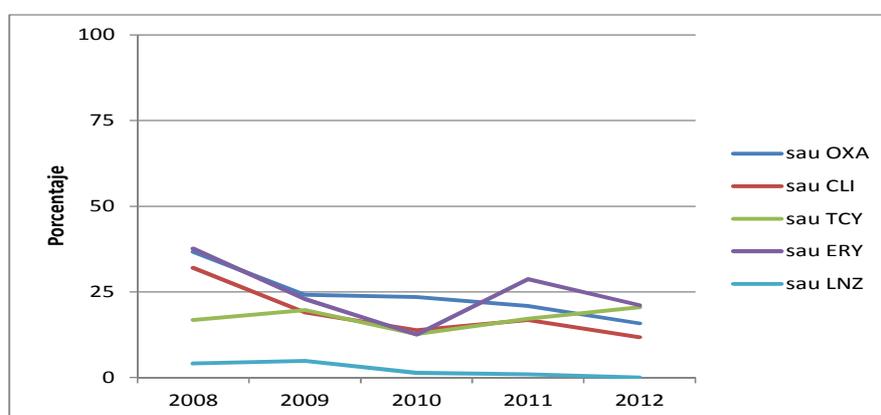
PERFILES DE RESISTENCIA GRAM POSITIVOS

Staphylococcus aureus

	2008		2009		2010		2011		2012	
	No	%R								
Gentamicina	119	24,4	71	15,5	79	15,2	105	11,4	66	12,1
Linezolid	122	4,1	82	4,9	72	1,4	115	0,9	76	0
Oxacilina	128	36,7	83	24,1	81	23,5	115	20,9	76	15,8
Penicilina G	130	93,8	67	97	51	92,2	59	98,3	32	100
Vancomicina	124	3,2	80	5	80	0	115	1,7	75	0
Tetraciclina	113	16,8	71	19,7	79	12,7	105	17,1	73	20,5
Rifampicina	79	6,3	70	4,3	71	2,8	114	2,6	76	1,3
Ciprofloxacina	86	29,1	35	11,4	41	2,4	98	8,2	66	7,6
Trimetropin sulfametoxazol	125	28,8	165	40,6	81	1,2	114	1,8	76	7,9
Clindamicina	125	32	79	19	80	13,8	113	16,8	76	11,8
Eritromicina	125	37,6	80	22,9	80	12,5	108	28,7	76	21,1

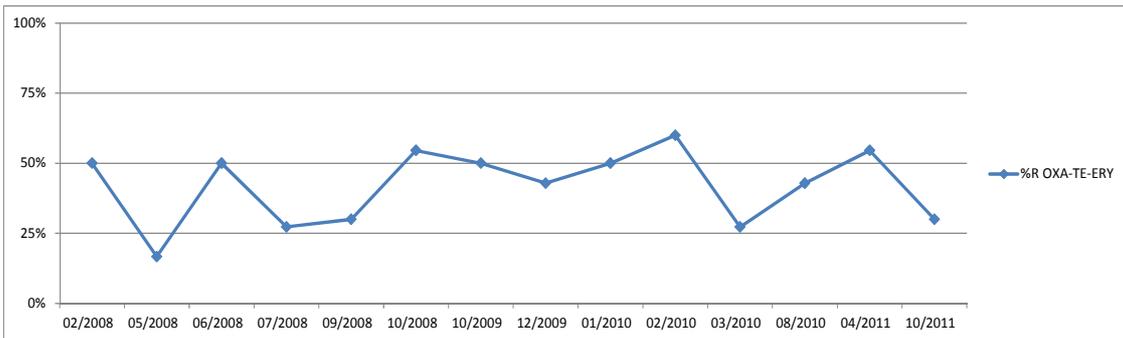
Tabla 1: Perfiles de resistencia antibiótica de *S. aureus* durante los años 2008 a 2012 en las principales Unidades de cuidado intensivo neonatal de Bogotá.

Se observa para *S. aureus* una disminución en la resistencia a oxacilina de 36.7% en el año 2008 a 15.8% en el año 2012, clindamicina de 32% en el 2008 a 11.8% en el 2012 y eritromicina de 37.6% en el 2008 a 21.1% en el año 2012; en cuanto al comportamiento de Vancomicina y linezolid se observa una disminución a 0 en la resistencia para el año 2012.



Gráfica 4 : Porcentaje de resistencia antibiótica para *S. aureus* durante 2008 a 2012.

El fenotipo comunitario N: clon SARM GC- (OXA-TE-ERY) se presentó en promedio en el 11.9% de los aislamientos de los años 2008 a 2011 en el año 2012 no se observa la presencia de este clon. No se observa aparición de clon chileno (OXA-TE-CLI-ERY-CIP) durante el período en estudio.



Gráfica 5: Porcentaje de resistencia clon SARM N (oxacilina-tetraciclina-eritromicina): fenotipo comunitario

Durante los años a estudio se presentó dos brotes de resistencia a vancomicina en dos aislamientos de *Staphylococcus aureus* en diciembre de 2008 y Noviembre de 2009, en el resto del período las cepas aisladas no mostraron resistencia.

