

Infecciones intrahospitalarias por estafilococo coagulasa negativo en una unidad de neonatología

Coagulase negative streptococci nosocomial infections at a neonatal intensive care unit

Infecções intra-hospitalares por estafilococo coagulasa negativa numa Unidade de Neonatologia

Andreina Blengio¹, Eliana Couto¹, Regina Cordobez¹, Valeria Vezzaro¹, Juliana Braz¹, Álvaro Dendi², Helena Sobrero³, Mario Moraes⁴

Resumen

Introducción: la sepsis tardía por estafilococo coagulasa negativo (SCoN) es una causa común de morbimortalidad en la unidad neonatal. Los SCoN son los microorganismos más frecuentemente involucrados con aproximadamente el 50% de los casos. El objetivo de este estudio es analizar la incidencia y las características de los neonatos portadores de sepsis tardía por SCoN.

Materiales y métodos: se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo. Se utilizaron las bases de datos del laboratorio de microbiología del hospital y las historias clínicas electrónicas para obtener la información. El período de estudio analizado fueron los años 2018 y 2019 en la unidad de cuidados intensivos e intermedios de recién nacidos del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Resultados: obtuvimos una incidencia de 2,5% de los ingresos a cuidados intensivos e intermedios (25 pacientes). La edad gestacional al nacer fue de 28 semanas (25,0-35,0) y la mediana del peso fue de 1.070 g (730,0-2.365,0). La media de edad gestacional posmenstrual al momento del diagnóstico fue de 32,92±7,921 semanas. Por sospecha de sepsis precoz, 17 pacientes habían recibido un curso de antibióticos

previo. El signo clínico más frecuentemente observado fue el deterioro del estado general, en 11 pacientes, seguido de distensión abdominal en 6 y fiebre en 5. Dentro de los SCoN, el más frecuentemente aislado fue el *Staphylococcus epidermidis* (13 pacientes); 22 pacientes recibieron tratamiento, 18 de ellos con vancomicina-meropenem y 4 con monoterapia con vancomicina.

Conclusión: estos patógenos representan una causa importante de morbimortalidad en la unidad neonatal, particularmente en pacientes que presentan mayor gravedad y mayor necesidad de soporte vital. Se necesitan pautas claras de interpretación del rol de estos microorganismos y de abordaje de pacientes con riesgo de sepsis tardía, incluyendo el tratamiento antibiótico empírico.

Palabras clave: Estafilococo coagulasa negativo
Infección hospitalaria
Sepsis neonatal
Vancomicina
Incidencia
Recién nacido
Prematuro

1. Residente. Servicio de Neonatología. Facultad de Medicina. UDELAR. CHPR.

2. Asistente. Servicio de Neonatología. Facultad de Medicina. UDELAR. CHPR.

3. Prof. Adj. Servicio de Neonatología. Facultad de Medicina. UDELAR. CHPR.

4. Prof. Agdo. Servicio de Neonatología. Facultad de Medicina. UDELAR. CHPR. Servicio de Neonatología. Facultad de Medicina. UDELAR. CHPR.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflicto de interés.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

Fecha recibido: 22 noviembre 2020

Fecha aprobado: 28 abril 2021

doi: 10.31134/AP.92.2.10

Summary

Introduction: Coagulase Negative Staphylococci (CoNS) late onset sepsis is a common cause of morbidity and mortality in the neonatal intensive care unit (NICU). CoNS are the most frequently isolated microorganisms and total 50% of cases. The objective of this study is to analyze the incidence and characteristics of newborns carriers of late onset CoNS.

Materials and methods: we performed a descriptive, retrospective, longitudinal study. Data was obtained from the hospital's microbiology laboratory database and electronic medical records. Patients included were those admitted to NICU during the period between 2018 and 2019.

Results: we obtained an incidence of 2.5% of patients admitted to the NICU (25 patients). Median gestational age at birth was 28 weeks [25.0-35.0] and median birth weight was 1.070 g [730.0-2365.0]. Mean gestational age at the time of diagnosis was 32.92 ± 7.921 weeks. 17 patients had received an antibiotics course at birth because of early onset sepsis suspicion. The most frequently observed clinical symptom was deterioration of general condition, 11 patients, followed by abdominal distention in 6 and fever in 5. Among CoNS, the most frequently isolated pathogen was *Staphylococcus epidermidis* (13 patients). 22 patients received treatment, 18 a combination of vancomycin and meropenem and 4 received vancomycin monotherapy.

Conclusion: these pathogens are a common cause of morbidity and mortality in the newborn intensive care unit, particularly in patients with more serious conditions and in those who require more advanced life support measures. Clearer interpretation of their role is needed as well as to determine a proper approach to patients at risk of late onset sepsis, including empiric antibiotic treatment.

