

Staphylococcus coagulasa negativos como causantes de endocarditis en un recién nacido pretérmino

Neonatal coagulase negative *Staphylococcus* as a cause of endocarditis

Staphylococcus coagulase negativa como causa de endocardite em recém-nascido prematuro

Eliana Couto¹, Alvaro Dendi², Helena Sobrero³

Resumen

Los estafilococos coagulasa negativos son microorganismos frecuentemente aislados cuya significancia clínica puede ser difícil de establecer por su carácter de comensales habituales de la piel. En la población neonatal estos patógenos han ido adquiriendo mayor protagonismo debido a la sobrevida de pacientes más prematuros que en el pasado, así como sus necesidades de tratamiento, que determinan mayores tiempos de estadía hospitalaria. Estos elementos representan factores de riesgo también para el desarrollo de endocarditis en estos pacientes, particularmente debido a la utilización de catéteres intravasculares centrales por tiempo prolongado. En este caso clínico se presenta un paciente pretérmino severo que presentó una

endocarditis a estafilococo coagulasa negativo a partir del cual discutiremos las características de las infecciones por estos microorganismos, las características de la endocarditis infecciosa en el recién nacido pretérmino y la utilización de antibióticos en estos pacientes, así como algunos elementos asociados a la vigilancia activa en el uso de antibióticos.

Palabras clave:

Endocarditis
Staphylococcus
Coagulasa
Antibacterianos
Recién nacido prematuro

1. Residente. Servicio Neonatología Prof. Dr. Daniel Borbonet. Facultad de Medicina. UDELAR. CHPR.

2. Asistente. Servicio Neonatología Prof. Dr. Daniel Borbonet. Facultad de Medicina. UDELAR. CHPR.

3. Prof. Adj. Servicio Neonatología Prof. Dr. Daniel Borbonet. Facultad de Medicina. UDELAR. CHPR.

Servicio Neonatología. Facultad de Medicina. CHPR.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflicto de interés.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

Fecha recibido: 28 agosto 2020

Fecha aprobado: 8 abril 2021

doi: 10.31134/AP.92.2.6

Summary

Coagulase negative staphylococcus (CoNS) are commonly isolated microorganisms whose clinical importance may be difficult to establish due to their role as part of our usual skin microbiota. These pathogens have gained relevance in neonatal population due to an improvement in neonatal care that determine longer survival rates and hospital stays. Neonatal endocarditis is also affected by these microorganisms and particularly by the use of central intra vascular lines for long periods of time. In this clinical case we introduce a severe preterm patient who developed a CoNS endocarditis and discuss the characteristics of CoNS infections and endocarditis in preterm newborns as well as some antibiotic vigilance principles.

Key words:

Endocarditis
Staphylococcus
Coagulase
Anti-bacterial agents
Infant premature

Resumo

Os estafilococos coagulase negativos são microrganismos frequentemente isolados, cujo significado clínico pode ser difícil de estabelecer devido ao seu caráter de comensais cutâneos comuns. Na população neonatal, esses patógenos vêm adquirindo maior destaque devido à sobrevida de pacientes mais prematuros do que no passado, bem como suas necessidades de tratamento, as quais determinam tempos de internação mais longos. Esses elementos também representam fatores de risco para o desenvolvimento de endocardite nesses pacientes, principalmente pelo uso prolongado de cateter intravascular central. Neste caso clínico apresentaremos um paciente pré-termo grave que apresentou endocardite estafilocócica coagulase-negativa a partir do qual discutiremos as características das infecções por esses microrganismos, as características da endocardite infecciosa no recém-nascido pré-termo e o uso de antibióticos nesses pacientes bem como alguns

elementos associados à vigilância ativa no uso de antibióticos.

Palavras chave: Endocardite
Staphylococcus coagulase
Antibacterianos
Recém-nascido prematuro

Introducción

Los *Staphylococcus* coagulasa negativos (SCN) son de los microorganismos más frecuentemente aislados en el laboratorio de microbiología⁽¹⁻¹⁰⁾. Dentro de ellos, la especie más frecuentemente aislada es *Staphylococcus epidermidis*^(1,3,10).

