

Sepsis neonatal precoz en un pretérmino de 32 semanas causada por *Haemophilus influenzae* no tipificable: a propósito de un caso clínico

Early-onset neonatal sepsis in a 32-week old preterm newborn caused by non-typable *haemophilus influenzae*: clinical case study

Sepse neonatal precoce em prematuro de 32 semanas causada por *haemophilus influenzae* não tipável: relato de caso

Ma. Pía Núñez¹, Andrea Ghione², Patricia Giménez³, Helena Sobrero⁴, Daniel Borbonet⁵

Resumen

La sepsis neonatal precoz es una importante causa de morbimortalidad neonatal, siendo su incidencia inversamente proporcional a la edad gestacional.

El *Haemophilus influenzae* es un cocobacilo gramnegativo pleomórfico, presente en las vías respiratorias superiores de los seres humanos, su modo de transmisión es interpersonal, por inhalación de gotitas de flugge o contacto directo con secreciones respiratorias. En el caso de los recién nacidos la infección puede ser adquirida por vía intrauterina, durante el parto por aspiración de líquido amniótico o por contacto con secreciones vaginales que contienen el microorganismo.

El serotipo más frecuentemente involucrado es el no tipificable, responsable de las infecciones asintomáticas.

Se presenta el caso clínico de un pretérmino de 32 semanas que desarrolla shock séptico refractario de difícil manejo causado por *Haemophilus influenzae* no tipificable, que lo conduce a la muerte en pocas horas.

Palabras clave: Haemophilus Influenzae
Infecciones por Haemophilus
Sepsis Neonatal

1. Pediatra. Ex Residente Neonatología. Sanatorio Cantegril.
2. Prof. Adj. Unidad Académica Neonatología. CHPR. Facultad de Medicina. UDELAR.
3. Pediatra. Neonatóloga. Jefa Servicio Recién Nacidos. Sanatorio Cantegril.
4. Prof. Agda. Unidad Académica Neonatología. CHPR. Facultad de Medicina. UDELAR.
5. Ex Prof. Unidad Académica Neonatología. CHPR. Facultad de Medicina. UDELAR.
Unidad Cuidado Intensivo Neonatal. Sanatorio Cantegril. Maldonado.
Trabajo inédito.
Declaramos no tener conflictos de intereses.
Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.
Fecha recibido: 11 julio 2024.
Fecha aprobado: 14 octubre 2024.

Summary

Early neonatal sepsis is an important cause of neonatal morbidity and mortality. Its incidence is inversely proportional to gestational age.

Haemophilus influenzae is a pleomorphic gram-negative coccobacillus, present in the upper respiratory tract of humans, its mode of transmission is interpersonal, by inhalation of flugge droplets or direct contact with respiratory secretions. In the case of newborns, the infection can be acquired intra-uterus, during childbirth by aspiration of amniotic fluid or by contact through vaginal secretions that contain the microorganism.

The serotype most frequently involved is the non-typeable one, responsible for asymptomatic infections.

We present the clinical case of a 32-week preterm newborn who developed difficult-to-manage refractory septic shock caused by non-typeable *Haemophilus influenzae*, which led to death in a few hours.

Key words: Haemophilus Influenzae
Haemophilus Infections
Neonatal Sepsis

Resumo

A sepsis neonatal precoce é uma causa importante de morbidade e mortalidade neonatal. Sua incidência é inversamente proporcional à idade gestacional.

Haemophilus influenzae é um cocobacilo gram-negativo pleomórfico, presente no trato respiratório superior dos seres humanos, seu modo de transmissão é interpessoal, por inalação de gotículas de flugge ou contato direto com secreções respiratórias. No caso dos recém-nascidos, a infecção pode ser adquirida intrauterinamente, durante o parto, por aspiração de líquido amniótico ou pelo contato com secreções vaginais que contenham o microrganismo.

O sorotipo mais frequentemente envolvido é o não tipável, responsável por infecções assintomáticas.

Apresentamos o caso clínico de um prematuro de 32 semanas que desenvolve choque séptico

refratário de difícil manejo causado por *Haemophilus influenzae* não tipável, que leva à morte em poucas horas.

Palavras chave: Haemophilus Influenzae
Infecções por Haemophilus
Sepse Neonatal

Introducción

El *Haemophilus influenzae* es un bacilo gramnegativo aerobio. Algunas cepas son capsuladas y otras no, teniendo en cuenta el polisacárido capsular se puede clasificar en seis serotipos (a, b, c, d, e y f) y en otras cepas no tipificables. El serotipo b y las cepas no tipificables son las principales causas de enfermedad en humanos⁽¹⁾.