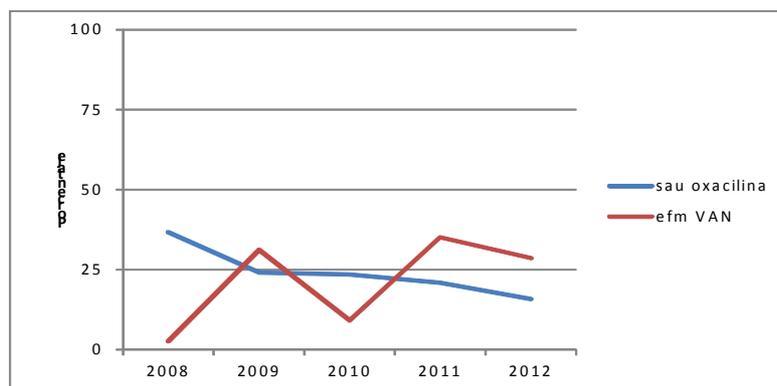
Enterococcus faecium

	2008		2009		2010		2011		2012	
	No	%R								
Ampicilina	38	60,5	16	62,5	22	59,1	37	94,6	14	92,9
Linezolid	26	3,8	11	0	17	5,9	37	13,5	14	0
Vancomicina	38	2,6	16	31,2	22	9,1	37	35,1	14	28,6
Gentamicina de alta carga	35	20	14	35,7	21	28,6	35	74,3	11	72,7

Tabla 2: Porcentaje de resistencia y aislamientos anuales de *Enterococcus faecium* en cuidados intensivos neonatales durante los años 2008 a 2012

E. faecium presenta un incremento en la resistencia a ampicilina pasando de 60.5% en el año 2008 a 92.9% en el 2012; Se observa una vertiginosa progresión de la resistencia a Vancomicina pasando de 2.6% en el año 2008 a 28.6% en el año 2012, se observa un preocupante incremento en la resistencia de gentamicina de alta carga, mientras que el linezolid demuestra un decremento a 0 en la resistencia para el año 2012.

Gráfica 6: Tendencia de los perfiles de resistencia de *Estafilococo aureus* a oxacilina y *E. faecium* a vancomicina durante los años 2008 a 2012



Enterococcus faecalis

	2008		2009		2010		2011		2012	
	No	%R								
Ampicilina	52	1,9	79	2,5	2	0	82	1,2	66	3
Linezolid	47	12,8	67	17,9	81	3,7	81	6,2	66	6,1
Vancomicina	49	0	78	1,3	88	0	82	0	64	0
Gentamicina de alta carga	44	13,6	68	25	80	12,5	66	19,7	49	22,4

Tabla 3: Porcentaje de resistencia y aislamientos anuales de *Enterococcus faecalis* en cuidados intensivos neonatales durante los años 2008 a 2012

E. faecalis presenta una gran sensibilidad sin embargo se observa un incremento en la resistencia a ampicilina en el año 2012 a 3% y gentamicina de alta carga con datos variables durante el período presentándose un 12.5% en el 2010 a un 22.4% en el 2012.

Staphylococcus epidermidis

	2008		2009		2010		2011		2012	
	No	%R								
Gentamicina	469	78,5	513	81,9	582	77,8	575	69,2	460	76,5
Linezolid	447	3,6	508	5,1	603	1,7	687	0,7	621	0,8
Oxacilina	507	77,5	592	86,7	692	85,5	687	86,3	621	90,8
Penicilina G	486	98,8	510	99,6	465	99,4	452	99,3	391	99,5
Vancomicina	484	9,7	577	11,3	686	3,8	689	2,5	623	3,9

Tabla 4: Porcentaje de resistencia y aislamientos anuales de *S. epidermidis* en cuidados intensivos neonatales durante los años 2008 a 2012

Staphylococcus epidermidis presenta un decremento en el porcentaje de resistencia en los antibióticos linezolid (3-6% a 0.8%) y Vancomicina (9.7% a 3.9%) y un incremento en el porcentaje de resistencia de oxacilina de 77.5% a 90.8%

Listeria monocytogenes

Código	2008		2009		2010		2011		2012	
	No	%R	No	%R	No	%R	No	%R	No	%R
Penicilina G	1	0	2	0	0	0	1	0	0	0
Clindamicina	1	100	2	100	0	0	1	100	2	100

Tabla 5: Porcentaje de resistencia y aislamientos anuales de *Listeria monocytogenes* en cuidados intensivos neonatales durante los años 2008 a 2012

Listeria monocytogenes no presenta resistencia a penicilina, sin embargo el porcentaje de resistencia a clindamicina llega al 100% en los años a estudio a excepción del 2010.