El significado clínico puede ser difícil de establecer dado que son microorganismos comensales habituales de la piel y mucosa, y muchas veces contaminan las muestras al momento de la toma. Bajo condiciones especiales pueden causar patologías con diversos grados de complejidad^(1,3,7,10,11).

En la población neonatal, particularmente en pretérminos, los SCN pueden causar infecciones graves y su protagonismo como patógenos ha ido en aumento en los últimos tiempos⁽⁵⁻⁷⁾.

Se ha evidenciado que el riesgo de desarrollar bacteriemia en los recién nacidos se asocia a ciertos factores de riesgo, como la prematuridad, el menor peso al nacimiento, la inmadurez inmunitaria, la utilización de catéteres vasculares, la alimentación parenteral, la asistencia ventilatoria mecánica, y otras enfermedades asociadas, como las quirúrgicas, además de una estadía hospitalaria prolongada⁽⁵⁻⁷⁾.

La resistencia antimicrobiana es un problema a nivel mundial y es más prevalente en patógenos nosocomiales y en unidades con uso indiscriminado o poco regulado de antibióticos⁽⁷⁾. Es por esto que en muchos centros se han puesto en marcha protocolos de vigilancia antibiótica (*Antimicrobial Stewardship*). Un ejemplo de esto es el estudio Scout, realizado en el hospital Parkland de Dallas, EEUU (2011-2012). Dicho estudio constó de un período de referencia (fase observacional) y un período de intervención. Luego del primer período, la continuación de la terapia antibiótica empírica para sepsis descartada más allá de las 48 horas, la neumonía y la sepsis con cultivo negativo fueron seleccionados como objetivos para las intervenciones de administración de antibióticos. Durante el período de intervención, la terapia antibiótica empírica se interrumpió después de 48 horas en la historia clínica electrónica y la duración de la terapia para la neumonía y la sepsis con cultivo negativo se limitó a 5 días. El uso de anti-

Criterios de DUKE modificados para diagnóstico de Endocarditis Infecciosa	
Criterios Mayores	
Hemocultivos positivos:	
<ul style="list-style-type: none"> Microorganismos típicos en 2 Hemocultivos separados: estreptococos del grupo viridans, <i>Streptococcus bovis</i> <i>Staphylococcus aureus</i>, HACEK o bacteriemia de la comunidad por <i>Enterococcus spp.</i> Microorganismo compatible con endocarditis infecciosa aislado de hemocultivos persistentemente positivos Hemocultivo único positivos para <i>Coxiella burnetti</i> o IgG positiva mayor de 1:800 	
Evidencia de compromiso endocárdico:	
<ul style="list-style-type: none"> Ecocardiograma compatible con Endocarditis Infecciosa Masa intracardíaca oscilante Absceso Nueva dehiscencia de válvula protésica Nuevo soplo regurgitativo 	
Criterios Menores	
<ul style="list-style-type: none"> Factores predisponentes: enfermedad cardíaca subyacente o consumo de drogas endovenosas Fiebre mayor a 38°C Fenómenos vasculares compatibles con Endocarditis Infecciosa Fenómenos inmunológicos compatibles con Endocarditis Infecciosa Hemocultivos positivos que no cumplen con criterios mayores o evidencia serológica de infección Masa en el ecocardiograma que no cumple con los criterios de vegetación 	
Endocarditis Infecciosa CONFIRMADA si:	
Criterios Histopatológicos	
<ul style="list-style-type: none"> Microorganismos demostrados por cultivo o histología de vegetación o embolo o absceso intracardíaco, o lesiones patológicas como vegetación o absceso intracardíaco confirmadas con evidencia histológica de endocarditis activa. 	
Criterios clínicos	
<ul style="list-style-type: none"> 2 criterios mayores 1 criterio mayor y 2 menores 5 criterios menores 	
Endocarditis Infecciosa POSIBLE si:	
<ul style="list-style-type: none"> 1 criterio mayor y 1 menor 3 criterios menores 	
Endocarditis Infecciosa DESCARTADA si:	
<ul style="list-style-type: none"> Firme alternativa diagnóstica que confirme el cuadro Resolución del cuadro con terapia antibiótica en menos de 4 días Ausencia de evidencia patológica de Endocarditis Infecciosa en cirugía o autopsia con antibioticoterapia por 4 días No se encuentran criterios para Endocarditis Infecciosa posible 	

Figura 1. Criterios de Duke para el diagnóstico de endocarditis infecciosa. Tomado y modificado de Capelli H, 2019.

bióticos, definido como días de terapia por 1.000 días de paciente, se comparó entre ambos períodos. El resultado primario fue el cambio en el total de días de tratamiento con antibióticos por 1.000 días de paciente entre el período inicial y los períodos de intervención. Dicho estudio demostró que la vigilancia de uso antibiótico en unidades de cuidados intensivos neonatales puede lograrse de forma segura⁽¹²⁾.

