

Sepsis bacteriana precoz en recién nacidos del Centro Hospitalario Pereira Rossell, años 2014-2020. Incidencia, factores de riesgo y resultados neonatales

Early bacterial sepsis in newborns at the Pereira Rossell Pediatric Hospital, between 2014-2020. Incidence, risk factors and neonatal outcomes

Sepe bacteriana precoce em recém-nascidos do Centro Hospitalar Pereira Rossell, entre 2014-2020. Incidência, fatores de risco e resultados neonatais

Ma. Pía Buzzetti¹, Eliana López¹, Juan Pablo Gesuele², Ma. Inés Mota³, Tamara Herrera⁴

Resumen

Introducción: la sepsis neonatal bacteriana precoz es una causa importante de morbilidad neonatal. Su diagnóstico y tratamiento oportuno representan un importante desafío para las unidades de terapia intensiva neonatal.

Objetivos: determinar la incidencia, factores de riesgo y morbilidad asociada a la sepsis neonatal precoz. Analizar la sensibilidad antibiótica de los microorganismos aislados.

Metodología: estudio retrospectivo, descriptivo, acerca de los casos de sepsis neonatal bacteriana precoz entre los años 2014 y 2020 en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR).

Resultados: 22 casos de sepsis neonatales bacterianas precoces fueron identificados en el período descrito, con una incidencia total de 0,47 cada 1.000 nacidos vivos. La incidencia aumenta a medida que disminuye la edad gestacional. La totalidad de los recién nacidos presentaron sintomatología respiratoria, 20 de ellos fue en las primeras 48 horas. Los microorganismos más frecuentes fueron *Streptococo del grupo B (EGB)* y *E. coli* en términos y pretérminos respectivamente. El plan antibiótico empírico utilizado (ampicilina y gentamicina) es efectivo contra estos microorganismos teniendo en cuenta su sensibilidad antibiótica. La mortalidad reportada fue de 0,13 cada 1.000 recién nacidos vivos.

Conclusiones: la incidencia de sepsis precoz en el CHPR es similar a la reportada a nivel mundial. La mortalidad es baja, afectando principalmente a prematuros severos. La prevención de la transmisión materno-fetal del EGB continúa siendo una herramienta valiosa en esta enfermedad.

Palabras clave: Sepsis
Sepsis Neonatal
Incidencia
Factores de Riesgo
Recién Nacido
Satisfacción del Paciente

1. Médica. Neonatóloga. Depto. Neonatología. CHPR. Facultad de Medicina. UDELAR.

2. Prof. Adj. Depto. Neonatología. CHPR. Facultad de Medicina. UDELAR.

3. Prof. Agda. Bacteriología. Facultad de Medicina. CHPR. Facultad de Medicina. UDELAR.

4. Asistente. Neonatología. Depto. Neonatología. CHPR. Facultad de Medicina. UDELAR.

Depto. Neonatología. CHPR. Facultad de Medicina. UDELAR.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflictos de intereses.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

Fecha recibido: 13 marzo 2023.

Fecha aprobado: 5 febrero 2024.

Summary

Introduction: early onset of bacterial neonatal sepsis is an important cause of neonatal morbidity and mortality. Diagnosis and early treatment are a major challenge for neonatal intensive care units.

Objectives: determine the incidence, risk factors, morbidity and mortality associated with early onset neonatal sepsis. Analyze antibiotic sensitivity of the isolated microorganisms.

Methodology: retrospective, descriptive study about cases of early onset bacterial neonatal sepsis between 2014-2020 at the Pereira Rossell Pediatric Hospital (CHPR).

Results: 22 cases of early bacterial neonatal sepsis were identified in the period mentioned above, with a total incidence of 0.47 per 1000 live births. The incidence increased as gestational age decreased. All newborns presented respiratory symptoms, 20 of them in the first 48 hours. The most frequent microorganisms were group B Streptococcus (GBS) and E. coli in terms and pre-term patients respectively. The empirical antibiotic plan used (ampicillin and gentamicin) was effective against these microorganisms taking into account their antibiotic sensitivity.

The reported mortality was 0.13 per 1000 live births.

Conclusions: the incidence of early sepsis in the CHPR is similar to that reported globally. Mortality is low, mainly affecting severely premature babies. Prevention of maternal-fetal transmission of GBS continues to be a valuable tool in preventing this disease.

Key words: Sepsis
Neonatal Sepsis
Incidence
Risk Factors
Newborn
Patient Satisfaction

Resumo

Introdução: a sepse neonatal bacteriana precoce é uma importante causa de morbidade e mortalidade neonatal. Seu diagnóstico e tratamento oportuno representam um

importante desafio para as unidades de terapia intensiva neonatal.

Objetivos: determinar a incidência, os fatores de risco e a morbimortalidade associados à sepse neonatal precoce. Analisar a sensibilidade aos antibióticos dos microrganismos isolados.

Metodologia: estudo retrospectivo e descritivo sobre casos de sepse neonatal bacteriana precoce entre 2014-2020 no Centro Hospitalar Pereira Rossell (CHPR).

