



Universidad
Zaragoza



Trabajo Fin de Máster

Máster Universitario en Condicionantes Genéticos, nutricionales y ambientales del crecimiento y desarrollo (NUTRENVIGEN G+D FACTORS)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN PEDIATRÍA

HOSPITAL MATERNO-INFANTIL MIGUEL SERVET (ZARAGOZA)

Análisis de casos de sepsis tardía por microorganismos coagulasa negativo en recién nacidos prematuros < 1500 gramos de peso al nacimiento. S. Epidermidis vs S. Haemolyticus

AUTORA:

ALICIA FRÍAS HERRERO – DNI: 04632597Y

TUTORES:

SEGUNDO RITE GRACIA – DNI: 29109271B

MARÍA PILAR SAMPER VILLAGRASA – DNI: 17851169H

Facultad de Medicina / 2022-2023

LOS TUTORES ACADÉMICOS DAN EL VISTO BUENA PARA LA EVALUACIÓN DE ESTE
TRABAJO TRAS SU REVISIÓN.

FIRMA DEL ALUMNO:

FRIAS HERRERO ALICIA - DNI 04632597Y
Firmado digitalmente por FRIAS
HERRERO ALICIA - DNI 04632597Y
Fecha: 2023.06.29 08:24:09 +02'00'

Alicia Frías Herrero

ÍNDICE	Página
1. Resumen / Abstract	1
2. Abreviaturas	4
3. Introducción	5
3.1. Etiología	6
3.2. Clínica	7
3.3. Diagnóstico.....	7
3.4. Prevención y tratamiento	8
4. Justificación	10
5. Objetivos	10
6. Material y métodos	11
6.1. Criterios de inclusión y exclusión	11
6.2. Descripción de variables analizadas	11
6.2. Recogida de datos	13
6.3. Proceso y análisis estadístico	13
6.4. Aspectos éticos	14
7. Resultados	15
8. Discusión	36
9. Conclusiones	40
10. Bibliografía	41
11. Anexos	44

1. RESUMEN

Introducción: La sepsis neonatal es una de las principales complicaciones en los recién nacidos prematuros y supone una gran morbi-mortalidad. Los *staphylococos* coagulasa negativos están emergiendo como principales patógenos, siendo el más frecuente el *S. epidermidis*.

Material y métodos: Estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo de 82 pacientes prematuros <32 semanas de edad gestacional (SEG) y < 1500 gramos que hayan sufrido un episodio de sepsis neonatal tardía por *S. epidermidis* o *S. haemolyticus* entre 2013 y 2022 en la UCI neonatal del HUMS de Zaragoza. Análisis estadístico de variables prenatales, clínicas y evolutivas mediante el SPSS.

Resultados: La corioamnionitis (RR 3,1), la administración de surfactante en sala de partos (RR 3) y la presencia de ductus arterioso persistente (DAP) (RR 4,4) se comportan como factores de riesgo para la presencia de sepsis por *S. haemolyticus*. De igual manera lo hace un menor peso al nacimiento (p 0,007), menor longitud (p 0,026), menor edad gestacional (p 0,005) y menor cifra inicial de glucemia (p 0,04). En relación con proceso infeccioso se observa mayor necesidad de oxigenoterapia (p 0,03); más días de nutrición parenteral (NPT) (p 0,03), mayores valores máximos de procalcitonina (PCT) (0,004) y mayor tiempo de estancia en UCI (p 0,046). Además, observamos mayor frecuencia de retinopatía del prematuro (ROP) y displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave en los casos de bacteriemia por *S. haemolyticus*.

Conclusiones: *S. haemolyticus* ha demostrado en nuestra muestra afectar a aquellos recién nacidos prematuros de menor edad gestacional, peso al nacimiento y que presentan una peor condición clínica previa al episodio de sepsis. Además de mayor riesgo de ROP y DBP moderada-grave.

Palabras clave: prematuridad, sepsis neonatal tardía, coagulasa negativo, *S. Haemolyticus*.

1. ABSTRACT

Introduction: Neonatal sepsis is one of the main complications in premature newborns and represents a significant morbidity and mortality risk. Coagulase-negative staphylococci are emerging as the primary pathogens, with *S. epidermidis* being the most common.

Material and Methods: Descriptive, longitudinal, and retrospective study of 82 premature patients <32 weeks of gestational age (GA) and <1500 grams who experienced an episode of late-onset neonatal sepsis caused by *S. epidermidis* or *S. haemolyticus* between 2013 and 2022 in the neonatal ICU of HUMS in Zaragoza. Statistical analysis of prenatal, clinical, and evolutionary variables using SPSS.

Results: Chorioamnionitis (RR 3.1), surfactant administration in the delivery room (RR 3), and the presence of DAP (RR 4.4) behave as risk factors for the presence of sepsis caused by *S. haemolyticus*. Similarly, lower birth weight (p 0.007), shorter length (p 0.026), younger gestational age (p 0.005), and lower initial blood glucose levels (p 0.04) also act as risk factors. Regarding the infectious process, a higher need for oxygen therapy (p 0.03), more days of NPT (p 0.03), higher maximum values of PCT (0.004), and longer ICU stay (p 0.046) are observed. Additionally, a higher frequency of ROP and moderate-to-severe DBP is observed in cases of bacteremia caused by *S. haemolyticus*.

Conclusions: In our population, *S. haemolyticus* has been shown to affect premature newborns with younger gestational age, lower weight, and worse prior clinical condition before the sepsis episode. There is also an increased risk of ROP and moderate-to-severe DBP.

Keywords: prematurity, late-onset neonatal sepsis, coagulase-negative, *S. Haemolyticus*.

2. ABREVIATURAS:

- **CoNS:** coagulasa negativos
- **CPAP:** presión positiva continua vía aérea
- **DAP:** ductus arterioso persistente
- **DBP:** displasia broncopulmonar
- **FIP:** fiebre intraparto
- **HIV:** hemorragia intraventricular
- **IOT:** intubación orotraqueal
- **IPPV:** ventilación presión positiva intermitente
- **NEC:** enterocolitis necrotizante
- **NPT:** nutrición parenteral
- **PCR:** proteína C reactiva
- **PCT:** procalcitonina
- **RN:** recién nacido
- **ROP:** retinopatía del prematuro
- **RPMP:** rotura prematura de membranas prolongada
- **SEG:** semanas edad gestacional
- **UCI:** unidad cuidados intensivos
- **VAFO:** ventilación alta frecuencia oscilatoria
- **VMI:** ventilación mecánica invasiva
- **VMNI:** ventilación mecánica no invasiva

3. INTRODUCCIÓN

Los recién nacidos prematuros (< 37 SEG), especialmente aquellos con un bajo peso al nacimiento (< 1500 gramos), son un grupo especial de pacientes los cuales tienen mayor riesgo de desarrollar una serie de complicaciones. Dentro de las patologías más frecuente encontramos la sepsis neonatal, la cual supone una importante morbimortalidad.

La sepsis neonatal se puede dividir en dos grandes grupos en función del momento de aparición, la sepsis neonatal precoz y la sepsis neonatal tardía.

- Sepsis precoz: es aquella que aparece en las primeras 72 horas de vida a excepción de las ocasionadas por *Streptococco agalactiae*, que puede ser hasta los primeros 7 días. La transmisión es vertical, antes o durante el parto, a través del tracto genitourinario de la madre. En el 62% de los casos el microorganismo causante será un Gram positivo, en su mayoría *Streptococco agalactiae*; el resto serán Gram negativos (37%), el más frecuente *Escherichia coli* (1).
- Sepsis tardía: se produce a partir de las 72 horas de vida, siendo en su gran mayoría de origen nosocomial en pacientes ingresados largos periodos de tiempo como el caso de los recién nacidos prematuros. En su mayoría están producidos por Gram positivos (79%) siendo *Staphylococcus coagulasa negativo* hasta el 57%; también tienen importancia los Gram negativos y en aumento los cuadros por infecciones fúngicas (1).

La incidencia de la sepsis precoz ha ido disminuyendo en las últimas décadas gracias a la mejora de los cuidados obstétricos y a la implantación de la profilaxis antibiótica intraparto. Por otro lado, la incidencia de sepsis tardía ha ido aumentando en relación con el aumento de la supervivencia de recién nacidos prematuros. En este trabajo nos vamos a centrar en la sepsis tardía, relacionada con infecciones nosocomiales o comunitarias con un pico de incidencia máximo entre los 10 y los 22 días de vida (2).

Un mismo niño puede sufrir hasta dos o tres episodios de sepsis nosocomial durante su estancia. La incidencia está inversamente relacionada con el peso al nacimiento; en recién nacidos de bajo peso es superior al 20% mientras que en los mayores de 1500 gramos se reduce hasta un 2-3% (3). Cada episodio de sepsis puede alargar la estancia hospitalaria hasta 2 semanas (4).

Más allá de la inmadurez hay una serie de factores de riesgo que predisponen la aparición de estos cuadros; entre ellos el uso de procedimientos invasivos como la intubación, la ruptura de

barreras naturales por laceraciones de piel y mucosas, el fallo de la nutrición enteral precoz, la nutrición parenteral prolongada, el uso de vías centrales, la hospitalización y las enfermedades respiratorias o cardiovasculares, así como el uso de antibioterapia empírica más de 5 días (6; 8). De todos ellos la nutrición parenteral es uno de los factores de riesgo más significativo en los recién nacidos de muy bajo peso. Esto puede deberse al aumento de procedimientos invasivos durante la nutrición parenteral, como el uso de vías centrales o la extracción de muestras sanguíneas repetidas o a la nutrición en sí misma. Además, se ha descrito afectación a la función del sistema inmune debido a las emulsiones de lípidos intravenosos usadas en este tipo de alimentación, suponiendo aún mayor riesgo para la aparición de sepsis tardía en neonatos prematuros los cuales ya tienen un sistema inmune deficiente debido a la inmadurez (5).

3.1. ETIOLOGÍA

Entre los causantes de sepsis tardía hay un predominio claro de microorganismos Gram positivos, hasta el 70% de los casos. Dentro de estos los *staphylococos* coagulasa negativos están emergiendo como principales patógenos, siendo el más frecuente el *S.Epidermidis* (2). Entre 15-20% de los casos serán producidos por de Gram negativos (*Klebsiella spp*, *E.Coli* y *Serratia spp*) y hasta un 10% por hongos (3,4,6).

En el estudio realizado por Bizarro et al sobre sepsis tardía observaron un 31% de casos producidos por *Staphylococcus* coagulasa negativo (CoNS) seguido de un 17% de *S.aureus*, un 13% de *Enterococcus faecalis* y un 11% de *E.Coli* con una media de inicio del cuadro de 33 días +- 32. La tasa más alta de mortalidad la observaron en relación con infecciones por *Pseudomona aeruginosa* (56%) mientras que en los cuadros producidos por CoNS se reduce a un 0,9% (7).

