

LOS RECIÉN NACIDOS CON BAJO PESO Y CON ESTANCIAS HOSPITALARIAS PROLONGADAS CORREN MAYOR RIESGO DE INFECCIÓN POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* RESISTENTE A LOS ANTIMICROBIANOS EN MALAWI: Implicaciones para la prescripción de antibióticos

AUTORES:

Tadala Mzenge¹, Oliver Pearse^{1,2}, Allan Zuza^{1,3}, Mabvuto Chimanya¹, Jen Cornick^{1,4}, Samantha Lissauer^{1,4,5}, Chris Jewell⁶, ‡ Kondwani Kawaza⁷, ‡ Nicholas Feasey^{1,2,3}

1. Programa de investigación Malawi Liverpool Wellcome, Universidad de Ciencias de la Salud de Kamuzu, Blantyre, Malawi
2. Departamento de Ciencias Clínicas, Escuela de Medicina Tropical de Liverpool, Liverpool, Reino Unido
3. Facultad de Medicina, Universidad de St. Andrews, St. Andrews, Reino Unido.
4. Universidad de Liverpool, Instituto de Infección, Ciencias Veterinarias y Ecológicas
5. Hospital Alder Hey, Liverpool, Reino Unido
6. Escuela de Ciencias Matemáticas, Universidad de Lancaster, Lancaster, Reino Unido
7. Universidad de Ciencias de la Salud Kamuzu, Blantyre, Malawi

doi.org/10.55634/5.2.5

RESUMEN

Klebsiella pneumoniae (Kpn) es una de las principales causas de sepsis neonatal en África. La resistencia a las cefalosporinas de tercera generación y a la gentamicina por parte de Kpn es común en muchos lugares, lo que hace que los antimicrobianos de primera y segunda línea recomendados por la OMS sean ineficaces. Comprender qué neonatos y lactantes tienen mayor riesgo de sepsis causada por Kpn respaldaría la necesidad de mejorar el acceso a los antimicrobianos de vigilancia y reserva de la OMS (por ejemplo, carbapenémicos) para los pacientes que más se benefician de ellos.

Se realizó un estudio prospectivo de casos y controles en el Hospital Central Queen Elizabeth de Malawi. Los casos fueron lactantes menores de 3 meses con infección por Kpn confirmada mediante cultivo de sangre o líquido cefalorraquídeo. Los controles fueron lactantes sanos de las mismas salas y se emparejaron en una proporción de 2:1. Se realizó una regresión logística univariante y multivariante sobre datos centrados en la media para determinar los factores de riesgo de infección por Kpn.

Analizamos datos de 38 casos y 76 controles entre [insertar fechas]. La mortalidad a los 3 meses de edad fue

de 21/38 (29%) para los casos, con 14/38 (37%) identificados post mortem y 6/76 (7,9%) para los controles (OR 14,0 [IC del 95% 4,59, 49,2, $p > 0,001$]). Los casos tenían más probabilidades de nacer fuera del QECH que los controles (42% frente a 24%, $p = 0,043$), y los casos tenían pesos al nacer más bajos (mediana 2200 g frente a 2850 g, $p = 0,005$). El análisis de regresión logística multivariante reveló que el aumento del peso al nacer era protector contra la infección por Kpn (OR: 0,858 [IC del 95%: 0,745–0,987] por cada aumento de 100 g), mientras que una estancia hospitalaria más prolongada se asoció con mayores probabilidades de infección (OR: 1,148 [IC del 95%: 1,012–1.1.303] por día adicional). La mayoría de los aislados infecciosos (34/38 [89%]) fueron resistentes a los agentes antimicrobianos de primera y segunda línea, pero todos fueron sensibles al meropenem y 33/36 [92%] a la amikacina.

Los recién nacidos con bajo peso al nacer y hospitalización prolongada presentaban un mayor riesgo de infecciones por Kpn, que suelen ser resistentes a la terapia antimicrobiana de primera y segunda línea de la OMS. Estos lactantes deben ser priorizados para recibir antibióticos que puedan salvarles la vida. La naturaleza superpuesta y cambiante de estos factores de riesgo dificulta el diseño de una herramienta sencilla para

facilitar el inicio empírico de meropenem. Sin embargo, los neonatos en estado crítico con sepsis por Kpn no pueden permitirse esperar la confirmación mediante hemocultivo antes de recibir un tratamiento eficaz. Esto subraya la necesidad de marcos de toma de decisiones empíricas que permitan el inicio rápido de una terapia eficaz en neonatos de alto riesgo.

PALABRAS CLAVE: sepsis, infección asociada a la atención sanitaria, unidad neonatal

Buscamos en PubMed estudios publicados entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2025, utilizando combinaciones de los términos "*Klebsiella pneumoniae*", "neonato", "lactante pequeño", "infección del torrente sanguíneo", "sepsis", "factores de riesgo" y "África subsahariana". Solo se identificaron siete estudios. Estos estudios se identificaron en Sudáfrica, Tanzania y Etiopía. Han identificado bacterias Gramnegativas, incluyendo *Klebsiella pneumoniae*, como causa importante de infecciones del torrente sanguíneo neonatal y mortalidad. Trabajos previos han descrito la epidemiología, los perfiles de resistencia antimicrobiana y los resultados de las infecciones del torrente sanguíneo neonatal, destacando la creciente carga de organismos multirresistentes y productores de betalactamasas de espectro extendido.

Los estudios también han identificado factores de riesgo para la sepsis neonatal, incluyendo la prematuridad, el bajo peso al nacer, la exposición a la atención médica y los procedimientos invasivos. Sin embargo, ningún estudio en el África subsahariana ha examinado específicamente los factores de riesgo para *Klebsiella* infección por *Klebsiella pneumoniae* en lactantes menores de 3 meses de edad. Además, la mayoría de los estudios disponibles se han centrado en los resultados clínicos, la resistencia antimicrobiana o las vías de transmisión en lugar de los determinantes de *Klebsiella* infección por *Klebsiella pneumoniae*. Los datos del África subsahariana siguen siendo limitados, en particular para los lactantes pequeños en entornos de alta carga. Hasta donde sabemos, no hay herramientas de predicción de riesgo validadas disponibles para identificar a los lactantes con mayor riesgo de *Klebsiella* infección por neumonía, y existe evidencia limitada que vincule los enfoques de estratificación de riesgo con estrategias de tratamiento o manejo dirigidas. No se han reportado datos similares en Malawi.

