

## Carta al Director

María Isabel Sánchez-Códez<sup>1</sup>  
Almudena Alonso-Ojembarrena<sup>1</sup>  
Jorge Arca-Suárez<sup>2</sup>

# Gramnegativos infrecuentes como agentes etiológicos de infecciones nosocomiales en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

<sup>1</sup>Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.

<sup>2</sup>Laboratorio de Microbiología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.

### Article history

Received: 20 November 2017; Revision Requested: 18 December 2017; Revision Received: 20 December 2017; Accepted: 19 January 2018

Sr. Editor: Las infecciones nosocomiales en neonatos suponen una morbimortalidad importante. La sepsis neonatal tardía es la máxima contribuyente, especialmente en prematuros y recién nacidos de muy bajo peso [1]. Existen multitud de publicaciones de la etiología de las infecciones nosocomiales en recién nacidos de muy bajo peso, pero hasta la fecha sólo algunas referidas a microorganismos atípicos como *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter asburiae* y *Citrobacter freundii*, todos ellos de la familia Enterobacteriaceae [2-4].

*K. oxytoca* corresponde al género *Klebsiella* spp. y se diferencia de *K. pneumoniae* en su capacidad de metabolizar el indol generando un cultivo rojo o rojo-violeta. *E. asburiae* y *C. freundii* pertenecen respectivamente a los géneros *Enterobacter* spp. y *Citrobacter* spp. Aunque todos son considerados flora normal del tracto gastrointestinal y transitoriamente de piel y orofaringe, también se han aislado en alimentos [5,6].

Entre los factores de virulencia de estos microorganismos, destacan el lipopolisacárido con actividad endotoxina, y las citotoxinas  $\alpha$ -hemolisina y enterotoxinas, entre otras [5,6]. Además, algunas cepas pueden estar capsuladas, confiriéndoles resistencia a la fagocitosis [7]. *C. freundii* puede producir una toxina neurovirulenta asociada a ventriculitis y absceso cerebral [4].

Uno de los problemas de estos microorganismos es su capacidad de producir betalactamasas cromosómicas (K1 en *K. oxytoca* y AmpC en *E. asburiae* y *C. freundii*) o betalactamasas de espectro extendido (BLEE), siendo frecuente aislar cepas multirresistentes [7].

En este artículo, exponemos las infecciones nosocomiales confirmadas microbiológicamente de los recién nacidos entre junio de 2013 y diciembre de 2016 en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).

Se registraron 156 neonatos con infecciones nosocomiales: 47 por grampositivos, siendo los más frecuentes *Staphylococcus* spp. (n=32; 21%) y *Enterococcus* spp. (n=9; 5,7%); y hubo 95 por gramnegativos, destacando *Escherichia* spp. (n=25; 16%), *Klebsiella* spp. (n=24; 15,3%), *Stenotrophomonas* spp. (n=19; 12,1%), *Pseudomonas* spp. (n=11; 7%), *Enterobacter* spp. (n=10; 6,4%) y *Serratia* spp. (n=6; 3,9%). El resto fueron causadas por *Candida* spp. (n=9; 5,7%) y otro grupo de gramnegativos infrecuentes (n=5; 3,2%). Concretamente, describiremos los casos producidos por *E. asburiae* (n=1; 0,64%) y *C. freundii* (n=2; 1,2%); así como por *K. oxytoca* (n=5; 3,2%), al ser un microorganismo poco descrito generalmente en la literatura.

La mayoría de los casos de *K. oxytoca* (n=4; 80%) se manifestaron como sepsis tardía, excepto un paciente que presentó conjuntivitis (casos 1-5 en tabla 1). Recibieron tratamiento con aminoglucósidos (60%), carbapenémicos (20%) o combinación de ambos (20%) durante 2 semanas.