Las infecciones por coagulasa negativo son de forma frecuente subestimadas ya que no son tan virulentas como las bacterias Gram negativas o los hongos, con menos complicaciones a corto plazo y mortalidad asociada. Sin embargo, en los últimos estudios epidemiológicos se ha destacado la importancia en relación con las secuelas observadas a largo plazo, fundamentalmente sobre el desarrollo neurológico (2,8).

Los *staphylococcus* coagulasa negativos (CoNS) forman parte de la flora habitual de piel y mucosas; por tanto, en muchos casos puede resultar complicado diferenciar posibles contaminaciones de infecciones reales. Dentro de los cultivos positivos para CoNS, solo entre un 12-25% se atribuyen a infecciones reales, siendo el resto contaminaciones. Dentro de estos el *S.*

epidermidis supone hasta el 75% de las especies. Algunos de los factores que nos hacen pensar en una verdadera infección es el crecimiento en las primeras 48 horas, tanto en anaeróbicos como aeróbicos y el tener varios cultivos positivos para la misma especie, con el mismo antibiograma (9).

Los CoNS tienen especial capacidad para sobrevivir en la superficie de la piel, adherirse a la superficie del material médico utilizado, así como para la formación de biofilms, lo que supone un factor de virulencia importante. Además, se está viendo un incremento en las resistencias antibióticas en este grupo (8). Los dispositivos médicos por tanto van a suponer un factor de riesgo importante para el desarrollo de sepsis por este grupo de gérmenes; estos son frecuentemente utilizados en recién nacidos (RN) < 1500 gramos y por tanto tendrán mayor riesgo de sufrir estos procesos.

3.2. CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de la sepsis neonatal son muy variables y los síntomas muy inespecíficos. Dentro de los signos podemos encontrar un aumento en el número de apneas o mayor dificultad respiratoria, vómitos o mala tolerancia, taquicardia o bradicardia, irritabilidad, hipotonía, distensión abdominal, así como aumento de temperatura o trombocitopenia (8).

En el caso de infecciones por *staphylococcus* coagulasa negativo estos síntomas son más sutiles debido a la menor virulencia de los organismos.

3.3. DIAGNÓSTICO

La sepsis tardía sigue siendo difícil de diagnosticar en muchos casos y el retraso en la administración de un tratamiento adecuado supone un aumento en el riesgo de complicaciones y en la tasa de mortalidad.

Actualmente los cultivos son el método indicado de diagnóstico; sin embargo, el tiempo necesario supone una limitación en la rapidez de instauración de tratamiento específico (8). Por otro lado, el elevado número de falsos positivos dificulta a la hora de diferenciar una posible contaminación de una infección real. Recientemente se presentan como posibilidades diagnósticas el uso de pruebas moleculares basadas en el análisis del ADN mediante PCR o en la utilización de

microarray. Sin embargo, de momento no pueden desplazar al método tradicional de cultivo y el consecuente perfil de resistencias antibióticas (2).

3.4. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Actualmente la mejor estrategia para el tratamiento de la sepsis tardía se basa en la prevención. La higiene de manos, el uso de antisépticos, evitar el uso de vías femorales, y la retirada de catéteres innecesarios suponen una disminución importante de la tasa de infecciones por vías centrales. Por otro lado, se ha visto que el inicio de nutrición enteral trófica precoz con leche materna puede reducir el riesgo de sepsis tardía (2). De momento no se recomiendan el uso rutinario de terapias profilácticas con probióticos o lactoferrina (10).

Como manejo de la sospecha de sepsis tardía en prematuros encontramos tratamiento de soporte, así como el inicio de antibioterapia empírica dado las posibles consecuencias negativas del cuadro.

Dentro del soporte necesario es importante mantener una oxigenación óptima, para lo que puede ser necesario recurrir a ventilación mecánica o aumentar los aportes en aquellos pacientes que ya precisaban de soporte respiratorio. Por otro lado, es importante conseguir una adecuada perfusión periférica para lo que se aumentará el aporte de líquidos y se iniciarán de ser necesarios fármacos inotrópicos, siendo de elección la dopamina (10).

La elección de la antibioterapia empírica va a estar condicionada por los patógenos más probables. Actualmente para los casos de sepsis precoz como tratamiento de primera línea está recomendado el uso de ampicilina (*S.agalactiae* y *Listeria*) con gentamicina (Gram negativos, *E. Coli*). En el caso de las sepsis tardías sigue siendo de elección el tratamiento con vancomicina y gentamicina teniendo en cuenta los CoNS, el *S.aureus* y los Gram negativos como agentes más frecuentes (10).

La mayoría de los casos de sepsis tardía pueden ser tratados con antibioterapia de bajo espectro. Que los microorganismos más frecuentes sean *staphylococcus* coagulasa negativos meticilin-resistentes no significa que el tratamiento empírico inicial deba incluir el uso de vancomicina. El aumento de cepas multirresistentes es preocupante y está relacionado con el uso de antibioterapias de amplio espectro por lo que actualmente está ampliamente recomendado el inicio de antibioterapia empírica con el menor espectro posible. Por otro lado, es alarmante el uso de antibioterapia en pacientes que finalmente no desarrollan un cuadro de sepsis, con el consiguiente aumento del riesgo de enterocolitis necrotizante y muerte (2).

Algunos estudios proponen retrasar el uso de vancomicina hasta el resultado de cultivos con resultado positivo para coagulasa negativo. El no usar vancomicina de forma inicial no se ha relacionado con un aumento de mortalidad ni de complicaciones o mayor duración de la bacteriemia, puede por tanto ser indicado su uso solo en aquellos pacientes con factores de riesgo claro (1,11,12,13).

En el estudio realizado por Romanelli et al en 2015 se compararon dos grupos, uno de ellos usando la vancomicina como tratamiento empírico frente a otro con oxacilina como antibiótico de elección. Entre los resultados que obtuvieron destaca una mejora en las tasas de infección por *S. aureus* así como en la mortalidad asociada a infecciones por el mismo; sin cambios en la tasa de infección por Gram negativos u hongos. Sí se observó un aumento de las infecciones por coagulasa negativos, pero sin aumento de la morbimortalidad.

4. JUSTIFICACIÓN

La sepsis tardía es una de las patologías más frecuentes en recién nacidos prematuros con peso al nacimiento <1500 gramos. El desarrollo o no de esta patología supone una repercusión clínica variable en relación con mortalidad o morbilidad a largo plazo.

El objetivo de nuestro trabajo es analizar las diferencias en recién nacidos prematuros con peso al nacimiento <1500 gramos afectados de sepsis por *staphylococcus* epidermidis y haemolyticus, en cuanto a factores de riesgo prenatales y perinatales en el desarrollo de la patología. Además, se realizará un análisis comparativo de la evolución clínica durante el ingreso en los diferentes grupos, así como de las complicaciones a largo plazo que puedan estar asociadas.

5. OBJETIVOS

- Objetivo general:

- Evaluar las diferencias existentes entre dos grupos de neonatos prematuros con bajo peso al nacer (<1500 gr) que presentaron sepsis tardía por *staphylococcus* epidermidis y *staphylococcus* haemolyticus en una UCI neonatal de nivel III entre 2013 y 2022.

- Objetivos específicos:

- Estudiar los factores prenatales y perinatales asociados a estos dos tipos de microorganismos.
- Comparar las diferencias clínico-analíticas entre ambos grupos y su influencia en la morbimortalidad.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio de tipo descriptivo longitudinal y retrospectivo que recoge datos de recién nacidos prematuros con peso al nacimiento < 1500 gramos que presentan un episodio de sepsis neonatal tardía, definida como aquella ocurrida a partir de las primeras 72 horas de vida; por *Staphylococcus epidermidis* o *Staphylococcus haemolyticus* en la UCI Neonatal del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, entre los años 2013 y 2022.

En el conjunto de la cohorte de 82 pacientes se establecieron dos grupos en función del microorganismo causante de la infección. Un grupo de sepsis producida por *Staphylococcus haemolyticus* (20,7%) frente a otro producido por *Staphylococcus epidermidis* (79,3%).

Criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión: todos los recién nacidos prematuros <32 SEG y < 1500 gramos que hayan sufrido un episodio de sepsis neonatal tardía por *S. epidermidis* o *S. haemolyticus* entre 2013 y 2022 en la UCI neonatal del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Se considera episodio de sepsis aquellos en los que tengamos un resultado de hemocultivo positivo junto con clínica acompañante y elevación de reactantes de fase aguda.
- Criterios de exclusión: aquellos RN en cuyo episodio de sepsis se aísla más de un microorganismo en el mismo hemocultivo o no se haya observado una repercusión clínica en relación con el estudio microbiológico positivo.

La búsqueda de pacientes se realiza utilizando el programa Neosoft; una base de datos de la Unidad de Neonatología, desarrollada por la Sociedad Española de Neonatología. Se utiliza ese programa y la historia clínica electrónica de los pacientes para acceder a los datos correspondientes a su ingreso.

Descripción de variables analizadas:

- Epidemiológicas: edad materna, sexo, edad gestacional, peso al nacimiento, estancia en UCI, estancia tras el episodio de sepsis, estancia total en unidad de Neonatología.

- Prenatales: preeclampsia materna, diabetes, factores de riesgo infeccioso, corioamnionitis, administración de corticoides y sulfato de magnesio.
- Perinatales: tipo de parto, test de Apgar al minuto y a los 5 minutos, necesidad de reanimación cardiopulmonar, necesidad de intubación orotraqueal (IOT), necesidad de masaje cardiaco, administración de adrenalina, índice de CRIB, temperatura, hematocrito y glucemia al ingreso.
- Clínicas:
 - Respiratorias: administración de surfactante y número de dosis, días de ventilación mecánica invasiva, días totales de soporte respiratorio, necesidad de alta frecuencia, tiempo total de oxigenoterapia, necesidad de soporte respiratorio en sepsis.
 - Hemodinámicas: presencia de ductus, necesidad de tratamiento (médico y tipo de fármaco o quirúrgico), péptido natriurético tipo B (proBNP) al diagnóstico, necesidad de diuréticos, uso de inotrópicos primera semana de vida, uso de hidrocortisona primera semana de vida, tiempo de soporte inotrópico, soporte hemodinámico en sepsis, número de fármacos, dosis máxima y días.
 - Metabólica-digestivas: uso de nutrición parenteral, tiempo de NPT, días de vida de inicio de nutrición enteral, días de nutrición parenteral, existencia de hipo- o hiperglucemia, administración de insulina.
 - Infeccioso: días de vida al diagnóstico de sepsis, elevación de marcadores de infección, máximo valor de proteína C reactiva (PCT) y procalcitonina (PCT), administración de antibioterapia y tiempo.
 - Hematológicas: trombopenia en la sepsis, necesidad de transfusiones de hematíes, plaquetas y plasma, número de transfusiones, administración de vitamina k.