La vancomicina es uno de los antibióticos de uso empírico más frecuente y entre los problemas de su excesivo uso se destaca la resistencia bacteriana de gérmenes Gram positivos, particularmente comensales con escaso efecto patológico en otras etapas de la vida, pero potencialmente mortales para los neonatos más gravemente enfermos^(2,9,10).

Caso clínico

Recién nacido de sexo femenino, pretermiño extremo⁽¹³⁾, 25 semanas de edad gestacional, bajo peso extremo⁽¹³⁾, peso al nacer 680 gramos. Apgar 3/6/8, ingreso a CTI. Corticoterapia antenatal incompleta. Por riesgo de infección connatal recibe antibióticos al ingreso, ampi-

cilina y gentamicina, que se suspenden a las 48 horas con hemocultivo sin desarrollo.

Buena evolución inicial, a los 11 días de vida presenta deterioro clínico dado por apneas reiteradas, hemocultivo positivo a *S. epidermidis*, no se inicia tratamiento antibiótico.

A los 14 días de vida se observa lesión en topografía de inserción de catéter percutáneo, solicitándose hemocultivo, nuevamente positivo a *S. epidermidis*, por lo que se decide inicio de vancomicina. En este contexto se realiza diagnóstico de endocarditis sobre válvula nativa, en válvula tricúspide en corazón sin patología estructural, de acuerdo a lo criterios de Duke modificados (figura 1). Se realiza tratamiento con vancomicina durante 6 semanas y control con ecocardiografía (tabla 1, figura 2). Desaparición macroscópica de la vegetación a los 54 días de vida (tabla 2).

En este punto cabe destacar que dentro de los factores de riesgo para la endocarditis, además de tratarse de un paciente prematuro extremo con una internación prolongada, presentó múltiples vías centrales, que se sabe son uno de los factores de riesgo más importantes para el

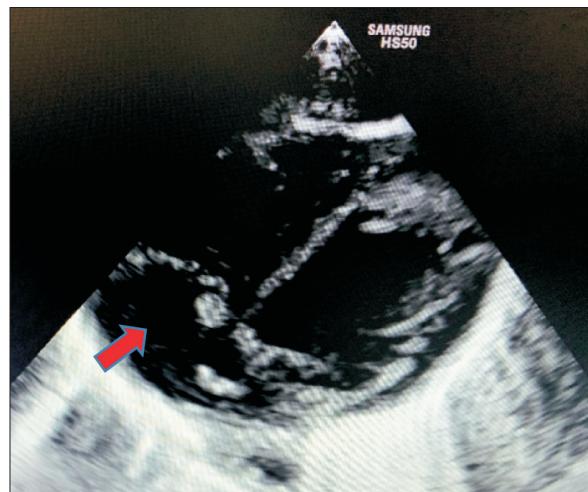
Tabla 1. Resumen de paraclínica realizada.

Estudio paraclínico	Fecha	Resultado
Hemocultivo	29/8	Sin desarrollo
Hemograma	9/9	Hb 11,7, Hto 35,2, glóbulos blancos 12.100, neutrófilos 91%, plaquetas 165.000
PCR	9/9	53,90 mg/l
PCT	9/9	5,36 ng/ml
Hemocultivo	9/9	<i>S. epidermidis</i> (multiresistente, solo sensible a vancomicina)
Hemocultivo	13/9	<i>S. epidermidis</i> (multiresistente, solo sensible a vancomicina)
Hemograma	17/9	Hb 9,1, Hto 26,6, glóbulos blancos 16.900, neutrófilos 20%, plaquetas 171.000
PCR	17/9	13,80 mg/l
Hemocultivo	17/9	Sin desarrollo
Hemograma	5/10	Hb 7, Hto 20,3, glóbulos blancos 6.500, neutrófilos 38,8%, plaquetas 381.000
PCT	5/10	1,77 ng/ml
Hemocultivo	5/10	Sin desarrollo
Hemograma	22/10	Hb 8,5, Hto 24,6 glóbulos blancos 11600, neutrófilos 19,7%, plaquetas 439.000
PCT	22/10	0,46 ng/ml
PCR	22/10	2 mg/l
Hemocultivo	22/10	Sin desarrollo