Streptococcus beta hem grupo b

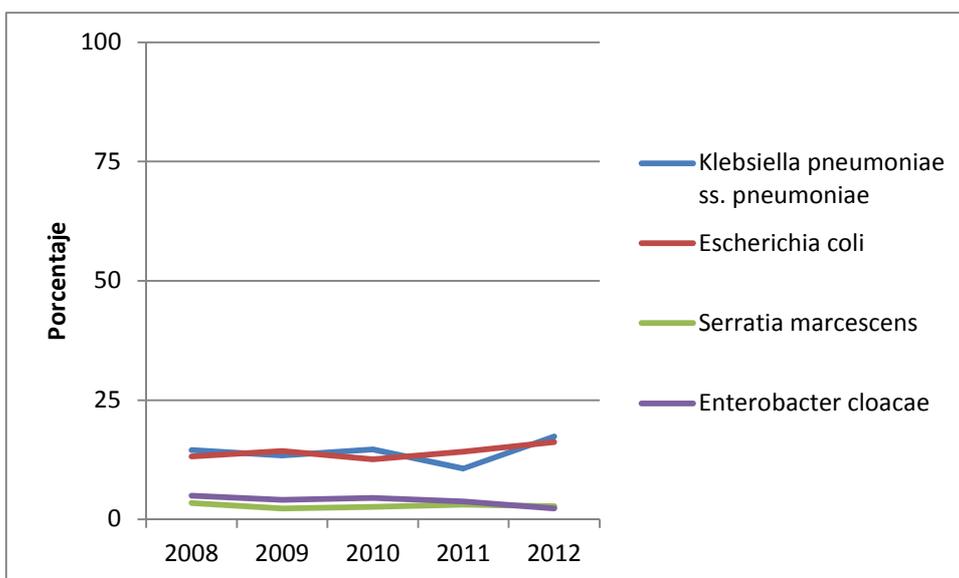
Antibiótico	2008		2009	2010		2011			2012		
	Número	%S	%R	Número	%S	Número	%R	%S	Número	%R	%S
Penicilina G	4	100	0	2	100	8	0	100	0	0	0
Clindamicina	4	100	0	8	100	2	0	100	5	0	100
Eritromicina	4	100	0	8	100	7	0	100	1	0	100

Tabla 6: Porcentaje de resistencia y aislamientos anuales de *S. Betahemolítico del grupo b* en cuidados intensivos neonatales durante los años 2008 a 2012

No se presenta resistencia para penicilina, clindamicina y eritromicina durante el periodo en estudio.

MICROORGANISMOS GRAM NEGATIVOS

En el grupo de los Gram negativos se observa una tendencia al ascenso de los aislamientos para *Klebsiella pneumoniae* (13.86 % en 2008 a 16.98% en 2012) y *Escherichia coli* (12.58% en 2008 a 15.82% en 2012), una tendencia al descenso para *Enterobacter cloacae* (4.98% en 2008 a 2.31% en 2012) y un comportamiento constante en los aislamientos para *Serratia marcescens* (3.27 % durante 2008 a 2.67% en 2012).



Gráfica 7: Porcentaje de aislamiento de los principales microorganismos gram negativos aislados en unidades de cuidado intensivo neonatal durante los años 2008 a 2012

PERFILES DE RESISTENCIA GRAM NEGATIVOS

Klebsiella pneumoniae

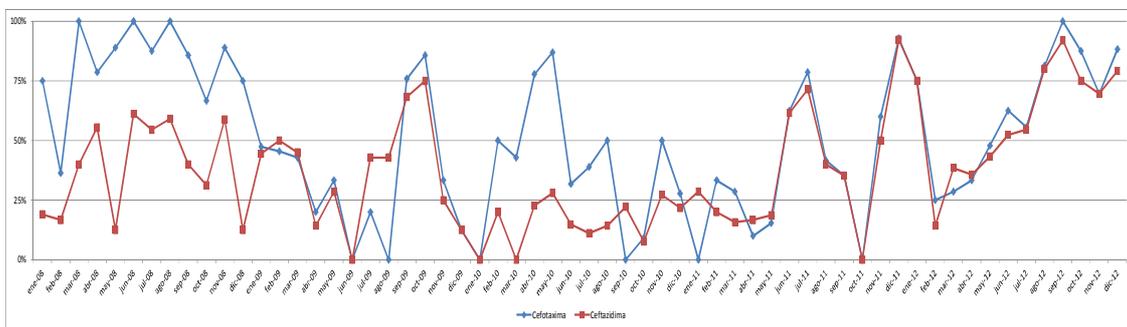
AB	2008		2009		2010		2011		2012	
	No	%R								
Amicacina	191	9,4	169	1,2	191	4,7	123	3,3	234	9,4
Ampicilina/Sulbactam	182	62,6	115	55,7	138	40,6	94	56,4	147	62,6
Aztreonam	44	65,9	97	82,5	70	68,6	100	74	172	87,8
Cefepima	186	16,1	160	11,9	186	4,8	147	19	233	43,8
Cefotaxima	132	100	136	97,8	139	80,6	116	74,1	182	89,6
Ceftazidima	189	60,8	154	48,1	187	29,4	146	26,7	230	52,2
Ceftriaxona	105	63,8	124	85,5	119	59,7	109	80,7	198	85,4
Gentamicina	192	19,8	169	34,9	191	8,4	149	24,8	233	37,8
Imipenem	192	0,5	169	3,6	189	1,6	146	11	202	6,4
Meropenem	117	0	128	4,7	158	0	143	8,4	223	6,7
Piperacilina/Tazobactam	187	20,9	158	32,9	188	16,5	147	25,2	230	31,7
BLEE	148	39,2	136	47,1	183	18	130	26,2	211	55,9
Ciprofloxacina	183	8,7	167	13,2	195	6,2	149	11,4	234	13,2
Trimetropin sulfametoxazol	190	24,7	165	40,6	167	10,8	119	32,8	194	17,5
Tigeciclina					19	0	48	0	86	2,32

Tabla 7: Perfiles de resistencia antibiótica para *Klebsiella pneumoniae* durante los años 2008 a 2012

K. pneumoniae presenta un aumento en el porcentaje de BLEE para el año 2012 (55.9%) en relación a los años 2010 y 2011 (18-26.2%), se observa un aumento en la resistencia para gentamicina para el año 2012 mientras que la resistencia a amikacina se mantiene en promedio en 5.6%.