- Complicaciones de la prematuridad: displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y retinopatía del prematuro que precise tratamiento.

Recogida de datos

La búsqueda de pacientes se realiza utilizando el programa Neosoft; una base de datos de la Unidad de Neonatología, desarrollada por la Sociedad Española de Neonatología. A través de los resultados obtenidos del programa y la revisión de la historia clínica electrónica de los pacientes hemos completado la base de datos sobre la que se basa el estudio.

Tras la recogida de datos se lleva a cabo el análisis estadístico de los mismos utilizando el programa SPSS versión 29.01.0 para Windows. En primer lugar, se realiza un estudio descriptivo del estudio, calculando medidas centrales y de dispersión. Posteriormente se hará un análisis de subgrupos en función del microorganismo causante de la sepsis.

Proceso y análisis estadístico

Tras la recogida de datos se lleva a cabo el análisis estadístico de los mismos utilizando el programa SPSS versión 29.01.0 para Windows. Hemos realizado un estudio descriptivo del estudio, así como un análisis de subgrupos, dividiendo a los pacientes en función del microorganismo causante de la sepsis.

Inicialmente se ha realizado un estudio descriptivo donde quedan reflejadas las medidas de frecuencia (expresadas en porcentajes con sus intervalos de confianza al 95%) para las variables cualitativas y las medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. Los niveles de los diferentes parámetros cuantitativos estudiados se expresarán como media \pm desviación estándar.

Se explora el ajuste a distribución normal de las variables cuantitativas a estudio mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov o el test exacto de Fisher y se establecerán comparaciones entre las diferentes categorías diagnósticas establecidas. Cuando estas comparaciones se refieren a variables que se ajusten a una distribución normal, el análisis de diferencias entre dos grupos se realizará empleando la prueba de T de Student. En el caso de variables que no se ajusten a una distribución normal, el análisis de diferencias se realizará empleando el test

de la U de Mann-Whitney en el caso de comparación entre dos grupos. En el caso de las variables cualitativas se realizará el análisis mediante Chi-Cuadrado

En todas las pruebas se utiliza un nivel de significación estadístico marcado por un valor de $p < 0,05$.

Aspectos éticos:

Este trabajo dispone de la aprobación por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA) (Anexo 1).

En todo momento durante la realización del estudio se respeta la confidencialidad y el anonimato de los pacientes. Al tratarse de un estudio retrospectivo que recoge datos de pacientes durante un periodo largo de tiempo; la mayoría de ellos ya dados de alta de consultas; impide la obtención de un consentimiento firmado por parte de los pacientes o de sus tutores legales.

La revisión se llevó a cabo utilizando datos obtenidos a través de los programas informáticos del servicio aragonés de salud (HCE SALUD) mediante el usuario y clave de acceso autorizado al personal sanitario asistencial. Los datos de los pacientes se han codificado en una base de datos de tal forma que no pueden ser identificados. Únicamente las personas responsables del trabajo de investigación tuvieron acceso a los mismos.

Los investigadores declaran no tener ningún conflicto de interés en relación con la temática de la investigación. Este proyecto no ha requerido de ningún tipo de financiación

7. RESULTADOS

Analizamos un total de 82 recién nacidos prematuros con peso al nacimiento menor de 1500 gramos diagnosticados de sepsis tardía por microorganismos coagulasa negativo entre 2013 y 2022. La muestra la dividimos en dos grupos en función del microorganismo causante del cuadro, un 79,3% corresponde a *Staphylococcus epidermidis* (n=65) y un 20,7% a *Staphylococcus haemolyticus* (n=17).

Estudio descriptivo:

Para establecer las medidas adecuadas de tendencia central y dispersión de las variables cuantitativas, se realizaron las pruebas de normalidad correspondientes. De las variables cuantitativas analizadas únicamente siguen una distribución normal la edad materna, el peso y la longitud al nacimiento, el tiempo de ventilación (TV: VMI + VMNI) y los días total de estancia.

Tabla 1: Resultados descriptivos variables cuantitativas perinatales.

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. estándar
Edad de la madre	78	21	46	34,03	5,83
Peso nacimiento	82	400	1490	885,24	239,94
Longitud nacimiento	64	28	41,5	34,74	3,45

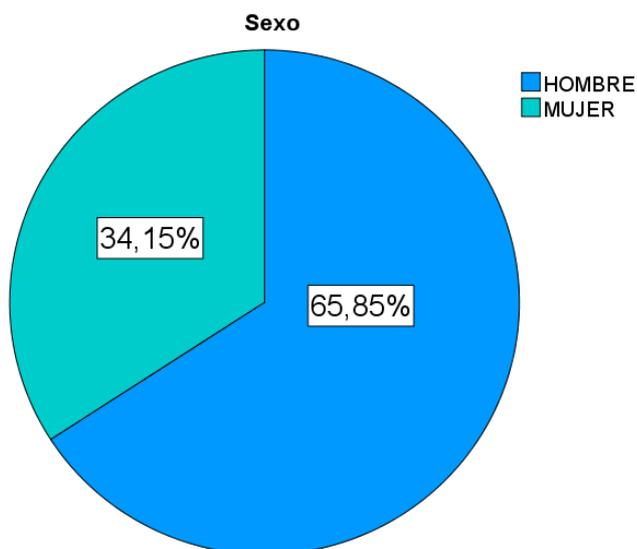
Tabla 2: Resultados descriptivos variables cuantitativas variables de evolución.

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. estándar
TV: VMI+VMNI	79	0	3408	955,47	739,35
Días total estancia	82	9	180	81,07	35,3

(TV: VMI + VMNI: tiempo ventilación: ventilación mecánica invasiva + ventilación mecánica no invasiva)

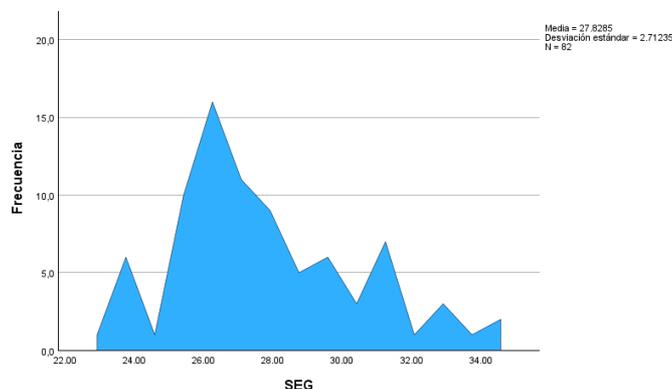
Inicialmente analizamos las variables descriptivas de la muestra (Tabla 1). Entre los resultados obtenidos destaca una distribución por **sexo** del 65,9% varones (n=54) frente a un 34,1% mujeres (n=28).

Figura 1: Gráfico de sectores. Distribución por sexo de la muestra



Entre las variables perinatales encontramos una **edad materna** media es de 34,02 años \pm 5,8 DE. La mediana de la **edad gestacional** es de 27,2 con un rango de 11,5; un **peso** al nacimiento medio de 885 gramos \pm 239 DE, con un mínimo de 400 gramos y un máximo de 1490; y una **longitud** media de 34,7 cm \pm 3,4 DE.

Figura 2: Histograma y polígono de frecuencias: distribución de la edad gestacional



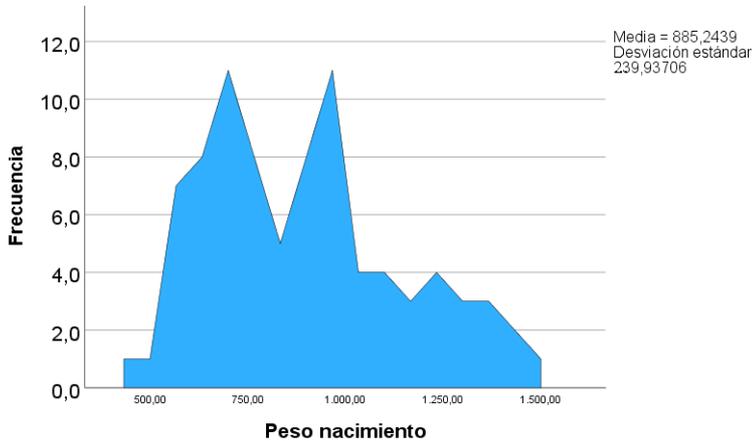


Figura 3: Histograma y polígono de frecuencias: distribución del peso al nacimiento

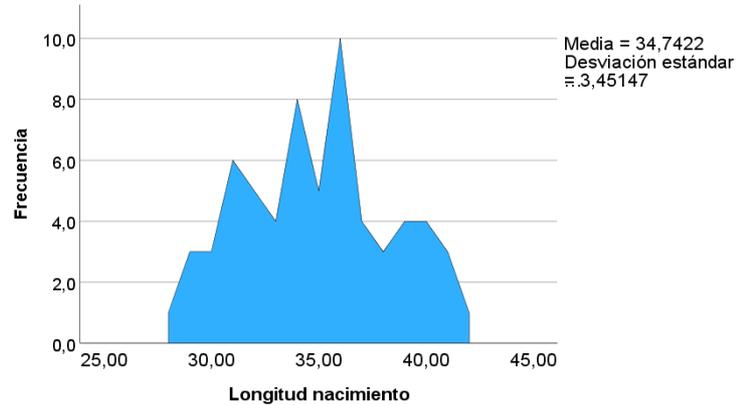


Figura 4: Histograma y polígono de frecuencias: distribución de la longitud al nacimiento

Un 38,3% de embarazos fueron **gemelares** (n=31) y en un 51,2% de los casos se realizó **cesárea** (n=42). En el 8,5% de los casos había un diagnóstico de **preeclampsia** (n=7) y en un 12,7% **diabetes gestacional** (n=10). Un 41,7% de los pacientes reciben **sulfato de magnesio** previo al nacimiento (n=30), en el 70,7% reciben **esteroides prenatales**, siendo la tanda completa en el 50,9% (n=27).