Key words: Staphylococcus coagulase negative
Cross infection
Neonatal sepsis
Vancomycin
Incidence
Newborn
Premature

Resumo

Sepse tardia para *Staphylococcus coagulase negativa* (SCoN) é uma causa comum de morbidade e mortalidade na unidade neonatal. SCoNs são os microrganismos mais frequentemente envolvidos e representam aproximadamente 50% dos casos. O objetivo deste estudo é analisar a incidência e as características de neonatos com sepse tardia por SCoN.

Materiais e métodos: foi realizado um estudo descritivo, longitudinal e retrospectivo. Usamos os bancos de dados do laboratório de microbiologia e prontuários médicos eletrônicos de nosso hospital para obter as informações. O período de estudo analisado foi de 2018 e 2019 na unidade de terapia intensiva e intermediária para recém-nascidos do Centro Hospitalar Pereira Rossell.

Resultados: obtivemos uma incidência de 2,5% de internações em Terapia Intensiva e Intermediária (25 pacientes). A idade gestacional ao nascer foi de 28 semanas [25,0-35,0] e o peso médio foi de 1070g [730,0-2365,0]. A média da idade gestacional pós-menstrual no momento do diagnóstico foi de $32,92 \pm 7,921$ semanas. 17 pacientes haviam recebido um curso anterior de antibióticos por suspeita de sepse precoce. O sinal clínico mais frequentemente observado foi deterioração do estado geral em 11 pacientes, seguido por distensão abdominal em 6 e febre em 5. Dentre os SCoN, o mais isolado foi o *Staphylococcus Epidermidis* (13 pacientes). 22 pacientes receberam tratamento, 18 deles com Vancomicina-Meropenem e 4 com Vancomicina em monoterapia.

Conclusão: esses patógenos representam uma importante causa de morbimortalidade na unidade neonatal, principalmente em pacientes com maior gravidade e maior necessidade de suporte de vida. Orientações claras são necessárias para interpretar o papel desses microrganismos e para abordar pacientes com risco de sepse tardia, incluindo tratamento com antibióticos.

Palavras chave: Staphylococcus coagulase negativo
Infecção hospitalar
Sepse neonatal
Vancomicina
Incidência
Recém-nascido
Prematuro

Introducción

La sepsis tardía es un problema común en recién nacidos pretérmino ingresados en unidades de cuidados intensivos. Se define como aquella que se presenta luego de las primeras 72 horas de vida⁽¹⁾. Puede ser causada por microorganismos adquiridos de forma perinatal, aunque más comúnmente se debe a transmisión nosocomial⁽²⁾.

Las bacterias Gram positivas son responsables de la gran mayoría de los casos en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos en la edad pediátrica. Los microorganismos Gram negativos y los hongos son menos frecuentes⁽³⁾. Desde hace 20 años los *Staphylococcus* coagulasa negativos (SCoN) son los más frecuentemente involucrados en las infecciones intrahospitalarias, y responsables de alta morbimortalidad⁽³⁻⁷⁾. La proporción de sepsis tardía causada por SCoN en la mayoría de los países desarrollados permanece incambiada en aproximadamente 50%^(4,8,9).

Staphylococcus epidermidis es el subgrupo que lidera los SCoN^(8,10). La colonización en humanos comienza inmediatamente luego del nacimiento y forma parte integral de la microbiota habitual de la piel, son los microorganismos más frecuentes⁽⁸⁾.

La adquisición de infecciones por SCoN en recién nacidos ocurre principalmente de forma horizontal, del ambiente hospitalario, sus padres y el personal de salud⁽³⁾.

El riesgo de infección por SCoN se incrementa sustancialmente con la prematuridad, el uso de catéteres venosos centrales, la ventilación mecánica y la nutrición parenteral⁽³⁾.

Estudios epidemiológicos han demostrado que la terapia empírica inicial con antibióticos de amplio espectro utilizados en la sospecha de sepsis precoz está asociada con efectos deletéreos a corto y largo plazo^(11,12).

El diagnóstico de sepsis por SCoN puede presentar un dilema, ya que al ser un microorganismo comensal, su aislamiento de un único hemocultivo en un recién nacido ingresado en unidad de cuidados intensivos puede reflejar contaminación más que bacteriemia real^(9,10), además los síntomas de sepsis pueden ser sutiles por la menor virulencia de los microorganismos, y su rápida progresión hace crucial el diagnóstico e inicio de tratamiento en forma precoz^(3,9).

