
Sensibilidad a los antibióticos de bacterias aisladas de neonatos hospitalizados

RAFAEL J. MANOTAS, ALVARO URIBE

Se estudiaron 89 cepas bacterianas aisladas de neonatos hospitalizados en la sala de cuidados especiales de la Fundación Hospitalaria San Vicente de Paúl, de Medellín; a cada una se le determinó la sensibilidad frente a 21 antibióticos por el método de la concentración inhibitoria mínima (CIM); se halló una alta frecuencia de resistencia hacia la gentamicina, la netilmicina, la oxacilina y la ampicilina que se usan a menudo en esta institución como terapia inicial en las infecciones del recién nacido; por otra parte se demostraron altos porcentajes de sensibilidad hacia las quinolonas tanto de las bacterias gram positivas como de las gram negativas; contra estas últimas también fueron muy efectivos el aztreonam y las cefalosporinas de tercera generación. A la luz de esta nueva información se llama la atención hacia la necesidad de reevaluar las normas de la antibioterapia en las infecciones graves del recién nacido.

PALABRAS CLAVES
INFECCION NEONATAL
ANTIBIOTERAPIA
ANTIBIOGRAMA CUANTITATIVO

INTRODUCCION

Las infecciones bacterianas del neonato de alto riesgo son una preocupación constante del pediatra, debido a la gran facilidad con que se diseminan en el organismo del paciente y a otros niños hospitalizados. En el servicio de neonatos de la Fundación Hospitalaria San Vicente de Paúl, de Medellín, (FHSVP) estas infecciones afectan 1 de cada 6 neonatos y tienen en ellos una letalidad de 3.5% (1). La complejidad del problema se hace mayor por la frecuencia creciente de resistencia de las bacterias, originada por diferentes mecanismos y que afecta tanto las aisladas fuera como dentro del hospital; uno de tales mecanismos es el uso excesivo e injustificado de antibióticos. En la FHSVP el fenómeno de la resistencia fue bien documentado por Uribe (2) en su estudio de 7.710 cepas; se detectó, por ejemplo, que entre 20 y 36% de los aislamientos de *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.* son resistentes a gentamicina y netilmicina.

DR. RAFAEL J. MANOTAS, Profesor Titular, Departamento de Pediatría y Centro de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. DR. ALVARO URIBE, Jefe, Sección de Bacteriología, Laboratorio Clínico, Fundación Hospitalaria San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia.

La tendencia al uso injustificado de antibióticos genera costos exagerados para las instituciones; por ejemplo, en 1988 el costo de estas drogas en la FHSVP fue de \$ 118.000.000.00 (3); tal tendencia es particularmente acentuada en el manejo del recién nacido; en ello influyen sus deficientes mecanismos inmunológicos y la alta letalidad que la infección ocasiona; con frecuencia se los prescribe sólo por la premura de la situación, las dificultades diagnósticas o el exceso de celo del médico.

Como un aporte a la racionalización de la antibioterapia en el neonato nos propusimos definir el comportamiento, frente a un grupo de antibióticos, de bacterias aisladas de neonatos internados en la sala de cuidados especiales; con ello pretendimos definir la aplicabilidad actual de tales antibióticos en la infección neonatal.

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron 89 cepas bacterianas aisladas de pacientes de la sala de cuidados especiales del Servicio de Neonatología de la FHSVP, entre el 1º de enero de 1989 y el 28 de febrero de 1990. Se practicaron las pruebas de sensibilidad frente a 21 antibióticos por el método de la concentración inhibitoria mínima (CIM); se empleó para ello el medio de Mueller Hinton en caja de Petri; se añadieron las cantidades preestablecidas de cada antibiótico por medio de un replicador múltiple de Steers (4); se tomaron como CIMs las establecidas por el Comité Nacional para Estándares de Laboratorio (NCLS) de los EE. UU. (5). En la Tabla Nº 1 se presentan los valores respectivos; para propósitos de este trabajo se consideraron sensibles únicamente las cepas inhibidas por cantidades del antibiótico iguales o menores que las consignadas bajo el título "sensibles" en dicha tabla. Las moderadamente sensibles se catalogaron como resistentes dado que las condiciones inmunológicas del neonato determinan la necesidad de trabajar con concentraciones "seguras" del antibiótico.

Cabe anotar que no todas las cepas de algunas bacterias fueron probadas frente a algunos de los antibióticos.

