

Carta al Director

María Isabel Sánchez-Códez¹
Almudena Alonso-Ojembarrena¹
Jorge Arca-Suárez²

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

¹Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.

²Laboratorio de Microbiología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.

Article history

Received: 20 November 2017; Revision Requested: 18 December 2017; Revision Received: 20 December 2018; 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 α -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 ^a	Peso al nacimiento (g)	Antecedentes perinatales	Clinica	Días de vida al inicio de la clínica	Tratamiento	Perfil de sensibilidad ^b	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.

^aEdad gestacional al nacimiento expresado en semanas. ^bPerfil 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 β -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.