Resultados: foram identificados 22 casos de sepse neonatal bacteriana precoce no período descrito, com incidência total de 0,47 por 1.000 nascidos vivos. A incidência aumenta à medida que a idade gestacional diminui. Todos os recém-nascidos apresentaram sintomas respiratórios, 20 deles nas primeiras 48 horas. Os microrganismos mais frequentes foram Streptococcus do grupo B (GBS) e E. coli em termos e prematuros respectivamente. O plano antibiótico empírico utilizado (ampicilina e gentamicina) é eficaz contra estes microrganismos tendo em conta a sua sensibilidade aos antibióticos. A mortalidade relatada foi de 0,13 por 1.000 nascidos vivos.

Conclusões: a incidência de sepse precoce no CHPR é semelhante à relatada mundialmente. A mortalidade é baixa, afetando principalmente bebês prematuros graves. A prevenção da transmissão materno-fetal da SGB continua a ser uma ferramenta valiosa nesta doença.

Palavras chave: Sepse
Sepse Neonatal
Incidência
Fatores de Risco
Recém-Nascido
Satisfação do Paciente

Introducción

La sepsis bacteriana neonatal precoz es un síndrome clínico caracterizado por signos sistémicos de infección acompañado de bacteriemia, que se presenta en las primeras 72 horas de vida siendo una causa importante de morbimortalidad neonatal^(1,2). Estos neonatos tienen mayor riesgo de muerte y a largo plazo peores resultados en el neurodesarrollo, parálisis cerebral y alteraciones psicomotrices. Estos resultados adversos se ven acentuados en recién nacidos (RN) prematuros⁽³⁻⁵⁾.

Su diagnóstico y tratamiento oportuno representan un importante desafío para las unidades de terapia intensiva neonatal.

La enfermedad se puede manifestar de diversas maneras. Los signos más comunes son la disminución de la ingesta, succión pobre, letargia, irritabilidad, distonías y dificultad respiratoria⁽⁶⁾.

El aislamiento del microorganismo a partir de sangre o líquido cefalorraquídeo es considerado el estándar de oro para el diagnóstico⁽²⁾. Dentro de la etiología bacteriana, los patógenos más frecuentemente implicados son el Estreptococo de grupo B (EGB) y *Escherichia coli*. EGB continúa siendo uno de los principales causantes de sepsis, aunque su incidencia ha disminuido debido a la implementación, desde la década de 1990, del tamizaje materno mediante exudado rectovaginal y la adecuada quimioprofilaxis intraparto⁽⁷⁾.

El EGB es más frecuente en niños de peso mayor a 1.500 g y la *E. coli* en niños menores de 1.500 g⁽⁸⁾; sin embargo, en la última década se ha visualizado un cambio en la epidemiología con una tendencia al aumento de la sepsis causada por *E. coli* y una disminución de la causada por EGB⁽⁷⁾. La causa de esta situación es debida a múltiples factores, como la mayor supervivencia de prematuros severos, la resistencia antibiótica y el uso o no de quimioprofilaxis adecuada para EGB.

Otros microorganismos implicados, aunque más infrecuentes, son *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *H. influenzae* y otras enterobacterias⁽⁹⁾.

La incidencia de sepsis precoz varía dependiendo del país y su nivel de desarrollo sociocultural, sanitario y económico. En países desarrollados la incidencia es de 1-2 cada 1.000 RN vivos^(1,10), mientras que en países pertenecientes a África es de 39,3 cada 1.000 y en Asia 55,8 cada 1.000⁽¹¹⁾.

En pretérminos, la incidencia aumenta al doble en comparación con los RN de término, y es más elevada aun en aquellos de muy bajo peso al nacer, reportándose una incidencia de 10-15 cada 1.000 RN vivos⁽¹⁾ y una mortalidad aumentada de hasta 10 veces⁽¹⁰⁾.

No existen en nuestro medio datos de incidencia de sepsis neonatal precoz, como aproximación, Herrera y colaboradores describen que en el período entre los años 2007 y 2015 en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) la sepsis precoz por EGB tuvo una incidencia de 0,23 cada 1.000 RN vivos⁽²⁾.

El objetivo de este estudio es determinar la incidencia, factores de riesgo, microbiología y resultados neonatales asociados a la sepsis neonatal precoz.

Metodología

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de-

terminando la incidencia de la sepsis precoz en neonatos nacidos en el CHPR en el período 2014-2020.

El estudio se basó en un total de 46.023 RN vivos. Se excluyeron aquellos RN ingresados desde otros centros asistenciales y óbitos con cultivos positivos como hallazgo *post mortem*.

Se definió caso de sepsis precoz a todo neonato con hemocultivo positivo o cultivo positivo de líquido cefalorraquídeo en las primeras 72 horas de vida. Los datos fueron aportados por el laboratorio de Bacteriología del CHPR y por el sistema informático perinatal. Éstos fueron codificados y presentados de manera anónima. Se analizaron las características de la población en base a la edad materna, rotura de membranas, quimioprofilaxis antibiótica recibida previo al parto, edad gestacional al momento del nacimiento, peso del recién nacido, microorganismo aislado, sintomatología y tipo de tratamiento antibiótico instaurado.