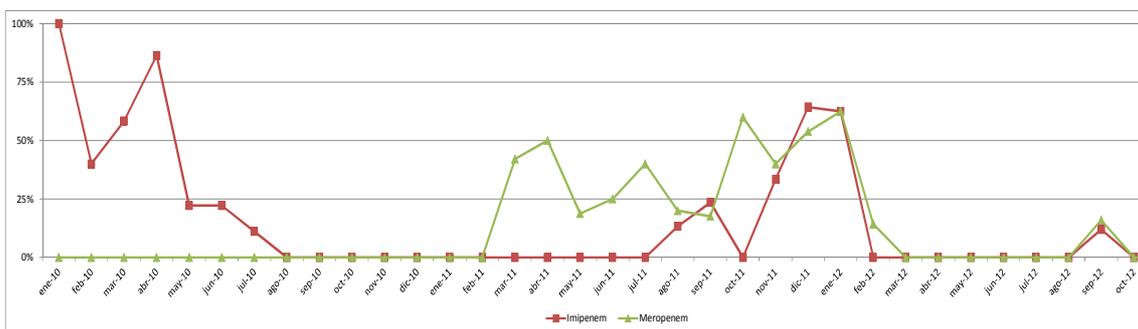
En cuanto a los carbapenemicos se observa una tendencia al ascenso durante el periodo en estudio presentándose el mayor porcentaje de resistencia en el año 2011 (impinenem 11% y meropenem 8.4%). La resistencia promedio a piperacilina Tazobactam fue de 25.44% con tendencia al aumento durante el último año 31.7(31.7%).

Durante los años 2008 a 2009 se puede observar la aparición de cefotaximasas para el año 2008 con un posterior descenso y un nuevo incremento para el segundo semestre del año 2012 con la aparición de ceftazidimasas.



Gráfica 8: Tendencia por meses de los perfiles de resistencia de *Klebsiella pneumoniae* para ceftazidima y cefotaxima

Para *K. pneumoniae* se observa la aparición de resistencia a Imipenem en el primer semestre del año 2010 con un posterior descenso hasta finales del 2011 y el primer trimestre del año 2012 donde se observa la aparición de cepas resistentes a Imipenem y Meropenem. En cuanto al comportamiento para meropenem se observa la aparición de resistencia durante todo el año 2011. En promedio la resistencia observada a imipenem durante al período en estudio fue de 9% y a meropenem 8%.



Gráfica 9: Tendencia por meses de los perfiles de resistencia de *Klebsiella pneumoniae* para meropenem e imipenem.

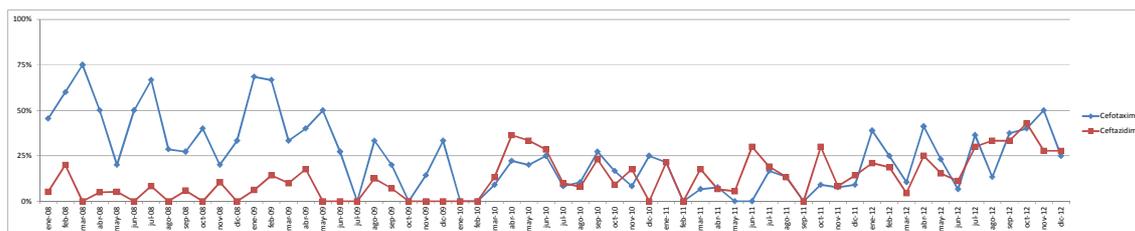
Escherichia coli

AB	2008		2009		2010		2011		2012	
	No	%R								
Amicacina	171	1,2	179	2,2	169	0	174	2,3	211	5,7
Ampicilina/ Sulbactam	152	60,5	113	54	120	50	121	49,6	138	62,3
Aztreonam	69	72,5	83	45,8	54	59,3	88	76,1	119	77,3
Cefepima	169	3,6	161	3,1	157	8,9	174	4,6	205	11,2
Cefotaxima	105	100	124	98,4	114	76,3	153	73,2	167	74,3
Ceftazidima	163	27	137	19	150	18,7	164	6,1	188	13,3
Ceftriaxona	131	63,4	158	66,5	134	59	145	76,6	169	75,1
Gentamicina	171	13,5	179	14,5	170	19,4	189	16,9	215	23,3
Imipenem	170	0	171	1,2	160	1,2	176	2,3	195	1
Meropenem	102	0	97	2,1	129	0	151	0	185	0
Piperacilina/ Tazobactam	169	7,7	161	4,3	158	10,1	174	8	199	10,6
BLEE	97	7,2	106	10,4	149	9,4	157	13,4	188	19,1
Ciprofloxacina	169	16,6	175	10,9	172	14	189	11,6	216	18,5
Trimetropin sulfametoxazol	171	37,4	165	40,6	142	35,9	167	41,3	177	37,3
Tigeciclina	1	0	2	0	20	0	40	0	68	0

Tabla 8: Perfiles de resistencia antibiótica para Escherichia coli durante los años 2008 a 2012

E. coli presenta un aumento en el porcentaje de BLEE para el año 2012 (19.1%) en relación a los años 2010 (9.4%) y 2011 (13.4%), se observa aumento en la resistencia a Cefepime de 3.6% en el año 2008 a 11.2% en el 2012.

