

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Patógenos bacterianos causantes de sepsis neonatal en Perú: una revisión sistemática

Antony Gonzales^{1,2}, Sebastian Obando Vera³, Sergio Bobadilla¹

¹ Escuela de Medicina, Universidad Peruana Union, Lima, Perú

² Jacobi Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, NY, Estados Unidos

³ Universidad Católica de Santa María, Arequipa, Perú

RESUMEN

La sepsis neonatal es una importante causa de mortalidad a nivel mundial, con una presentación clínica heterogénea que dificulta su diagnóstico temprano. En Perú, representa la principal causa de muerte en lactantes menores de un año, siendo *Staphylococcus* coagulasa negativo identificado como el patógeno causal más frecuente. Sin embargo, la caracterización microbiológica y el análisis de resistencia bacteriana en la población neonatal peruana aún es limitada. El objetivo fue determinar las características microbiológicas y el perfil de resistencia de los microorganismos causantes de sepsis neonatal en Perú. El estudio se llevó a cabo siguiendo las directrices PRISMA y el protocolo fue registrado en PROSPERO (International prospective register of systematic reviews; CRD42024506552). Se realizó la búsqueda en "PubMed/MEDLINE", "LILACS", "SciELO", "Scopus" y "Web of Science", de manera sistemática, desde su inicio hasta el 16 de febrero del 2024. Se evaluó la calidad mediante la lista de verificación de la Agencia para la Investigación y Calidad de la Atención Médica (AHRQ) para estudios transversales y la escala Newcastle-Ottawa para estudios de cohortes. De 647 estudios identificados, 15 se seleccionaron para evaluación completa. Se incluyeron seis estudios en el análisis final, abarcando un período desde 2016 hasta 2022. Se consideraron dos artículos de buena calidad y cuatro de mediana calidad. En cinco de los seis estudios *Staphylococcus* coagulasa negativo fue la bacteria más frecuentemente aislada. Las bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) fueron reportadas en 4 de los 6 estudios en un rango de 8.2 a 83.1 %. La combinación de ampicilina con algún aminoglucósido fueron los más frecuentemente usados como primera línea. Los reportes considerados revelaron que el agente causal más frecuente en la sepsis neonatal fue *Staphylococcus* coagulasa negativo. El patrón de resistencia más frecuente aislado fue la producción de BLEE y la terapia antimicrobiana de primera línea fue ampicilina en combinación con algún aminoglucósido.

Palabras clave: Sepsis Neonatal; Resistencia a Antibióticos; *Staphylococcus*; Bacterias/patogenicidad (Fuente: DeCS)

Citar como:

Gonzales A, Obando Vera S, Bobadilla S. Patógenos bacterianos causantes de sepsis neonatal en Perú: una revisión sistemática. *Investig Innov Clin Quir Pediatr*. 2024;2(1):58-67. doi:10.59594/iicqp.2024.v2n1.82

Autor correspondiente:

Antony Gonzales
Dirección: Jirón Loreto 1784,
Breña, Lima
Teléfono: +51945504379
Correo electrónico:
antonyuri139613@gmail.com

ORCID iDs

Antony Gonzales
 <https://orcid.org/0000-0001-5068-9596>
Sebastian Obando Vera
 <https://orcid.org/0009-0002-2187-5298>
Sergio Bobadilla
 <https://orcid.org/0000-0003-1244-3557>

Recibido : 14/03/2024

Aprobado : 27/03/2024

Publicado : 23/04/2024



Esta es una publicación con licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

Copyright © 2024, Investigación e Innovación Clínica y Quirúrgica Pediátrica.

Bacterial pathogens causing neonatal sepsis in Peru: a systematic review

ABSTRACT

Neonatal sepsis is a significant cause of mortality worldwide, with a heterogeneous clinical presentation that makes early diagnosis difficult. In Peru, it represents the leading cause of death in infants under one year of age, with coagulase-negative *Staphylococcus* being identified as the most frequent causal pathogen. However, microbiological characterization and analysis of bacterial resistance in the Peruvian neonatal population is still limited. The objective was to determine the microbial characteristics and resistance profile of microorganisms causing neonatal sepsis in Peru. The study followed the PRISMA Guidelines, and the protocol was registered in PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews; CRD42024506552). PubMed/MEDLINE, LILACS, SciELO, Scopus, and Web of Science were searched systematically from their inception until February 16, 2024. Quality was assessed using the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) checklist for cross-sectional studies and the Newcastle-Ottawa scale for cohort studies. Of the 647 studies identified, 15 were selected for a complete evaluation. Six studies were included in the final analysis, covering 2016 to 2022. Two articles were considered of good quality and four of medium quality. In five studies, *Staphylococcus* coagulase negative was the most frequently isolated bacterium. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)--producing bacteria were reported in 4 of the six studies, ranging from 8.2 to 83.1%. The combination of ampicillin with some was the most frequently used as the first line. The reports revealed that coagulase-negative *Staphylococcus* was the most frequent causative agent in neonatal sepsis. The most frequent resistance pattern isolated

was ESBL production, and the first line of antimicrobial therapy was ampicillin in combination with some aminoglycoside.