En cuanto al *H. influenzae* no tipificable (NTHi) como responsable de sepsis en neonatos, varios estudios han notificado un aumento de la incidencia y han concluido que las mujeres embarazadas pueden tener un mayor riesgo de enfermedad invasiva por NTHi⁽²⁾.

A pesar de que se está viendo mundialmente el aumento de causas de sepsis neonatal por este germen, es posible que haya un subregistro en cuanto a su notificación⁽³⁾.

La sepsis es una de las primeras causas de mortalidad infantil en el mundo. En el grupo de los recién nacidos pretérminos es responsable de la mitad de las muertes (entre el 30% y 50%). La sepsis precoz (aquella que se manifiesta en las primeras 72 horas de vida), es atribuible a microorganismos adquiridos por vía materna, ya sea por pasaje transplacentario o adquiridos por el pasaje a través del canal de parto⁽⁴⁾ y su incidencia es 6 de cada 1.000 nacidos vivos en menores de 34 semanas y 2 cada 100 en menores de 29 semanas^(5,6).

El objetivo de este reporte es presentar el caso clínico de una sepsis precoz a un microorganismo poco habitual. Actualmente en nuestro país no hay ningún caso descrito en la literatura.

Caso clínico

Madre de 24 años, sin antecedentes personales patológicos a estacar. Grupo O Rh +, CEV vigente.

Tercera gestación bien controlada. Enfermedades transmisibles negativas, urocultivo sin desarrollo, ecografía morfoestructural normal.

Presenta como complicación rotura prematura de membranas de 3 horas de evolución, parto vaginal espontáneo, rápidamente progresivo, durante el proceso no se realiza antibiótico profiláctico. Se asiste recién nacido de sexo masculino, pretérmino moderado 32

semanas, con peso de 2200 gramos, APGAR 7/8, sin dismorfias.

A los pocos minutos de vida instala dificultad respiratoria, se coloca CPAP, requerimiento de FiO_2 40%, dificultad en la termorregulación, hipotermia hasta $35,2^\circ$ en las primeras 2 horas.

Con planteo de infección connatal inespecífica se comienza ampicilina y gentamicina, que se mantuvieron durante toda la asistencia.

A la hora de vida, peoría clínica, aumento de funcional respiratorio, por lo que se realizó intubación orotraqueal, donde se evidenciaron pústulas en ambas cuerdas vocales, epiglotis edematosa y eritematosa, se realizó primera dosis de surfactante, requiere altos parámetros, FiO_2 100%.

Paciente con cianosis distal, mala perfusión, por lo que se decide realizar carga de suero fisiológico a 10 cc/kg en dos oportunidades, se inicia dobutamina a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y se agrega dopamina a igual dosis.

Gasometría que evidencia acidosis metabólica con hiperlactacidemia severa.

Se rota inotrópicos a noradrenalina + milrinona con lo que aún no se logra diuresis ni PAM aceptables.

Alteración de la crisis tiempo de protrombina de 21,4%, Mantiene acidosis severa, anuria, por lo que se realiza corrección con suero bicarbonatado y plasma fresco.

A las 10 horas de vida gravedad extrema, mantiene acidosis severas, no se logra diuresis, se rota inotrópico a adrenalina que se titula hasta 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y se mantiene milrinona. Se inicia hidrocortisona a dosis de shock.

El hemocultivo desarrolla NTHi, multisensible, el cual se recibe luego de la muerte del recién nacido.

Mala evolución, shock refractario mantenido, falleció a las 16 horas de vida.

Discusión

Los recién nacidos conforman el grupo etario más sensible a la sepsis. Los mecanismos de inmunidad son deficientes y más aún en prematuros, en quienes la inmadurez del sistema inmune se acompaña de otros factores de riesgo, además de procedimientos invasivos que aumentan la vulnerabilidad a las infecciones⁽³⁾.

Los microorganismos más frecuentes son *Streptococcus* del grupo B (SGB), *Escherichia coli* (*E. coli*) y *Listeria monocytogenes*. *Streptococcus agalactiae* (grupo B), es el patógeno más involucrado en las infecciones connatales^(7,8).