Se definió rotura prematura de membranas (RPM) como la rotura de las membranas previa al inicio del trabajo de parto, y rotura prematura y prolongada (RPPM) cuando superaba las 18 horas de evolución.

Durante el período de estudio se implementaron las recomendaciones del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) del año 2002 de cribado universal a las 35-37 semanas de gestación y de quimioprofilaxis antimicrobiana intraparto para prevenir la enfermedad de adquisición vertical por EGB.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del CHPR.

Análisis estadístico

La tasa de incidencia se determinó cada 1.000 nacimientos vivos de forma global y por categoría de edad gestacional.

La microbiología se determinó mediante las proporciones de aislados en general y según grampositivos o gramnegativos.

Se analizaron las características demográficas y clínicas mediante el uso de estadísticas descriptivas estándar como media, mediana, odds ratio, test de chi cuadrado o de Fisher, según correspondiese. El programa estadístico utilizado fue GraphPad Prism 8.4.

Resultados

Características neonatales

De los 22 recién nacidos, 11 fueron mayores de 37 semanas y 11 pretérminos (Tabla 1). De estos últimos, el 55% fueron pretérminos severos (menores de 32 semanas), 27% pretérminos moderados (entre 32 y 34 semanas) y 18% pretérminos tardíos (35 a 37 semanas). La media de peso fue de 2.411 g. Once tuvieron bajo peso al nacer (menor a 2.500 g). Seis de 20 (30%)

pacientes tuvieron puntajes de Apgar bajo (menor a 7 puntos) a los 5 minutos de vida. En la tabla 1 se detallan estos datos.

Características maternas

La mediana para la edad fue de 25 años. El 41% de las embarazadas cursó su primera gestación. Trece (68,4%) controlaron correctamente el embarazo. La RPPM fue la complicación más frecuente (36,3%), seguida por el estado hipertensivo del embarazo (27,2%). En menor frecuencia se registró infección urinaria (13,6%), diabetes gestacional (13,6%) y amenaza de parto prematuro (9%).

Con respecto a la muestra rectovaginal para la búsqueda de EGB, de diez madres que tenían indicación de realizarse dicho estudio, la mitad se lo realizó, siendo solo un caso de éstos positivo. El 59% de las embarazadas tenía indicación de recibir quimioprofilaxis para EGB previo al nacimiento. El 54% la recibió de forma oportuna y correcta. El principal motivo de la indicación de quimioprofilaxis fue el parto inminente de un RN prematuro (69%), seguido de un resultado positivo para EGB obtenido de exudado rectovaginal o urocultivo.

El parto vaginal fue la vía más frecuente (72,7%), mientras que la cesárea se realizó en el 27,3% restante, lo que corresponde a seis embarazadas.

Las características maternas analizadas se encuentran representadas en la tabla 2.

Morbilidad neonatal

El inicio de síntomas fue precoz (primeras 12 horas) en 17 niños (77,3%): 3 (13,6%) iniciaron síntomas entre las 24 y 48 horas, y 2 (9%) lo hicieron luego de las 48 y antes de las 72 horas. La sintomatología respiratoria en forma de insuficiencia ventilatoria estuvo presente en todos los RN. Quince de 22 niños (68%) requirieron asistencia ventilatoria mecánica, y siete requirieron ventilación no invasiva con CPAP. Se constataron tres casos de meningitis. Esto corresponde a 25% del total de sepsis.

Entre las complicaciones en la evolución se destacan: falla hemodinámica (31,8%), apneas (27,2%), inestabilidad térmica (18%), intolerancia digestiva (13,6%) y convulsiones (4,5%). Datos observados en la tabla 3.

Patógenos

Se identificaron 12 microorganismos gramnegativos y 10 grampositivos. Estos fueron: 6 *Streptococo* de grupo B, 5 *Haemophilus influenzae*, 4 *Escherichia coli*, 2 *Listeria monocytogenes*, 2 *Streptococcus pneumoniae*, 1 *Klebsiella oxytoca*, 1 *Klebsiella pneumo-*

Tabla 1. Características neonatales de los pacientes con sepsis precoz en recién nacidos del Centro Hospitalario Pereira Rossell, 2014-2020 (n=22).

Características neonatales (n=22)		
Sexo - n (%)		
Femenino	14	63,6
Masculino	8	36,4
Edad gestacional - n (%)		
Término	11	50
PT tardío	2	9
PT moderado	3	13,6
PT severo	6	27,2
Peso (gr) - n (%)		
Menor 1500	6	27,3
1500 - 2500	5	22,7
Mayor 2500	11	50
Apgar - n (%)*		
Menor 7 minuto	10	50
Menor 7-5 minutos	6	30

*Datos perdidos: Apgar (2 pacientes, n = 20)

Tabla 2. Características maternas de los pacientes con sepsis precoz en recién nacidos del Centro Hospitalario Pereira Rossell, 2014-2020 (n=22).