Keywords: Neonatal Sepsis; Antibiotic Resistance; *Staphylococcus*; Bacteria/pathogenicity (Source: MeSH)

INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal se considera una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial (1). Su presentación clínica es heterogénea y no específica, lo que representa un desafío para su diagnóstico temprano y oportuno. La confirmación de la sepsis requiere el aislamiento de un microorganismo a partir de hemocultivos o fluidos estériles (1). Según el momento de su aparición, se puede clasificar en sepsis de inicio temprano (cuando ocurre en las primeras 72 horas de vida), y de inicio tardío (después de las 72 horas de vida). Esta clasificación también resulta útil al determinar el agente patógeno responsable (2).

En el Perú, la sepsis neonatal es la principal causa de fallecimiento entre los infantes menores de 1 año (66,6 %). Además, es la segunda causa de muerte en neonatos (21,77 %), siendo superada únicamente por las condiciones asociadas a la prematuridad (3). Un estudio llevado a cabo en el Instituto Nacional Materno Perinatal en Lima, Perú, identificó al *Staphylococcus* coagulasa negativo como el agente causal más frecuente de sepsis neonatal. De los 489 sujetos analizados, se evidenció que las tasas de microorganismo multidrogo-resistentes alcanzaron aproximadamente un 80 % (4). Sin embargo, la información disponible sobre su caracterización microbiológica y resistencia antimicrobiana en la población pediátrica peruana aún es limitada. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión sistemática fue determinar las características microbiológicas de las bacterias aisladas en neonatos con diagnóstico definitivo de sepsis. Así mismo, se caracterizó el perfil de resistencia a diferentes antibióticos de las bacterias aisladas.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo fue llevado a cabo y reportado según las Directrices para la Presentación de Informes Preferida para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA). Nuestro protocolo ha sido registrado previamente en PROSPERO (International prospective register of systematic reviews; CRD42024506552), y está disponible en su totalidad en <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>.

Estrategia de búsqueda

Las bases de datos "PubMed/MEDLINE", "LILACS", "SciELO", "Scopus" y "Web of Science" fueron exploradas de manera sistemática desde el inicio de las bases de datos hasta el 16 de febrero del 2024 por dos investigadores independientes (autores SO y SB). Las palabras clave y/o términos MeSH utilizados para cada base de datos están descritas en el material suplementario. La búsqueda se realizó incluyendo los artículos publicados en idioma inglés y español. Para los artículos potencialmente elegibles, los investigadores también

revisaron las referencias de revisiones pertinentes y artículos recuperados. Cuando fue posible, para obtener datos faltantes, los investigadores contactaron a los autores correspondientes de los artículos potencialmente elegibles.

Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión se establecieron de la siguiente manera:

1. Se consideró incluir estudios hasta el 16 de febrero de 2024.
2. Los estudios debían incluir a pacientes neonatales (0 a 28 días) con diagnóstico de sepsis, confirmado con un resultado positivo en hemocultivo.
3. Los estudios debían proporcionar información microbiológica detallada sobre el agente etiológico, incluyendo su perfil de resistencia.

Los criterios de exclusión se establecieron de la siguiente manera:

1. Comentarios, editoriales, revisiones, protocolos de estudio y cartas al editor.
2. Estudios que no cuentan con diagnóstico confirmado de sepsis por hemocultivo.
3. Estudios no revisados por pares publicados como pre-impresiones.
4. Estudios con datos incompletos.

Extracción de datos

Los títulos y/o resúmenes fueron revisados de forma independiente por dos investigadores (AG y SO) para excluir estudios duplicados; además, se excluyeron estudios que no cumplían con los criterios de elegibilidad mencionados anteriormente. Posteriormente, se evaluó el texto completo de los estudios potencialmente elegibles por dos investigadores (AG y SO). Cualquier discrepancia entre los revisores se resolvió mediante discusiones con un tercer investigador (SB). Finalmente, se revisaron minuciosamente los estudios seleccionados y se procedió con la extracción de datos. Los siguientes datos fueron extraídos para una evaluación más detallada: año de publicación, tipo de estudio, población, tiempo de hospitalización, tiempo de estadía en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), sexo, bacteria aislada mediante hemocultivo, perfil de resistencia, duración de tratamiento, tipo de sepsis y tasa de mortalidad.

Evaluación de la calidad de los estudios

La calidad de los artículos incluidos fue evaluada mediante la lista de verificación de 11 ítems recomendada por la Agencia para la Investigación y Calidad de la Atención Médica (AHRQ) para estudios transversales (5). Para el único estudio incluido de tipo cohortes se utilizó la herramienta Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Mediante la aplicación de ocho preguntas, se evaluaron tres parámetros: criterios de selección, criterios de comparación y desenlaces.