Valor añadido de este estudio

Este estudio investigó los factores de riesgo asociados con *Klebsiella* infección por *Klebsiella pneumoniae* entre lactantes menores de 3 meses de edad en Malawi. Identificamos factores asociados de forma independiente con *Klebsiella* infección por *Klebsiella pneumoniae* en la primera infancia, y cuantificamos el riesgo de que los neonatos contraigan estas *Klebsiella* infecciones por neumonía, y esto se realizó en un entorno donde el diagnóstico microbiológico rápido a menudo no está disponible. También vinculamos la predicción de riesgo con el manejo clínico potencial evaluando los patrones de susceptibilidad a los antibióticos e identificando regímenes antibióticos que pueden ser apropiados para los lactantes clasificados como de alto riesgo de *Klebsiella* infección por neumonía. Nuestros hallazgos aportan evidencia de un entorno africano con alta prevalencia, donde los datos sobre la predicción de riesgos específicos de patógenos y las directrices de tratamiento siguen siendo escasos.

Implicaciones de todas las pruebas disponibles

Junto con la evidencia existente, nuestros hallazgos proporcionan más evidencia de que la sepsis neonatal en entornos africanos suele estar asociada a la atención médica y ser resistente a los antimicrobianos. La gestión del uso de antimicrobianos no se trata simplemente de restringir la terapia innecesaria, sino también de facilitar el acceso cuando tiene el potencial de salvar vidas. Los neonatos no tienen la reserva fisiológica para esperar a que la terapia antimicrobiana se adapte al resultado de un hemocultivo. La identificación temprana de lactantes con sospecha clínica de sepsis que tienen un mayor riesgo de *Klebsiella* La infección por *Klebsiella pneumoniae* podría respaldar un manejo clínico más específico y reducir la mortalidad debida a *Klebsiella* neumonía y mejorar la gestión de los antimicrobianos en entornos con alta prevalencia.

INTRODUCCIÓN

El Objetivo de Desarrollo Sostenible 3.2 consiste en eliminar las muertes prevenibles entre los recién nacidos, centrándose en reducir las tasas de mortalidad neonatal a 12 o menos por cada 1000 nacidos vivos para 2030¹. *Klebsiella pneumoniae* (Kpn) es una de las principales causas de infección neonatal a nivel mundial^{2,3}

lo que conlleva una morbilidad y mortalidad considerables. El aumento de la resistencia a los antimicrobianos (RAM) en Kpn implica que, en muchos lugares, las cepas aisladas suelen ser resistentes a los antibióticos de primera y segunda línea. Este problema se agrava aún más en Malawi y otros países del África subsahariana, donde el acceso a los antimicrobianos es limitado, lo que puede hacer que estas infecciones sean imposibles de tratar⁴.

Los tratamientos de primera línea para la sepsis y meningitis neonatal en Malawi y muchos otros países siguen las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que recomiendan penicilina y gentamicina en combinación⁵. La terapia de segunda línea a menudo incluye una cefalosporina de tercera generación (3GC) como la ceftriaxona; sin embargo, cuando se dispone de hemocultivo, los datos de laboratorio sugieren que la ceftriaxona puede aportar poco a este régimen^{6,7}. En infecciones resistentes a la ceftriaxona y la gentamicina (Kpn es intrínsecamente resistente a las aminopenicilinas), que son la norma en muchos lugares, se requieren carbapenémicos como el meropenem o aminoglucósidos como la amikacina para tratar la infección neonatal, aunque estos son costosos y pueden no estar disponibles de forma rutinaria^{6,8}.

Por lo general, se necesitan de 3 a 5 días desde la toma de una muestra de sangre para obtener un resultado final, que incluye la identificación del aislado y las pruebas de sensibilidad antimicrobiana; en muchos casos, estas pruebas no están disponibles^{9,10}. Sin embargo, en la sepsis neonatal, las mejores prácticas indican que los antibióticos deben administrarse lo antes posible, y las guías internacionales recomiendan iniciar el tratamiento dentro de la primera hora posterior a la decisión de tratar para optimizar los resultados¹¹. Los retrasos en el inicio de una terapia antimicrobiana eficaz se asocian con una mayor mortalidad, especialmente en infecciones graves¹². Por lo tanto, para cuando se recibe el resultado del hemocultivo, los pacientes con infección por Kpn pueden estar demasiado graves para beneficiarse de un cambio de antimicrobiano o ya haber fallecido¹². En términos absolutos, la proporción de neonatos con sospecha de infección que presentan Kpn resistente a cefalosporinas de tercera generación también es baja¹³; por consiguiente, a pesar de la alta probabilidad de fracaso del tratamiento con antibióticos de primera o segunda línea para la

infección por Kpn, no es factible administrar carbapenémicos o amikacina a todos los neonatos con sospecha de infección debido a su coste, escasa disponibilidad y el riesgo de impulsar un aumento de la resistencia a los antimicrobianos.

En áreas con alta prevalencia de Kpn resistente a 3GC, se necesitan herramientas sencillas de apoyo a la toma de decisiones para determinar qué neonatos y lactantes tienen mayor riesgo de infección por Kpn, con el fin de facilitar el acceso a antimicrobianos estables productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) para el tratamiento empírico de pacientes en riesgo al inicio de la infección. Esto requiere la determinación de los factores de riesgo que predisponen a los neonatos a la infección por Kpn. Al identificar los factores de riesgo más importantes, los profesionales de la salud pueden adaptar las terapias antibióticas empíricas a las personas en riesgo, mitigando así la morbilidad y la mortalidad asociadas con las infecciones resistentes a los antimicrobianos. En este estudio, nuestro objetivo fue describir los factores de riesgo de infección invasiva por Kpn en el QECH, Malawi, como primer paso para establecer herramientas de apoyo a la toma de decisiones en la prescripción de antimicrobianos para neonatos y lactantes.

METODOLOGÍA

Lugar de estudio

Este estudio se realizó en dos salas del Hospital Central Queen Elizabeth (QECH): la sala de recién nacidos de Chatinkha y la sala de recién nacidos pediátricos. El QECH es el hospital público de referencia y enseñanza más grande del sur de Malawi, y proporciona atención médica gratuita en el momento del parto. La sala de recién nacidos de Chatinkha es la unidad neonatal del QECH. Aproximadamente 14 000 recién nacidos nacen en el QECH cada año y 5000 ingresan a la sala de recién nacidos de Chatinkha. Aproximadamente el 60 % de los recién nacidos nacen dentro del QECH y el resto nacen en otros centros o en casa¹⁴. Normalmente hay entre 30 y 70 recién nacidos en la sala en cualquier momento. Cualquier recién nacido nacido en el QECH con complicaciones durante o después del parto es ingresado para observación y/o tratamiento, al igual que los bebés con necesidades médicas o quirúrgicas complejas de otros hospitales; casi ninguno de los recién nacidos ingresados en la sala de recién nacidos de Chatinkha ha salido nunca del hospital.

La unidad de neonatología pediátrica admite a bebés de hasta 6 meses de edad que han sido dados de alta del hospital y han ingresado a través del servicio de urgencias. Los bebés en ambas unidades pueden recibir oxigenoterapia, presión positiva continua en las vías respiratorias, medicación intravenosa, transfusiones de sangre, exploraciones radiológicas, análisis de sangre y alimentación por sonda nasogástrica; ninguna de las unidades dispone de cuidados intensivos.