Características maternas (n=22)		
Característica		
Edad materna (años) - mediana (rango)	25	16-43
Primigesta - n (%)	9	40,9
Controles prenatales > 5 - n (%)*	13	68,4
Complicaciones durante el embarazo n (%)		
Amenaza de parto	2	9
Infección urinaria	3	13,6
Rotura prematura y prolongada de membranas	8	36,3
Estado hipertensivo	6	27,2
Diabetes gestacional	3	13,6
Infección genital baja	4	18,1
Indicación exudado rectovaginal n (%)	10	45,4
Realización exudado rectovaginal n (%)	5	22,7
Resultado exudado rectovaginal		
Positivo	1	20
Negativo	4	80
Rotura de membranas horas mediana - rango*	7	0-264
Indicación de quimioprofilaxis - n (%)	13	59
Por prematurez	9	69,2
Por rotura prolongada de membranas en RNT	1	7,7
Por exudado recto vaginal o UC positivo EGB	3	23,1
Realización quimioprofilaxis n (%) **	7	54
Vía de nacimiento - n (%)		
Cesárea	6	27,3
Parto vaginal	16	72,7

*Datos perdidos: controles prenatales (3 pacientes, n = 19), rotura de membrana (1 persona, n = 21).

**El porcentaje es sobre el total con indicación de quimioprofilaxis, n = 13. UC: urocultivo.

niae, 1 *Enterobacter cloacae*.

En las infecciones por microorganismos gramnegativos solo 1 de los 6 aislamientos se dio en RN

Tabla 3. Morbilidad asociada de los pacientes con sepsis precoz en recién nacidos del Centro Hospitalario Pereira Rossell, 2014-2020 (n=22).

Morbilidad asociada (n=22)		
Presentación clínica - días (%)		
1	17	77,3
2	3	13,6
3	2	9,1
Meningitis*		
Sí	3	25
No	9	75
Insuficiencia respiratoria		
Sí	22	100
No	0	0
Falla hemodinámica		
Sí	7	31,8
No	15	68,2
Hemoglobina - mediana (rango)*	14,45	8,7 - 17,4
Glóbulos blancos - mediana (rango)*	5100	1200 - 21600
Plaquetas - mediana (rango)*	160000	72000 - 276000
PCR - mediana (rango)**	13	1 - 277
Fallecimiento - n (%)	6	27,3

*Datos perdidos: meningitis (10 pacientes, n = 12), hemoglobina (3 pacientes, n = 19), glóbulos blancos (2 pacientes, n = 20), plaquetas (4 pacientes, n = 18), PCR (6 pacientes, n = 16).

Figura 1. Casos de sepsis precoz de acuerdo a la bacteria aislada y la edad gestacional en recién nacidos del Centro Hospitalario Pereira Rossell, 2014-2020 (n=22).

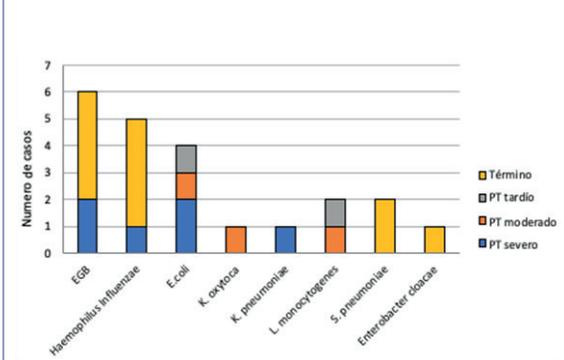


Figura 2. Incidencia de sepsis precoz en recién nacidos del Centro Hospitalario Pereira Rossell cada 1.000 nacidos vivos en el período 2014-2020.

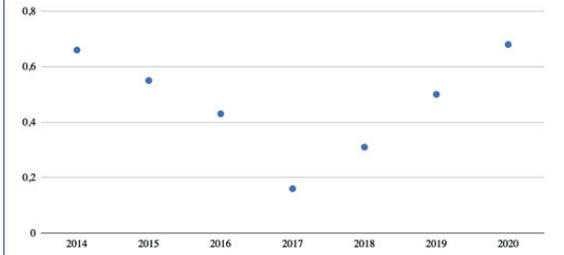
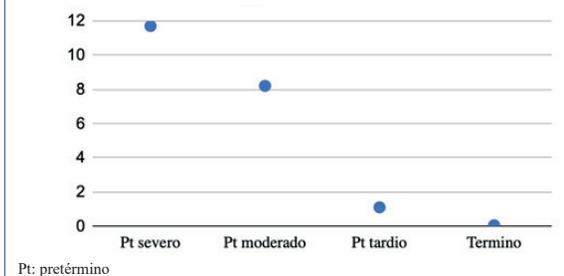


Figura 3. Incidencia de recién nacidos con sepsis precoz cada 1.000 nacidos vivos de acuerdo a la clasificación de la edad gestacional. Centro Hospitalario Pereira Rossell, 2014-2020.



término, mientras que los otros cinco aislamientos se dieron en pretérminos.

Cinco de los 11 aislamientos en los pacientes pretérminos menores de 37 semanas fueron bacterias de probable origen entérico, mientras que las ocurridas en RN término fue un aislamiento de los 11, (p 0,055) (Figura 1).