Para el AHRQ se asignó una puntuación de "1" a un ítem sólo si la respuesta era "Sí"; y como "0" cuando la respuesta era "No" o "No claro". La calidad de los estudios se evaluó como "baja calidad" (puntuación de 0-3), "moderada calidad"

(puntuación de 4-7) y "alta calidad" (puntuación de 8-11). Para la evaluación NOS se asignó una estrella o dos a cada pregunta de cada dominio de acuerdo a una evaluación positiva, de ser esta negativa o sin información no se le atribuyó una estrella de la siguiente manera:

- Buena calidad: 3 o 4 estrellas en el dominio de selección y 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad y 2 o 3 estrellas en el dominio de resultado/exposición.
- Calidad aceptable: 2 estrellas en el dominio de selección, 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad y 2 o 3 estrellas en el dominio de resultado/exposición.
- Baja calidad fue considerada como: 0 o 1 estrella en el dominio de selección o 0 estrellas en el dominio de comparabilidad o 0 o 1 estrellas en el dominio de resultado/exposición (6).

Cualquier discrepancia respecto a la evaluación también fue resuelta por el tercer investigador cuando fue necesario (SB).

RESULTADOS

Selección de artículos

Nuestra búsqueda identificó 647 estudios en el periodo enero 2014 a enero 2024. Después de remover los duplicados (100) se prosiguió a realizar el screening por títulos y resúmenes de los 547 estudios restantes. Se seleccionaron 15 estudios para su evaluación de texto completo. Posterior a la eliminación de los estudios que no contenían información específica para población peruana o características microbiológicas se seleccionaron seis estudios para esta revisión (Figura 1)

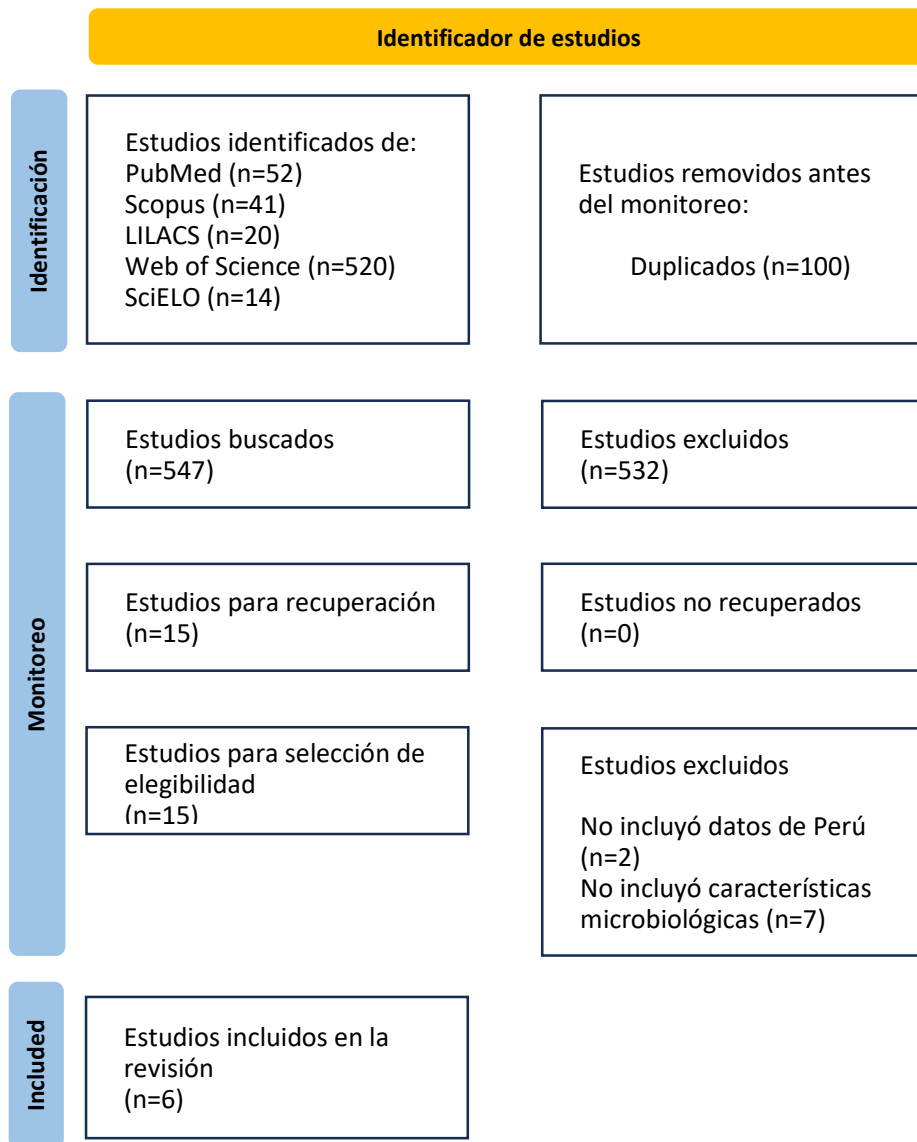


Figura 1. Diagrama de flujo de PRISMA y descripción del proceso de selección de estudios