El paciente con aislamiento de *E. asburiae* presentó un cuadro de sepsis tardía a los 83 días de vida (caso 6 en tabla 1). Se trató con vancomicina y amikacina, hasta el aislamiento de *E. asburiae* en hemocultivo y cultivo de punta de catéter. Una vez disponible el antibiograma, se desescaló a amikacina en monoterapia durante 14 días con desaparición de la clínica a la semana de iniciada la antibioterapia inicial.

En cuanto a *C. freundii*, se manifestó como conjuntivitis e infección de la herida quirúrgica (IHQ) en paciente con un mielomeningocele (casos 7 y 8 en tabla 1). La conjuntivitis se trató con tobramicina tópica y la IHQ con meropenem. En ambos, la antibioterapia se mantuvo 14 días tras negativizarse los cultivos, con evolución favorable.

*K. oxytoca*, *E. asburiae* y *C. freundii*, infrecuentes en UCIN, representaron un 5% de nuestras infecciones nosocomiales. Distintos autores destacan su elevada morbimortalidad, especialmente con *C. freundii* [3,4,8] lo que contrasta con nuestro centro, en el que sólo tuvimos un caso de éxitus por *K. oxytoca*

Correspondencia:  
María Isabel Sánchez-Códez  
Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Universitario Puerta del Mar  
Avenida Ana de Viya, 21, CP: 11009. Cádiz (España).  
E-mail: mscodez1990@gmail.com

Características de los neonatos con infección por gramnegativos atípicos									
Paciente	Microorganismo	Edad gestacional <sup>a</sup>	Peso al nacimiento (g)	Antecedentes perinatales	Clinica	Días de vida al inicio de la clínica	Tratamiento	Perfil de sensibilidad <sup>b</sup>	Éxito
1	<i>K. oxytoca</i>	30+3	1.300		Conjuntivitis	15 días	Tobramicina	100%	No
2	<i>K. oxytoca</i>	36	2.300	Gastrostquisis	Sepsis	83 días	Amikacina	100%	No
3	<i>K. oxytoca</i>	31+2	980		Sepsis	14 días	Meropenem	100%	No
4	<i>K. oxytoca</i>	29+5	1.470	EMH + Hemorragia intraventricular	Sepsis	42 días	Gentamicina	100%	No
5	<i>K. oxytoca</i>	29	1.035	EMH	Sepsis	8 días	Amikacina + Meropenem	100%	Si
6	<i>E. asburiae</i>	36	2.300	Gastrostquisis	Sepsis	83 días	Amikacina	100%	No
7	<i>C. freundii</i>	29+6	1.250		Conjuntivitis	14 días	Tobramicina	I para tobramicina R para gentamicina	No
8	<i>C. freundii</i>	40	3.500		IHQ	60 días	Meropenem	R para ciprofloxacino 100%	No

EMH: enfermedad de membrana hialina; IHQ: infección de la herida quirúrgica; I: perfil microbiológico intermedio; R: perfil microbiológico resistente.

<sup>a</sup>Edad gestacional al nacimiento expresado en semanas. <sup>b</sup>Perfil de sensibilidad a los antimicrobianos de elección.

y evolución favorable en el resto de pacientes. Las manifestaciones clínicas de nuestra población coincidieron con las de la bibliografía [2-4], predominando la sepsis tardía, especialmente con *K. oxytoca*, aunque también causa infección del tracto urinario (ITU), neumonía, meningitis, colecistitis e infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB), y más raramente colangitis, endocarditis y endoftalmitis [7]. En el caso de *E. asburiae*, en nuestra UCIN se presentó como sepsis tardía. Otros cuadros clínicos a los que se suele asociar como ITU, neumonías, IPTB, endocarditis, infecciones intraabdominales, osteoarticulares, meningitis y endoftalmitis, no se dieron en nuestra serie [6]. *C. freundii* se manifestó como conjuntivitis y como IHQ en un paciente intervenido de un mielomeningocele, que no presentó meningitis ni absceso cerebral, algo infrecuente según la literatura previa [4,9].