Incidencia

Se identificaron 22 casos de sepsis precoces. La incidencia global en el período de estudio fue de 0,47 cada 1.000 RN vivos. La figura 2 muestra la variación de la incidencia anual de sepsis precoz en nuestro centro hospitalario.

La incidencia de la sepsis precoz aumenta a medida que disminuye la edad gestacional. En neonatos mayores de 37 semanas la incidencia fue de 0,05 cada 1.000; entre 35 y 37 semanas 1,1 cada 1.000; de 32 a 34 semanas 8,2 cada 1.000, y en menores de 32 la incidencia fue de 11,7 cada 1.000 nacidos vivos. La figura 3 muestra esta variación.

Mortalidad

Del total de pacientes que cursaron la infección, 6/22 fallecieron. Tres fueron RN de término, mientras que el resto fueron pretérminos severos.

Tratamiento

El plan antibiótico empírico inicial fue la asociación de ampicilina con gentamicina en 10 pacientes. La ampicilina sola o asociada a otro antibiótico se utilizó en 16 y la gentamicina sola o asociada a otro antibiótico en 12 pacientes. El inicio de la terapia se realizó en la mayoría de los RN el primer día de vida (20 pacientes).

Sensibilidad antibiótica

Las diez bacterias grampositivas fueron sensibles a ampicilina.

De las doce bacterias gramnegativas, los cinco

aislamientos de *Haemophilus influenzae* fueron betalactamasa negativa, las siete enterobacterias fueron resistentes a ampicilina (*Klebsiella spp.* y *Enterobacter cloacae* por resistencia natural), en *E. coli* por betalactamasa de espectro ampliado (BLEA), o betalactamasa de espectro expandido (BLEE). El aislamiento de *E. coli* que portaba BLEE fue también resistente a la gentamicina.

Factores de riesgo

En el análisis multivariado se identificaron: menor de 32 semanas OR 10,14 (IC 95% 3,95-25,8) $p < 0,0001$, mal control de embarazo (menos de cinco controles) OR 2,57 (IC 95% 1,01-6,59) $p = 0,0470$, RPPM OR 24,6 (IC 95% 9,28 - 54,33) $p < 0,0001$.

Para bacterias entéricas, comparando el grupo de neonatos mayores y menores de 37 semanas de edad gestacional, presentó un OR 12,2 (IC 95% 1,12 - 128,8) $p = 0,0402$.

Discusión

La incidencia de la sepsis precoz en este estudio fue similar e incluso más baja que en países desarrollados. La incidencia aumenta a medida que disminuye la edad gestacional de manera significativa (prematuros 21 vs 0,05/1.000 nacidos vivos en RN de término). Esta cifra es similar a la documentada a nivel internacional en estudios de redes nacionales, como en Estados Unidos, donde la incidencia en prematuros fue de 10-20/1.000 nacidos vivos⁽¹⁰⁾.

El perfil microbiológico encontrado coincide con la literatura internacional. El microorganismo aislado con mayor frecuencia fue EGB en 27,2% (seis pacientes). A pesar de que la quimioprofilaxis periparto puede disminuir la probabilidad de presentar una sepsis neonatal precoz para este microorganismo, continúa siendo el más importante y frecuente en la sepsis precoz. Parecería ser este un punto donde trabajar para disminuir estos casos cumpliendo de forma sistemática las guías utilizadas al respecto.

En pacientes de término predominaron EGB y *Haemophilus influenzae* (cuatro casos ambos), mientras que en prematuros *E. coli* fue el agente más frecuentemente aislado en este rango etario; incidencia 7,15/1.000 nacidos vivos, 36,3% (cuatro casos en 11 pacientes). Incluso no se reportó ningún caso de *E. coli* en RN de término.

Hay un aumento de la incidencia de la sepsis precoz causada por *E. coli*, el doble si se compara el año 2014 con el 2020. Este microorganismo afecta principalmente a prematuros, y se especula que este aumento se vincula, entre otras causas, a la presencia de RPPM, corioamnionitis y a la mayor sobrevivencia que existe ac-

tualmente en comparación con años pasados⁽¹²⁾. Existe también un aumento de la resistencia antibiótica a la ampicilina o a la gentamicina, antibióticos universalmente elegidos empíricamente para el tratamiento de la sepsis precoz. La resistencia antibiótica conlleva un incremento en la incidencia de sepsis causada por microorganismos en los cuales estos antibióticos no generan el efecto bactericida o bacteriostático deseado. En un estudio realizado en Estados Unidos se constató un aumento de 3% a 11% en la resistencia a gentamicina y una mayor frecuencia de resistencia a ampicilina en niños prematuros (83,1% vs 37,5% término; $p < .001$)⁽¹³⁾. Sin embargo, el efecto sinérgico de ambos antibióticos mostró en estos casos su eficacia en los tratamientos de estos RN a excepción de un caso.

La quimioprofilaxis intraparto disminuye la incidencia de sepsis precoz de tres maneras diferentes: disminuye la colonización vaginal materna por EGB, previene la colonización bacteriana en la mucosa fetal y alcanza en el RN niveles de antibiótico en sangre por encima de la concentración inhibitoria mínima del EGB⁽¹⁴⁾.