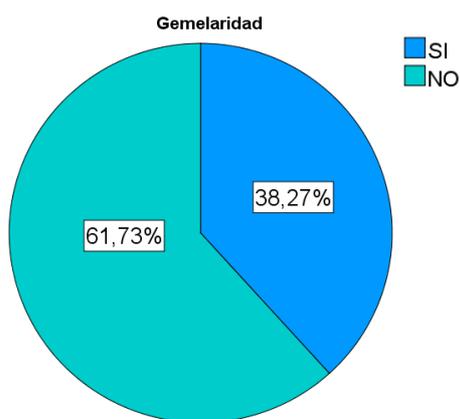


Figura 5: Gráfico de sectores. Distribución de gemelaridad en la muestra

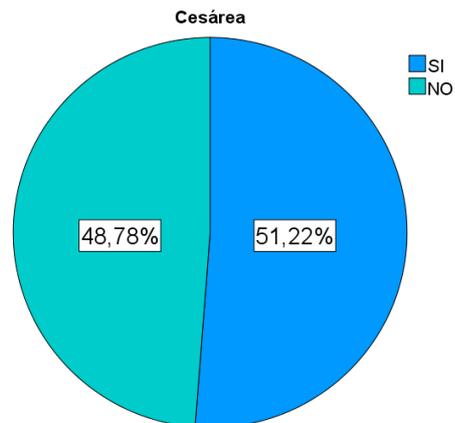


Figura 6: Gráfico de sectores. Distribución de cesáreas en la muestra

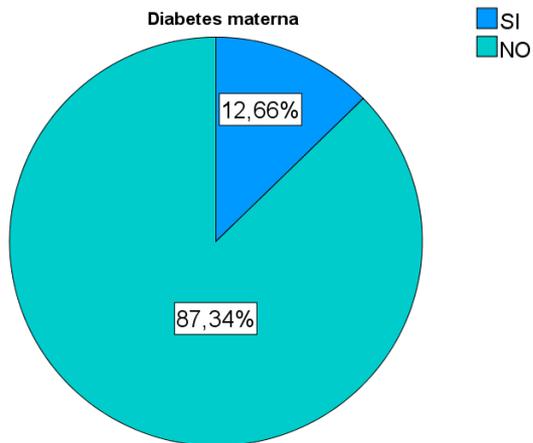


Figura 7: Gráfico de sectores. Distribución de la diabetes materna en la muestra

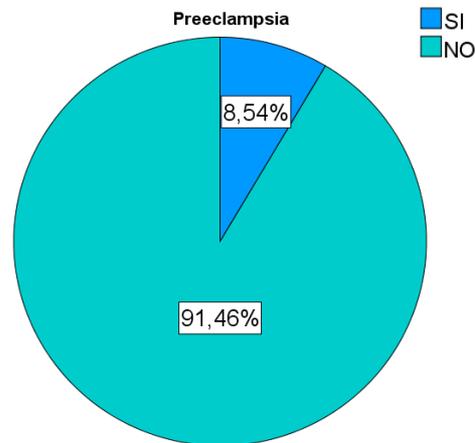


Figura 8: Gráfico de sectores. Distribución de la preeclampsia materna en la muestra

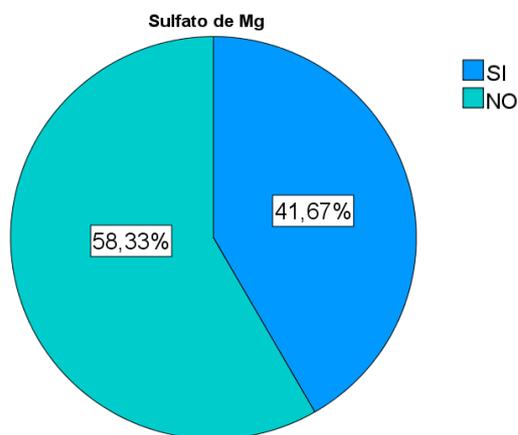


Figura 9: Gráfico de sectores. Administración de sulfato de magnesio en la muestra

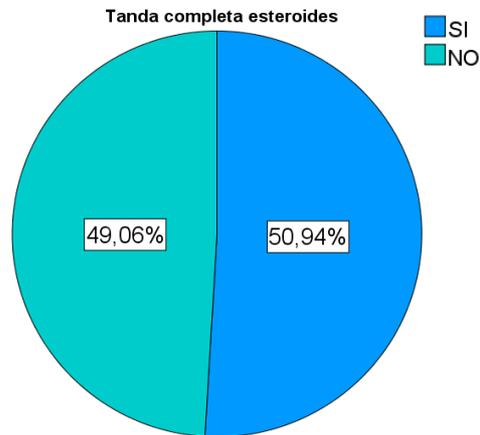


Figura 10: Gráfico de sectores. Administración de tanda completa de esteroides en la muestra

Entre los **factores de riesgo infeccioso** encontramos fiebre intraparto en un 5,1% de los casos (n=3); el cultivo vagino-rectal es negativo o desconocido en todos los casos debido a la prematuridad de los pacientes, bolsa rota prolongada presente en hasta un 33,3% de los casos (n=21) y en un 14,6% corioamnionitis (n=12).

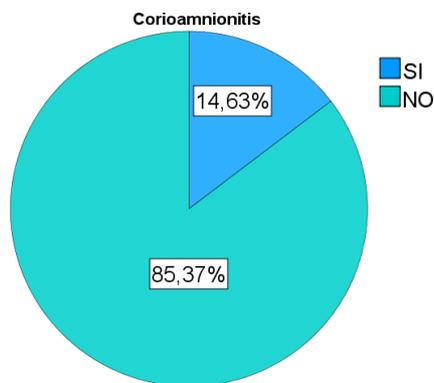


Figura 11: Gráfico de sectores. Distribución de corioamnionitis en la muestra.

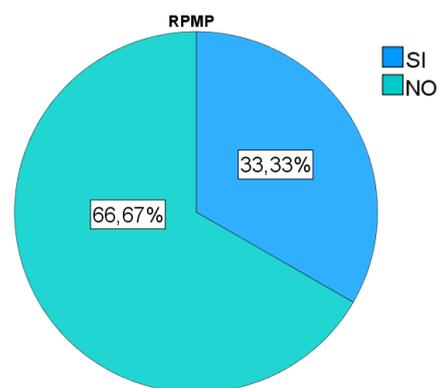


Figura 12: Gráfico de sectores. Distribución de bolsa rota prolongada en la muestra.

En el **perinatal inmediato** observamos un 95,1% de necesidad de **reanimación** (n=78) con aplicación de IPPV o CPAP; en el 35,8% de los casos se recurre a la **intubación** orotraqueal (n=29), en el 13,6% se aplica **masaje cardiaco** (n=11) y en un 9,9% es necesaria la administración de **adrenalina** (n=8). Un total de 65,8% de los pacientes reciben **surfactante** (n=52); de ellos el 12,2% lo hacen directamente en sala de partos, un 14,6% reciben dos dosis y en el 6,11% tres. El test de APGAR medio al minuto de vida es de 5,4 con un DE de 2,4, a los 5 minutos la media es de 7,5 con una DE de 2,2.

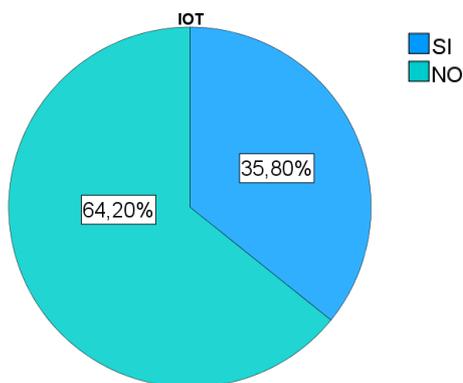


Figura 13: Gráfico de sectores. Distribución de intubación en la muestra.

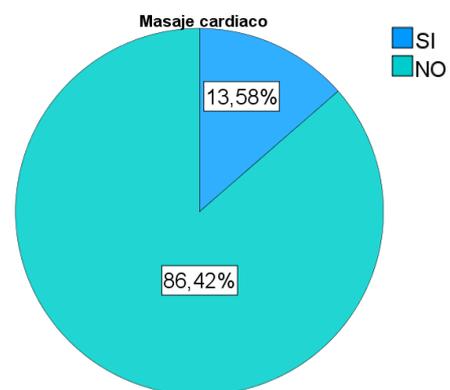


Figura 14: Gráfico de sectores. Distribución de masaje cardiaco en la muestra.

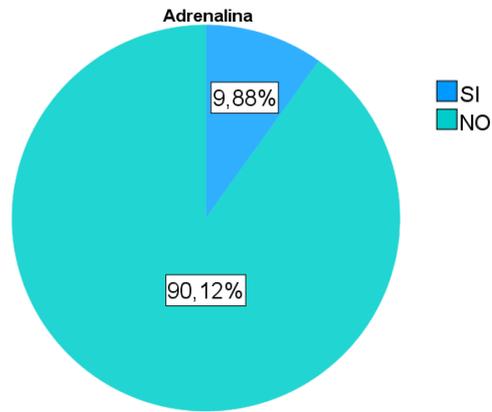


Figura 15: Gráfico de sectores. Distribución de adrenalina en la muestra.

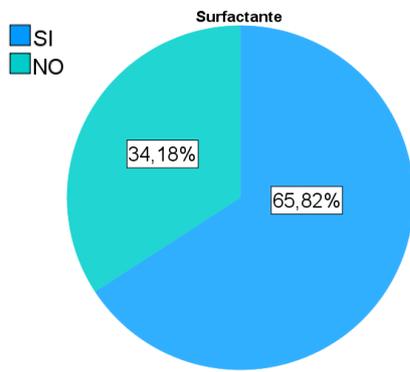


Figura 16: Gráfico de sectores. Distribución de administración de surfactante en la muestra.

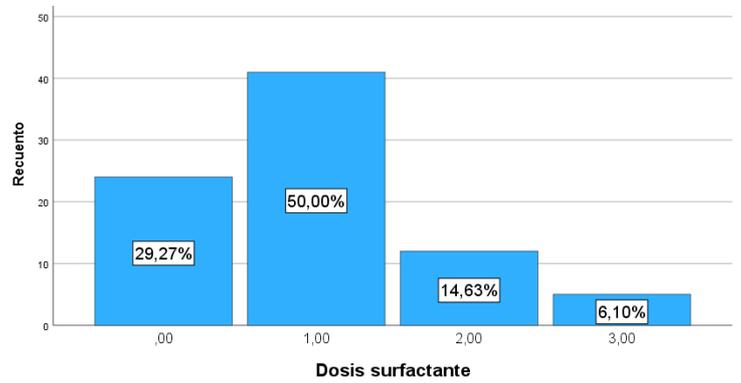


Figura 17: Gráfico de barras: distribución de las dosis de surfactante.