Si analizamos la etiología según la edad gestacional en los recién nacidos pretérmino menores de 34 semanas, *E. coli* representa el 50%, seguido de SGB

con el 20%, especies de *Candida* menos del 1%. En los recién nacidos de término o pretérminos tardíos, el SGB es el agente más frecuentemente encontrado (40%-45%), seguido de *E. coli* en un 10%-15%⁽⁹⁾. También se ha identificado cada vez más sepsis por *H. influenzae* no tipificable en recién nacidos, en especial, en prematuros⁽³⁾.

En un estudio realizado en Paraguay en el año 2015, al evaluar los gérmenes aislados durante el evento de sepsis precoz, se observó que el 35,7% corresponde a *Streptococcus* del grupo B y el 7,1% a *H. Influenzae b*⁽¹⁰⁾.

H. influenzae es un bacilo gramnegativo aerobio. Algunas cepas de *H. influenzae* son capsuladas y otras no, teniendo en cuenta el polisacárido capsular, el *H. influenzae* se puede clasificar en seis serotipos (a, b, c, d, e y f) y en otras cepas no tipificables. El serotipo b y las cepas no tipificables son las principales causas de enfermedad en humanos⁽¹⁾.

A nivel microbiológico son difíciles de aislar, dado que necesitan medios enriquecidos para su desarrollo. Las cepas capsuladas son patógenas. Las del tipo B son las más invasivas y frecuentemente aisladas en procesos infecciosos graves. Mientras que las no capsuladas son consideradas microbiota habitual y, aunque también pueden originar infecciones, estas no suelen ser invasivas y no representan mayor peligro⁽¹¹⁾.

De acuerdo a datos proporcionados por el servicio de microbiología de la institución de origen, donde ocurren un promedio de 750 nacimientos al año, en los años 2017-2022 se extrajeron un total de 109 hemocultivos de recién nacidos con desarrollo de algún germen, de los cuales solo 21 se asociaron a sepsis neonatal precoz y de los cuales uno desarrolla *H. influenzae*.

Este microorganismo se transmite por las secreciones, principalmente las respiratorias que emiten las personas enfermas. En el caso que nos convoca, al momento de la intubación orotraqueal, el neonatólogo asistente describió pústulas en cuerdas vocales y epiglotis eritematosa y edematosa, lo que en ese momento orientó al equipo a que la etiología del shock pudiese ser el *H. influenzae*. El mismo es un microorganismo piogénico, motivo por el cual genera secreciones purulentas, se encuentra en meningitis, septicemia, neumonía, epiglotitis, conjuntivitis y otitis, entre otros^(1,12-14).

En cuanto a NTHi como causa de sepsis en neonatos, varios estudios han notificado un aumento de la incidencia y han concluido que las mujeres embarazadas pueden tener un mayor riesgo de enfermedad invasiva por NTHi con malos resultados del embarazo⁽²⁾.

En Uruguay en el año 1994 se introdujo por pri-

mera vez al esquema de vacunación la vacuna contra el HIB, como resultado de esto, el NTHi ha evolucionado como el tipo más predominante y como el responsable de las infecciones más invasivas en recién nacidos⁽¹⁵⁾.

Según un estudio realizado en nuestro país en el Centro Hospitalario Pereira Rossell, donde se estudiaron conjuntivitis neonatales se mostró que el *H. influenzae* se encontraba en segundo lugar como agente causal luego del *S. Aureus*, en todos los recién nacidos infectados por *H. influenzae*, la clínica fue únicamente oftalmológica y la sintomatología apareció en la segunda semana de vida. Cabe destacar que este estudio es el único donde se describe nuestro germen en una población de recién nacidos y en ningún caso ocasionó clínica de sepsis⁽¹⁶⁾.

Un estudio finlandés⁽¹⁴⁾ mostró que los neonatos tienen un mayor riesgo de enfermedad invasiva de NTHi, lo que sugiere una transmisión vertical de su madre. En los recién nacidos prematuros, la mortalidad puede llegar al 90%, especialmente entre los recién nacidos extremadamente prematuros.

Según un reporte publicado por la Asociación de Perinatología de California el *H. influenzae* es responsable del 8% de las sepsis neonatal precoces, está fuertemente asociado con complicaciones obstétricas maternas, particularmente infecciones del tracto genitourinario. La presencia del *H. influenzae* en la flora vaginal es rara, pero puede producir enfermedad ginecológica como agente etiológico único⁽¹²⁾. El serotipo más encontrado fue el NTHi, es susceptible a la ampicilina y es especialmente fulminante en neonatos prematuros⁽²⁾ (Tabla 1).