RESULTADOS

En la Figura Nº 1 se presenta la distribución porcentual de las diferentes bacterias y en la Tabla Nº 2

TABLA Nº 1

CONCENTRACION DE LOS ANTIBIOTICOS PARA DEFINIR SENSIBILIDAD O RESISTENCIA (microgramos/ml)

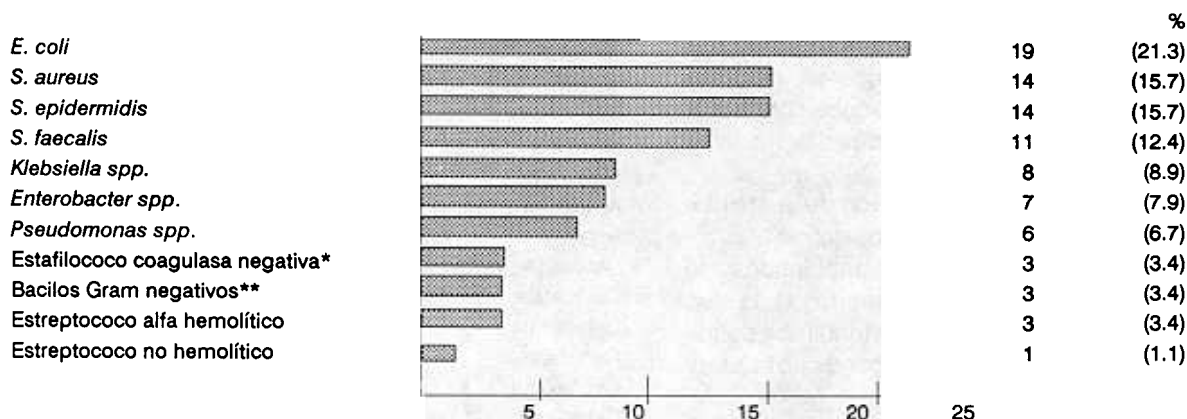
Antibiótico	Sensible	Moderadamente Sensible	Resistente
	⊕	=	⊗
Amikacina	16	32	64
Ampicilina	8	16	32
Aztreonam	8	16	32
Cefalotina	8	16	32
Cefoperazona	16	32	64
Cefotaxime	8	16-32	64
Ceftazidima	8	16	32
Ceftriaxona	8	16-32	64
Ciprofloxacina	1	2	
Cloranfenicol	8	16	32
Dibekacina	8	16	32
Eritromicina	0.5	1-4	8
Enoxacina	2	4	8
Gentamicina	4	8	16
Netilmicina	8	16	32
Norfloxacina	4	8	16
Oxacilina	2		4
Pefloxacina	1	2	
Penicilina G			
<i>S. aureus</i>	0.12		0.25
<i>S. faecalis</i>	-	8	16
Otros			
estreptococos	0.12	0.25-2	
TMP-SMX	2/38		4/152
Sulbactam-ampicilina			
Estafilococos	8	16	32
<i>S. faecalis</i>	8	16	32

los sitios de donde fueron aisladas. Las bacterias más frecuentes fueron: *Escherichia coli* (19 cepas; 21.3%); *Staphylococcus aureus* (14 cepas; 15.7%) y *Staphylococcus epidermidis* (14 cepas; 15.7%); con frecuencias menores se hallaron: *S. faecalis*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, estafilococos coagulasa negativa diferentes del *S. epidermidis*, bacilos gram negativos no fermentadores y estreptococos alfa hemolíticos y no hemolíticos. Los sitios de aislamiento fueron los siguientes: secreción conjuntival (39 cepas; 43.8%) y sangre (19 cepas; 21.3%); otras muestras positivas, con frecuencias menores, fueron: secreción umbilical, conducto auditivo

FIGURA N° 1

BACTERIAS AISLADAS DE NEONATOS HOSPITALIZADOS

GERMENES



* Diferente de *S. epidermidis*

** No fermentadores

externo, material de herida quirúrgica, jugo gástrico, orina, líquido cefalorraquídeo, secreción nasal, pus de piodermis y pus peritoneal.