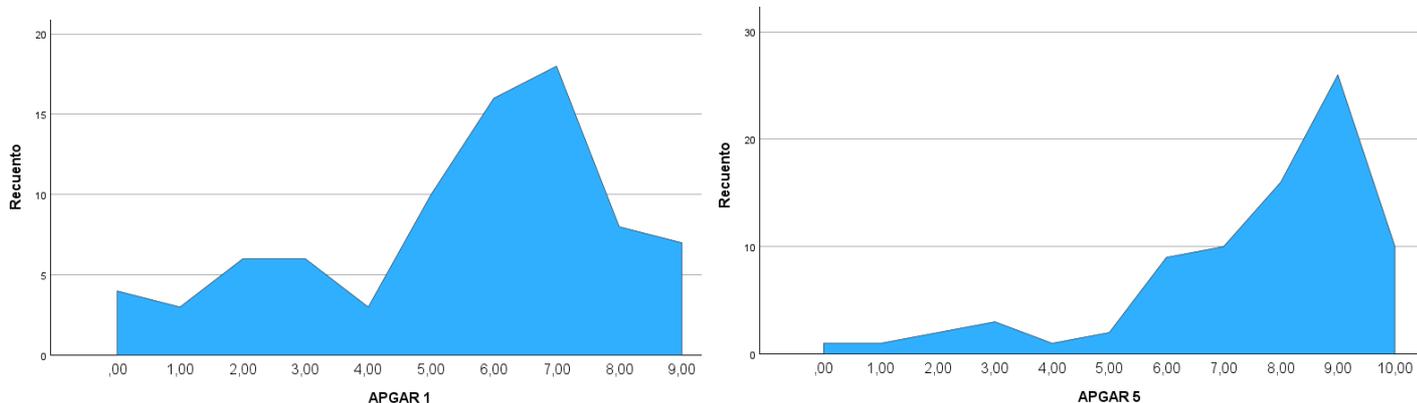


Figura 18: Histograma y polígono de frecuencias: test de APGAR al minuto y a los cinco minutos

Durante su ingreso van a necesitar **soporte respiratorio** invasivo el 63% de los pacientes (n=51). Hasta un 23,2% (n=19) ha precisado ventilación con alta frecuencia en algún momento de su evolución. A los 28 días de vida hasta un 68,3% seguía precisando oxigenoterapia (n=56). El tiempo de ventilación mecánica total es de media 39,81 días con una DE de 30,8. La ventilación mecánica invasiva tiene una mediana de 3,5 días con un rango de 86 días. Los días totales de oxigenoterapia tienen una mediana de 47 días con un rango de 178.

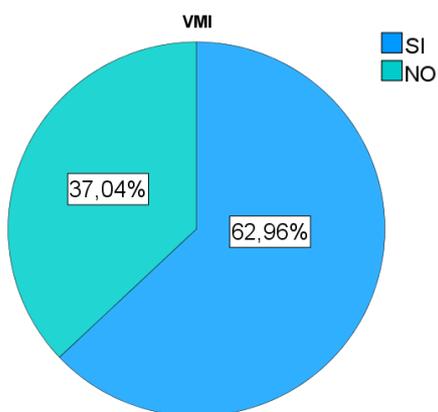


Figura 19: Gráfico de sectores. Distribución de ventilación mecánica invasiva en la muestra.

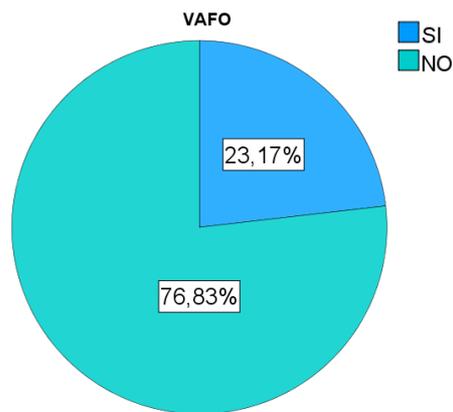


Figura 20: Gráfico de sectores. Distribución de ventilación de alta frecuencia en la muestra.

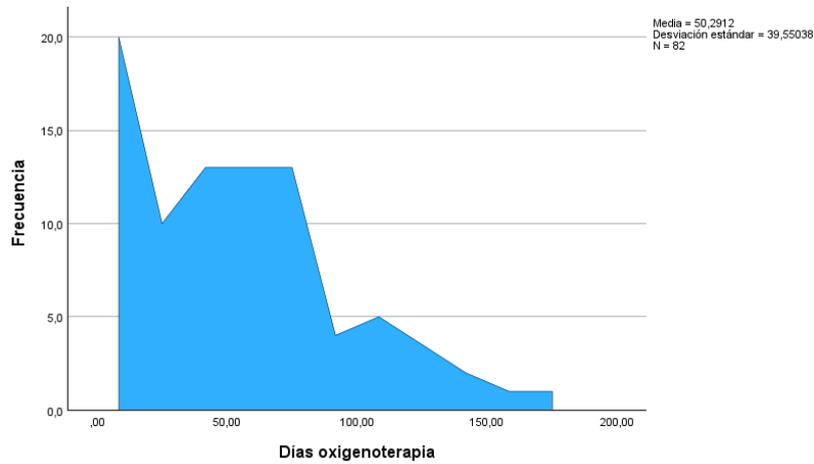


Figura 21: Histograma: distribución de días de oxigenoterapia

En relación con el compromiso **hemodinámico** el 63% de los pacientes van a presentar ductus arterioso persistente (N=51) precisando tratamiento farmacológico el 48,1% (n=39) siendo el ibuprofeno el administrado en el 38,3% de los casos (n=31). En un 25,6% precisó cirugía para el cierre (n=9). Un 25,6% de los pacientes reciben tratamiento diurético (n=21), un 40,7% precisan inotrópicos la primera semana de vida (n=33) y un 6,3% requieren también hidrocortisona (n=5).

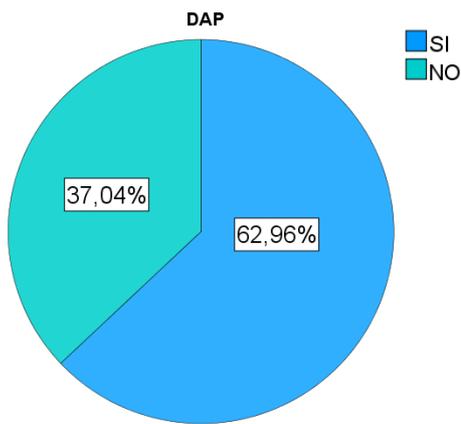


Figura 22: Gráfico de sectores. Distribución de ductus arterioso persistente en la muestra.

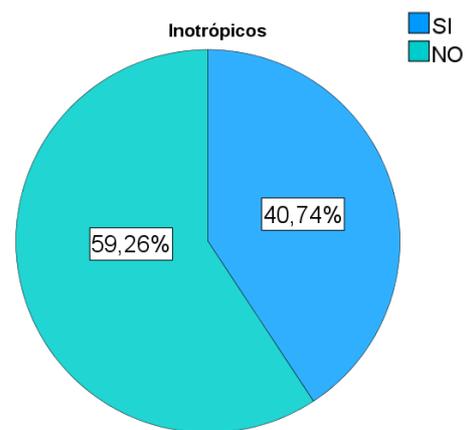


Figura 23: Gráfico de sectores. Distribución de administración de inotropos la primera semana de vida

Todos los pacientes precisan **nutrición** parenteral a lo largo de su ingreso, la mediana de retirada es de 24 días con un rango de 122. A los 28 días el 46,1% sigue recibiendo este tipo de nutrición (n=35). La mediana de inicio de nutrición enteral es de 2,5 días con un rango de 40. En el 32,5% se registra algún episodio de hipoglucemia (n=25) mientras que la hiperglucemia se constata en el 37,7% (n=29), llegando a precisar tratamiento con insulina el 36,4% (n=28).

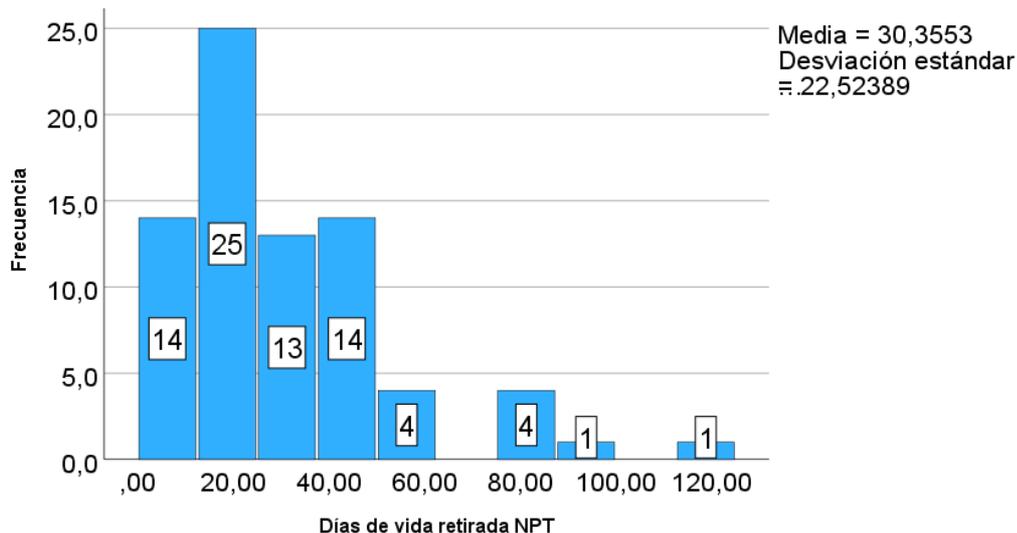


Figura 24: Histograma: días de retirada de la nutrición parenteral

En cuanto a las **alteraciones hematológicas**, el 95,1% de los pacientes reciben tratamiento con vitamina K (n=78). En el 80% de los casos precisan transfusión de concentrado de hematíes (n=64) con una mediana de 2 concentrados y un rango de 18, en el 24,4% transfusión de plaquetas (n=20) y en el 40,2% transfusión de plasma (n=33).

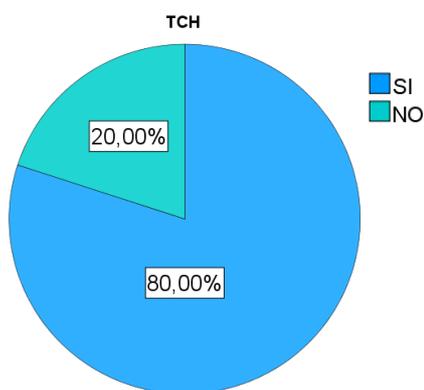


Figura 25: Gráfico de sectores. Distribución de transfusiones de concentrados de hematíes en la muestra.

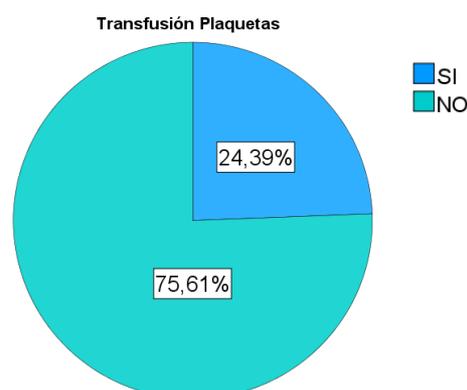


Figura 26: Gráfico de sectores. Distribución de transfusiones de plaquetas en la muestra.