A pesar de que se está viendo mundialmente el aumento de causas de sepsis neonatal por este germen, es posible que haya una deficiencia en cuanto a su notificación por la dificultad en su aislamiento^(3,17).

Los signos clínicos de sepsis son un indicador muy sensible de sepsis neonatal. Se ha demostrado que la incidencia de sepsis neonatal precoz es de 0,21:1.000 en recién nacidos asintomáticos con antecedentes de riesgo; esta cifra asciende a 11:1.000 cuando hay signos clínicos en el examen físico⁽⁸⁾.

El diagnóstico se basa principalmente en factores de riesgo.

Si bien los signos clínicos son inespecíficos y los exámenes paraclínicos disponibles tienen escaso valor predictivo positivo⁽⁴⁾, en el caso que nos convoca se destaca la presencia de neutropenia severa con plaquetopenia, lo que representa, de acuerdo a la bibliografía, el hallazgo más frecuente⁽¹³⁾.

Es importante aclarar que ninguna estrategia identifica inmediatamente los recién nacidos con sepsis precoz ni evita el tratamiento de los recién nacidos en los

Tabla 1. Incidencia de gérmenes encontrados en sepsis precoz en recién nacidos pretérminos menores de 34 semanas en cuatro centros. (Fuente: elaboración propia).

CHPR (Montevideo)	ISRAEL (Nahariya)	Cantegril (Maldonado)	Asunción (H. Clínicas)
<i>E Coli</i> 50%	<i>K neumoniae</i> 25%	<i>E Coli</i> 22%	SGB 35,7%
SGB 20%	SGB 19%	E Fecalis 18%	<i>S Aureus</i> 14,3%
Candida 1-2%	H. influenza 14%	SGB 2%	<i>E Coli</i> y <i>Listeria</i> 14 %
Listeria	<i>E Coli</i> 13%		<i>H Influenza</i> 7,1%
<i>Streptococcus del grupo B (SGB), Escherichia coli (E. coli), Listeria monocytogenes (Listeria)</i>			

cuales no se confirma infección^(10,18).

En este caso se presentaron elementos de shock séptico, definido como la hipotensión inducida que persiste a pesar de la reanimación adecuada con fluidos, acompañada de alteraciones de la perfusión, o la necesidad de fármacos vasoactivos para corregir la presión arterial. En nuestro paciente en particular se dieron todas estas alteraciones en pocas horas y no fue posible revertirlas a pesar de que se respetaron tiempos y fármacos adecuados para hacerlo, por lo cual planteamos que se trataba de un shock refractario, destacamos la agresividad del germen y también que no hubo antibioticoterapia profiláctica materna, que hubiese sido un factor relevante en un caso como éste. Es un tipo de shock distributivo, con reducción de las resistencias vasculares sistémicas^(19,20).

En cuanto a la prevención, es de destacar la importancia del control prenatal adecuado. Se debe investigar infecciones maternas, para así ofrecer profilaxis y tratamientos oportunos, tratando de evitar los factores de riesgo prevenibles.

Conclusiones

Hemos discutido el caso de un recién nacido pretérmino moderado, que presenta un shock séptico refractario y fallece a las 16 horas de vida, a pesar del tratamiento.

En la infección connatal el NTHi debe ser tenido en cuenta como etiología, dada la alta mortalidad que presenta y que es una causa emergente de sepsis neonatal, especialmente en neonatos prematuros. Por lo tanto, es importante que los obstetras como los neonatólogos sean conscientes de su creciente riesgo potencial y de la carga de enfermedad que genera en este grupo etario. Es fundamental pensar en este germen como agente causal de sepsis neonatal grave, y reali-

zar tratamiento de infecciones genitales bajas durante la gestación con antibióticos que cubran este patógeno, con la finalidad de evitar una infección neonatal que puede ser fatal.