TABLA N° 2

SITIOS DE AISLAMIENTO DE 89 CEPAS BACTERIANAS DE NEONATOS

SITIO	Nº	%
Secreción conjuntival	39	43.8
Sangre	19	21.3
Secreción umbilical	6	6.7
Conducto auditivo externo	6	6.7
Herida quirúrgica	5	5.6
Jugo gástrico	4	4.5
Orina	3	3.4
Otros*	7	7.7
TOTAL	89	100.0

* Líquido cefalorraquídeo, secreción nasal y pus de piodermis (2 cepas de cada uno); pus peritoneal (1 cepa)

En la Tabla N° 3 se resumen los porcentajes de sensibilidad de las bacterias gram positivas y gram

negativas frente a los antibióticos probados; puede observarse que las quinolonas tuvieron los más altos porcentajes de efectividad contra las bacterias gram positivas; ellas, el aztreonam y las cefalosporinas de tercera generación inhibieron el mayor porcentaje de cepas de gram negativos. Se excluyeron de esta Tabla los resultados obtenidos con las siguientes bacterias: Estafilococo, coagulasa negativa, diferente de *S. epidermidis* (3 cepas); bacilos gram negativos no fermentadores (3 cepas); estreptococos alfa hemolítico (3 cepas) y no hemolítico (1 cepa).

En la Tabla N° 4 se consignan, en orden decreciente, los porcentajes globales de sensibilidad; las drogas más activas fueron: norfloxacina (98.5%); ciprofloxacina (98.1%); aztreonam (97.3%); enoxacina (97.0%); pefloxacina (94.1%); ceftriaxona (85.3%); cefoperazona (83.8%); cefotaxime (80.0%) y ceftazidima (73.5%).

ALGUNOS CASOS PARTICULARES

Escherichia coli (19 cepas)

El porcentaje de cepas de *E. coli* sensibles a las diferentes drogas fue como sigue:

Aminoglicósidos: a la amikacina 47.4%; a la gentamicina 36.8%; a la netilmicina 33.3% y a la dibekacina 26.6%

TABLA Nº 3

PORCENTAJE DE SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIOTICOS DE BACTERIAS GRAM POSITIVAS Y GRAM NEGATIVAS AISLADAS DE NEONATOS

ANTIBIOTICO	GRAM POSITIVAS*		GRAM NEGATIVAS**	
	Nº	%	Nº	%
Amikacina	28	57.1	40	57.5
Ampicilina	31	9.7	39	7.7
Aztreonam	-		37	97.3
Cefalotina	39	53.8	40	25.0
Cefoperazona	28	67.9	40	95.0
Cefotaxime	27	66.7	38	89.5
Ceftazidima	28	35.7	40	100.0
Ceftriaxona	28	67.9	40	97.5
Ciprofloxacina	24	100.0	30	96.7
Cloranfenicol	38	63.1	40	37.5
Dibekacina	14	28.6	14	50.0
Enoxacina	26	96.1	40	97.5
Eritromicina	28	42.9		
Gentamicina	27	22.2	40	47.5
Netilmicina	24	54.2	32	53.1
Norfloxacina	27	96.3	38	100.0
Oxacilina	28	60.7		
Penicilina G	35	2.9		-
Pefloxacina	28	89.3	40	97.5
Sulbactam-Ampicilina	26	73.0	31	22.6
Trimetoprim-Sulfa	28	64.3	39	43.6

* *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. faecalis*

***E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*

Cefalosporinas: 100.0% de las cepas fueron sensibles a cefotaxime, ceftazidima y ceftriaxona; 26.3% lo fueron frente a cefalotina.

Quinolonas: Todas las cepas fueron sensibles a las cuatro quinolonas estudiadas.

Otros antibióticos: al aztreonam 100.0%; al trimetoprim-sulfa 27.7%; al sulbactam-ampicilina 26.7%; al cloranfenicol 21.0%; ninguna cepa fue inhibida por la ampicilina.

Staphylococcus aureus (14 cepas)

El porcentaje de cepas de *S. aureus* sensibles a los diferentes antibióticos fue el siguiente:

Aminoglicósidos: a la amikacina 50.0%; a la netilmicina 45.5%; a la gentamicina 30.8%; a la dibekacina 30.0%

Cefalosporinas: a la cefalotina 57.1%; a la cefoperazona 57.1%; al cefotaxime 53.8%; a la ceftriaxona

50.0%; a la ceftazidima 35.7%

Quinolonas: todas las cepas fueron sensibles a las 4 quinolonas estudiadas.

Penicilinas: al sulbactam-ampicilina 57.1%; a la oxacilina 50.0%; a la ampicilina 7.1%; ninguna cepa fue inhibida por la penicilina G.

Otros antibióticos: al trimetoprim-sulfa 64.3%; al cloranfenicol 50.0%; a la eritromicina 42.9%

Staphylococcus epidermidis (14 cepas)

Esta bacteria tuvo los siguientes porcentajes de inhibición frente a los diversos antibióticos:

Aminoglicósidos: a la netilmicina 61.5%; a la amikacina 57.1%; a la gentamicina 15.4%; la dibekacina no fue estudiada.