Si bien existen los avances tecnológicos que han permitido disminuir la demora en el diagnóstico, estos se encuentran poco difundidos en el medio, por lo que la confirmación del diagnóstico por cultivo microbiológico convencional, habitualmente requiere 24 a 48 horas⁽¹³⁻¹⁶⁾. Por este motivo se han considerado varios biomarcadores como pruebas que apoyen el diagnóstico de

sepsis tardía. Esto es de gran importancia, ya que el tratamiento tardío puede incrementar el riesgo de morbilidad y mortalidad en recién nacidos, pero la terapia empírica en todos los recién nacidos en que se sospeche infección resulta en la administración de cursos antibióticos innecesarios⁽¹⁵⁾.

El objetivo de este estudio es conocer la incidencia de sepsis tardía por SCoN en la unidad de cuidados intensivos y cuidados intermedios neonatales del Centro Hospitalario Pereira Rossell, y analizar las características de estos pacientes en cuanto a criterios epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos.

Materiales y métodos

El presente es un estudio descriptivo, retrospectivo y longitudinal. Se analizó un período de 2 años (2018 y 2019), en el Centro Hospitalario Pereira Rossell, centro de referencia nacional para la atención neonatal y especialidades vinculadas. Está ubicado en el departamento de Montevideo, Uruguay. Durante el período que abarca el estudio, el hospital contaba con 12 camas en cuidados intensivos neonatales y 15 camas de cuidados intermedios.

Fueron incluidos los pacientes que presentaron diagnóstico de sepsis tardía por SCoN durante su internación en unidad de cuidados intensivos o intermedios en el período señalado. Fue definido como sepsis por SCoN, como un hemocultivo positivo a SCoN y la presencia de al menos un síntoma compatible con infección (inestabilidad térmica, irritabilidad, hipotonía, dificultades en la alimentación, mala perfusión, apneas, taquicardia o taquipnea). Se consideró como *tardía* cuando se presentó luego de las 72 horas de vida.

Fueron excluidos del estudio aquellos recién nacidos que presentaron hemocultivos positivos a SCoN, pero de los que no se logró recolectar datos de la historia clínica en la base de datos electrónicos.

La información fue obtenida de la base de datos del laboratorio de bacteriología y de las historias clínicas electrónicas de los pacientes del servicio de neonatología. Se analizaron las características demográficas, así como la historia prenatal, el tipo de nacimiento, antecedentes de sepsis precoz, factores de riesgo para sepsis tardía, uso y duración de antibióticos para el tratamiento del episodio de sepsis tardía, resultados de laboratorio y mortalidad.

Para el análisis estadístico bivariado se utilizó el procesador Prism GraphPad 8.0. Los resultados se expresaron en media cuando la distribución de los datos era normal y en mediana e intervalos intercuartiles cuando no lo eran.

Se contó con la aprobación del Comité de Ética de la institución involucrada para llevar a cabo el estudio.

Resultados

Durante los dos años analizados, hubo un total de 1037 recién nacidos ingresados en las unidades de cuidados intensivos e intermedios.

Se identificaron 31 hemocultivos positivos a SCoN entre recién nacidos ingresados en las unidades de cuidados intensivos e intermedios. De estos, se excluyeron un total de 6 pacientes: 3 debido a que no se logró acceder a la historia clínica electrónica y 3 porque no cumplían con la definición de sepsis tardía adoptada por este estudio y fueron catalogados como contaminantes (hemocultivos positivos, pero ausencia de síntomas clínicos de infección). Por lo tanto, fueron incluidos en el estudio 25 pacientes: 12 correspondientes al año 2018 y 13 al año 2019.

La incidencia de la infección por SCoN en el tiempo que abarca el estudio fue de 2,4% del total de pacientes que requirieron ingreso. Si se analiza por año, en el 2018 fue de 2,5% y en el 2019 de 2,4%. Las características demográficas de los pacientes se presentan en la tabla 1. Dentro de la tabla se incluyó la exposición del recién nacido a antibióticos por sospecha de infección congénita (sepsis precoz), lo que representó 17 pacientes. Se destaca que en todos los casos el tratamiento fue con ampicilina y gentamicina, a excepción de dos casos en los que se sustituyó la ampicilina por penicilina debido al riesgo asociado de sífilis congénita. La media de duración del tratamiento por sospecha de sepsis precoz fue de 4±2 días. Llamativamente, no se logró la confirmación microbiológica de sepsis precoz por hemocultivo en ninguno de estos pacientes.

Se analizó la presencia de factores que se identifican en la literatura como asociados a un mayor riesgo de sepsis tardía en el recién nacido. Se presentan en la tabla 2.