Reclutamiento

Este estudio de casos y controles se integró en una cohorte observacional prospectiva en QECH, donde se reclutaron lactantes de ≤ 3 meses de edad ingresados en la sala de Chatinkha o en la unidad de neonatología pediátrica de QECH (Figura 1A)¹⁵. También reclutamos a madres en trabajo de parto que se esperaba que dieran a luz en QECH y realizamos un seguimiento de sus neonatos hasta los 3 meses posteriores al parto. Los casos fueron lactantes con infección por Kpn confirmada por cultivo en un sitio normalmente estéril (sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR)). Algunos casos se reclutaron post mortem, con datos recopilados retrospectivamente de sus historias clínicas (se concedió la autorización ética para recopilar datos de estos neonatos sin consentimiento informado). Los controles fueron lactantes sin características clínicas de infección, menores de tres meses de edad, de las mismas salas que los casos. Los criterios de infección fueron: fiebre documentada $\geq 38^\circ\text{C}$, diagnóstico clínico de sepsis o meningitis según el equipo clínico, hemocultivo o punción lumbar realizada. Los datos se recopilaron utilizando Open Data Kit (ODK) en tabletas de estudio, se anonimizaron y solo fueron accesibles para miembros capacitados del equipo de estudio y se almacenaron en un servidor protegido con contraseña en el Programa de Investigación Malawi Liverpool Wellcome (MLW)¹⁶. Para todas las parejas madre-hijo, se recolectaron muestras de heces o hisopos rectales tanto de la madre como del bebé, utilizando una técnica estéril sin contacto. Las muestras de heces se almacenaron en recipientes universales. Los hisopos rectales se almacenaron en medio Amies.

Procesamiento de laboratorio

Desde 1998, el laboratorio de microbiología diagnóstica MLW, acreditado según la norma ISO 15189, ha proporcionado servicios rutinarios de hemocultivos diagnósticos de calidad a niños con signos de infección. En

resumen, se extrajeron 1-2 ml de sangre de lactantes con factores de riesgo de sepsis (es decir, fiebre materna durante el parto, rotura prolongada de membranas) o sospecha clínica de sepsis (fiebre $>38^\circ\text{C}$, taquipnea, taquicardia, disminución de la actividad, convulsiones). En neonatos con sospecha clínica de sepsis u otra sospecha clínica de meningitis (fontanela elevada, disminución del nivel de conciencia, alteraciones neurológicas), también se realizó una punción lumbar y se envió líquido cefalorraquídeo para cultivo. La sangre se recolectó mediante métodos asépticos y se inoculó en un frasco aeróbico individual (BacT /Alert, bioMérieux, Marcy - L'Etoile, Francia), y luego se incubó utilizando el sistema automatizado BacT /Alert. Las muestras que resultaron positivas se tiñeron con tinción de Gram. Los bacilos gramnegativos se identificaron mediante el Índice de Perfil Analítico (bioMérieux). La sensibilidad antimicrobiana se determinó mediante el método de difusión en disco (Oxoid, Reino Unido) según las directrices del Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST). Los aislados de Kpn se almacenaron a -80°C en microesferas.

Las muestras de heces y los hisopos rectales se sembraron en agar Uriselect y se incubaron durante 18-24 horas a 37°C ¹⁷. Las colonias azules en el agar Uriselect se identificaron como posibles Kpn y se subcultivaron antes de su posterior identificación mediante análisis de PCR de curva de fusión, como se publicó previamente¹⁸. Los aislados de Kpn se almacenaron a -80°C en leche desnatada, triptona, glucosa y glicerina (STGG)¹⁸.

Análisis estadístico

Se utilizó el software de programación R para el análisis estadístico¹⁹ y la visualización de datos. La normalidad de los datos se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la inspección visual. Las variables con distribución no normal se presentaron como medianas con rangos intercuartílicos (RIC) y se compararon mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para pares o la prueba de medianas para grupos múltiples. Las diferencias en las proporciones entre datos categóricos se evaluaron mediante la prueba exacta de Fisher para comparaciones por pares y la prueba de chi cuadrado de Pearson para grupos múltiples.

Se analizaron los datos de la cohorte de madres reclutadas durante el parto. Dentro de esta cohorte, se calcularon los

resultados de mortalidad e infección por cada 1000 nacidos vivos, tal como se describe en los métodos complementarios.

Las variables se centraron en la media antes del ajuste del modelo. Los datos faltantes se imputaron, con 20 imputaciones realizadas y los resultados combinados, utilizando el paquete MICE v3.17.0 en R^{19,20}. Para los modelos univariados y multivariados, los factores de riesgo que afectan la infección por Kpn se analizaron utilizando regresión logística. Esto se realizó utilizando la función glm en R base, especificando una familia binomial con una función de enlace logit. Los factores de riesgo incluidos en los modelos fueron la colonización neonatal con Kpn, el modo de parto, la colonización materna con Kpn, el tiempo de hospitalización, el estado del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), la edad gestacional, el sexo, el peso al nacer y el lugar de nacimiento. El tiempo de hospitalización se definió como se describe en los Métodos Suplementarios (Sección S1).

Se generaron curvas de características operativas del receptor (ROC) para evaluar el rendimiento discriminatorio de los modelos de regresión logística que predicen la infección por Kpn. Se calcularon los valores del área bajo la curva (AUC) para el modelo completo, que incluye todas las covariables, así como para un modelo reducido en el que las covariables no significativas se establecieron en sus valores medios. Las curvas ROC se presentan en la Figura S1 complementaria.

Calculamos la probabilidad de infección por Kpn en neonatos ingresados en la unidad de neonatología de Chatinkha utilizando el número de infecciones por Kpn confirmadas por cultivo en dicha unidad durante el período comprendido entre agosto de 2021 y abril de 2023, así como el número de ingresos en la unidad de neonatología de Chatinkha durante el mismo período (Figura 1B). Esta probabilidad se utilizó como valor de referencia para la infección por Kpn, a la cual se aplicó la razón de probabilidades (OR) para determinar la mayor probabilidad de ingreso de lactantes con bajo peso al nacer en la unidad durante tres semanas. Esto se explica con más detalle en los métodos complementarios (Sección S4).

Requisitos éticos

La aprobación ética para el estudio fue otorgada por el

comité de ética local COMREC (número de estudio P.10/18/2499) y LSTM REC (número de estudio 19-018). LSTM actuó como patrocinador del estudio.