desarrollo de endocarditis. En resumen, mantuvo 4 días el catéter venoso umbilical, 5 días el arterial, 8 días una vía venosa percutánea en MSD (sitio en el que se constató el trayecto de linfangitis), tres vías periféricas para transfusiones de concentrados de glóbulos rojos.

Discusión

Los estafilococos son bacterias gram-positivas que se pueden dividir en dos grandes grupos: coagulasa positivos (estos producen una enzima que coagula el plasma

**Figura 2.** Imagen de la vegetación luego de 40 días de tratamiento antibiótico, 0,2 mm por 0,19 mm.**Tabla 2.** Evolución ecocardiográfica de la vegetación.

Fecha	Tamaño de vegetación (mm)
18/9	4,8 × 2,8
24/9	4,7 × 2,7
30/9	4,0 × 2,7
7/10	3 × 1,9
14/10	0,21 × 0,19
21/10	0,2 × 0,19

oxalatado o citratado) y coagulasa negativos (no productores de la enzima antes mencionada)⁽³⁾.

Los *Staphylococcus* coagulasa negativos (SCN) son de los microorganismos más frecuentemente aislados en el laboratorio de microbiología^(1,2,4,9,10,14). Dentro de ellos, la especie más frecuentemente aislada es *S. epidermidis*, seguido de *S. haemolyticus* y *S. saprophyticus*^(1,3,10).

Cabe destacar que el *S. epidermidis* es el contaminante más importante en las muestras de hemocultivos, líquidos biológicos y exudados de heridas, por lo que su aislamiento debe ser interpretado con precaución, teniendo en cuenta las condiciones de extracción la muestra, la condición clínica del paciente y la presencia de factores de riesgo⁽¹¹⁾. En concordancia con lo antes mencionado, el primer hemocultivo de nuestro paciente fue positivo para *S. epidermidis*, que en un inicio fue interpretado como contaminante, luego, dada la clínica del paciente, se realiza un nuevo hemocultivo que desarrolla el mismo microorganismo, y es entonces que se inicia el tratamiento.

La virulencia de SCN está dada fundamentalmente por la capacidad de algunas cepas de expresar adhesinas y formar una biopelícula en los dispositivos protésicos y catéteres, donde se forman microcolonias que crecen protegidas de la acción de los antimicrobianos, anticuerpos y otros mecanismos de defensa del huésped. Además, pueden producir enzimas que degradan los tejidos y ayudan a la persistencia de la infección⁽¹⁾.

Los SCN causan infecciones graves en neonatos y su protagonismo como patógenos ha ido en aumento en los últimos tiempos. Esto se ha asociado en parte al avance de la tecnología médica, que, por un lado, ha permitido una mayor supervivencia de neonatos cada vez más inmaduros —lo que lleva a internaciones más prolongadas— y, por otro, permite la utilización de procedimientos avanzados que son nuevas fuentes de entrada para las infecciones^(5,6,7,14).

Como agentes causantes de bacteriemias asociadas al uso de catéteres se han reportado infecciones de válvulas derivativas ventrículo-peritoneales y ventrículo-atriales, endocarditis en válvulas tanto nativas como protésicas, infecciones asociadas al empleo de otros dispositivos protésicos, infecciones de piel y parte blandas, etc^(1,3,4,6,7,14).

Existen muchos factores que favorecen el desarrollo de las infecciones en los neonatos, pero en cada centro es posible encontrar que el peso relativo de cada uno de estos factores es diferente⁽⁵⁻⁷⁾.