La misma está indicada principalmente en mujeres portadoras de EGB y en aquellas cursando trabajo de parto pretérmino. Este último motivo fue la principal indicación de quimioprofilaxis en nuestra población, pero existieron oportunidades perdidas en cuanto a cribado prenatal de EGB.

Las oportunidades perdidas se deben a una falla en la adherencia al control del embarazo por parte de las embarazadas en estudio y a una falla del equipo de salud en la captación y seguimiento de éstas. De las 13 mujeres que tenían indicación de quimioprofilaxis según la guía de CDC⁽¹⁵⁾, 6 no la recibieron o esta fue incompleta. Esta omisión tiene dos causales primarias: consulta tardía, usualmente en etapas avanzadas del trabajo de parto, generando al momento del parto un tratamiento antibiótico incompleto, y el parto fuera del centro hospitalario, en un lugar falto de recursos para realizar la antibioticoterapia prenatal.

Sin embargo, estas cifras mejoraron respecto a las cifras publicadas previamente⁽²⁾, donde el 20% de las mujeres se realizó el exudado (en esta cohorte 50% se lo realizó) y ninguna de las que tenía indicación de quimioprofilaxis la recibió (en esta cohorte 54% sí la recibió cuando estaba indicada).

El principal factor de riesgo identificado para sepsis precoz estadísticamente significativo fue la prematuridad severa. La incidencia en este grupo etario fue de 11,7 cada 1.000 nacidos vivos. La incidencia aumenta de manera inversamente proporcional a la edad gestacional (Figura 3).

Con respecto al tipo de microorganismo, se en-

contró una relación directa entre bacterias entéricas y prematuridad. Los RN que cursaron sepsis causada por bacterias gramnegativas fueron prematuros menores de 34 semanas a excepción de un caso. Este se refiere a un niño con inmunodeficiencia.

La RPPM se identificó como factor de riesgo de sepsis. Sin embargo, en el análisis estadístico existe un sesgo al comparar con los pacientes prematuros que no tuvieron sepsis, ya que en muchos de ellos se interrumpió la gestación por una causa obstétrica, como la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), estados hipertensivos del embarazo, etc. La rotura artificial de membranas con bajo riesgo de infección podría explicar en parte el elevado OR obtenido.

Similarmente al estudio previo sobre sepsis neonatal precoz realizado en nuestro hospital, ninguna de las madres presentó fiebre intraparto⁽²⁾. El riesgo de sepsis neonatal en RN de madres con fiebre intraparto o con diagnóstico de corioamnionitis clínica es bajo, aproximadamente 0,24 %⁽¹⁶⁾. A su vez, la fiebre materna aislada puede ser secundaria no solo a infección, sino a anestesia epidural, deshidratación, exceso de calor ambiental u otras causas no infecciosas⁽¹⁷⁾. Por lo tanto, ni la presencia de fiebre materna predice con certeza el riesgo de sepsis neonatal, ni su ausencia sirve para descartar el diagnóstico.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a edad materna y cesárea versus parto.

La mayoría de los RN infectados fueron del sexo femenino (14 vs 8). No es significativo este dato, ya que se interpreta como un sesgo dado el bajo número muestral (n=22).

El inicio de síntomas fue precoz en el 77,3% de los casos. Al igual que lo reportado, los neonatos se presentan con clínica precoz, siendo la dificultad respiratoria la regla.

En solo dos casos los síntomas comenzaron luego de las 48 y antes de las 72 horas. A destacar de estos últimos, ambos eran inmunodeprimidos, uno con síndrome de Joubert asociado a un hipopituitarismo congénito y, en el otro caso, una insuficiencia suprarrenal.

La sintomatología respiratoria en forma de insuficiencia ventilatorio-respiratoria primó en todos los RN; 15/22 niños requirieron asistencia ventilatoria mecánica y el resto requirió algún tipo de apoyo respiratorio.

Se constataron tres casos de meningitis en 12 neonatos a los cuales se les realizó punción lumbar (25%), dato esperado si comparamos la incidencia global de meningitis en sepsis precoces^(18,19). En los restantes pacientes la punción lumbar fue pospuesta y no se realizó por inestabilidad clínica hemodinámica del paciente (*Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*,

Haemophilus influenzae). La incidencia de meningitis en sepsis precoz en nuestro centro está sesgada debido a que diez neonatos no lograron ser estudiados.

Se registró una mortalidad de 0,13 cada 1.000 RN vivos. La mitad de los fallecimientos corresponden a prematuros severos. Si bien la sepsis en estos niños fue un factor influyente en la causa de muerte, no se pueden descartar otras causas propias de la prematuridad extrema debidas a inmadurez respiratoria, cardíaca e intestinal.

El 50% de los niños fallecidos eran de término. En dos de ellos se aisló EGB, lo que demuestra la gran capacidad invasora y potencialmente letal de esta bacteria.