En cuanto a los carbapenemicos se observa una leve tendencia al ascenso en imipenem para el año 2011 (2.3%) y estabilización en el último año (1%), meropenem presenta resistencia solamente para el año 2009 (2.1%). Piperacilina/Tazobactam presenta un aumento en la resistencia para el año 2012 con un promedio de cepas resistentes del 8.14%.



Gráfica 10: Tendencia por meses de los perfiles de resistencia de Escherichia coli para ceftazidima y cefotaxima

Para Escherichia coli se presenta aumento para el segundo semestre del año 2012 de las ceftazidimasas.

Durante los años a estudios se presentó resistencia a carbapenémicos a expensas de imipenem en abril de 2010 y enero de 2011, en el resto del período las cepas aisladas no mostraron resistencia.

Enterobacter cloacae

AB	2008		2009		2010		2011		2012	
	No	%R								
Amicacina	70	37,1	58	12,1	59	27,1	45	6,7	32	0
Ampicilina/ Sulbactam	37	81,1	44	59,1	33	48,5	35	45,7	20	35
Aztreonam	12	83,3	35	60	19	84,2	26	73,1	13	61,5
Cefepima	70	38,6	56	10,7	55	25,5	50	8	32	6,2
Cefotaxima	34	100	37	100	44	84,1	43	69,8	27	44,4
Ceftazidima	39	69,2	45	53,3	47	46,8	47	23,4	31	0
Ceftriaxona	24	83,3	53	75,5	43	74,4	34	79,4	17	76,5
Gentamicina	70	31,4	58	8,6	59	25,4	52	13,5	32	0
Imipenem	70	0	57	3,5	60	16,6	51	3,9	29	0
Meropenem	58	0	32	6,2	49	2	47	2,1	31	0
Piperacilina/ Tazobactam	44	25	56	26,8	52	30,8	50	24	32	3,1
Ciprofloxacina	67	25,4	58	5,2	60	11,7	52	11,5	32	0
Trimetropin sulfametoxazol	70	8,6	54	9,3	52	13,5	45	13,3	28	10,7
Tigeciclina			1	0	3	0	11	0	10	0

Tabla 9: Perfiles de resistencia antibiótica para *Enterobacter cloacae* durante los años 2008 a 2012

Enterobacter cloacae muestra una tendencia al descenso en la resistencia a aminoglucosidos y fluoroquinolonas demostrando una resistencia en 0 para el año 2012, en cuanto al comportamiento de resistencia a carbapenemicos se dificulta su interpretación para los años 2009 y 2010 por el cambio en el punto de corte. Cabe mencionar que durante el año 2012 la resistencia a carbapenémicos fue nula.

Serratia marcescens

AB	2008		2009		2010		2011		2012	
	No	%R								
Amicacina	46	8,7	28	0	30	0	25	4	37	51,4
Ampicilina/ Sulbactam	35	68,6	16	68,8	17	88,2	33	60,6	11	72,7
Aztreonam	7	42,9	15	46,7	16	93,8	23	21,7	34	85,3
Cefepima	42	14,3	29	20,7	30	23,3	38	2,6	37	56,8
Cefotaxima	11	100	10	100	16	81,2	22	45,5	31	96,8
Ceftazidima	38	23,7	19	26,3	26	50	37	2,7	37	59,5
Ceftriaxona	28	21,4	19	57,9	19	89,5	26	30,8	34	82,4
Gentamicina	46	15,2	29	31	30	26,7	40	12,5	37	29,7
Imipenem	46	2,2	29	0	28	14,3	40	10	36	33,3
Meropenem	19	0	17	0	26	0	37	0	37	5,4
Piperacilina/ Tazobactam	37	5,4	21	9,5	26	15,4	38	7,9	37	48,6
Ciprofloxacina	46	2,2	29	0	30	0	40	2,5	37	0
Trimetropin sulfametoxazol	45	2,2	28	0	24	4,2	22	4,5	31	3,2
Tigeciclina			1	100	6	83,4	18	0	11	0

Tabla 10: Perfiles de resistencia antibiótica para *Serratia marcescens* durante los años 2008 a 2012

Serratia marsescens muestra en promedio una resistencia a amikacina de 12.8% siendo notorio para el año 2012 un porcentaje de resistencia del 51.4% (n=37). En cuanto al comportamiento de resistencia a carbapenemicos se dificulta su interpretación para los años 2008 a 2010 por el cambio en el punto de corte.

Grupo no Fermentadores

En cuanto al comportamiento observado en el grupo de los no fermentadores el *Acinetobacter baumannii* presenta una tendencia en aislamiento con poca variabilidad (de 0.78% en 2008 a 1.08% en 2012) durante este período mientras que la *Pseudomonas aeruginosa* presenta una tendencia al ascenso.