Cefalosporinas: a la cefalotina, la cefoperazona, el cefotaxime y la ceftriaxona 78.6%; a la ceftazidima 35.7%

Quinolonas: a la ciprofloxacina 100.0%; a la norfloxacina 92.3%; a la enoxacina 91.6% y a la pefloxacina 78.6%

Penicilinas: al sulbactam-ampicilina 100.0%; a la oxacilina 69.2%; a la ampicilina 14.3%; ninguna cepa fue inhibida por la penicilina G.

TABLA Nº 4

PORCENTAJES DE SENSIBILIDAD DE BACTERIAS AISLADAS DE NEONATOS

Antibiótico	Cepas probadas Nº	Sensibilidad %
Norfloxacina	65	98.5
Ciprofloxacina	54	98.1
Aztreonam	37	97.3
Enoxacina	66	97.0
Pefloxacina	68	94.1
Ceftriaxona	68	85.3
Cefoperazona	68	83.8
Cefotaxime	65	80.0
Ceftazidima	68	73.5
Oxacilina	28	60.7
Amikacina	68	57.4
Netilmicina	56	53.6
TMP-SMX	67	52.2
Cloranfenicol	78	50.0
Sulbactam-Ampic.	57	45.6
Eritromicina	28	42.9
Dibekacina	28	39.3
Cefalotina	79	39.2
Gentamicina	67	37.3
Ampicilina	70	8.6
Penicilina G	35	2.9

*Total de cepas estudiadas: 79; se excluyeron de esta tabla los resultados obtenidos con las siguientes bacterias: Estafilococo, coagulasa negativa, diferente de *S. epidermidis* (3 cepas); bacilos gram negativos no fermentadores (3 cepas); estreptococo alfa hemolítico (3 cepas) y no hemolítico (1 cepa).

Otros antibióticos: el cloranfenicol y el trimetoprim-sulfa inhibieron el 64.3% de las cepas; la eritromicina inhibió el 23.0%

DISCUSION

Los datos presentados permiten llamar la atención hacia la elevada frecuencia de resistencia de las bacterias aisladas de neonatos hospitalizados frente a

una serie de antibióticos; los bacilos gram negativos muestran los porcentajes más bajos de sensibilidad frente a los aminoglicósidos de uso corriente: gentamicina, netilmicina y amikacina; tales porcentajes fluctúan entre 47.0 y 57.0%, cifra menor que la informada por Uribe (2) según el cual tales antibióticos fueron efectivos contra 64.0-80.0% de las cepas de *E. coli* y *Klebsiella spp.* En informes de otros autores la frecuencia de resistencia a los aminoglicósidos ha permanecido relativamente estable (6).

Es preocupante también la baja frecuencia de sensibilidad de las bacterias gram positivas frente a la ampicilina (9.7%) y la penicilina G (2.9%) ya que tales drogas se recomiendan rutinariamente para el tratamiento de infecciones neonatales de etiología desconocida. Se destaca la alta frecuencia de resistencia del *S. aureus* a la oxacilina (50.0%); esta droga ha sido de primera línea para el control de las infecciones estafilocócicas. La combinación de una de las penicilinas con un aminoglicósido es lo recomendado para el tratamiento inicial de las infecciones bacterianas moderadas y graves en nuestro servicio (7) y en muchas otras salas de recién nacidos.

De otra parte es importante llamar la atención hacia el hecho de que la oxacilina sólo inhibió 69.2% de las cepas de *S. epidermidis*; por ello pueden plantearse reservas para el manejo con esta droga de las infecciones del recién nacido causadas por tal germen oportunista.

Cabe destacar que una droga de aparición reciente, el sulbactam-ampicilina, no demostró en este estudio un comportamiento acorde con la expectativa que despierta su original mecanismo de acción: en efecto, el sulbactam está dirigido a destruir la beta lactamasa con el fin de que la ampicilina pueda actuar sobre la pared del microorganismo. De las cepas gram positivas fue inhibido por esta droga el 73.0% y de las gram negativas sólo el 22.6%; sin embargo, el alto porcentaje de inhibición de gram positivos estuvo influido por su efectividad sobre todas las cepas de *S. epidermidis*; en contraste, sólo inhibió el 57.1% de las de *S. aureus*. Creemos, a la luz de lo anterior, que esta droga no es recomendable en nuestro medio para ser utilizada en las infecciones del neonato hospitalizado.