Características generales de los artículos

Los estudios más antiguos fueron realizados en 2016 por Alvarado-Gamarra *et al.* (7), mientras que el más reciente fue del 2022 por Vizcarra-Jimenez *et al.* (8). Cinco estudios transversales y un estudio de cohorte retrospectivos fueron incluidos. La población más grande estudiada fue de 489 neonatos mientras que la menor población incluyó 200 neonatos. Cuatro artículos consideraron la variable sexo para sus estudios, tres de ellos reportaron un predominio de neonatos masculinos. Solo dos estudios consideraron el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), siendo 7 y 13 días la estancia en ese servicio. Tres estudios sólo incluyeron el diagnóstico de sepsis de inicio tardío. Solo un estudio encontró que la sepsis de inicio temprano era más frecuente de la de origen tardío (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los estudios seleccionados

Autor, año	Tipo de estudio	Muestra	Tiempo de hospitalización	Tiempo en UCIN	Sexo	Bacterias aisladas	Patrones de resistencia	Duración de tratamiento	Tipo de sepsis n (%)	Tasa de mortalidad
Vizcarra-Jiménez <i>et al.</i> , (8) 2022	Cohorte retrospectiva	n=288	7(6-14)**	7(5-13)**	Masculino n=145 Femenino n=143	<i>Klebsiella pneumoniae</i> n=16 <i>Staphylococcus</i> n=5 <i>Escherichia coli</i> n=3 <i>Enterobacter cloacae</i> n=2	BLEE n=19	NI	STE n=223 STA n=61	180 por cada 1000 neonatos
Ruiz B. <i>et al.</i> , (9) 2022	Transversal	n=303	NI	NI	Masculino n=173 Femenino n=130	<i>Staphylococcus</i> n=15 <i>Staphylococcus aureus</i> n=2 <i>Listeria monocytogenes</i> n=1 <i>Enterococcus faecalis</i> n=1 <i>Burkholderia gladioli</i> n=1	<i>Staphylococcus coagulasa</i> positivo resistente a clindamicina n=11, oxacilina n=13, ampicilina n=1, cefotaxima n=1 gentamicina n=4	NI	STA n=303	NI
Herbozo <i>et al.</i> , (3) 2021	Transversal	n=234	NI	NI	NI	<i>Staphylococcus</i> n=89 <i>Klebsiella Pneumoniae</i> n=5 <i>Staphylococcus aureus</i> n=16 <i>Pseudomonas</i> spp. n=14 <i>Escherichia coli</i> n=14 <i>Enterobacter</i> spp. n=11 <i>Candida</i> spp. n=11 <i>Serratia</i> spp. n=10 <i>Enterococcus</i> spp. n=5 <i>Stenotrophomonas</i> spp. n=4 <i>Proteus</i> spp. n=3 <i>Acinetobacter</i> spp. n=2 <i>Streptococcus agalactiae</i> n=2 <i>Citrobacter</i> spp. n=1 <i>Listeria monocytogenes</i> n=1	BLEE n=19	NI	STA n=234	197(7.2%)

Autor, año	Tipo de estudio	Muestra	Tiempo de hospitalización	Tiempo en UCIN	Sexo	Bacterias aisladas	Patrones de resistencia	Duración de tratamiento	Tipo de sepsis n (%)	Tasa de mortalidad
Quispe et al., (4) 2020	Transversal	n=489	NI	NI	Masculino n=206 Femenino n=283	<i>Staphylococcus</i> n=466 <i>Acinetobacter</i> spp. n=48 <i>Klebsiella</i> spp. n=42 <i>Staphylococcus aureus</i> n=15 <i>Escherichia coli</i> n=30 Otros <i>Staphylococcus</i> n=35 <i>Enterococcus</i> spp. n=13 <i>Serratia</i> spp. n=12 <i>S. maltophilia</i> n=7 <i>Pseudomona aeruginosa</i> n=2 <i>Enterobacter</i> spp. n=1	MDR n=389 BLEE =64 Presencia de carbapemenasas =13	NI	STA n=340 STE n=149	NI
Rueda et al., (10) 2019	Transversal	n=408	29(18-46)**	13(5-26)**	NI	<i>Staphylococcus</i> n=17 <i>Staphylococcus aureus</i> n=3 <i>Enterococcus</i> spp. n=3 <i>Klebsiella</i> spp. n=7 <i>Escherichia coli</i> n=6 <i>Enterobacter</i> spp. n=3 <i>Pseudomona aeruginosa</i> n=2 <i>Acinetobacter iwoffii</i> n=1 <i>Empedobacter brevis</i> n=1	MRSA n=3 Resistencia a cefalosporinas n=12 Resistencia a vancomicina n=2 Resistencia a carbape nems n=4	11.04 ± 7.57* (<1500g) 9.52 ± 5.52* (>1500g)	STA n=408(100)	NI
Alvarado-Gamarrá et al., (7) 2016	Transversal	n=200	30(15,5-55,5)**	NI	Masculino n=111 Femenino n=89	<i>Staphylococcus</i> n=10 <i>Staphylococcus aureus</i> n=6 <i>Klebsiella</i> spp. n=4 <i>Escherichia coli</i> n=3 <i>Pseudomona aeruginosa</i> n=1 <i>Enterococcus</i> spp. n=1 <i>Streptococcus viridans</i> n=1	MRSA n=4 BLEE n=6 <i>Staphylococcus</i> resistente a oxacilina n=9	14.5(10-21)**	STA n=10 STE n=16	0.97 por cada 1000 neonatos