Microorganismo	Porcentaje de aislamiento				
	2008	2009	2010	2011	2012
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,26	0,30	1,84	0,81	2,09
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0,78	0,98	0,63	0,41	1,08

Tabla 11: Porcentaje de aislamiento para microorganismos no fermentadores durante los años 2008 a 2012

Perfiles de resistencia para microorganismos no fermentadores

Pseudomonas aeruginosa

AB	2008		2009		2010		2011		2012	
	No	%R	No	%R	No	%R	No	%R	No	%R
Amicacina	32	3,1	4	0	25	4	9	22,2	29	24,1
Aztreonam	12	66,7	3	0	7	14,3	9	22,2	13	15,4
Cefepima	32	46,9	4	0	25	24	12	16,7	29	27,6
Ceftazidima	32	56,2	4	25	25	32	12	25	29	24,1
Gentamicina	32	21,9	4	0	25	16	12	33,3	28	28,6
Imipenem	32	18,7	4	0	25	32	12	25	27	40,7
Meropenem	22	22,7	1	0	22	31,8	10	20	28	7,1
Piperacilina/ Tazobactam	32	46,9	4	0	25	36	12	25	29	13,8
Ciprofloxacina	32	9,4	4	0	149	11,4	12	16,7	29	13,8
Tigeciclina					2	100	4	100	5	100
Colistin							7	28,6	15	0

Tabla 12: Perfiles de resistencia antibiótica para *Pseudomonas aeruginosa* durante los años 2008 a 2012

Pseudomonas aeruginosa presentan un incremento en la resistencia a antibióticos como ceftazidima y piperacilina Tazobactam con una resistencia promedio de 24.34% con tendencia al descenso en el último año.

Meropenem presentó un decremento en los porcentajes de resistencia de 22.7% en 2008 a 7.1% en 2012, Imipenem presenta un incremento en la resistencia de 18.7% en 2008 a 40.7% para el año 2012.

Acinetobacter baumannii

AB	2008		2009		2010		2011		2012	
	No	%R								
Amicacina	11	27,3	13	23,1	10	0	6	33,3	12	50
Ampicilina/ Subactam	10	30	11	27,3	7	14,3	2	50	6	66,7
Aztreonam	1	100	12	100	3	100	6	100	10	100
Cefepima	11	36,4	13	38,5	10	20	6	50	11	81,8
Ceftazidima	11	81,8	13	53,8	10	30	6	50	15	86,7
Gentamicina	11	45,5	13	38,5	10	20	6	50	15	66,7
Imipenem	11	45,5	13	38,5	8	12,5	1	100	7	57,1
Meropenem	8	37,5	9	44,4	7	14,3	6	50	12	58,3
Piperacilina/ Tazobactam	10	50	5	40	7	28,6	1	100	7	100
Tigeciclina							1	0		
Colistin							1	0	3	0
Ciprofloxacil	11	27,3	13	30,8	10	0	6	33,3	15	66,7

Tabla 13: Perfiles de resistencia antibiótica para *Acinetobacter baumannii* durante los años 2008 a 2012

A. baumannii presenta un comportamiento al incremento en la resistencia de los aminoglucosidos y piperacilina Tazobactam. La resistencia a ampicilina sulbactam se ha duplicado de 30% en 2008 hasta 66.7% identificada en 2012.

En cuanto al comportamiento a los carbapenémicos para los años 2009 y 2010 se dificulta su interpretación por el cambio en el punto de corte. La totalidad de aislamientos (n=6) del año 2011 resistentes a carbapenémicos proceden de la misma institución.

Se observa la aparición de carbapenemasas en *A. baumannii* y *P. aeruginosa* desde el año 2008 con una tendencia al ascenso.

GRUPO CANDIDAS

Microorganismo	2008		2009		2010		2011		2012	
	Número de a	(%)								
<i>Candida albicans</i>	47	35,61%	56	51,85%	65	39,16%	25	28,41%	30	44,78%
<i>Candida catenulata</i>	1	0,76%		0,00%		0,00%		0,00%		0,00%
<i>Candida krusei</i>	1	0,76%	4	3,70%	1	0,60%		0,00%		0,00%
<i>Candida lusitanae</i>	14	10,61%		0,00%	6	3,61%	2	2,27%	13	19,40%
<i>Candida parapsilosis</i>	32	24,24%	26	24,07%	66	39,76%	48	54,55%	14	20,90%
<i>Candida sp.</i>	29	21,97%	15	13,89%	25	15,06%	6	6,82%	8	11,94%
<i>Candida tropicalis</i>	8	6,06%	1	0,93%	3	1,81%		0,00%	1	1,49%
<i>Candida famata</i>			3	2,78%		0,00%	6	6,82%		0,00%
<i>Candida glabrata</i>			2	1,85%		0,00%	1	1,14%		0,00%
<i>Candida guilliermondii</i>			1	0,93%		0,00%		0,00%	1	1,49%
<i>Candida kefyr (pseudotropicalis)</i>					1	0,60%		0,00%		0,00%
<i>Candida, not albicans</i>					2	1,20%		0,00%		0,00%
<i>Candidaiferrii</i>							1	1,14%		0,00%

Tabla 15: Porcentaje de aislamiento para *Candidas* durante los años 2008 a 2012

En cuanto al grupo de las Candidas en promedio aportan el 2.85% de todos los aislamientos, con un ascenso de Candida parapsilosis (39.7-54.5%) para los años 2010 a 2011 por encima de los aislamientos presentados para Candida albicans (39.1%-28.41%). No se documenta resistencia a Fluconazol, Voriconazol y Anfotericina B en ningún aislamiento.