Dentro de los cursos antibióticos recibidos antes del episodio de sepsis tardía por SCoN representados en la tabla, no se tuvieron en cuenta los ciclos ya mencionados para la sospecha de sepsis precoz. Hubo 5 pacientes que recibieron un ciclo previo de antibióticos, los más utilizados fueron vancomicina, ampicilina-sulbactam, metronidazol y cefotaxime. Ninguno de los pacientes había recibido más de un ciclo previo de antibióticos.

Un total de 9 pacientes habían requerido cirugía. Dentro de estas, la más frecuente fue la cirugía abdominal (en 7 pacientes), seguido por la cirugía cardíaca (1 paciente) y neurológica (1 paciente).

El signo que se describió con más frecuencia (en 11 pacientes) fue el deterioro del estado general, seguido por la distensión abdominal en 6 casos. Otros síntomas

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos e intermedios con diagnóstico de sepsis tardía por *Staphylococcus* coagulasa negativo, en el período 2018-2019 en el Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Características demográficas	SCoN
Maternas	
Edad (años) ^a	21,50 (20,00-25,75)
Gemelaridad	2
Tipo de nacimiento	
Parto vaginal	12
CST	12
Sin dato	1
Total	25
Rotura de membranas	
Tiempo de rotura (horas) ^a	0,00 [0,00-9,50]
Antibióticos prenatales	
Recibieron antibióticos prenatales	9
No recibieron antibióticos prenatales	13
Sin dato	3
Total	25
Recién nacidos	
Edad gestacional (semanas) ^a	28,00 [25,00- 35,50]
Peso al nacer (g) ^a	1.070 [730,0-2.365]
Crecimiento	
PEG	4
AEG	21
GEG	0
Apgar	
Al minuto ^b	5,520 ± 2,182
A los 5 minutos ^a	7,00 [6,00-8,00]
Sexo	
Masculino	12
Femenino	13
Sepsis precoz	
Riesgo o sospecha sepsis precoz	17
Antibióticos sepsis precoz	17
Sepsis precoz confirmada por HC	0

^a Mediana (intervalo intercuartiles); ^b Media ± SD.

SCoN: *Staphylococcus* coagulasa negativo; CST: cesárea; PEG: pequeño para la edad gestacional; AEG: adecuado para la edad gestacional; GEG: grande para la edad gestacional; HC: hemocultivo.

Tabla 2. Factores asociados a sepsis tardía en Centro Hospitalario Pereira Rossell, en sector de cuidados intensivos e intermedios, en el período 2018-2019.

Factores asociados a sepsis tardía	SCoN
Peso	
Muy bajo peso al nacer (<1.500 g)	14
Bajo peso extremo (<1.000 g)	12
Edad	
Días de vida al diagnóstico ^a	13,00 [6,000-24,00]
Días de internación al diagnóstico ^a	13,00 [6,000-24,00]
AVM	
Necesidad de AVM previo a sepsis	21
Días de AVM ^a	4,000 [1,000-8,000]
APT	
Necesidad de APT previo a sepsis ^a	22
Días de APT ^a	10,00 [5,000-18,00]
Días de vía oral suspendida ^a	1,000 [0,000-6,000]
CUV	
CUV	15
No CUV	6
Sin dato	4
Total	25
Días totales de CUV ^a	4,000 [0,000-5,000]
CUA	
CUA	15
No CUA	6
Sin dato	4
Total	25
Días totales de CUA ^a	4,000 [0,000-5,500]
VVPP	
VVPP	21
No VVPP	4
Días totales VVPP ^a	9,0 [1,5-19,0]
Antimicóticos	
Uso previo de antimicóticos	18
No uso previo	3
Sin dato	4
Total	25
Antibióticos	
Curso previo de antibióticos	5
No uso previo ^c	20
Días totales uso antibióticos ^b	8,200 ± 4,712
Cirugía	
Requirió cirugía	9

^a Mediana [intervalo intercuartil]. ^b Media ± SD. ^c Se refiere a curso de antibiótico no asociados a sospecha de infección connatal. SCoN: *Staphylococcus* coagulasa negativo; AVM: asistencia ventilatoria mecánica; APT: alimentación parenteral; CUV: catéter umbilical venoso; CUA: catéter umbilical arterial; VVPP: vía venosa percutánea.

identificados fueron hiporreactividad en dos pacientes, fiebre en cinco, taquipnea en tres, apneas en cinco y vómitos en tres. Otros signos que se identificaron con menor frecuencia fueron hipotensión, oliguria, hipoglicemia, aumento en los requerimientos de oxígeno, taquicardia y palidez.

La media de edad gestacional posmenstrual al momento del diagnóstico de sepsis fue de 32,92±7,921 semanas.