En el caso restante, que aisló una enterobacteria no habitual en la sepsis precoz a las 72 horas de vida productora de betalactamasas de espectro extendido, se trató de un niño con inmunodeficiencia (síndrome de Joubert). Si bien cumple con los criterios de ingreso al estudio, tanto la patología de base del neonato como el microorganismo aislado son más habituales en la sepsis tardía y su descripción debe ser tomada con cautela en las conclusiones del estudio.

En dos casos de sepsis el microorganismo causante fue *Streptococcus pneumoniae*, serotipos 3 y 8, serotipo vacunal y no vacunal respectivamente.

En nuestro país, la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente (VCN7) fue introducida en 2008, siendo sustituida en 2010 por la vacuna antineumocócica conjugada 13 valente (VCN13). Esta segunda vacuna contiene, además de los antígenos capsulares de VCN7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), seis serotipos adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F y 19A). Dicha vacuna se administra a los 2, 4 y 12 meses de edad. La administración universal disminuyó los casos de enfermedad invasiva en neonatos debido a este patógeno, como ya reportamos previamente, siendo hasta ese momento todos los serotipos involucrados no vacunales⁽²⁰⁾.

A diferencia de la mayoría de los serotipos contenidos en la VCN13, la enfermedad neumocócica del serotipo 3 no ha disminuido sustancialmente a nivel de la población general después de la introducción de la VCN13 en los programas de inmunización pediátrica de rutina en todo el mundo⁽²¹⁾. VCN13 es menos inmunogénica para el serotipo 3 en comparación con otros serotipos vacunales⁽²²⁾.

La madre del RN no estaba inmunizada por su edad; sin embargo, este hallazgo alerta sobre la inmunidad de rebaño asociada a esta vacuna. Como resultado existe cierto debate sobre la efectividad de VCN13 contra la enfermedad del serotipo 3^(23,24).

En los RN de término los agentes más frecuentemente recuperados fueron bacterias grampositivas y *H. influenzae* con una adecuada cobertura por el tra-

tamiento antibiótico empírico dado que todas fueron sensibles a ampicilina.

Sin embargo, en los pretérminos en los que predominan las enterobacterias resistentes a la ampicilina, la cobertura antibiótica empírica estuvo dada por la gentamicina asociada a la ampicilina con buena respuesta al tratamiento, ya que no encontramos bacteriemias persistentes en este grupo de neonatos. Al momento esta asociación demostró ser efectiva y ajustada para el tratamiento empírico de la enfermedad. Es importante la vigilancia bacteriológica para futuros ajustes de esta terapéutica de ser necesario.

La rápida obtención y comunicación del resultado de identificación bacteriana por el uso de herramientas de biología molecular permite adecuar rápidamente los planes antibióticos empíricos.

Esta comunicación describe la forma de presentación, perfiles de sensibilidad bacteriana y evolución de la sepsis precoz en la maternidad más grande del país. Este estudio está limitado por la forma retrospectiva de la obtención de los datos y el escaso número de casos.

Conclusiones

Este estudio es el primer reporte sobre la incidencia y morbimortalidad de sepsis neonatal precoz en Uruguay, siendo la incidencia similar a la de países desarrollados. La mortalidad es baja, afectando principalmente a prematuros severos. En los RN de término los microorganismos más frecuentemente recuperados fueron *Streptococcus agalactiae* y *Haemophilus influenzae*, y en prematuros severos predominó *Escherichia coli* y otras enterobacterias. La asociación ampicilina más gentamicina continúa siendo una opción terapéutica correcta. Aún siguen existiendo las oportunidades perdidas en la prevención de la transmisión materno-fetal del EGB.