DISCUSIÓN

- Los aislamientos identificados en las principales 10 Unidades Neonatales de Bogotá durante el período 2008 a 2012 son porcentualmente similares a los hallados en la literatura, en donde los gérmenes gram positivos son los más comúnmente aislados con el 53.2%, de los cuales el mayor porcentaje corresponde al *Estafilococos Coagulasa Negativos*. La mayoría de los aislamientos fueron identificados en hemocultivos lo que corresponde a verdaderas infecciones.
- En orden de importancia de los aislamientos microbiológicos se encuentran los gérmenes gram negativos de los cuales la *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* aportan en conjunto el 27.22% del total de los aislamientos positivos, los cuales también son cifras acordes con las descritas en estadísticas en otras unidades alrededor del mundo.
- El *Estafilococo aureus* presenta una disminución en la resistencia a oxacilina, clindamicina y eritromicina lo que sugiere la no aparición de nuevos clones.
- El fenotipo comunitario N para *Estafilococo aureus* lleva una tendencia en descenso, al punto de no observarse la presencia de este clon en 2012 en la Unidades de cuidado Intensivo Neonatal estudiadas.
- El *Enterococo faecium* presenta un incremento muy importante de resistencia a ampicilina, llegando al 92.9% en el 2012; también presenta una vertiginosa progresión de resistencia a vancomicina llegando al 28.6% en 2012. Además de un preocupante incremento en la resistencia a gentamicina de alta carga que llega al 72.7% en 2012.
- *Klebsiella pneumoniae* presenta un aumento en el porcentaje de BLEE, aumento en la resistencia para gentamicina y piperacilina Tazobactam, también se observa la aparición de resistencia a Imipenem en el primer semestre del año 2010 con un posterior descenso hasta finales del 2011 y el primer trimestre del año 2012 donde se observa la aparición de cepas resistentes a Imipenem y Meropenem (carbapenemasas).
- Durante los años 2008 a 2009 se puede observar la aparición de cefotaximasas para el año 2008 con un posterior descenso y un nuevo incremento para el segundo semestre del año 2012 con la aparición de ceftazidimasas (sugiere presencia de BLEE)
- *E. coli* presenta un aumento en el porcentaje de BLEE, aumento en la resistencia a Cefepime al igual que para el imipenem para el año 2011 (2.3%) y estabilización en el último año (1%), en cuanto al meropenem presenta un bajo porcentaje de resistencia solamente para el año; en cuanto a la Piperacilina/Tazobactam presenta un aumento en la resistencia para el año 2012.

- *Enterobacter cloacae* muestra una tendencia al descenso en la resistencia a aminoglucosidos y fluoroquinolonas y en cuanto a los carbapenémicos, durante el año 2012 la resistencia fue nula.
- *Acinetobacter baumannii* presenta resistencia a ampicilina sulbactam que se ha duplicado hasta 66.7%. En cuanto al comportamiento a los carbapenémicos para los años 2009 y 2010 se dificulta su interpretación por el cambio en el punto de corte. La totalidad de aislamientos del año 2011 resistentes a carbapenemicos proceden de la misma institución.
- Candidas aportan un porcentaje muy bajo de todos los aislamientos, con un ascenso de *Candida parapsilosis* (39.7-54.5%) para los años 2010 a 2011 por encima de los aislamientos presentados para *Candida albicans*. No se documenta resistencia a Fluconazol, Voriconazol y Anfotericina B en ningún aislamiento.

CONCLUSIONES

- La tipificación y los perfiles de resistencia antibiótica identificados en las 10 unidades neonatales analizadas en la ciudad de Bogotá durante el periodo 2008 – 2012 son similares a los descritos en la literatura siendo los gérmenes gram positivos los más comunes de estos el mayor porcentaje corresponde a los *Estafilococo coagulasa negativo*; entre los gérmenes gram negativos más comúnmente aislados están la *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* acorde con las estadísticas descritas en otras unidades alrededor del mundo.
- El Enterococo faecium presenta un incremento muy importante de resistencia a ampicilina, además de la progresión de resistencia a vancomicina y gentamicina de alta carga.
- Es preocupante el aumento en los porcentajes de resistencia de *Klebsiella pneumoniae* y *E. Coli* para BLEE con aparición de carbapenemasas durante los últimos dos años del periodo en estudio.
- Los perfiles de resistencia para *Enterobacter cloacae* para aminoglucósidos, fluoroquinolonas y carbapenémicos ha venido en descenso mostrando incluso resistencia nula a carbapenémicos durante el 2012.
- La resistencia de *Acinetobacter baumannii* a ampicilina sulbactam se ha duplicado y los aislamientos que se muestran resistentes a carbapenémicos se aislaron de una misma institución lo que corresponde a un brote en el año 2011.
- Finalmente, las Candidas aportan un porcentaje muy bajo de todos los aislamientos los cuales no mostraron resistencia, es muy llamativo el hallazgo de un ascenso de *Candida parapsilosis* para los años 2010 a 2011 por encima de los aislamientos de *Candida albicans*.