Dentro de los SCoN, el más frecuentemente aislado fue el *Staphylococcus epidermidis* en 13 pacientes, seguido del *Staphylococcus haemolyticus* en siete y el *Staphylococcus hominis* en dos. En tres de los casos, los hemocultivos se informaron como SCoN sin identificar subtipo.

En 17 pacientes se realizó un segundo hemocultivo para confirmar la infección, pero solo en cuatro de ellos la muestra fue extraída antes del inicio del tratamiento antibiótico. Las segundas muestras de hemocultivos realizados antes del inicio de los antibióticos (cuatro en total) fueron positivas al mismo microorganismo, mientras que los hemocultivos que fueron realizados posteriormente al inicio del tratamiento antibiótico (13 en total) no presentaron desarrollo de microorganismos.

Un total de 22 pacientes recibieron tratamiento antibiótico por interpretarse que presentaban una sepsis por SCoN. En los tres pacientes restantes los clínicos interpretaron que se trataba de un contaminante y por lo tanto no se administró tratamiento antibiótico, a pesar de cumplir los criterios definidos por este estudio para sepsis tardía (un hemocultivo positivo y al menos un síntoma clínico).

En 18 de los 22 pacientes que recibieron tratamiento se inició con vancomicina y meropenem. Se suspendió el meropenem al momento del resultado del hemocultivo y se continuó con monoterapia con vancomicina al identificarse SCoN. Hubo cuatro pacientes que recibieron vancomicina como único tratamiento desde el inicio. La mediana de período de tratamiento con vancomicina fue de 10 días, con un intervalo intercuartil de entre 7 y 10. En dos pacientes se realizó diagnóstico de endocarditis, por lo que recibieron 21 días de tratamiento antibiótico con vancomicina.

Se extrajo la siguiente paraclínica de los pacientes al momento de la sepsis: hemograma, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), urocultivo y punción lumbar.

Respecto al recuento total de glóbulos blancos (GB), la mediana fue de 11.650 elementos/mm³ (8.125-27.750). Hubo seis pacientes que presentaron leucocitosis (GB >20.000 elementos/mm³) y tres pacientes con leucopenia (GB <5.000 elementos/mm³).

La media del recuento plaquetario fue de 242.048 ± 187.380 plaquetas/mm³, y hubo seis pacientes que presentaron plaquetopenia (recuento plaquetario $<100.000/\text{mm}^3$).

En cuanto a la proteína C reactiva, la mediana fue de 17,11 (3,750-37,33), con 16 pacientes que presentaron un valor mayor a 0,5 mg/dl.

La mediana de valores de PCT fue de 0,97 (0,27-24). Hubo nueve pacientes que presentaron un valor de PCT mayor a 0,5 ng/ml, cuatro pacientes con un valor menor a 0,5 ng/ml y en 12 no logró obtenerse el dato.

En cuanto al ancho de distribución eritrocitaria, se calculó una mediana de 17,00 (15,95-18,95).

Hubo 10 pacientes que fueron estudiados con urocultivo, y en solo uno de ellos se encontró un cultivo positivo.

Llamativamente, se realizó punción lumbar en un solo paciente, que mostró un cultivo de líquido cefalorraquídeo sin desarrollo.

Se constató el fallecimiento secundario al proceso infeccioso en cuatro pacientes. En todos los casos eran pacientes pretérminos extremos (menores de 28 semanas), con extremo bajo peso al nacer (menos de 1.000 g). La edad gestacional de tres de ellos era de 25 semanas y de 23 semanas en uno de ellos. Al fallecimiento habían vivido entre 6 y 18 días.

Discusión

La prematuridad es el factor de riesgo individualmente más importante para el desarrollo de sepsis neonatal⁽³⁾. Dado que los SCoN son microorganismos que colonizan la piel, es de esperar que el sistema inmune inmaduro del recién nacido prematuro sea vulnerable a la infección invasiva por estos microorganismos⁽⁹⁾. El menor peso al nacer también se asocia a mayor riesgo, y aumenta considerablemente cuando este es menor a 1.500 g. Estos dos elementos se vieron reflejados en la población del estudio.

Es interesante destacar que a pesar de que la mayoría de los pacientes recibieron antibióticos por sospecha de sepsis precoz, en ninguno fue posible su confirmación microbiológica. Esto debe tenerse en cuenta, ya que se ha demostrado que el tratamiento inicial prolongado está asociado a efectos adversos, como la sepsis tardía por microorganismos intrahospitalarios⁽¹²⁾. Resulta determinante ajustar los criterios de identificación de pacientes en riesgo de infección congénita precoz antes de iniciar la antibióticoterapia, ya que se trata de un factor de riesgo para desarrollar sepsis tardía.