El diagnóstico de **sepsis** es a los 15,67 días de media con una DE de 12,7, una mediana de 11 con un rango de 73. El valor máximo de **PCR** es de 6,38 mg/dl de media con una DE de 4,93, una mediana de 4,96 mg/dl y un rango de 23,16. En el caso de la **PCT** el valor máximo medio es de 18,39 ng/ml con una DE de 46,8, una mediana de 4,09 ng/ml y un rango de 378,99. El tiempo de tratamiento antibiótico recibido tiene una mediana de 9,5 días con un rango de 30. Durante el episodio de sepsis hasta un 75,6% va a requerir un aumento del soporte respiratorio (n=62); en un 17,5% precisarán también fármacos inotropos (n=14). Un 35,9% presenta coagulopatía (n=23).

Tabla 2: Resultados descriptivos días de vida diagnóstico de sepsis, máximo valor PCR y máximo valor PCT

		Días de vida al diagnóstico de SEPSIS	Valor máximo de PCR	Valor máximo de PCT
N	Válido	82	79	78
Media		15,67	6,38	18,39
Mediana		11,00	4,96	4,09
Desviación estándar		12,17	4,93	46,83
Rango		69,00	23,16	378,99
Mínimo		4,00	0,54	0,04
Máximo		73,00	23,70	379,03

PCT: procalcitonina; PCR: proteína c reactiva

Dentro de las **complicaciones** típicas de la prematuridad observamos un 31,7% de displasia broncopulmonar moderada-grave (n=26), en un 15% de los casos hay hemorragia intraventricular grave (n=12), un 14,6% presenta un cuadro de enterocolitis necrotizante (n=12). Finalmente, el porcentaje de mortalidad es de 9,8% de los casos (n=8).

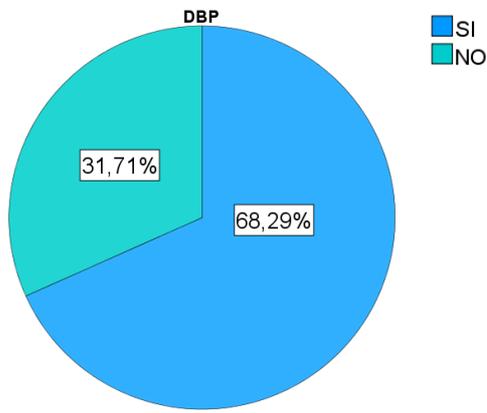


Figura 27: Gráfico de sectores. Distribución de displasia broncopulmonar en la muestra.

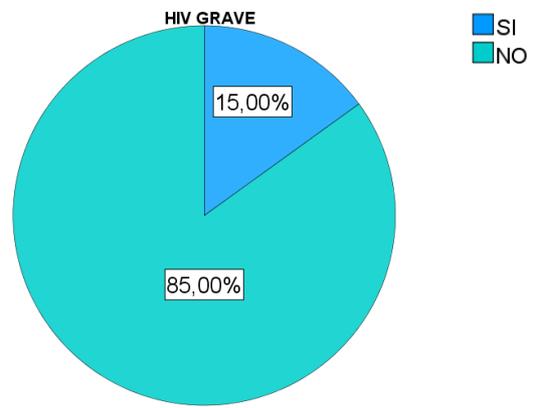


Figura 28: Gráfico de sectores. Distribución de hemorragia intraventricular grave en la muestra.

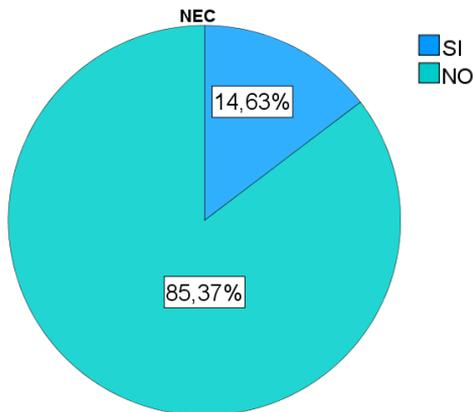


Figura 29: Gráfico de sectores. Distribución de enterocolitis necrotizante en la muestra.

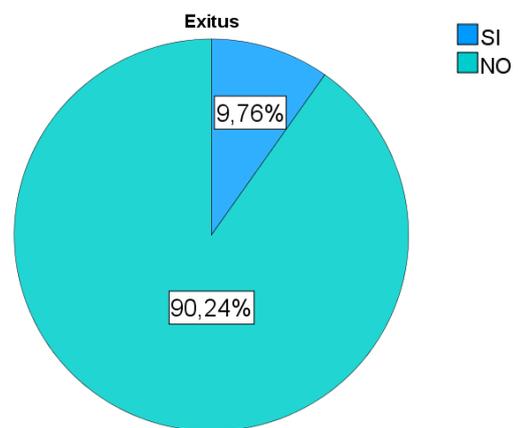


Figura 30: Gráfico de sectores. Distribución de exitus en la muestra.

En cuanto al **tiempo de ingreso** la media es de 81,07 días con una DE de 35,29. La mediana de los días de ingreso en UCI es de 55,5 con un rango de 178. La mediana de ingreso tras el episodio de sepsis es de 61,5 días con un rango de 174, de ellos la mediana del ingreso correspondiente a la UCI es de 40 días con un rango de 172.

Estudio comparativo:

En primer lugar, utilizando variables gestacionales y perinatales **cualitativas**, comprobamos la asociación con la infección por *S. haemolyticus* como variable dependiente. Realizando las tablas de contingencia pudimos comprobar las frecuencias relativas dentro de cada subgrupo y determinar si la diferencia entre los mismos era estadísticamente significativa utilizando la prueba de Chi-cuadrado.

Tabla 3: Tabla de contingencia variables prenatales en relación con bacteriemia por *S. haemolyticus*

		S.HAEMOLYTICUS		p de significación estadística	Riesgo relativo	IC 95% Riesgo relativo	
		SI	NO			Mínimo	Máximo
Preeclampsia	SI	2 (28,60%)	5 (71,40%)	0,631			
	NO	15 (20%)	60 (80%)				
Diabetes	SI	2 (20%)	8 (80%)	1			
	NO	14 (20,3%)	55 (79,7%)				
Fiebre intraparto	SI	1 (33,3%)	2 (66,7)	0,56			
	NO	13 (23,2%)	43 (76,8%)				
Cultivo vagino-rectal positivo	NO	12 (21,8%)	43 (78,2%)				
RPMP	SI	2 (9,5%)	19 (90,5%)	0,114			
	NO	12 (26,6%)	30 (71,4%)				
Corioamnionitis	SI	6 (50%)	6 (50%)	0,014	3,182	1,459	19,717
	NO	11 (15,7%)	59 (84,3%)				
Sulfato Magnesio	SI	7 (23,3%)	23 (76,7%)	0,553			
	NO	7 (16,7%)	35 (83,3%)				
Sexo	HOMBRE	12 (12,2%)	42 (77,8%)	0,644			
	MUJER	5 (17,9%)	23 (82,1%)				
Gemelar	SI	6 (19,4%)	25 (80,6%)	0,776			
	NO	11 (22%)	39 (78%)				

(RPMP: rotura prematura membranas prologada)

Tabla 4: Tabla de contingencia variables perinatales en relación con bacteriemia por *S. haemolyticus*

		S.HAEMOLYTICUS		p de significación estadística	Riesgo relativo	IC 95% Riesgo relativo	
		SI	NO			Mínimo	Máximo
Cesárea	SI	3 (7,1%)	39 (92,9%)	0,002	0,204	0,063	0,657
	NO	14 (35%)	26 (65%)				
Reanimación	SI	15 (21,7%)	54 (78,3%)	1			
	NO	2 (15,4%)	11 (84,6%)				
IPPV/CPAP	SI	16 (22,5%)	62 (79,5%)	1			

	NO	1 (25%)	3 (75%)				
IOT	SI	9 (31%)	20 (69%)	0,057			
	NO	7 (13,5%)	45 (86,5%)				
Masaje cardiaco	SI	3 (27,3%)	8 (72,7%)	0,447			
	NO	13 (18,6%)	57 (81,4%)				
Adrenalina	SI	2 (25%)	6 (75%)	0,654			
	NO	14 (19,2%)	59 (80,8%)				
Surfactante sala de partos	SI	13 (25%)	39 (75%)	0,028	3	1,339	6,722
	NO	4 (14,8%)	23 (85,2%)				
DAP	SI	15 (29,4%)	36 (70,6%)	0,015	4,41	1,083	17,97
	NO	2 (6,7%)	28 (93,3%)				
Fármacos DAP	SI	12 (30,8%)	27 (69,2%)	0,037	2,58	1,002	6,66
	NO	5 (11,9%)	37 (88,1%)				
Ibuprofeno DAP	SI	10 (32,3%)	21 (67,7%)	0,05			
	NO	7 (14%)	43 (86%)				
Cirugía DAP	SI	4 (44,4%)	5 (55,6%)	0,083			
	NO	13 (17,8%)	60 (82,2%)				
Diuréticos	SI	7 (33,3%)	14 (66,7%)	0,123			
	NO	10 (16,4%)	51 (83,6%)				
Inotrópicos 1ª semana de vida	SI	9 (27,3%)	24 (72,7%)	0,249			
	NO	8 (16,7%)	40 (83,3%)				
Hidrocortisona 1ª semana de vida	SI	2 (40%)	3 (60%)	0,286			
	NO	15 (20%)	60 (80%)				
Oxígeno 28 d	SI	14 (25%)	42 (75%)	0,162			
	NO	3 (11,5%)	23 (88,5%)				
Nutrición parenteral 28 días	SI	10 (28,6%)	25 (71,4%)	0,074			
	NO	5 (12,2%)	36 (87,8%)				
Hipoglucemia	SI	3 (12%)	22 (88%)	0,36			
	NO	12 (23,1%)	40 (76,9%)				
Hiperglucemia	SI	9 (31%)	20 (69%)	0,085			
	NO	7 (14,6%)	41 (85,4%)				
Insulina	SI	9 (32,1%)	19 (67,9%)	0,063			
	NO	7 (14,3%)	42 (85,7%)				

(IPPV: ventilación presión positiva intermitente; CPAP: presión positiva continua vía aérea; DAP: ductus arterioso persistente; IOT: intubación orotraqueal)

La prueba de **Chi-cuadrado** resultó estadísticamente significativa en el caso de las siguientes variables:

- Corioamnionitis; 50% de *S.haemolyticus* en los casos de corioamnionitis frente al 15,7% en los casos sin corioamnionitis. La presencia de corioamnionitis funcionaría como factor de riesgo para el desarrollo de bacteriemia por *S.haemolyticus* con un RR de 3,1 y un intervalo de confianza entre 1,45 y 19,7.
- Cesárea; 7,1% de *S.haemolyticus* en los casos de cesárea frente al 35% en los casos sin cesárea. La cesárea funcionaría como factor protector para el desarrollo de bacteriemia por *S.haemolyticus* con un RR de 0,2 y un intervalo de confianza entre 0,063 y 0,657.
- Surfactante en sala de partos: 25% de *S.haemolyticus* en los casos de administración de surfactante en sala de partos frente al 14,8% en los casos sin administración. La necesidad de surfactante inicial funcionaría como factor riesgo para el desarrollo de bacteriemia por *S.haemolyticus* con un RR de 3 y un intervalo de confianza entre 1,33 y 6,72.
- DAP; 29,4% de *S.haemolyticus* en los casos de DAP frente al 6,7% en los casos sin DAP. La presencia de DAP funcionaría como factor de riesgo para el desarrollo de bacteriemia por *S.haemolyticus* con un RR de 4,4. El intervalo de confianza del 95% para el RR se encuentra entre 1,083 y 17,97. Al igual que la administración de fármacos para DAP; 30,8% de *S.haemolyticus* en los casos que reciben fármacos para el tratamiento del DAP frente al 11,9% en los casos sin ese tratamiento; funcionaría como factor de riesgo con un RR de 2,58. El intervalo de confianza del 95% para el RR se encuentra entre 1,002 y 6,66.