No tuvimos cepas multirresistentes de *K. oxytoca* como describen la mayoría de las publicaciones. No obstante, Singh et al. destacan 23 muestras de *K. oxytoca* con resistencias del 58% a imipenem y meropenem, y para gentamicina, amikacina y ceftriaxona superior al 72% [2]. El tratamiento de *Enterobacter* spp. y *Citrobacter* spp. es complejo, por un gen codificante de betalactamasa (AmpC) que genera resistencia a penicilinas, cefalosporinas de primera y segunda generación y, al ser inducible, también a veces a cefalosporinas de tercera generación tras tratarse con éstas [10]. En nuestra serie, no tuvimos ningún microorganismo BLEE. De *E. asburiae* destacamos la amplia susceptibilidad a los antimicrobianos, coincidiendo con lo expuesto por Mardaneh et al. en dos aislamientos con sensibilidad a cefalosporinas de tercera, cuarta generación y carbapenémicos del 100% [3]. *C. freundii* es sensible a cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos en la mayoría de las series [9], en contraste con los 20 aislamientos de Mohanty et al. con resistencia a cefotaxima del 85%, amikacina del 30% y meropenem del 15% [8]. Nuestra experiencia con *Citrobacter* es similar a la mayoría de las publicaciones, destaca la resistencia a gentamicina en un aislado, con alternativa terapéutica exitosa.

## FINANCIACIÓN

Los autores no han recibido financiación para la realización de este trabajo.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Polin RA, and the Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012; 129:1006-15. DOI: 10.1542/peds.2012-0541.
- Singh L, Cariappa MP, Kour M. *Klebsiella oxytoca* an emerging pathogen? *Med J Armed Forces India*. 2016 Dec;72(Suppl 1): S59-S61. DOI: 10.1016/j.mjafi.2016.05.002.

3. Mardaneh J, Dallal MMS. Isolation and identification *Enterobacter asburiae* from consumed powdered infant formula milk(PIF) in the Neonatal Intensive Care Unit(NICU). *Acta Med Iran.* 2016; 54:39-43.
4. Plakkal N, Soraisham AS, Amin H. *Citrobacter freundii* brain abscess in a preterm infant: a case report and literature review. *Pediatr Neonatol.* 2013; 54:137-140. DOI: 10.1016/j.pedneo.2012.10.004.
5. Darby A, Lertpiriyapong K, Sarkar U, Seneviratne U, Park DS, Gammazon ER et al. Cytotoxic and pathogenic properties of *Klebsiella oxytoca* isolated from laboratory animals. *PLoS ONE.* 2014;9: e100542. DOI: 10.1371/journal.pone.0100542. eCollection 2014.
6. Koth K, Boniface J, Chance EA, Hanes MC. *Enterobacter asburiae* and *Aeromonas hydrophila*: soft tissue infection requiring debridement. *Orthopedics.* 2012;35: e996-9. DOI: 10.3928/01477447-20120525-52.
7. Strenger V, Feier G, Resh B, Zarfel G, Grisol A, Masoud-Landgraf L, et al. Fecal carriage and intrafamilial spread of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae following colonization at the neonatal ICU. *Pediatr crit care med.* 2013; 14:157-63. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31824ea2a2.
8. Mohanty S, Singhai R, Sood S, Dhawan B, Kapil A, Das BK. *Citrobacter* infections in a tertiary care hospital in Northern India. *J Infect.* 2007; 54:58-64.
9. Lipsky B.A., Hook E.W., Smith A.A. *Citrobacter* infections in humans: Experience at the Seattle Veterans Administration Medical Center and a review of literature. *Rev Infect Dis.* 1980; 2:746-60.
10. Siedner MJ, Galar A, Gúzman-Suarez BB, Kubiak DW, Baghdady N, Ferraro MJ, et al. Cefepime vs other antibacterial agents for the treatment of *Enterobacter* species bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1554. DOI: 10.1093/cid/ciu182.