RESULTADOS

Se seleccionaron 1204 participantes para su inclusión, y 908 fueron reclutados para el estudio. De estos, se describieron un total de 38 casos confirmados por cultivo, 24 reclutados prospectivamente y 14 casos identificados post mortem, con 76 controles (Figura 1). La mortalidad a los 3 meses de edad fue de 21/38 (29%) para los casos, con 14/38 (37%) reclutados post mortem y 6/76 (7,9%) para los controles (OR 14,0 (IC del 95% 4,59, 49,2, $p > 0,001$). En la cohorte de nacidos vivos, hubo 10 muertes y 24 casos de sepsis clínicamente definida a los tres meses de 631 nacidos vivos, lo que da una tasa de mortalidad bruta de 15,8 por 1000 nacidos vivos (IC del 95%: 7,6 – 28,1) y una tasa de infección bruta de 38,0 por 1000 nacidos vivos (IC del 95%: 24,4 – 56,6). 93/631 (14,7%) de los neonatos fueron ingresados en una de las dos salas neonatales e infantiles, de los cuales 89/93 (96%) fueron ingresados directamente o poco después parto sin ser dadas de alta y 4/93 (4%) fueron readmitidas desde casa.

El peso medio al nacer fue menor en los casos (2200 g [1650,00, 2900,00]; Tabla 1) que en los controles (2850 g [2200,00, 3200,00], $p = 0,005$). La duración de la estancia hospitalaria fue mayor en los casos (estancia media de 4 días [1,00, 8,00]) que en los controles (estancia media de 1 día [0,00, 3,00], $p = 0,007$). Los casos tuvieron mayor probabilidad que los controles de nacer fuera del QECH (42% frente a 24%, $p = 0,043$) (Tabla 1).

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS CASOS Y CONTROLES.

Característica	Controles N = 76	Casos N = 38	Valor P
Edad gestacional en semanas, mediana [Q1 - Q3]	38,00 (35,00, 39,00)	36,50 (31,50, 38,00)	0,071 ¹
Peso al nacer en gramos, mediana [Q1 - Q3]	2.850,00 (2.200,00, 3.200,00)	2.200,00 (1.650,00, 2.900,00)	0,005¹
Estado de VIH Positivo n (%)	10 (14%)	4 (11%)	0,80 ²
Modo de parto, SVD, n (%)	60 (79%)	28 (78%)	0,50 ³
Colonización materna en el reclutamiento ent, n (%)	7 (9,2%)	4 (11%)	>0,90 ³
Colonización infantil al momento del reclutamiento, n (%)	7 (9,2%)	9 (24%)	0,031³
Edad al momento del reclutamiento en días, mediana [Q1 - Q3]	1,50 (0,00, 4,00)	8,00 (4,50, 14,50)	<0,001¹
Lugar de nacimiento, n (%)			0,043²
Fuera de Queens	18 (24%)	16 (42%)	
Dentro de Queens	58 (76%)	22 (58%)	
Género, masculino, n (%)	40 (54%)	17 (52%)	>0,80 ²
Duración de la estancia hospitalaria, mediana [Q1 - Q3]	1,00 (0,00, 3,00)	4,00 (1,00, 8,00)	0,007¹
Fallecieron	6 (7,9%)	21 (55%)	<0,001²

1) Prueba de suma de rangos de Wilcoxon

2) Prueba de chi-cuadrado de Pearson

3) Prueba exacta de Fisher

Sensibilidad antimicrobiana de los aislados cultivados

Todos los aislados fueron resistentes a la ampicilina (Kpn tiene resistencia constitutiva a la ampicilina). También hubo una alta prevalencia de resistencia a la gentamicina (33/38 [87%]) y resistencia a la ceftriaxona (34/38 [89%]). Por el contrario, no hubo resistencia al meropenem y la resistencia a la amikacina fue infrecuente (3/36 [8%]). 33/38 (87%) de los aislados fueron resistentes a la terapia de primera línea (ampicilina y gentamicina), y 32/38 (84%) de los aislados fueron resistentes tanto a la terapia de primera línea como a la de segunda línea (ceftriaxona).

Los aislados fueron comúnmente resistentes a cotrimoxazol (35/38 [92%]) y piperacilina/ tazobactam (26/38 [72%]), pero la resistencia a ciprofloxacino (20/38 [53%]) y cloranfenicol (16/38 [42%]) fue menos común (Figura 2).

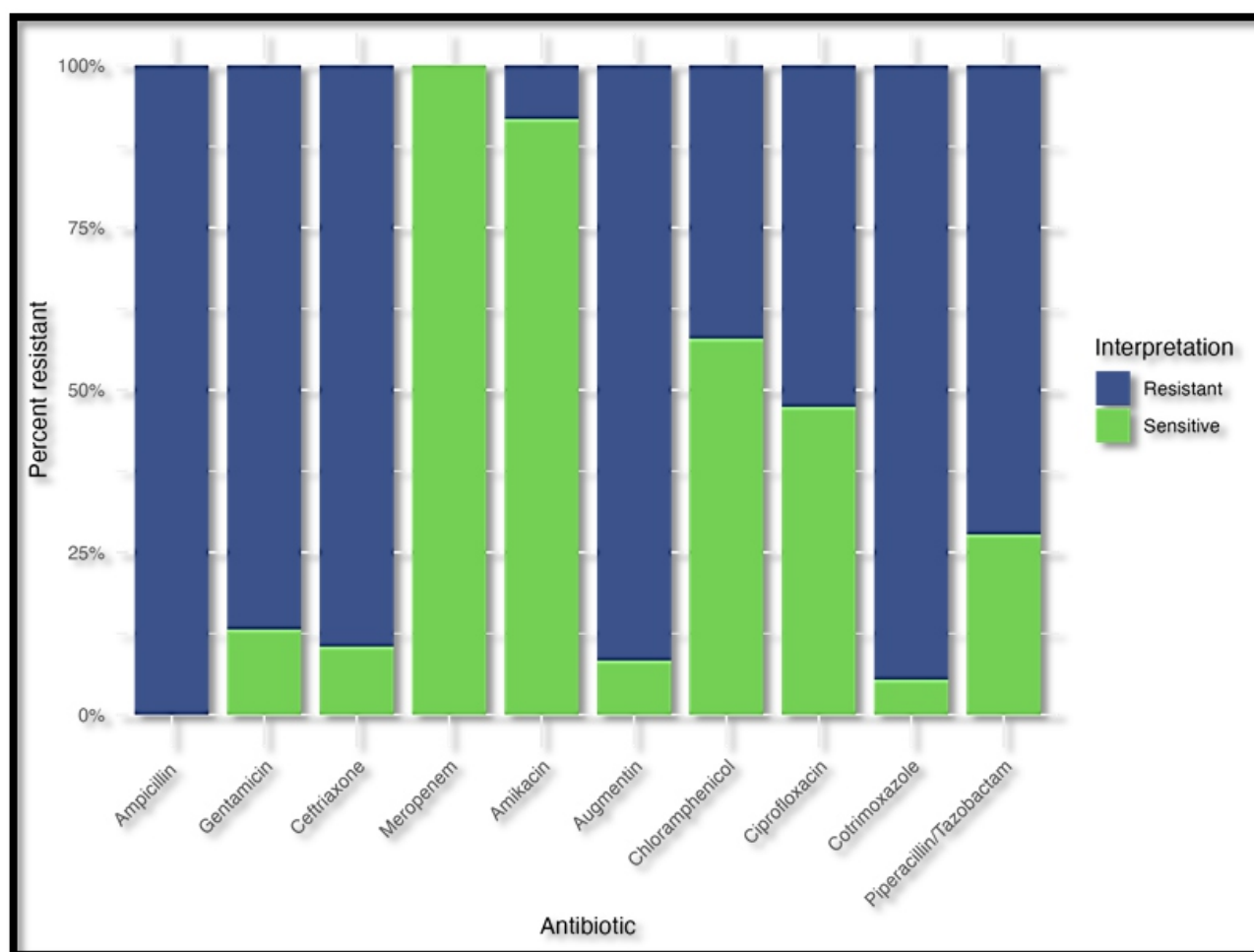


FIGURA 2: PATRONES DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS DE AISLAMIENTOS DE KLEBSIELLA CAUSANTES DE SEPSIS NEONATAL