En el caso de las variables con relación la evolución y pronóstico se realiza de igual manera utilizando las tablas de contingencia para comprobar la asociación con la infección por *S. Haemolyticus* como variable dependiente. De esta forma vemos si el desarrollo de las complicaciones es más frecuente de forma estadísticamente significativa en el grupo de bacteriemia por *Haemolyticus*.

Tabla 5: Tabla de contingencia variables de evolución en relación con bacteriemia por *S.haemolyticus*.

		S.HAEMOLYTICUS		p de significación estadística	Riesgo relativo	IC 95% Riesgo relativo	
		SI	NO			Mínimo	Máximo
Soporte respiratorio en sepsis	SI	16 (94,12%)	46 (70,77%)	0,058	1,33	1,09	1,618
	NO	1 (5,88%)	19 (29,23%)				
Ventilación mecánica invasiva	SI	13 (76,47%)	38 (59,38%)	0,194			
	NO	4 (23,53%)	26 (40,63%)				
Ventilación alta frecuencia oscilatoria	SI	5 (29,47%)	14 (21,54%)	0,526			
	NO	12 (70,59%)	51 (78,46%)				
Transfusión concentrado hematíes	SI	14 (82,35%)	50 (79,37%)	1			
	NO	3 (17,65%)	13 (20,63%)				
Transfusión plaquetas	SI	5 (29,41%)	15 (23,08%)	0,752			
	NO	12 (70,59%)	50 (76,95%)				
Transfusión plasma	SI	6 (- 35,29%)	27 (41,54%)	0,64			
	NO	11 (64,71%)	38 (58,46%)				
Coagulopatía en sepsis	SI	5 (41,67%)	18 (34,62%)	0,742			
	NO	7 (58,33%)	34 (65,38%)				

Tabla 6: Tabla de contingencia variables pronóstico en relación con bacteriemia por *S.haemolyticus*

		S.HAEMOLYTICUS		p de significación estadística	Riesgo relativo	IC 95% Riesgo relativo	
		SI	NO			Mínimo	Máximo
HIV grave	SI	5 (31,25%)	7 (10,94%)	0,057			
	NO	11 (68,75%)	57 89,06%)				
NEC	SI	5 (29,41%)	7 (10,77%)	0,115			
	NO	12 (70,591%)	58 89,23%)				

ROP grave	SI	7 (43,75%)	11 (17,74%)	0,044	2,46	1,13	5,33
	NO	9 (56,25%)	51 (82,26%)				
DBP grave	SI	10 (58,82%)	16 (24,62%)	0,007	2,39	1,33	4,27
	NO	7 (41,18%)	49 (75,38%)				
Exitus	SI	2 (11,76%)	6 -9,23%	0,668			
	NO	15 (88,24%)	59 (90,77%)				

(HIV: hemorragia intraventricular, NEC: enterocolitis necrotizante; ROP: retinopatía del prematuro; DBP: displasia broncolumonar)

La prueba de **Chi-cuadrado** resultó estadísticamente significativa en el caso de las siguientes variables:

- **ROP grave:** 43,75% de ROP grave en los casos de bacteriemia por *S.haemolyticus* frente a un 17,74% en los casos sin *S.haemolyticus*. La bacteriemia por *S.haemolyticus* se comporta como factor de riesgo para la aparición de retinopatía del prematuro con un RR de 2,46 y un intervalo de confianza del 95% entre 1,13 y 5,33. Es decir en las infecciones por *S.haemolyticus* es 2,4 veces más frecuente la aparición de ROP grave.
- **DBP grave:** 58,82% de DBP grave en los casos de bacteriemia por *S.haemolyticus* frente a un 24,62% en los casos sin *S.haemolyticus*. La bacteriemia por *S.haemolyticus* se comporta como factor de riesgo para la aparición de displasia broncopulmonar moderada-grave del prematuro con un RR de 2,39 y un intervalo de confianza del 95% entre 1,33 y 4,27. Es decir en las infecciones por *S.haemolyticus* es 2,3 veces más frecuente la aparición de displasia broncopulmonar moderada-grave.
- En el caso de la **HIV grave** se obtuvo un valor de p de 0,057, lo cual indica que existe una tendencia hacia la asociación entre las dos variables, aunque no alcanza un nivel de significancia estadística.
Probablemente en relación con el tamaño muestral. Sin embargo, sí parece que la infección por *S.haemolyticus* se comporte como factor de riesgo para el desarrollo de HIV grave.

Para el análisis de las variables **cuantitativas** realizamos inicialmente la prueba de Kolmogorov-Smirnoff para valorar si se ajustan una distribución normal. En caso de seguir una distribución normal realizamos el análisis mediante la prueba de T de Student; en caso contrario utilizaremos el test de la U de Mann-Whitney.

Se utilizó la T de Student para las variables edad de la madre, peso al nacimiento, longitud al nacimiento, tiempo total de ventilación mecánica y días de estancia totales con resultado estadísticamente significativo para peso al nacimiento, longitud al nacimiento y tiempo de ventilación total.

Tabla 7: Resultados comparativos mediante T de Student de las variables perinatales de distribución normal en función de la infección por *S.haemolyticus*

	S. HAEMOLYTICUS				p	Diferencia de medias	IC diferencia de medias	
	SI		NO				Mínimo	Máximo
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar				
Edad materna	34,4	6,77	33,94	5,64	0,809			
Peso nacimiento	751	209,6	920,35	236,31	0,007	-169,35	-289,62	-49,08
Longitud nacimiento	32,75	3,57	35,3	3,24	0,026	-2,55	-4,76	-0,34

Tabla 8 Resultados comparativos mediante T de Student de las variables evolutivas de distribución normal en función de la infección por *S.haemolyticus*.

	S. HAEMOLYTICUS				p	Diferencia de medias	IC diferencia de medias	
	SI		NO				Mínimo	Máximo
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar				
TV: VMI+VMNI	1389	898,69	836,6	648,38	0,028	552,4	67,54	1037,26
Días total estancia	96,47	42,85	77,05	32,22	0,096			

(TV: VMI + VMNI: tiempo ventilación: ventilación mecánica invasiva + ventilación mecánica no invasiva)

- **Peso al nacimiento:** con un valor de p de 0,007. La diferencia de medias fue de -169,35, lo que indica que el grupo de bacteriemia por *S.haemolyticus* tuvo un peso promedio más bajo

que el grupo de *S.epidermidis*. El intervalo de confianza del 95% para esta diferencia de medias se encuentra entre -289,62 y -49,08.

- Longitud al nacimiento: con un valor de p de 0,026. La diferencia de medias fue de -2,55, lo que indica que el grupo de bacteriemia por *S.haemolyticus* tuvo un peso promedio más bajo que el grupo de *S.epidermidis*. El intervalo de confianza del 95% para esta diferencia de medias se encuentra entre -4,76 y -0,34.
- Tiempo de ventilación total (TV: VMI+VMNI): con un valor de p de 0,028. La diferencia de medias fue de 552,4, lo que indica que el grupo de bacteriemia por *S.haemolyticus* tuvo mayor tiempo de ventilación total que el grupo de *S.epidermidis*. El intervalo de confianza del 95% para esta diferencia de medias se encuentra entre -67,54 y -1037,26.

Para el resto de las variables, aquellas que no siguen una distribución normal; utilizamos el test de U de Mann- Whitney.

Por un lado, analizamos las variables prenatales y perinatales para ver su relación con la bacteriemia por *S.haemolyticus*. Dentro de estas variables encontramos resultados estadísticamente significativos en los siguientes casos:

Tabla 9: Resultados comparativos mediante U de Mann-Whitney de las variables prenatales y perinatales en relación a la infección por *S.haemolyticus*

	S.HAEMOLYTICUS				p
	SI		NO		
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
Semanas edad gestacional	25,85	8,29	27,42	10,85	0,005
FIO2 mínimo	21	18	21	39	0,988
FIO2 máximo	40	79	35	79	0,179
Exceso de bases mínimo	-5	10,6	-3,9	38,3	0,125
Temperatura	36,3	2,7	36,5	4,1	0,318
Hematocrito	45,75	23,7	48,8	412,3	0,527
Glucemia	82	218	51	272	0,04

- SEG: con un valor de p de 0,005. El grupo de bacteriemia por *S.haemolyticus* tuvo menor edad gestacional al nacimiento de forma estadísticamente significativa que el grupo de *S.epidermidis*.
- Glucemia: con un valor de p de 0,04. El grupo de bacteriemia por *S.haemolyticus* tuvo menor cifra de glucemia inicial de forma estadísticamente significativa que el grupo de *S.epidermidis*.

Por otro lado analizamos las variables clínicas del cuadro de sepsis y variables de la evolución en relación con la infección por *S.haemolyticus*. Dentro de estas variables encontramos resultados estadísticamente significativos en los siguientes casos:

- Horas de oxigenoterapia: con un valor de p de 0,03. El grupo de bacteriemia por *S.haemolyticus* tuvo mayor tiempo de oxigenoterapia de forma estadísticamente significativa que el grupo de *S.epidermidis*.
- Días de vida de retirada NPT: con un valor de p de 0,03. El grupo de bacteriemia por *S.haemolyticus* tuvo mayor tiempo de nutrición parenteral de forma estadísticamente significativa que el grupo de *S.epidermidis*.
- Valor máximo de PCT: con un valor de p de 0,004. El grupo de bacteriemia por *S.haemolyticus* tuvo valores máximos de procalcitonina más altos de forma estadísticamente significativa que el grupo de *S.epidermidis*.
- Días de UCI: con un valor de p de 0,04. El grupo de bacteriemia por *S.haemolyticus* tuvo mayor tiempo de estancia en la UCI de forma estadísticamente significativa que el grupo de *S.epidermidis*.
- Días de estancia en UCI tras el episodio de sepsis: con un valor de p de 0,046. El grupo de bacteriemia por *S.haemolyticus* tuvo mayor tiempo de estancia en la UCI tras el episodio de sepsis de forma estadísticamente significativa que el grupo de *S.epidermidis*.