Los recién nacidos prematuros internados en unidades de cuidado neonatal presentan mayor riesgo de trastornos intestinales con proliferación de flora patógena,

con alteración de la microbiota intestinal, debido a múltiples cursos de antibióticos, necesidad de colocación de catéteres centrales, asistencia ventilatoria mecánica, necesidad de nutrición parenteral y la dificultad en iniciar y aumentar la alimentación enteral. La disbiosis intestinal lleva a una mayor susceptibilidad a la colonización por microorganismos patógenos⁽²⁾.

Estos factores de riesgo fueron también observados en la población del estudio.

Más de la mitad de los pacientes requirieron la utilización de catéteres umbilicales (tanto venoso como arterial), y aun más de una vía venosa percutánea: la piel inmadura y sus lesiones pueden permitir la diseminación de SCoN⁽²⁾.

En cuanto al uso de antibióticos, cinco pacientes habían recibido un ciclo por sospecha de infección intrahospitalaria previa, pero si se suman aquellos que además recibieron antibióticos por sospecha de sepsis precoz, 21 pacientes estuvieron expuesto a al menos un ciclo de antibióticos. También se observó que un alto porcentaje lo estuvo al uso de antimicóticos. Como se mencionó previamente, esto altera la microbiota intestinal y aumenta el riesgo de infección.

Las manifestaciones clínicas no son específicas, y el signo que se destaca en la literatura como el más frecuente es la impresión clínica de que el recién nacido no tiene un buen aspecto⁽¹⁾ y así lo demuestra la población estudiada, con el deterioro del estado general como el síntoma más frecuente.

Existen varias definiciones para el diagnóstico de sepsis por SCoN, particularmente porque frecuentemente es identificado como contaminante. Existen múltiples abordajes que intentan definir en qué casos se trata de un contaminante y cuándo de una verdadera infección, sin embargo, no existe una definición consensuada sobre este punto en la literatura, lo que representa una dificultad en el abordaje de estos pacientes^(9,10,17-23). En este estudio queda ilustrado, ya que en tres pacientes, a pesar de cumplir los criterios definidos como de sepsis tardía, el equipo tratante lo interpretó como un microorganismo contaminante y no inició tratamiento antibiótico. La definición más comúnmente utilizada involucra uno o más hemocultivos positivos con clínica o síntomas de infección^(8,10). Otros autores proponen la presencia de signos clínicos con al menos dos hemocultivos positivos, o un hemocultivo positivo y el aislamiento del SCoN en otro sitio habitualmente estéril^(9,11). Otros factores que adquieren relevancia a la hora de definir si se trata de una verdadera infección o de un contaminante son el momento de desarrollo de las colonias de microorganismos en los medios de cultivo, la mejoría del paciente sin necesidad de inicio de antibióticoterapia y el perfil de resistencia antimicrobiana^(22,23). Cabe des-

taar que el índice de sospecha de infección debe ser más alto en estos pacientes que en la población pediátrica en general, dado al mayor riesgo que presentan por ser pacientes más graves y con medidas de soporte vital invasivo. Lo que resulta claro es que debe realizarse una individualización de los pacientes en vistas a iniciar o no un curso de tratamiento.

Cada vez más se está identificando a los SCoN como patógenos importantes asociados a infecciones intrahospitalarias, por lo que es necesario identificar su subespecie y determinar su perfil de resistencia para garantizar un tratamiento adecuado. El *Staphylococcus epidermidis* fue el SCoN más frecuentemente aislado, lo que concuerda con la literatura^(8,10).

El tratamiento específico en todos los casos fue realizado con vancomicina. El no contar con antibiograma de los microorganismos aislados es una limitante significativa en el estudio. Podría haber permitido adecuar el tratamiento antibiótico en estos pacientes y hubiera sido de valor para comentar sobre los perfiles de resistencia de los SCoN que colonizan las unidades.

Sin embargo, tres pacientes fueron considerados por los clínicos como contaminantes a pesar de tener síntomas clínicos y no recibieron antibióticos, probablemente por la concepción del SCoN como microorganismo comensal. A criterio de los autores, estos 3 casos deberían haberse considerado como sepsis tardía y actuado en consecuencia, e iniciar el tratamiento. En la historia clínica de dichos pacientes no se cuenta con la justificación por la cual no se hizo. Otro punto interesante a revalorar es que, ante la presencia de un hemocultivo positivo a SCoN, la extracción de un segundo hemocultivo puede ayudar a determinar el diagnóstico, sobre todo en casos dudosos o con síntomas sutiles, pero debe ser tomado antes de iniciar el tratamiento.