Referencias bibliográficas

- Eichenwald E, Martin C, Stark A, Hansen A. Cloherty y Stark. Manual de neonatología. 8 ed. Barcelona: Wolters Kluwer Health, 2017.
- Herrera T, Murillo M, Gesuele J, Moraes M, Mota M, Gutiérrez C, et al. Incidencia de sepsis precoz por *Streptococcus agalactiae* en recién nacidos del Centro Hospitalario Pereira Rossell en el periodo 2007-2015. *Rev Chil Infectol* 2018; 35(4):424-30. doi: 10.4067/s0716-10182018000400424.
- Mukhopadhyay S, Puopolo K, Hansen N, Lorch S, DeMauro S, Greenberg R, et al. Impact of early-onset sepsis and antibiotic use on death or survival with neurodevelopmental impairment at 2 years of age among extremely preterm infants. *J Pediatr* 2020; 221:39-46.e5. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.02.038.
- Ortgies T, Rullmann M, Ziegelhöfer D, Bläser A, Thome U. The role of early-onset-sepsis in the neurodevelopment of very low birth weight infants. *BMC Pediatr* 2021; 21(1):289. doi: 10.1186/s12887-021-02738-5.
- Moon C, Kwon T, Lee K, Lee H. Recurrent neonatal sepsis and progressive white matter injury in a premature newborn culture-positive for group B *Streptococcus*: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(25):e26387. doi: 10.1097/MD.00000000000026387.
- Ferreri P, Wallen L. Sepsis y meningitis en el recién nacido. En: Gleason C, Juul, S. Avery. Enfermedades del recién nacido. 10 ed. Elsevier, 2018:553-65.
- Sgro M, Campbell D, Mellor K, Hollamby K, Bodani J, Shah P. Early-onset neonatal sepsis: Organism patterns between 2009 and 2014. *Paediatr Child Health* 2019; 25(7):425-31. doi: 10.1093/pch/pxz073.
- Kuzniewicz M, Puopolo K, Fischer A, Walsh E, Li S, Newman T, et al. A quantitative, risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis. *JAMA Pediatr* 2017; 171(4):365-71. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.4678.
- Fernández B, López J, Coto G, Ramos A, Ibañez A. Sepsis del recién nacido. En: Asociación Española de Pediatría. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: neonatología. Madrid: AEP, 2008:189-206.
- Puopolo K. Epidemiology of neonatal early-onset sepsis. *NeoReviews* 2008; 9(12):e571-9. doi: 10.1542/neo.9-12-e571.
- Velaphi S, Westercamp M, Moleleki M, Pondo T, Dangor Z, Wolter N, et al. Surveillance for incidence and etiology of early-onset neonatal sepsis in Soweto, South Africa. *PLoS One* 2019; 14(4):e0214077. doi: 10.1371/journal.pone.0214077.
- Puopolo K, Mukhopadhyay S, Hansen N, Cotten C, Stoll B, Sanchez P, et al. Identification of extremely premature infants at low risk for early-onset sepsis. *Pediatrics* 2017; 140(5):e20170925. doi: 10.1542/peds.2017-0925.
- Stoll B, Puopolo K, Hansen N, Sánchez P, Bell E, Carlo W, et al. Early-onset neonatal sepsis 2015 to 2017, the rise of *Escherichia coli*, and the need for novel prevention strategies. *JAMA Pediatr* 2020; 174(7):e200593. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0593.
- Puopolo K, Lynfield R, Cummings J. Management of infants at risk for group b streptococcal disease. *Pediatrics* 2019; 144(2):e20191881. doi: 10.1542/peds.2019-1881.
- Verani J, McGee L, Schrag S; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59(RR-10):1-36.
- Towers C, Yates A, Zite N, Smith C, Chernicky L, Howard B. Incidence of fever in labor and risk of neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216(6):596.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.022.
- Sobrero H, Vezzano V, Moraes M, Borbonet D. Sepsis neonatal precoz: recomendaciones para su abordaje en la práctica clínica. *Arch Pediatr Urug* 2022; 93(1):e601. doi: 10.31134/ap.93.1.7.
- Beltran M, Camba F, Céspedes M, Linde A, Ribes C, Castilla Y, et al. Sepsis neonatal de inicio precoz. Barcelona: Hospital Universitari Vall d'Hebron, Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria, 2021. Disponible en: <https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/SNIP%20actualizaci%202021-26.08.21%20def.pdf>. [Consulta: 31 octubre 2022].
- Garges H, Moody M, Cotten C, Smith P, Tiffany K, Lenfesty R, et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics* 2006; 117(4):1094-100. doi:

10.1542/peds.2005-1132.

20. Assandri E, Amorín B, Gesuele J, Algorta G, Pérez C. Enfermedad neumocócica invasora en recién nacidos, antes y después de la vacunación universal con vacuna conjugada 7 y 13 valente en Uruguay. *Rev Chil Infectol* 2015; 32(2):167-74. doi: 10.4067/S0716-10182015000300005.

21. Pilishvili T. Impact of PCV13 on invasive pneumococcal disease (IPD) burden and the serotype distribution in U.S. Atlanta, GA: CDC, 2018.

22. Dagan R, Patterson S, Juergens C, Greenberg D, Givon N, Porat N, et al. Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial. *Clin Infect Dis* 2013; 57(7):952-62. doi: 10.1093/cid/cit428.

23. Yu W, Cheng H, Lin H, Peng C, Tsai C. Outbreak investigation of nosocomial enterobacter cloacae bacteraemia in a neonatal intensive care unit. *Scand J Infect Dis* 2000; 32(3):293-8. doi: 10.1080/00365540050165947.

24. Fernández C, García G, Camou T, Albini M, Hortal M. Colonización nasofaríngea por serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en niños uruguayos antes y después de la introducción de las vacunas antineumocócicas conjugadas. *Arch Pediatr Urug* 2018; 89(4):235-41. doi: 10.31134/ap.89.4.2.

Correspondencia: Dr. Juan Pablo Gesuele.
Correo electrónico: juangesuele3@gmail.com

Disponibilidad de datos

El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio NO se encuentra disponible en repositorios de acceso libre.

Contribución de los autores

Todos los autores de este manuscrito han contribuido a la concepción y revisión crítica, y realizaron la aprobación final de la versión a publicar.

Ma. Pía Buzzetti, ORCID 0009-0005-4207-8679.

Eliana López, ORCID 0009-000-7461-9250.

Juan Pablo Gesuele, ORCID 0000-0003-2992-0102.

Ma. Inés Mota, ORCID 0000-0002-7042-5616.

Tamara Herrera, ORCID 0000-0002-3363-1218.