Factores de riesgo para la infección por Kpn

En los análisis univariados y multivariados, dos factores se asociaron significativamente con la infección por Kpn: el peso al nacer y la duración de la estancia hospitalaria (Tabla 2). Específicamente, en el análisis univariado, un aumento de 100 gramos en el peso al nacer se asoció con una razón de probabilidades (OR) de 0,921 (IC del 95%: 0,868 – 0,977), y en el análisis multivariado una OR de 0,858 (IC del 95%: 0,745–0,987) por cada aumento de 100 gramos, lo que significa que, después de ajustar por otras variables, cada incremento de 100 gramos en el peso al nacer disminuyó las probabilidades de infección en aproximadamente un 14,2%. Cada día adicional de hospitalización aumentó las probabilidades de infección por Kpn en el análisis univariado (OR = 1,186; IC del 95%: 1,054–1,335) y en el análisis multivariado (OR = 1,012; IC del 95%: 1,012–1,303). Además, el análisis univariado identificó otros dos factores de riesgo: la colonización infantil (OR = 3,168; IC del 95%: 1,054–9,346) y el nacimiento dentro del QECH con menores probabilidades

de infección por Kpn (OR 0,43; IC del 95%: 0,19–0,98). Esta asociación fue similar en magnitud después del ajuste en el análisis multivariado, aunque el intervalo de confianza cruzó la unidad (OR 0,41; IC del 95%: 0,15–1,11) (Tabla 2).

TABLA 2: ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIADA Y MULTIVARIADA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR KPN

Peso al nacer	0,921	0,868	0,977	0,007	0,858	0,745	0,987	0,037
Colonización materna en reclutamiento	1.160	0,318	4.24	0,823	0,320	0,054	1.860	0,207
Edad gestacional	0,923	0,823	1.035	0,1734	1.215	0,091	1.587	0,157
Colonización infantil en reclutamiento	3.168	1.074	9.346	<0,039	2.854	0,770	10.566	0,119
Longitud de Estancia en el hospital	1.186	1.054	1.335	0,005	1.148	1.012	1.303	0,033
Modo de entrega (SVD)	1.161	0,431	3.127	0,768	1.367	0,405	4.614	0,615
Género (masculino)	1.138	0,502	2.576	0,757	1.137	0,505	3.927	0,514
Estado serológico respecto al VIH (positivo)	0,631	0,192	2.077	0,450	0,599	0,154	2.323	0,460
Lugar de nacimiento (adentro QECH)	0,427	0,185	0,982	0,048	0,406	0,149	1.110	0,08

Predicción de riesgo de Kpn

Utilizamos estos datos para comparar las probabilidades de infección por Kpn en un lactante nacido con un peso saludable al nacer (2600 g, siendo 2586 g el peso medio al nacer en la cohorte de partos) y dado de alta un día después del nacimiento, con las de un lactante prematuro de bajo peso al nacer (1500 g) que tuvo una estancia hospitalaria prolongada (21 días). La probabilidad basal de infección por Kpn en la unidad de neonatología de Chatinkha fue del 0,52 % (IC del 95 %: 0,35–0,74) durante el período comprendido entre agosto de 2021 y abril de 2023, aunque esto varía significativamente dependiendo de si se produce un brote.

Para determinar hasta qué punto estas variables predecían la infección por Kpn, creamos curvas ROC y calculamos el AUC. El modelo completo demostró una buena capacidad de discriminación con un AUC de 0,80, y cuando solo se incluyeron el peso al nacer y la duración de la hospitalización (fijando las demás covariables en sus valores medios), el AUC disminuyó a 0,72, lo que indica que el rendimiento predictivo del modelo dependía principalmente, pero no completamente, de estas

covariables (Figura complementaria S1).

La figura 3 muestra un mapa de calor que ilustra cómo la probabilidad prevista de infección por *Klebsiella* aumenta con estancias hospitalarias más prolongadas y pesos al nacer más bajos. Los recién nacidos con bajo peso al nacer y estancias hospitalarias prolongadas presentan los mayores riesgos de infección. Por el contrario, los recién nacidos con mayor peso al nacer y estancias hospitalarias más cortas muestran un riesgo previsto considerablemente menor.

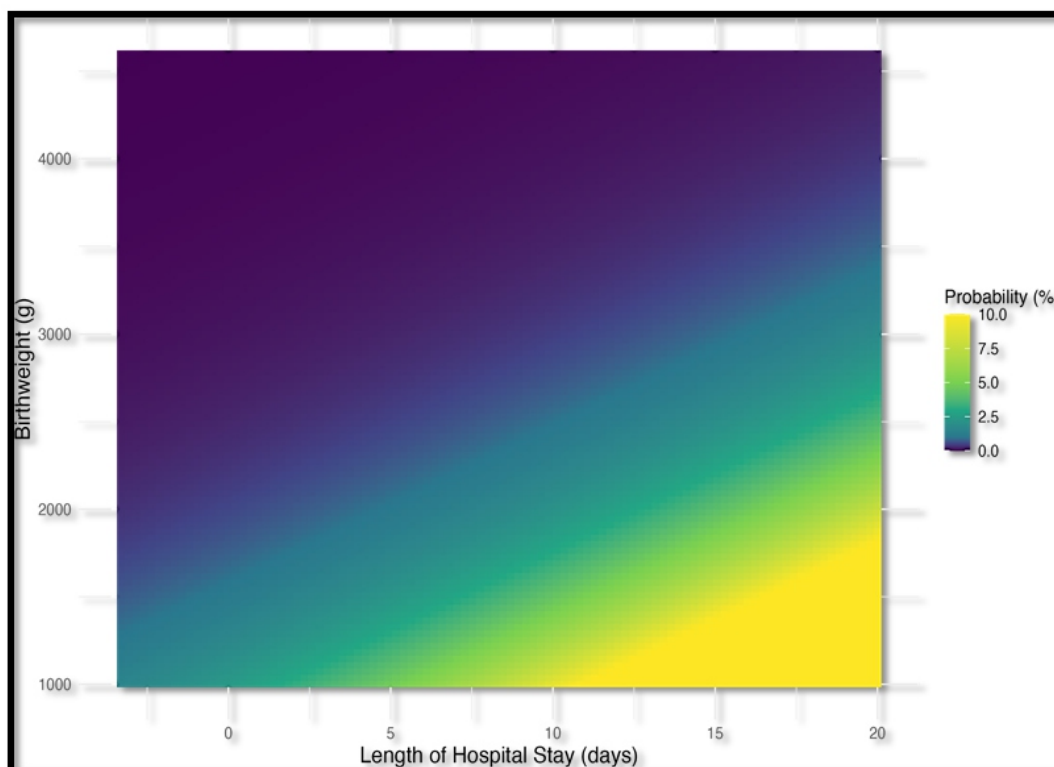


FIGURA 3: MAPA DE CALOR PARA LA PREDICCIÓN DEL RIESGO DE SEPSIS NEONATAL POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE

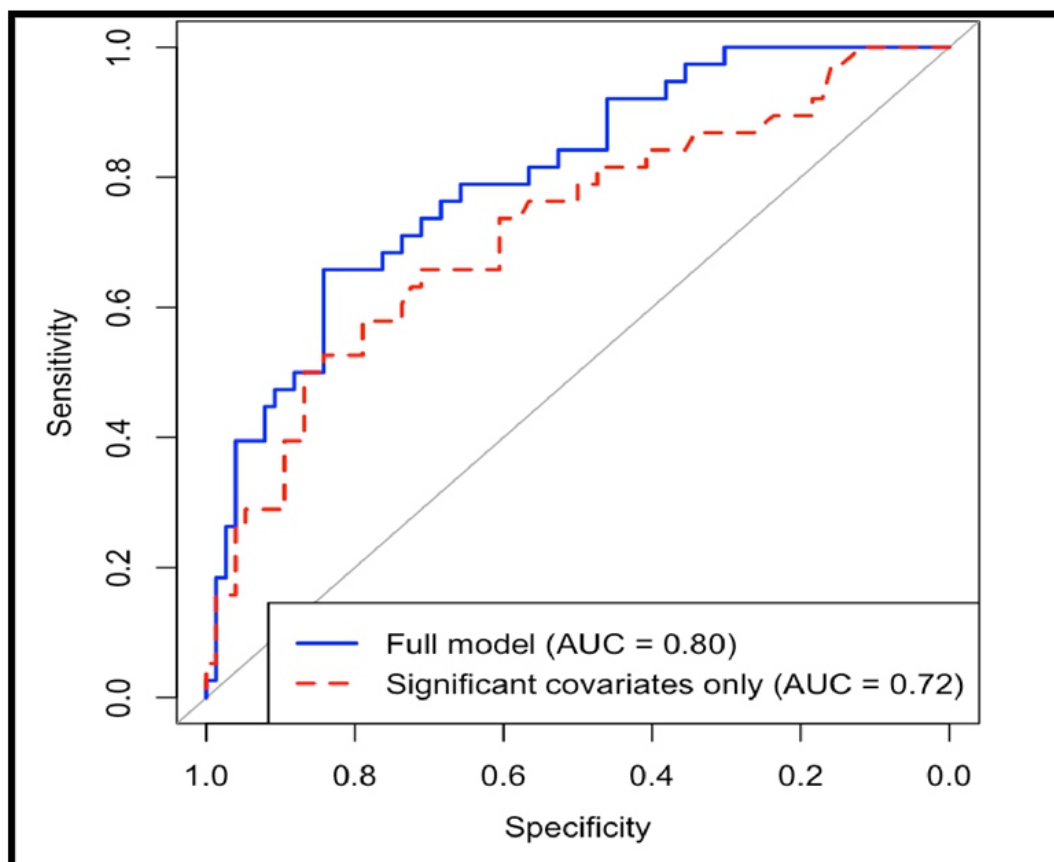


FIGURA COMPLEMENTARIA S1: CURVAS DE CARACTERÍSTICA OPERATIVA DEL RECEPTOR (ROC) PARA MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA QUE PREDICEN LA INFECCIÓN POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE. LA LÍNEA AZUL CONTINUA REPRESENTA EL MODELO COMPLETO QUE INCLUYE TODAS LAS COVARIABLES (AUC = 0,80), Y LA LÍNEA ROJA DISCONTINUA REPRESENTA EL MODELO CON LAS COVARIABLES NO SIGNIFICATIVAS ESTABLECIDAS EN SUS VALORES MEDIOS (AUC = 0,72).

DISCUSIÓN

Este estudio describe las características clínicas de lactantes menores de tres meses infectados con Kpn en un hospital de Malawi, revelando una alta mortalidad por sepsis causada por Kpn. Se observa que el bajo peso al nacer y la mayor duración de la estancia hospitalaria son factores de riesgo clave para la infección por Kpn y que, en escenarios clínicos plausibles, estos factores de riesgo se multiplican, lo que significa que los lactantes con bajo peso al nacer (que a menudo deben ser hospitalizados durante largos períodos de tiempo) se vuelven altamente vulnerables a la infección por Kpn y deben tener prioridad para el acceso a la vigilancia empírica o a antibióticos de reserva (en este caso, meropenem) si se enferman.

Los resultados de nuestro estudio son consistentes con estudios realizados en otros lugares²¹⁻²³. La duración de la estancia hospitalaria fue un factor de riesgo de infección, lo que sugiere que probablemente se trate de infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAAS) en lugar de transmitidas en el canal del parto. La hospitalización prolongada aumenta el riesgo de exposición a bacterias que proliferan en el entorno sanitario, elevando así la probabilidad de IAAS. Un estudio de cohorte retrospectivo centrado en lactantes prematuros encontró que la hospitalización prolongada se asoció con una mayor incidencia de infecciones por Kpn²¹. De manera similar, la investigación sobre Kpn resistente a carbapenémicos Los brotes de (CRKP) en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) han puesto de relieve la hospitalización prolongada como un factor de riesgo²².

La vulnerabilidad de los recién nacidos de bajo peso al nacer a la infección por Kpn probablemente se deba a su vulnerabilidad inherente a cualquier infección, la necesidad de intervenciones más invasivas (como medicamentos intravenosos, soporte respiratorio y soporte para la alimentación), su mayor probabilidad de recibir terapia antimicrobiana y estancias hospitalarias más prolongadas en comparación con sus pares de peso normal al nacer²³. Nuestros hallazgos subrayan la importancia de reconocer y abordar los desafíos únicos que enfrentan los recién nacidos de bajo peso al nacer, quienes requieren una mayor vigilancia en los entornos de atención médica para mitigar el riesgo de todas las infecciones invasivas, pero particularmente Kpn. En general, la prematuridad suele ser un mejor indicador de

vulnerabilidad clínica que el peso al nacer y, como resultado, se esperaría que tuviera un mayor efecto en la infección por Kpn que el peso al nacer. Sin embargo, en Malawi la estimación de la edad gestacional no siempre es precisa, y en este contexto, el peso al nacer puede ser un marcador sustituto más preciso de la edad gestacional que la edad gestacional documentada.