NI: No información, **BLEE:** Betalactamasas de espectro extendido, **MDR:** Multidrogo resistente, **MRSA:** *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, **UCIN:** Unidad de cuidado intensivos neonatales, **STE:** Sepsis de inicio temprano, **STA:** Sepsis de inicio tardío. *Media ± Desviación estándar, ** Mediana (RIQ)

Calidad de los estudios incluidos

Solamente se incluyó un estudio de cohorte para lo cual se utilizó la herramienta NOS de evaluación de calidad, en la cual no hubo discrepancia entre los revisores. Para los criterios de selección y resultado, se consiguió el más alto puntaje (4 y 3 estrellas respectivamente). El resultado final de la suma de los tres parámetros demostró que el artículo es de buena calidad (Tabla 2). Para el análisis de los estudios observacionales se usó la herramienta AHRQ (Tabla 3). De los cinco estudios incluidos, sólo 1 consiguió puntaje mayor igual a 8 lo cual lo cataloga como calidad alta. El estudio realizado por Alvarado-Gamarra fue el que consiguió el menor puntaje; sin embargo, consiguió un grado de calidad moderada. No se reportaron estudios de calidad baja. Ninguno de los estudios presentó evidencias de que los pacientes incluidos en sus estudios representaban una muestra significativa de la población (P3) (Tabla 3).

Tabla 2. Evaluación del riesgo de calidad con herramienta NOS de los estudios incluidos

Estudio	Examinadores	Selección	Comparativo	Resultado	
Vizcarra-Jiménez et al., (8) 2022	R1	4*	1*	3*	Buena calidad
	R2	4*	1*	3*	

Tabla 3. Evaluación del riesgo de calidad con herramienta AHRQ de los estudios incluidos

Estudios	Revisores	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Total	Resultado
Ruiz B. et al., (9) 2022	R1	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	8	Alto
	R2	?	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓		
	CR	?												
Herbozo et al., (3) 2021	R1	?	✓	x	✓	?	✓	x	✓	✓	x	✓	6	Moderado
	R2	?	✓	x	✓	✓	✓	x	✓	✓	x	✓		
	CR					?								
Quispe et al., (4) 2020	R1	?	✓	x	✓	✓	✓	x	✓	✓	x	✓	7	Moderado
	R2	?	✓	x	✓	✓	✓	x	✓	✓	x	✓		
Rueda et al., (10) 2019	R1	?	✓	x	✓	✓	✓	x	✓	✓	x	✓	7	Moderado
	R2	?	✓	x	✓	✓	✓	x	✓	✓	x	✓		
Alvarado-Gamarra et al., (7) 2016	R1	?	?	x	✓	✓	✓	x	✓	?	?	✓	4	Moderado
	R2	?	?	x	✓	✓	✓	x	✓	?	?	x		
	CR											x		

Casilla verde: sí Casilla roja: no Casilla amarilla: no está claro

Perfil microbiológico de los pacientes con sepsis

En cinco de los seis estudios, *Staphylococcus coagulasa* negativo fue la bacteria aislada con mayor frecuencia. Solo un estudio reportó predominancia de la especie *Klebsiella pneumoniae*. *Escherichia coli* fue reportada en 5 de los 6 estudios analizados. Otros bacilos gram-negativos reportados fueron *Pseudomonas* spp. en 4 de los 6 estudios, y *Enterobacter* spp. en 3 de 6. Otros gérmenes gram-positivos encontrados fueron *Enterococcus* spp. y *Listeria monocytogenes*, sin embargo, fueron reportados en menor porcentaje (Tabla 1). Todos los artículos incluidos reportaron un perfil de resistencia. Las bacterias con presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) fueron reportadas en 4 de los 6 estudios en un rango de 8.2 a 83.1 %. La resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus* fue reportada en 2 artículos, y en uno de ellos se observó que las tres muestras aisladas tenían este perfil de resistencia. Solo un estudio reportó el perfil multidrogo-resistente, con un total de 79.6 % de las muestras obtenidas. La resistencia antibacteriana de *Staphylococcus coagulasa* negativo fue reportada en dos estudios, obteniéndose que los valores más altos de resistencia fueron ante oxacilina (Tabla 1).