Otro punto que llama la atención es que en solo un paciente se realizó punción lumbar, probablemente porque se consideró que la meningitis era poco probable al tratarse de SCoN. Sin embargo, debe recordarse que, ante la sospecha de sepsis tardía, la realización de punción lumbar es mandatoria, siempre que el paciente no presente contraindicaciones para esta⁽¹⁾.

Al analizar la paraclínica inespecífica realizada durante la espera del hemocultivo, se destaca que 24% de los pacientes presentaron leucocitosis y 12% leucopenia, lo que sugiere que un recuento de glóbulos blancos normal no es suficiente para descartar el diagnóstico en esta población. Lo mismo sucede al analizar el recuento plaquetario y los valores de PCT. Algunos estudios indican una asociación entre la elevación del ancho de distribución eritrocitaria (ADE) y la sepsis⁽²¹⁾. Se propone como normal los valores entre 11,5 y 14,5%. Todos los pacientes tuvieron el ADE elevado.

Aunque la sepsis por SCoN es la causa más frecuente de infección intrahospitalaria, se describe como la tercera causa de muerte entre recién nacidos con sepsis tardía⁽²⁾. En la población estudiada, fallecieron cuatro pacientes. Esto debe hacer que se replanteen los criterios necesarios para realizar un diagnóstico precoz sin subestimar estos microorganismos, para realizar un tratamiento adecuado que mejore el resultado neonatal. Resulta también imperioso contar con estrategias de *antibiotic steward* (lo que podría traducirse como “uso racional de antibióticos”). El concepto se refiere a coordinar intervenciones designadas para mejorar las medidas de uso apropiado de antimicrobianos, promoviendo la selección de una droga óptima, dosificación, duración de la terapia y vía de administración para lograr un resultado clínico adecuado que minimice la toxicidad y los efectos adversos, al limitar la selección de antibióticos que generen resistencia^(24,25). Estas estrategias no solo podrían ayudar en la determinación de los pacientes que se traten, sino también a determinar de qué forma se tratarán y por cuanto tiempo, evitando cursos de antibiótico innecesarios y por lo tanto disminuyendo el riesgo de sepsis tardía, así como las complicaciones a corto y largo plazo en nuestros pacientes, particularmente en los más prematuros, reduciendo los índices de resistencia antimicrobiana. Si bien escapa el objetivo central de este estudio, se entiende que esta estrategia, por su importancia y por la necesidad de ponerla en marcha en las unidades, debía mencionarse.

Conclusiones

En el presente estudio se obtuvo una incidencia de infección por SCoN en el período estudiado de 2,5%. Representó una causa importante de morbilidad y mortalidad en las unidades. La falta de definición consensuada sobre qué microorganismos constituyen una verdadera infección así como de marcadores bioquímicos y hematimétricos específicos determinan la necesidad de individualizar el abordaje de cada paciente, considerando factores propios del paciente y propios del microorganismo, lo que queda en evidencia en la diversidad de conductas utilizadas en este estudio. Se considera fundamental utilizar diferentes estrategias, dentro de las cuales se encuentra la de *antibiotic stewardship* para disminuir la carga de mortalidad y morbilidad que representan los SCoN en la población en el momento actual y a futuro.

Referencias bibliográficas

1. **Bentlin M, Suppo L.** Late-onset sepsis: epidemiology, evaluation, and outcome. *Neoreviews* 2010; 11(8): e426-e435.