Algunos factores que se relacionaron con la infección por Kpn en el modelo univariado se perdieron en el modelo multivariado (colonización neonatal por Kpn y haber nacido fuera del QECH), lo que podría deberse a que ambos factores son indicadores indirectos de las exposiciones reales, que son la duración de la estancia hospitalaria (los neonatos solo son trasladados al QECH si están gravemente enfermos y requieren ser trasladados a un hospital de referencia) y el bajo peso al nacer. Esto también podría reflejar el pequeño tamaño de la muestra.

El mapa de calor de predicción de riesgo ayuda a visualizar la interacción entre el bajo peso al nacer y la hospitalización prolongada en el aumento de la probabilidad de infección por Kpn. Si bien ilustra un contexto específico y no está diseñado para guiar las decisiones de tratamiento individual, la figura ayuda a aclarar por qué ciertos neonatos podrían requerir un aumento temprano a antibióticos de amplio espectro (es decir, estables frente a ESBL). Ayuda a comunicar los patrones de riesgo de forma clínicamente intuitiva, lo que facilita las discusiones sobre el uso empírico de antibióticos en subgrupos de alto riesgo. Sin embargo, esto simplifica una realidad clínica compleja y no puede tener en cuenta los cambios en tiempo real en la condición del lactante ni factores externos como la dinámica de transmisión a nivel de la unidad.

La prevalencia de resistencia a los antimicrobianos (RAM) frente a los antibióticos de primera y segunda línea en los aislados de este estudio fue muy alta. Estos hallazgos concuerdan con los resultados de otros estudios. Asimismo, el estudio CHAMPS (Child Health and Mortality Prevention Surveillance), que realizó investigaciones post mortem sobre las causas de mortalidad infantil en varios países africanos y asiáticos, informó que sus hallazgos evidenciaron la insuficiencia de los tratamientos empíricos actuales de primera y segunda línea, lo que contribuye a las altas tasas de mortalidad neonatal^{2, 6, 24}.

Encontramos una alta mortalidad entre los casos de Kpn en comparación con los controles. Esta alta mortalidad puede reflejar en parte retrasos en el inicio de una terapia antimicrobiana eficaz, ya que la mayoría de los neonatos reciben un antibiótico ineficaz debido a la resistencia¹¹. Esto resalta la importante carga que representan las infecciones por Kpn en los resultados de los pacientes. Nuestros hallazgos destacan a los lactantes con mayor riesgo de infección por Kpn y aquellos que más se beneficiarían de una terapia antibiótica personalizada. En nuestro estudio, el lactante prototípico infectado con Kpn sería un lactante de bajo peso al nacer con una estancia hospitalaria prolongada como resultado. Estos hallazgos deberían ser aplicables a otros entornos con limitaciones de recursos similares. Con base en nuestros hallazgos, se debería considerar la administración empírica de antibióticos como meropenem o amikacina a los lactantes de bajo peso al nacer que han estado en la sala durante algún tiempo y que desarrollan sepsis clínica. Algunos países de altos ingresos, como el Reino Unido, ya adaptan los regímenes antibióticos empíricos en función del momento de sospecha de sepsis neonatal (inicio temprano generalmente definido como ≤ 48 –72 horas frente a inicio tardío posteriormente)²⁵.

Además del impacto de estos hallazgos en la política de prescripción de antimicrobianos, también tienen implicaciones para la prevención y el control de infecciones (PCI). Los profesionales sanitarios deben prestar especial atención a las medidas de prevención y control de infecciones para evitar la transmisión nosocomial de bacterias y proteger a los pacientes más vulnerables de esta población, generalmente frágil. Asimismo, los esfuerzos por minimizar la duración de la hospitalización neonatal, cuando sea médicamente apropiado, pueden contribuir a reducir la incidencia de infecciones por Kpn adquiridas en el hospital de Kpn confirmados mediante cultivo fue relativamente pequeño, lo que redujo la potencia estadística y la precisión en la estimación de las asociaciones. Estas limitaciones ponen de manifiesto la necesidad de realizar estudios de mayor envergadura para validar y ampliar estos hallazgos.

CONCLUSIÓN

por Kpn en Malawi presenta una alta mortalidad. Los recién nacidos con bajo peso al nacer y aquellos con hospitalizaciones prolongadas corren un riesgo particular, por lo que se debería considerar un cambio en la política de prescripción de antibióticos para que a estos neonatos se les ofrezca terapia antibiótica empírica con alta probabilidad de ser eficaz contra las bacterias circulantes localmente tan pronto como presenten signos clínicos de infección. Este enfoque es coherente con las mejores prácticas en el manejo de la sepsis neonatal a nivel mundial. Se justifica un enfoque más específico que priorice la escalada temprana a meropenem en neonatos con factores de riesgo superpuestos, como bajo peso al nacer y hospitalización prolongada, incluso en ausencia de confirmación microbiológica.

FONDOS

Este trabajo fue financiado por la Fundación Bill y Melinda Gates (Subvención n.º INV005692), Malawi-Liverpool-Wellcome Subvención básica del programa (MLW) y una beca del NIHR.