Referencias bibliográficas

1. Reyes A, Ramírez J. Enfermedad pélvica inflamatoria causada por *Haemophilus influenzae*: presentación de caso. *Perinatol Reprod Hum* 2012; 26(3):194-7. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-53372012000300005. [Consulta: 11 enero 2024].
2. Tesini B. Sepsis neonatal. New York: University of Rochester School of Medicine and Dentistry, 2022.
3. Roy S, Bharadwaj S, Chandran S. Fatal, fulminant and invasive non-typeable *Haemophilus influenzae* infection in a preterm infant: a re-emerging cause of neonatal sepsis. *Trop Med Infect Dis* 2020; 5(1):30. doi: 10.3390/tropicalmed5010030.
4. Sobrero H, Vezzaro 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.
5. Mukhopadhyay S, Puopolo K. Clinical and microbiologic characteristics of early-onset sepsis among very low birth weight infants: opportunities for antibiotic stewardship. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36(5):477-81. doi: 10.1097/INF.0000000000001473.
6. Puopolo K, Benitz W, Zaoutis T; Committee on fetus and newborn; Committee on infectious diseases. Management of neonates born at ≥ 35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2018; 142(6):e20182894. doi: 10.1542/peds.2018-2894.
7. Aleem S, Greenberg R. When to include a lumbar puncture in the evaluation for neonatal sepsis. *Neoreviews* 2019; 20(3):e124-34. doi: 10.1542/neo.20-3-e124.
8. Huerta J, Cela de Julián E. Hematología práctica: interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación. En: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Congreso de Actualización en Pediatría 2019. Madrid: Lúa Ediciones 3.0, 2019:507-28.
9. Burchfield D. Re: Management of neonates born at ≤ 34 6/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2019; 143(5):e20190533A. doi: 10.1542/peds.2019-0533A.
10. Genes L, Lacarrubba J, Mir R, Céspedes E, Mendieta E. Sepsis neonatal. caracterización en recién nacidos de muy bajo peso: experiencia de once años. *Pediatr (Asunción)* 2013; 40(2):145-54.
11. Palavecino E. Recomendaciones del National Committee for Clinical Laboratory Standards para el estudio de susceptibilidad en microorganismos fastidiosos y en microorganismos que presentan mecanismos de resistencia difíciles de detectar. *Rev Chil Infectol* 2002;19(Supl 2):S129-34.
12. Higgins R, Saade G, Polin R, Grobman W, Buhimschi I, Watterberg K, et al. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop. *Obstet Gynecol* 2016; 127(3):426-36. doi: 10.1097/AOG.0000000000001246.
13. Culki C, Andrade A, Pilataxi T, Quimbiulco Z. Sepsis neonatal temprana diagnóstico clínico y de laboratorio. *Pol Con (Edición núm. 88)* 2023; 8(12):1694-715. doi: 10.23857/pc.v9i1.
14. Takala A, Pekkanen E, Eskola J. Neonatal *Haemophilus influenzae* infections. *Arch Dis Child* 1991; 66(4 Spec No):437-40. doi: 10.1136/adc.66.4_spec_no.437.
15. Martínez A, Edo L. Sepsis neonatal precoz por *Haemophilus parainfluenzae*: a propósito de un caso. *Arch Inv Mat Inf* 2022; 13(2):84-6. doi: 10.35366/108723.
16. Notejane M, Casuriaga A, Giachetto G. Hospitalizaciones por conjuntivitis neonatal infecciosa en un centro de referencia de Uruguay: características clínicas y evolutivas. *Rev Hosp Jua Mex* 2019; 86(1):26-32.
17. Dávila C, Hinojosa R, Mendoza E, Gómez W, Espinoza Y, Torres E, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la sepsis neonatal: guía de práctica clínica basada en evidencias del Instituto Nacional Materno Perinatal del Perú. *An Fac Med* 2020; 81(3):354-64. doi: 10.15381/anales.v81i3.19634.
18. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of Group B streptococcal early-onset disease in newborns: ACOG Committee Opinion, Number 782. *Obstet Gynecol* 2019; 134(1):1. doi: 10.1097/AOG.0000000000003334.
19. Sola A, Mir R, Lemus L, Fariña D, Ortiz J, Golombek S. Suspected neonatal sepsis: tenth clinical consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN). *Neoreviews* 2020; 21(8):e505-34. doi: 10.1542/neo.21-8-e505.
20. Vera O. Fármacos vasoactivos e inotrópicos en el tratamiento del shock séptico. *Cuad Hosp Clín* 2016; 57(1):51-8. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762016000100008. [Consulta: 11 enero 2024].

Correspondencia: Dra. Ma. Pía Nuñez.
Correo electrónico: maria.pia.89@hotmail.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 Nuñez, ORCID 0009-0002-1774-3719.
Andrea Ghione, ORCID 0000-0002-9838-6049.
Patricia Giménez, ORCID 0009-0006-5812-8834.
Helena Sobrero, ORCID 0000-0002-6142-0717.
Daniel Borbonet, ORCID 0000-0002-0235-3120.