Tratamiento antimicrobiano y otras terapias usadas

Solo un estudio no reportó tratamiento antimicrobiano. La combinación de ampicilina con algún aminoglucósido (gentamicina o amikacina) fueron los más frecuentemente usados como primera línea. Un estudio reportó el uso de fluconazol y anfotericina como parte del tratamiento de primera línea. Otra de las combinaciones más usadas fue la de ampicilina/cefotaxime. Solo un estudio reportó tratamientos de segunda línea tras el fracaso de un primer medicamento o combinación. En este caso se utilizó vancomicina o la combinación vancomicina/ceftazidima. La razón principal por la que se decidió el cambio fue por una mala progresión clínica del paciente (50 %), en segundo lugar, los resultados del hemocultivo decidieron el cambio. Dos estudios reportaron el uso de tratamientos adicionales para el manejo de la sepsis neonatal. El tratamiento adicional más usado fue ventilación mecánica. Otro tratamiento reportado por ambos estudios fue el surfactante (Tabla 4).

Tabla 4. Característica de antibióticos y otros tratamientos usados

Autor, año	Primera línea	Segunda línea	Motivo de cambio	Otras terapias usadas
Vizcarra-Jiménez <i>et al.</i> , (8) 2022	Oxacilina n=24 Ampicilina n=271 Aminoglucosidos n=265 Cefotaxima n=40 Ceftazidima n=15 Imipenem /meropenem n=65 Vancomicina n=71 Metronidazol n=8 Clindamicina n=2 Fluconazol n=4 Anfotericina n=3	NI	NI	Ventilación mecánica n=82 Vasopresores n=30 Surfactante n=44 Transfusión sanguínea n=24 Fototerapia n=106 Corticosteroides n=9
Ruiz B. <i>et al.</i> , (9) 2022	Ampicilina /amikacina n=17 Ampicilina /cefotaxima n=3	NI	NI	NI
Herbozo <i>et al.</i> ,(3) 2021	Vancomicina /Amikacina	NI	NI	NI
Quispe <i>et al.</i> , (4) 2020	/Amikacina n=127 Ampicilina n=115	NI	NI	NI

Autor, año	Primera línea	Segunda línea	Motivo de cambio	Otras terapias usadas
Rueda <i>et al.</i> , (10) 2019	Vancomicina n=115 Imipenem n=73 Meropenem n=51 Ceftazidima n=42 Metronidazol n=22 Cefotaxima n=22 Ciprofloxacino n=17 Piperacilina /Tazobactam n=15 Cefepima n=12 Linezolid n=8	NI	NI	NI
Alvarado-Gamarra <i>et al.</i> , (7) 2016	Ampicilina /Amikacina n=10 Ampicilina /Cefotaxima n=6 Meropenem n=2 Vancomicina /Ceftazidima n=2 Amikacina n=1 Ciprofloxacino n=1 Ampicilina /Cefotaxime /Metronidazol n=1 Vancomicina n=1	Vancomicina n=6 Vancomicina /Ceftazidima n=3 Meropenem n=2 Ampicilina /Cefotaxima n=1 Meropenem /Amikacina n=1 Vancomicina /Ciprofloxacino n=1	Mala evolución clínica n=7 Resultado de hemocultivo n=6 Ambos n=1	Ventilación mecánica n=11 Surfactante n=9 RCP n=10

NI: no información, RCP: reanimación cardiopulmonar

DISCUSIÓN

En la presente revisión sistemática se buscó describir las características microbiológicas de las bacterias aisladas de pacientes diagnosticados con sepsis neonatal en el Perú. Al finalizar la revisión, seis artículos fueron incluidos para su evaluación. Las bacterias pertenecientes al género *Staphylococcus* fueron aisladas con mayor frecuencia, similar a otros estudios en los cuales se reporta a *Staphylococcus coagulasa* negativo como el más prevalente (11). Dentro del grupo de las bacterias gram-negativas, *Klebsiella pneumoniae* es considerada como la segunda

o la tercera causa más frecuente (12). Uno de los estudios presentó un resultado similar, ya que en el 50.4 % de los pacientes con hemocultivo se aisló *K. pneumoniae*. En reportes previos, *Escherichia coli* es considerada dentro de los principales agentes etiológicos en los casos de sepsis neonatal (13). Sin embargo, en nuestra revisión, la frecuencia fue menor en comparación con otras bacterias. Aunque no fue objeto de esta revisión, dos estudios reportaron sepsis neonatal de origen fúngico, y tratamiento con anfotericina y fluconazol.