Volviendo a nuestro caso clínico, el paciente presentaba muchos de estos factores de riesgo, entre ellos se trata de un recién nacido preterido extremo, que requirió de una internación prolongada, del uso de APT y de múltiples accesos venosos.

En relación con la susceptibilidad antibiótica de estas bacterias, es variable en los diferentes hospitales y comunidades⁽³⁾.

La aparición de resistencias a los antibióticos entre los patógenos que infectan a los recién nacidos constituye un gran problema a nivel mundial y es más prevalente en patógenos nosocomiales y unidades con uso indiscriminado de antibióticos^(7,14). Muchos SCN aislados en infecciones nosocomiales (especialmente *S. epidermidis* y *S. haemolyticus*) son resistentes a múltiples antimicrobianos, con más del 80 % de resistencia a la meticilina. Se ha observado, además, una resistencia acompañante especialmente a la ciprofloxacina en ambas especies y a la eritromicina en *S. haemolyticus*. En concordancia con lo antes expuesto, el SCN cultivado en los hemocultivos de nuestro paciente poseía resistencia a múltiples antibióticos comúnmente utilizados en el medio, y únicamente era sensible a vancomicina. Este es otro punto en común con nuestro paciente, cuyos antibiogramas mos-

traron resistencia a múltiples antibióticos, y era sensible únicamente a vancomicina.

La vancomicina es uno de los antibióticos de uso empírico más frecuente, y entre los problemas de su excesivo uso se destaca la resistencia bacteriana de gérmenes Gram positivos^(2,9,10). Los enterococos resistentes a vancomicina y el *S. aureus* insensible a este fármaco son patógenos emergentes derivados del empleo generalizado de vancomicina. Aunque la administración de este fármaco no puede evitarse en las unidades neonatales donde el *S. aureus* resistente a meticilina es endémico, su empleo puede reducirse restringiendo el tratamiento empírico a los pacientes con una posibilidad elevada de infección grave por estafilococos coagulasa negativos (un recién nacido muy enfermo con un catéter intravascular permanente) y suspender su uso tras 2-3 días cuando los hemocultivos sean negativos. Cuando estén disponibles los resultados del antibiograma y no haya signos de afectación endovascular o del SNC, la clindamicina podría ser una alternativa idónea para el tratamiento de la bacteriemia no complicada y de las infecciones cutáneas y de partes blandas en el recién nacido^(14,15).

Existen ya algunos reportes aislados de *S. epidermidis* y *S. haemolyticus* resistentes a vancomicina y otros glucopéptidos^(1,2).

Se ha demostrado que el uso empírico de vancomicina no mejora la mortalidad a corto plazo ni reduce el tiempo de internación luego de un episodio de bacteriemia por SCN, por lo que su uso debería ser limitado, como ya hemos mencionado, a cuando se sospecha un germen meticilino resistente y guiado por los cultivos y la información de sensibilidad⁽⁹⁾. En nuestra unidad la vancomicina es un antibiótico de uso frecuente, en este caso el microorganismo era sensible únicamente a dicho antibiótico, pero en este punto y siguiendo los lineamientos mundiales quizás sea tiempo de plantear el uso de nuevos planes antibióticos.

Algunos trabajos plantean el inicio de antibioticoterapia empírica con combinaciones de antibióticos como oxacilina (betalactámico, de espectro reducido del grupo de las penicilinas, por lo que se indica en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram positivas, en particular las especies de estafilococos que suelen ser resistentes a otras penicilina) y gentamicina⁽¹²⁾, con los cuales han obtenido buenos resultados, pero hacen falta más estudios que avalen dicha práctica.

Conclusiones

Luego de lo expuesto anteriormente surge la interrogante: ¿cómo interpretar un hemocultivo positivo a un SCN?, ¿contaminante o patógeno?, ¿cuál es el rol del médico en disminuir la resistencia ATB y cómo hacerlo?

El significado clínico del hemocultivo depende de múltiples factores, por lo que deben tenerse en cuenta las condiciones de toma de la muestra, la condición clínica del paciente, su edad, peso y presencia de factores de riesgo para una infección por SCN (ejemplo catéteres venosos, alimentación parenteral, etc.), además de la prevalencia de dichos gérmenes en esa unidad en particular.