Se otorga la cátedra al profesor Nick Feasey.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Lawn JE, Bhutta ZA, Ezeaka C, Saugstad O. Ending Preventable Neonatal Deaths: Multicountry Evidence to Inform Accelerated Progress to the Sustainable Development Goal by 2030. *Neonatology*. 2023;120(4):491–9. doi:10.1159/000530496 PubMed PMID: 37231868.
- 2) Breiman RF, Blau DM, Mutevedzi P, Akelo V, Mandomando I, Ogbuanu IU, et al. Postmortem investigations and identification of multiple causes of child deaths: An analysis of findings from the Child Health and Mortality Prevention Surveillance (CHAMPS) network. *PLoS Med*. 2021 Sep 30;18(9):e1003814. doi:10.1371/journal.pmed.1003814
- 3) Thomson KM, Dyer C, Liu F, Sands K, Portal E, Carvalho MJ, et al. Effects of antibiotic resistance, drug target attainment, bacterial pathogenicity and virulence, and antibiotic access and affordability on outcomes in neonatal sepsis: an international microbiology and drug evaluation prospective substudy (BARNARDS). *Lancet Infect Dis*. 2021 Dec;21(12):1677–88. doi:10.1016/S1473-3099(21)00050-5
- 4) Musicha P, Msefula CL, Mather AE, Chaguzza C, Cain AK, Peno C, et al. Genomic analysis of *Klebsiella pneumoniae* isolates from Malawi reveals acquisition of multiple ESBL determinants across diverse lineages. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019 May 1;74(5):1223–32. doi:10.1093/jac/dkz032 PubMed PMID: 30778540.
- 5) Fuchs A, Bielicki J, Mathur S, Sharland M, Van Den Anker JN. Reviewing the WHO guidelines for antibiotic use for sepsis in neonates and children. *Paediatrics and International Child Health*. Taylor and Francis Ltd.; 2018. p. S3–15. doi:10.1080/20469047.2017.1408738 PubMed PMID: 29790842.
- 6) Verani JR, Blau DM, Gurley ES, Akelo V, Assefa N, Baillie V, et al. Child deaths caused by *Klebsiella pneumoniae* in sub-Saharan Africa and south Asia: a secondary analysis of Child Health and Mortality Prevention Surveillance (CHAMPS) data. *Lancet Microbe*. 2024 Feb;5(2):e131–41. doi:10.1016/S2666-5247(23)00290-2
- 7) Heinz E, Pearse O, Zuza A, Bilima S, Msefula C, Musicha P, et al. Longitudinal analysis within one hospital in sub-Saharan Africa over 20 years reveals repeated replacements of dominant clones of *Klebsiella pneumoniae* and stresses the importance to include temporal patterns for vaccine design considerations. *Genome Med*. 2024 May 6;16(1):67. doi:10.1186/s13073-024-01342-3
- 8) Kakaraskoska Boceska B, Vilken T, Xavier BB, Kostyanov T, Lin Q, Lammens C, et al. Assessment of three antibiotic combination regimens against Gram-negative bacteria causing neonatal sepsis in low- and middle-income countries. *Nat Commun*. 2024 May 10;15(1):3947. doi:10.1038/s41467-024-48296-z
- 9) Kirn TJ, Weinstein MP. Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013 Jun;19(6):513–20. doi:10.1111/14690691.12180
- 10) Africa CDC. Mapping Antimicrobial Resistance and Antimicrobial Use Partnership (MAAP) Country Reports. 2023.
- 11) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guideline. 2021. p. 14–27. Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment.
- 12) Falcone M, Bassetti M, Tiseo G, Giordano C, Nencini E, Russo A, et al. Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Crit Care*. 2020 Dec 30;24(1):29. doi:10.1186/s13054-020-2742-9

BIBLIOGRAFÍA

- 13) Mukherjee S, Mitra S, Dutta S, Basu S. Neonatal Sepsis: The Impact of CarbapenemResistant and Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jun 11;8. doi:10.3389/fmed.2021.634349
- 14) Mangwiro L, Misyenje J, Iroh Tam PY, Kawaza K, Nyondo Mipando AL. Determinants of neonatal mortality among hospitalised neonates with sepsis at Queen Elizabeth Central Hospital, Blantyre, Malawi: A mixed-methods study. *PLOS Global Public Health*. 2024 Dec 18;4(12):e0004059. doi:10.1371/journal.pgph.0004059
- 15) Campo JJ, Pearse O, Zuza AM, Oberai A, Siyabu P, Tewesa E, et al. Human systemic and mucosal immune responses support further exploration of a *Klebsiella pneumoniae* protein-based vaccine. 2026. doi:10.64898/2026.03.26.26349300
- 16) ODK - Collect data anywhere. [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 23]. Available from: <https://getodk.org>
- 17) Perry JD, Butterworth LA, Nicholson A, Appleby MR, Orr KE. Evaluation of a new chromogenic medium, Uriselect 4, for the isolation and identification of urinary tract pathogens. *J Clin Pathol*. 2003 Jul;56(7):528–31. doi:10.1136/jcp.56.7.528
- 18) Edwards T, Sasaki S, Williams C, Hobbs G, Feasey NA, Evans K, et al. Speciation of common Gram-negative pathogens using a highly multiplexed high resolution melt curve assay. *Sci Rep*. 2018 Jan 18;8(1):1114. doi:10.1038/s41598-017-18915-5
- 19) RStudio. 2024.
- 20) Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn K. mice : Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw*. 2011;45(3). doi:10.18637/jss.v045.i03
- 21) Wei X, Liang J, Zhang H, Yan C, Lu X, Chen Y, et al. Clinical features and risk factors of *Klebsiella pneumoniae* infection in premature infants: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2024 Nov 16;24(1):1311. doi:10.1186/s12879-024-10201-w
- 22) Bor M, Ilhan O. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Outbreak in a Neonatal Intensive Care Unit: Risk Factors for Mortality. *J Trop Pediatr*. 2021 Jul 2;67(3). doi:10.1093/tropej/fmaa057
- 23) Fleiss N, Tarun S, Polin RA. Infection prevention for extremely low birth weight infants in the NICU. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. W.B. Saunders Ltd; 2022. doi:10.1016/j.siny.2022.101345 PubMed PMID: 35550785.
- 24) Alam M, Lee KH, Baillie V, Mahtab S, Rahman A, Chowdhury AI, et al. Post-mortem characterisation of pathogen-specific causes of infection-related deaths in African and south Asian neonates: a prospective, observational, multicentre study. *Lancet Infect Dis*. 2026 May. doi:10.1016/S1473-3099(26)00136-2
- 25) Blackburn RM, Verlander NQ, Heath PT, Muller-Pebody B. The changing antibiotic susceptibility of bloodstream infections in the first month of life: informing antibiotic policies for early- and late-onset neonatal sepsis. *Epidemiol Infect*. 2014 Apr;142(4):803–11. doi:10.1017/S0950268813001520 PubMed PMID: 23842441.

BIBLIOGRAFÍA

- 26) Luo K, Tang J, Qu Y, Yang X, Zhang L, Chen Z, et al. Nosocomial infection by *Klebsiella pneumoniae* among neonates: a molecular epidemiological study. *Journal of Hospital Infection*. 2021 Feb;108:174–80. doi:10.1016/j.jhin.2020.11.028
- 27) Luo K, Tang J, Qu Y, Yang X, Zhang L, Chen Z, et al. Nosocomial infection by *Klebsiella pneumoniae* among neonates: a molecular epidemiological study. *Journal of Hospital Infection*. 2021 Feb;108:174–80. doi:10.1016/j.jhin.2020.11.028
- 28) Gupta A. Hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit-*Klebsiella pneumoniae*. *Semin Perinatol*. 2002 Oct;26(5):340–5. doi:10.1053/sper.2002.36267
- 29) Kumar CK, Sands K, Walsh TR, O'Brien S, Sharland M, Lewnard JA, et al. Global, regional, and national estimates of the impact of a maternal *Klebsiella pneumoniae* vaccine: A Bayesian modeling analysis. *PLoS Med*. 2023 May 22;20(5):e1004239. doi:10.1371/journal.pmed.1004239
- 30) Shamas N, Stokle E, Ashiru-Oredope D, Wesangula E. Challenges of implementing antimicrobial stewardship tools in Low to Middle Income Countries (LMICs). *Infection Prevention in Practice*. 2023 Dec;5(4):100315. doi:10.1016/j.infpip.2023.100315