La resistencia antimicrobiana es un problema de importancia de salud pública, y es considerada como una de las mayores amenazas a la salud en todo el mundo (14). El incremento y emergencia de bacterias resistentes también ha sido reportado en los casos de sepsis neonatal (15). En nuestro estudio, la presencia de aislados productores de BLEE fue encontrada con alta frecuencia, principalmente, en aislados gram-negativos identificados como *K. pneumoniae* y *E. coli*. Entre las enterobacterias, tanto *K. pneumoniae* como *E. coli* son las especies con mayor incidencia de resistencia, teniendo perfiles multidrogo-resistentes (MDR) y producción de BLEE, e inclusive otras carbapenemasas (16). Las bacterias gram-positivas también han incrementado en fenotipos MDR. Las variantes de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA) han sido descritas en casos de sepsis neonatal en todo el mundo (17). En nuestra revisión identificamos una frecuencia de hasta el 100 % de sepsis neonatal por MRSA en uno de los estudios incluidos. La emergencia de variantes MDR se ve recrudescida debido a políticas deficientes sobre el comercio y manejo de antibióticos principalmente en países en vías de desarrollo (18,19). Existe escasez de reportes y caracterización de resistencia antimicrobiana en los casos de sepsis neonatal en el Perú, por lo que la situación real aún es desconocida. Si bien en cada centro de salud se reportan los resultados de aislamiento y caracterización microbiana, muchos de estos no son publicados como parte de la literatura científica.

Respecto a los tratamientos y líneas de antibióticos, habitualmente es usada la combinación de ampicilina con aminoglucósidos, siendo la reportada con mayor frecuencia en todos los estudios incluidos (20). El uso de otros agentes como vancomicina, carbapenémicos y quinolonas son reservados para los casos en los que se encuentran bacterias con perfiles de resistencia como BLEE o MRSA (21). Un estudio reportó haber usado drogas de segunda línea, incluyendo vancomicina, ceftazidima, cefotaxima, meropenem, amikacina o ciprofloxacina, siendo la decisión basada en las tasas de MRSA que encontraron.

El estudio presenta limitaciones. Primero, los estudios que incluimos pueden no ser representativos de la realidad de la sepsis neonatal en el Perú. Esto es debido a la limitada cantidad de información disponible y publicada en la literatura científica. Adicionalmente, debido a nuestros criterios de selección, se excluyeron estudios que no contaban con la información microbiológica necesaria, por ejemplo, la identificación bacteriana y perfil de resistencia. Segundo, los estudios seleccionados tienen un riesgo moderado a alto de tener sesgo de selección, debido a los criterios usados para la inclusión de los participantes, lo que conlleva a una baja generalizabilidad de los resultados. Tercero, si bien las escalas utilizadas son estandarizadas y reportadas ampliamente en la literatura, su correcta aplicación está supeditada a la concordancia y entendimiento de la escala por parte de los investigadores. La escala NOS presenta debilidades, su aplicación en estudios transversales no es adecuada, el entendimiento de sus manuales resulta difícil, así como la pobre concordancia entre los revisores, principalmente en los que tienen poco entrenamiento en revisiones sistemáticas y metaanálisis (22). Por ello, para minimizar esta limitación, la herramienta AHRQ fue utilizada para la evaluación

de los estudios transversales incluidos. Las limitaciones identificadas por nuestro estudio resaltan la necesidad de aumentar y mejorar la investigación epidemiológica sobre la sepsis neonatal, así como de promover su publicación con el fin de compartir información que esté disponible para la generación de medicina basada en evidencia.

En conclusión, la presente revisión sobre las características microbiológicas de los casos de sepsis neonatal en el Perú identificó que el agente bacteriano causal más frecuente es *Staphylococcus* spp., seguido por *K. pneumoniae* y *Escherichia coli*. Adicionalmente, se identificó que el patrón de resistencia más frecuente en bacilos gram-negativos fue la producción de BLEE y la terapia antimicrobiana de primera línea más utilizada fue ampicilina en combinación con gentamicina o amikacina.

Contribución de los autores

Conceptualización: AG; colección, manejo y curación de datos: AG, SOV, SB; análisis de datos: AG, SOV, SB; visualización: AG, SOV, SB; redacción de la versión original: AG, SOV, SB; interpretación de resultados: AG, SOV, SB; redacción y revisión de la versión final: AG, SOV, SB.

Financiamiento

El presente estudio fue autofinanciado.

Aspectos éticos

No aplica. El presente estudio se basó en la recopilación de publicaciones que cuentan con información de dominio público, así mismo, no se exponen datos confidenciales que no hayan sido publicados con fines netamente académicos.

Conflictos de interés

Los autores no tienen ningún conflicto de interés asociado con el material presentado en el manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96 Suppl 1(Suppl 1):80-86. doi: 10.1016/j.jpmed.2019.10.004.
2. Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2015;61(1):1-13. doi: 10.1093/tropej/fmu079.
3. Herbozo C, Julca I, Flores F, Hernandez R, Zegarra J. Incidence and microbiological characteristics of neonatal late onset sepsis in a neonatal intensive care unit in Peru. *Int J Infect Dis*. 2021;108:171-5. doi: 10.1016/j.ijid.2021.05.012.
4. Quispe AM, Soza G, Ramos Chirinos M, Quiroz D, Pons MJ. Multidrug resistance bacteremia in neonates and its association with late-onset sepsis and Coagulase-negative Staphylococci. *J Infect Dev Ctries*. 2020;14(11):1256-63. doi: 10.3855/jidc.12568
5. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, McNeil J, Moher D, Mack D, Patel D. Celiac disease. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2004;(104):1-6.