El cloranfenicol tampoco parece una buena alternativa para el tratamiento de las infecciones neonatales puesto que sólo inhibió un 50.0% de las bacterias; una proporción similar fue inhibida por el

trimetoprim-sulfa, pero esta droga no es tan importante en el neonato debido a la contraindicación de las sulfas por el efecto desplazatorio sobre la bilirrubina (8).

Las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxime, cefoperazona, ceftazidima y ceftriaxona) inhibieron porcentajes considerables de bacilos gram negativos, que oscilaron entre 89.5 y 100.0%; su acción sobre los gram positivos fue menor: sólo dos terceras partes de las cepas fueron inhibidas por la cefoperazona, el cefotaxime y la ceftriaxona.

Sin duda los mejores porcentajes de inhibición, tanto de gram positivos como de gram negativos, se obtuvieron con las quinolonas; estas drogas, recomendadas para infecciones graves por bacterias altamente resistentes (9), tienen la capacidad de inhibir la girasa del ADN e impedir el proceso de transcripción del ácido y reducir su tamaño intracelular (10).

Las quinolonas se han contraindicado en niños ya que tienen la particularidad, según experimentos en animales, de acumularse en el cartílago articular y dañarlo (1). Estudios recientes de niños que padecían cáncer, y cuyas infecciones fueron tratadas con quinolonas, demostraron, después de un seguimiento de 5 meses, que no se presentaron alteraciones óseas ni articulares (11). No se ha estudiado el efecto en recién nacidos por lo que persiste la contraindicación en esta edad.

Por los datos presentados puede concluirse que los antibióticos más efectivos contra las cepas estudiadas fueron el aztreonam, las cefalosporinas de tercera generación y las quinolonas; debido a la contraindicación de éstas en el neonato pueden proponerse el primero y las segundas como productos de ataque contra las infecciones graves y moderadas de pacientes hospitalizados de este grupo de edad; su alto costo, sin embargo, implica para los hospitales una mayor carga económica en el manejo de la infección neonatal.

SUMMARY

ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF BACTERIAL STRAINS ISOLATED FROM NEWBORN INFANTS

Eighty nine bacterial strains isolated from newborn infants hospitalized at a Special Care

Unit in Medellín, Colombia, were studied. The sensitivity of each one was determined by the Minimal Inhibitory Concentration method against 21 antibiotics; a high frequency of resistance was found toward gentamycin, netilmycin, oxacillin, penicillin G and ampicillin, that are often employed as initial therapy in newborn infants; on the other hand both Gram positive and Gram negative bacteria exhibited high percentages of sensitivity against quinolones; aztreonam and third generation cephalosporins were also highly effective against Gram negative bacilli. On the basis of this new information the need to restate therapeutic conducts in the case of serious bacterial neonatal infections is emphasized.

BIBLIOGRAFIA

1. MANOTAS RJ. Infecciones intrahospitalarias en una sala de cuidados especiales para recién nacidos. *Temas Pediatr* 1984; 45: 1-14.
2. URIBE A. Sensibilidad a los antibióticos de 7.710 cepas aisladas en 1989 en la Fundación Hospitalaria San Vicente de Paúl. Medellín, Informe N° 71, 1989.
3. URIBE A. Informe de sensibilidad a los antibióticos en la Fundación Hospitalaria San Vicente de Paúl. Medellín, Informe N° 67, 1988.
4. STEERS E, FOLTZ E, GRAVES B. An inocula replicating apparatus for routine testing of bacterial susceptibility to antibiotics. *Antib Chemother* 1959; 9: 307-311.
5. National Committee for Clinical Laboratory Standards. M7-T2. 8: 8. Diciembre 1988.
6. EDSON R, TERREL CH. The aminoglycosides. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 916-920.
7. GONZALEZ D, WIELGUS D. eds. Pautas de tratamiento. Medellín: Universidad de Antioquia. Departamento de Pediatría, 1989: 178-182.
8. LEE KS, GARTNER LM. Bilirubin binding by plasma proteins: a critical evaluation of methods and clinical implications. *Rev Perinat Med* 1978; 2: 319-324.
9. WALKER R, WRIGHT A. The quinolones. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 1007-1012.
10. WOLFSON JS, HOOPER DC. The fluoroquinolones: structure, mechanisms of action and resistance, and spectra of activity *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 581-586.
11. BERGAN T. Quinolones. En: PETERSON PK, VERHUEF J, eds. *The antimicrobial agents annual 2*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1987: 169-183.
12. *Newsletter Infect Dis Child* 1988; 1: 1.