BIBLIOGRAFÍA

1. United Nations. The Millennium Development Goals Report 2013 . New York: DGs; 2013.
2. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012 Jun 9;379(9832):2151-61. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60560-1.
3. UNICEF. Committing to Child Survival: A Promise Renewed – Progress Report 2013 . New York: UNICEF; 2013.
4. Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: Progress towards improved outcomes . *J Infect*. 2014 Jan;68 Suppl 1:S24-32. doi: 10.1016/j.jinf.2013.09.011.
5. A. Marzban, et al. Changing Trend of Empirical Antibiotic Regimen: Experience of Two Studies at Different Periods in a Neonatal Intensive Care Unit in Tehran, Iran. *Acta Medica Iranica*, Vol. 48, No. 5 (2010):314.
6. Klinger G, Levy I, Sirota L, et al. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very-lowbirth-weight infants. *Pediatrics*. 2010; 125(4):e736–e740. [PubMed: 20231184]
7. Tripathi, et al. Antibiotic Use and Misuse in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatol*. 2012 March ; 39(1): 61–68. doi:10.1016/j.clp.2011.12.003.
8. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, et al. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. *Pediatrics*. 2006; 117(6):1979–1987. [PubMed: 16740839]
9. Benenson, et al. Continuous Surveillance to Reduce Extended-Spectrum -Lactamase *Klebsiella pneumoniae*, Colonization in the Neonatal Intensive Care Unit. *Neonatology* 2013;103:155–160. DOI: 10.1159/000343150
10. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Early-onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011; 127(5):817–826. [PubMed:21518717]
11. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very-low-birth-weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002; 110(2):285–291.[PubMed: 12165580]
12. Palazzi DL, Klein JO, Baker CJ. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious Disease of the Fetus and Newborn*. 6th ed Philadelphia:WB Saunders; 2006. p. 248-83.

13. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely-low-birth-weight infants. *Pediatrics*. 2009; 123(1):58–66. [PubMed: 19117861]
14. Patel S, Saiman L. Antibiotic Resistance in Neonatal Intensive Care Unit Pathogens: Mechanisms, Clinical Impact, and Prevention Including Antibiotic Stewardship. *Clin Perinatol* 37 (2010) 547–563. doi:10.1016/j.clp.2010.06.004
15. Tzialla C, et al. Use and misuse of antibiotics in the neonatal intensive care unit. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2012; 25(S4): 35–37. DOI: 10.3109/14767058.2012.714987.
16. Kuppala VS, Meinen-Derr J, Morrow AL, et al. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011; 159(5):720–725. [PubMed: 21784435]
17. Sivanandan S, Soraisham AS, Swarnam K. Choice and duration of antimicrobial therapy for neonatal sepsis and meningitis. *Int J Pediatr* 2011;2011:712150.
18. Gewolb I, Schwalbe R, Taciak V, et al. Stool microflora in extremely-low-birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999; 80(3):F167. [PubMed: 10212075]
19. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, et al. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics*. 2006; 117(1):67–74. [PubMed: 16396862]
20. Cotten CM, McDonald S, Stoll B, et al. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely-low-birth-weight infants. *Pediatrics*. 2006; 118(2):717–722. [PubMed: 16882828]
21. Cantey J, et al. Prompt Control of an Outbreak Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* in a Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatr* 2013;163:672-79.
22. Lockwood CJ, Lemons JA, eds. *Guidelines for perinatal care*. 6th ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2007.
23. Yalaz M, Cetin H, Akisu M, Aydemir S, Tunger A, Kültürsay N. Neonatal nosocomial sepsis in a level-III NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities. *Turk J Pediatr* 2006;48(1):13-8.

24. Johnson Patricia. Antibiotic resistance in the NICU. Neonatal Network. Vol. 31, N. 2, march-april 2012; 109-114.
25. Milisavljevic V, Wu F, Cimmotti J, et al. Genetic relatedness of *Staphylococcus epidermidis* from infected infants and staff in the neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control*. 2005;33(6):341–347.
26. McAdams RM, Ellis MW, Trevino S, et al. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Int* 2008;50(6):810–5.
27. Fabbry Giuliana, et al. Outbreak of Ampicillin/Piperacillin-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* in a Neonatal Intensive Care Unit (NICU): Investigation and Control Measures. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2013, 10, 808-815; doi:10.3390/ijerph10030808
28. Manzoni P, Stolfi I, Pugin L, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med*. 2007;356(24): 2483–2495.
29. Long SS, Stevenson DK. Reducing *Candida* infections during neonatal intensive care: Management choices, infection control, and fluconazole prophylaxis. *J Pediatr*. 2005;147(2):135–141.
30. Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: Progress towards improved outcomes . *J Infect*. 2014 Jan;68 Suppl 1:S24-32. doi: 10.1016/j.jinf.2013.09.011.
31. Auriti, C.; Maccallini, A.; di Liso, G.; di Ciommo, V.; Ronchetti, M.P.; Orzalesi, M. Risk factors for nosocomial infections in a neonatal intensive-care unit. *J. Hosp. Infect*. 2003, 53, 25–30.
32. Ransjo U, Lytsy B, Melhus A, Aspevall O, Artinger C, Eriksson BM, et al. Hospital outbreak control requires joint efforts from hospital management, microbiology and infection control. *J Hosp Infect* 2010;76:26-31.
33. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control*. 2007; 35:S165-93.