Otra variable a considerar es la aparición del mismo microorganismo en más de una muestra de hemocultivo. Se ha reportado además que los casos de contaminantes suelen desarrollarse más tarde en los caldos de hemocultivos. Es claro para nosotros que todos aquellos pacientes que presenten sintomatología en el contexto de un hemocultivo negativo deberán ser tratados, ya que, como en el caso de nuestro paciente, puede tratarse de una infección con potenciales complicaciones graves.

Las prácticas de administración de antimicrobianos, influyen en los tipos de microorganismos responsables de la sepsis neonatal y en sus patrones de resistencia, lo cual resulta evidente en este caso por el perfil de resistencia del microorganismo aislado. Numerosos estudios han mostrado un impacto positivo al realizar una estricta vigilancia del uso de antibióticos en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

Referencias bibliográficas

1. Fariña N, Carpinelli L, Samudio M, Guillén R, Laspina F, Sanabria R, et al. *Staphylococcus coagulasa-negativa clínicamente significativos. Especies más frecuentes y factores de virulencia.* Rev Chil Infectol 2013; 30(5):480-8.
2. Ceriani J, Fernández S, Márquez M, Garsd A, Mariam G. Evolución clínica en recién nacidos con presunción de sepsis nosocomial tratados con cefazolina o vancomicina: estudio de no inferioridad, aleatorizado, controlado. Arch Argent Pediatr 2014; 112(4):308-14.
3. Paniagua D, Faingezicht I, Guevara J. Significado clínico de un hemocultivo positivo por un estafilococo coagulasa negativo. Rev Costarric Cienc Méd 1988; 9(4):15-8.
4. Nercelles P, Vernal S, Brenner P, Rivero P. Riesgo de bacteriemia asociada a dispositivos intravasculares estratificados por peso de nacimiento en recién nacidos de un hospital público de alta complejidad: seguimiento de siete años. Rev Chil Infectol 2015; 32(5):278-82.
5. Useche J, Núñez E, Torres H. Agentes implicados en infección neonatal nosocomial y patrones de sensibilidad antimicrobiana. Salus 2012; 16(3):33-9.
6. Rodríguez J, Fraga J, García C, Fernández J, Martínez I. Sepsis neonatal: indicadores epidemiológicos en relación con el peso del recién nacido y el tiempo de hospitalización. An Esp Pediatr 1988; 48(4):401-8.
7. Rodríguez Y, Álvarez A, Castillo A, López E, Rodríguez N, del Río O. Caracterización clínica, microbiológica y epidemiológica en neonatos con infecciones relacionadas con la atención sanitaria. Rev Cubana Pediatr 2016; 88(2):182-94.
8. Giachetto G, Telechea H, Speranza N, Andruskevicius M, Salazar S, Aramendi I, et al. Uso de vancomicina en servicios de internación pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Arch Pediatr Urug 2006; 77(2):118-24.
9. Ericson J, Thaden J, Cross H, Clark R, Fowler V, Benjamin D, et al. No survival benefit with empirical vancomycin therapy for coagulase-negative staphylococcal bloodstream infections in infants. Pediatr Infect Dis J 2015; 34(4):371-5.
10. Kloos W, Bannerman T. Update on clinical significance of coagulase-negative staphylococci. Clin Microbiol Rev 1994; 7(1):117-40.
11. Uruguay. Universidad de la República. Facultad de Medicina. Departamento de Bacteriología y Virología. Instituto de Higiene. Temas de bacteriología y virología médica. 3 ed. Montevideo: Oficina del Libro-FEFMUR, 2008.
12. Canley J, Wozniak P, Pruszynski 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.
13. Eichenwald E, Hansen A, Martin C, Stark A. Cloherty y Strak: Manual de neonatología, 8 ed. Barcelona: Wolters Kluwer, 2017.
14. Stoll B, Shane A. Infecciones del recién nacido. In: Kliegman R, Geme J, Blum N, Shah S, Tasker R. Nelson Tratado de pediatría. 20 ed. Barcelona: Elsevier, 2017:951.
15. Capelli H, Santo M. Endocarditis infecciosa nativa. Med Infant 2019; 26(2):85-91.

Correspondencia: Dr. Alvaro Dendi.

Correo electrónico: alvarodendi@gmail.com