2. **Ozkan H, Cetinkaya M, Koksall N, Celebi S, Hacymustafaoglu M.** Culture-proven neonatal sepsis in preterm infants in a neonatal intensive care unit over a 7 year period: coagulase-negative Staphylococcus as the predominant pathogen. *Pediatr Int* 2014; 56(1):60-6.
3. **Marchant E, Boyce G, Sadarangani M, Lavoie P.** Neonatal sepsis due to coagulase-negative staphylococci. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013:586076. doi: 10.1155/2013/586076
4. **Khan M, Faiz A, Ashshi A.** Clinically significant Coagulase Negative Staphylococci and their antibiotic resistance pattern in a tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc* 2014; 64(10):1171-4.
5. **Alshaikh B, Yee W, Lodha A, Henderson E, Yusuf K, Sauve R.** Coagulase-negative staphylococcus sepsis in preterm infants and long-term neurodevelopmental outcome. *J Perinatol* 2014; 34(2):125-9.
6. **Weisman L.** Coagulase-negative staphylococcal disease: emerging therapies for the neonatal and pediatric patient. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17(3):237-41.
7. **Romanelli R, Anchieta L, Bueno E Silva A, de Jesus L, Rosado V, Clemente W.** Empirical antimicrobial therapy for late-onset sepsis in a neonatal unit with high prevalence of coagulase-negative Staphylococcus. *J Pediatr (Rio J)* 2016; 92(5):472-8.
8. **Dong Y, Speer C, Glaser K.** Beyond sepsis: Staphylococcus epidermidis is an underestimated but significant contributor to neonatal morbidity. *Virulence* 2018; 9(1):621-33.
9. **Healy C, Baker C, Palazzi D, Campbell J, Edwards M.** Distinguishing true coagulase-negative Staphylococcus infections from contaminants in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2013; 33(1):52-8.
10. **Venkatesh M, Placencia F, Weisman L.** Coagulase-negative staphylococcal infections in the neonate and child: an update. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006; 17(3):120-7.
11. **Berlak N, Shany E, Ben S, Chertok I, Goldinger G, Greenberg D, et al.** Late onset sepsis: comparison between coagulase-negative staphylococci and other bacteria in the neonatal intensive care unit. *Infect Dis (Lond)* 2018; 50(10):764-70.
12. **Ting J, Roberts A, Sherlock R, Ojah C, Cieslak Z, Dunn M, et al.** Duration of initial empirical antibiotic therapy and outcomes in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2019; 143(3):e20182286. doi: 10.1542/peds.2018-2286
13. **Dong Y, Speer C.** The role of Staphylococcus epidermidis in neonatal sepsis: guarding angel or pathogenic devil? *Int J Med Microbiol* 2014; 304(5-6):513-20.
14. **Brown J, Meader N, Cleminson J, McGuire W.** C-reactive protein for diagnosing late-onset infection in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1(1):CD012126. doi: 10.1002/14651858.CD012126.pub2
15. **Brown J, Meader N, Wright K, Cleminson J, McGuire W.** Assessment of C-reactive protein diagnostic test accuracy for late-onset infection in newborn infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2020; 174(3):260-8.
16. **Dong Y, Speer C.** Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100(3):F257-63. doi: 10.1136/archdischild-2014-306213
17. **Vouloumanou E, Plessa E, Karageorgopoulos D, Mantadakis E, Falagas M.** Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2011; 37(5):747-62.
18. **Cantey J, Bultmann C.** C-Reactive protein testing in late-onset neonatal sepsis: hazardous waste. *JAMA Pediatr* 2020; 174(3):235-6.
19. **Lai M, Tsai M, Lee C, Chiang M, Lien R, Fu R, et al.** Characteristics of neonates with culture-proven bloodstream infection who have low levels of C-reactive protein (< 10 mg/L). *BMC Infect Dis* 2015; 15:320. doi: 10.1186/s12879-015-1069-7
20. **Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, Jenkner A, Balduzzi S, Calò Carducci F, et al.** Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2017; 17(1):302. doi: 10.1186/s12879-017-2396-7
21. **Ellahony D, El-Mekawy M, Farag M.** A study of red cell distribution width in neonatal sepsis. *Pediatr Emerg Care* 2020; 36(8):378-83.
22. **Chappell L, Schwenk H, Capdarest N, Schroeder A.** Reporting and categorization of blood culture contaminants in infants and young children: a scoping review. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020; 9(2):110-7.
23. **Hossain B, Islam M, Rahman A, Marzan M, Rafiqullah I, Connor N, et al.** Understanding bacterial isolates in blood culture and approaches used to define bacteria as contaminants: a literature review. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35(5 Suppl 1):S45-51.
24. **Prusakov P, Goff D, Wozniak P, Cassim A, Scipion C, Urzúa S, et al.** A global point prevalence survey of antimicrobial use in neonatal intensive care units: the no-more-antibiotics and resistance (NO-MAS-R) study. *EClinicalMedicine* 2021; 32:100727. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100727
25. **Cantey J, Wozniak P, Pruszyński J, Sánchez P.** Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(10):1178-84.

Correspondencia: Dr. Álvaro Dendi.
 Correo electrónico: alvarodendi@gmail.com

Todos los autores declaran haber colaborado en forma significativa.

Andreina Blengio ORCID 0000-0001-6642-3004, Eliana Couto ORCID 0000-0002-6922-0349,

Regina Cordobez ORCID 0000-0002-7212-7866, Valeria Vezaro ORCID 0000-0002-8197-0935,

Juliana Braz ORCID 0000-0002-1635-0860, Álvaro Dendi ORCID 0000-0002-6776-7818, Helena Sobrero ORCID 0000-0002-6142-0717,

Mario Moraes ORCID 0000-0002-5174-2405