6. Venugopal G, Khan ZH, Dash R, Tulsian V, Agrawal S, Rout S, Mahajan P, Ramadass B. Predictive association of gut microbiome and NLR in anemic low middle-income population of Odisha- a cross-sectional study. *Front Nutr.* 2023;10:1200688. doi: 10.3389/fnut.2023.1200688
7. Alvarado-Gamarra G, Alcalá-Marcos KM, Abarca-Alfaro DM, Bao-Castro V. Microbiological and therapeutic characteristics of confirmed neonatal sepsis at a hospital in Lima, Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2016;33(1):74-82. doi: 10.17843/rpmesp.2016.331.2010
8. Vizcarra-Jiménez D, Copaja-Corzo C, Hueda-Zavaleta M, Parihuana-Travezaño EG, Gutierrez-Flores M, Rivarola-Hidalgo M, Benites-Zapata VA. Predictors of Death in Patients with Neonatal Sepsis in a Peruvian Hospital. *Trop Med Infect Dis.* 2022;7(11):342. doi: 10.3390/tropicalmed7110342.
9. Ruiz B. A, Pantoja-Sánchez LR. Características clínico-epidemiológicas de sepsis neonatal temprana en un hospital público, Lima, Perú. *Horiz Med.* 2022;22(4):e2095. doi: 10.24265/horizmed.2022.v22n4.07
10. Rueda MS, Calderon-Anyosa R, Gonzales J, Turin CG, Zea-Vera A, Zegarra J, et al. Antibiotic Overuse in Premature Low Birth Weight Infants in a Developing Country. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(3):302-7. doi: 10.1097/INF.0000000000002055
11. Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI, Sánchez PJ, Bell EF, Carlo WA, 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
12. Mulinganya GM, Claeys M, Balolebwami SZ, Bamuleke BA, Mongane JI, Boelens J, et al. Etiology of Early-Onset Neonatal Sepsis and Antibiotic Resistance in Bukavu, Democratic Republic of the Congo. *Clin Infect Dis.* 2021;73(4):e976-80. doi: 10.1093/cid/ciab114
13. O'Rahelly M, Smith A, Drew R, McCallion N. Early Onset Neonatal E.Coli Sepsis. *Ir Med J.* 2019;112(2):868.
14. ARC Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *Lancet.* 2022;399:629-55. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0
15. Wattal C, Kler N, Oberoi JK, Fursule A, Kumar A, Thakur A. Neonatal Sepsis: Mortality and Morbidity in Neonatal Sepsis due to Multidrug-Resistant (MDR) Organisms: Part 1. *Indian J Pediatr.* 2020 Feb;87(2):117-121. doi: 10.1007/s12098-019-03106-z.
16. Dong Y, Basmaci R, Titomanlio L, Sun B, Mercier JC. Neonatal sepsis: within and beyond China. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(18):2219-28. doi: 10.1097/CM9.0000000000000935
17. Russell NJ, Stöhr W, Plakkal N, Cook A, Berkley JA, Adhisivam B, et al. Patterns of antibiotic use, pathogens, and prediction of mortality in hospitalized neonates and young infants with sepsis: A global neonatal sepsis observational cohort study (NeoOBS). *PLoS Med.* 2023;20(6):e1004179. doi: 10.1371/journal.pmed.1004179
18. Paredes JL, Navarro R, Watanabe T, Morán F, Balmaceda MP, Reateguá A, et al. Knowledge, attitudes and practices of parents towards antibiotic use in rural communities in Peru: a cross-sectional multicentre study. *BMC Public Health.* 2022;22(1):459. doi: 10.1186/s12889-022-12855-0.
19. Sulis G, Sayood S, Gandra S. Antimicrobial resistance in low- and middle-income countries: current status and future directions. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022;20(2):147-60. doi: 10.1080/14787210.2021.1951705
20. Daniels K, Arrieta A, Nieves DJ, Bhakta K, Tran MT, Osborne S, et al. Ampicillin and Gentamicin Treatment for Early Onset Neonatal Sepsis: When One Size Does Not Fit All. *Clin Pediatr (Phila).* 2023;62(9):1027-31. doi: 10.1177/00099228221150612.
21. Rallis D, Giapros V, Serbis A, Kosmeri C, Baltogianni M. Fighting Antimicrobial Resistance in Neonatal Intensive Care Units: Rational Use of Antibiotics in Neonatal Sepsis. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(3):508. doi: 10.3390/antibiotics12030508
22. Luchini C, Veronese N, Nottegar A, Shin JI, Gentile G, Granzio U, Soysal P, Alexinchi O, Smith L, Solmi M. Assessing the quality of studies in meta-research: Review/guidelines on the most important quality assessment tools. *Pharm Stat.* 2021;20(1):185-95. doi: 10.1002/pst.2068