Tabla 10: Resultados comparativos mediante U de Mann-Whitney de las variables de evolución en relación a la infección por *S. haemolyticus*

	S.HAEMOLYTICUS				p
	SI		NO		
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
TVMI	192	2064	72	1920	0,107
Horas O2	1680	4272	1080	3432	0,03
ProBNP al diagnóstico DAP	14082	111536	13406	164747	0.842
Dosis máxima inotropos	0	15	0	12,5	0,82
Días tratamiento inotropo en sepsis	0	6	0	15	0,929
Días de vida inicio NE	4	25	2	39	0,089
Días de vida retirada NP	41	74	22	118	0,03
Días de vida diagnóstico sepsis	13	38	11	69	0,832
Valor máximo PCR	5,98	22,83	4,67	17	0,397
Valor máximo PCT	17,13	378,11	3,69	78,26	0,004
Tiempo antibioterapia	10	29	9	21	0,581
Numero transfusiones de hemáties	3	18	2	16	0,1
Días UCI	70	154	53	135	0,037
Total estancia tras sepsis	68	161	60	126	0,112
Peso al alta	2650	3457	2420	3175	0,348
Días UCI tras sepsis	57	159	35	123	0,046

Estudio multivariante:

Para finalizar nuestro análisis estadístico, elaboramos modelos de análisis multivariante mediante regresión logística. Vemos así sí la propia bacteriemia por *S. haemolyticus* se comporta como factor de riesgo independiente al combinarlo con otros factores estudiados. Comprobamos de esta manera si esta relación observada está influenciada por la menor edad gestacional y menor peso al nacimiento que presenta el grupo bacteriemia por *S. haemolyticus*.

- ROP:

Como podemos observar, la bacteriemia por *S. haemolyticus* deja de ser un factor de riesgo significativo estadísticamente al combinar en el modelo otros factores que sí lo son: la edad gestacional y el peso al nacimiento. Podemos decir por tanto que en nuestra muestra la bacteriemia por *S. Haemolyticus* no es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ROP como sí lo son la menor edad gestacional y menor peso al nacimiento.

Tabla 11: Modelo de análisis multivariante mediante regresión logística para ROP (ROP: retinopatía del prematuro)

ROP	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
			Inferior	Superior
Edad gestacional	,018	,539	,322	,901
Peso al nacimiento	,007	,990	,983	,997

R cuadrado de Nagelkerke
,634

DBP moderada-grave:

En el caso de la DBP moderada-grave, la bacteriemia por *S. Haemolyticus* también deja de ser un factor de riesgo significativo estadísticamente al combinar en el modelo otros factores que sí lo son; como el peso al nacimiento. Podemos decir por tanto que en nuestra muestra la bacteriemia por *S. Haemolyticus* no es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ROP como sí lo es el menor peso al nacimiento. Sin embargo, en este caso pese a no obtener resultados estadísticamente significativos sí parece que la bacteriemia por *S. Haemolyticus* pueda comportarse como factor de riesgo independiente. Sería interesante aumentar el tamaño muestral y así conseguir mayor poder estadístico para poder confirmar estos resultados.

Tabla 12: Modelo de análisis multivariante mediante regresión logística para DBP moderada-grave

DBP moderada-grave	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
			Inferior	Superior
Peso al nacimiento	,003	,996	,993	,999
HAEMOLYTICUS	,105	2,737	,811	9,245

R cuadrado de Nagelkerke
,281

8. DISCUSIÓN

La sepsis tardía es una de las complicaciones más frecuentes en el recién nacido prematuro, en particular en aquellos más inmaduros. El pronóstico en términos de supervivencia libre de discapacidad está fuertemente ligado a esta complicación. Entre los agentes infecciosos causantes de sepsis en el recién nacido prematuro, los *staphylococcus* coagulasa negativo son los más frecuentes. Dentro de este grupo existen diferentes especies, siendo *staphylococcus epidermidis* el más habitual, sin embargo, otros agentes de este subgrupo como *staphylococcus haemolyticus* tienen potencial para provocar episodios de sepsis en esta población. Nuestro trabajo es el primero que analiza las diferencias entre estos dos tipos de sepsis, así como posibles factores de riesgo y relación con las complicaciones y secuelas de la prematuridad.

En nuestra muestra observamos una mayor incidencia de sepsis tardía por *S. coagulasa negativo* en varones (65,9%) sin observar diferencias estadísticamente significativas en los subgrupos en función del microorganismo causante. La edad media materna es de 34,02 años; la edad materna avanzada está relacionada con la prematuridad de los pacientes incluidos en el estudio ya que esta se considera un factor de riesgo para el parto prematuro (13).

La sepsis tardía está fuertemente ligada a la edad gestacional y peso del recién nacido, siendo más habitual en aquellos más extremadamente inmaduros. En nuestra población hemos podido constatar que el tipo de sepsis está igualmente ligado a estos parámetros. Los pacientes que sufren sepsis por *S. haemolyticus* son aquellos con menor edad gestacional, menor peso y menor longitud al nacimiento de forma estadísticamente significativa.

Dentro de la muestra encontramos también un alto porcentaje de gemelaridad (38,3%), al igual que ocurre con la edad materna avanzada, los embarazos múltiples son un factor de riesgo para parto prematuro, de ahí que el porcentaje en la muestra sea mayor que en la población general donde es menor al 5% pese a su aumento en las últimas décadas en relación con las técnicas de reproducción asistida (14).

Al analizar factores de riesgo de un tipo determinado de sepsis hemos encontrado algunas asociaciones destacadas. Concretamente la corioamnionitis prenatal supone un factor de riesgo para la sepsis por *S. haemolyticus* con un RR de 3,1. Es un hecho que la sepsis vertical se asocia con un mayor riesgo de sepsis tardía en recién nacidos muy prematuros, sin embargo, hasta la fecha no se ha documentado una relación directa con un determinado agente infeccioso. Del mismo modo, la administración de surfactante también se comporta como factor de riesgo con un RR de

3, lo que probablemente refleja que aquellos niños con cuadros respiratorios más graves y que por consiguiente requieren surfactante, presentan un riesgo mayor de presentar este tipo de infección tardía por *S. haemolyticus*. Sin embargo, el parto por cesárea parece funcionar como factor protector frente a infecciones por *S. haemolyticus* en la muestra con un RR de 0,2. Además, la presencia de DAP y la necesidad por tanto de uso de fármacos para su cierre es estadísticamente significativo mayor en el grupo de sepsis producida por *S. haemolyticus*; con un RR de 4,4 y 2,59 respectivamente, nuevamente reflejando como este agente infeccioso parece tener especial predilección por aquellos recién nacidos prematuros más gravemente enfermos, situación habitual entre los que presentan un DAP sintomático.

Según estos resultados da la impresión que los recién nacidos prematuros que sufren una sepsis tardía por *S. haemolyticus* son aquellos que inicialmente parten de peor situación clínica.

Además, parece evidenciarse una mayor gravedad en el proceso infeccioso por *S. haemolyticus* como así demuestra un mayor tiempo de ventilación mecánica total (p 0,026), más horas de oxigenoterapia (p 0,03), mayor tiempo de estancia en UCI (p 0,04), más días de estancia en UCI tras el cuadro de sepsis (p 0,046); más días de vida a la hora de retirar la nutrición parenteral (p 0,03) así como mayores niveles máximos de procalcitonina durante la bacteriemia (p 0,004). También, pese a no obtener resultados significativos parece haber una tendencia a la asociación entre el cuadro producido por *S. haemolyticus* y la necesidad de aumento de soporte respiratorio durante la infección.

En términos de características fenotípicas, *S. epidermidis* y *S. haemolyticus* son grampositivos, catalasa positivos y coagulasa negativos. Sin embargo, presentan diferencias en la producción de hemolisinas, con *S. haemolyticus* mostrando una mayor capacidad de hemólisis. Esta característica puede influir en la virulencia y la capacidad de diseminación de la infección. Diferentes estudios muestran mayor virulencia en las infecciones producidas por *S. haemolyticus* (15).

S. epidermidis se considera más común en las infecciones asociadas con dispositivos médicos, mientras que *S. haemolyticus* ha demostrado una mayor prevalencia en infecciones nosocomiales graves. *S. haemolyticus* supone entre un 10-20% de las infecciones con CoNS siendo el segundo en frecuencia e importancia. Entre sus características encontramos la formación de biofilms y la producción de enterotoxinas, estas actúan como superantígenos produciendo daño tisular, activación de citoquinas proinflamatorias y apoptosis celular (16).

Además, *S. haemolyticus* ha mostrado una mayor resistencia a los antibióticos en comparación con el resto de CoNS, lo que dificulta el tratamiento de las infecciones causadas por esta especie (16,17). La formación de biofilms y la resistencia antibiótica podrían estar entre las causas de infecciones más persistentes y de su supervivencia en el entorno hospitalario (16).

Como consecuencia de todo ello; peor situación clínica inicial y cuadro clínico más grave; podemos observar un aumento en el número de complicaciones a largo plazo o en la gravedad de estas. Se observan diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de retinopatía del prematuro grave, siendo más frecuente en el grupo de *S. haemolyticus* con un RR de 2,46. La aparición de retinopatía en los prematuros está altamente relacionada con la hiperoxia por lo que su mayor incidencia en el subgrupo de sepsis por *S. haemolyticus* se explica por el mayor compromiso respiratorio del grupo y por tanto mayor cantidad de oxígeno recibida.

De la misma manera observamos una diferencia estadísticamente significativa de DBP moderada-grave en el grupo de *S. haemolyticus* con un RR de 2,39. Pese a no obtener resultados significativos también parece haber una tendencia a la asociación entre el cuadro producido por *S. haemolyticus* y la presencia de hemorragia intraventricular grave. Todo ello supone mayor necesidad de atención médica y por tanto un aumento del gasto sanitario.

Finalmente podemos decir que nuestro estudio respalda la existencia de diferencias significativas tanto en factores prenatales y perinatales como en la presentación clínica y el curso de la sepsis cuando se compara la infección por *S. epidermidis* con *S. haemolyticus*. La sepsis por *S. haemolyticus* mostró un curso más agresivo, con una respuesta inflamatoria sistémica más pronunciada lo que resultó en una mayor gravedad del cuadro y mayor morbilidad sin observarse diferencias significativas en cuanto a la mortalidad.

Comprender estas diferencias puede tener implicaciones clínicas significativas para un mejor manejo de la sepsis neonatal, permitiendo una atención más precisa y personalizada a los recién nacidos afectados por estas infecciones. Además, es importante realizar estudios adicionales para profundizar en el conocimiento de la virulencia y la resistencia de estos microorganismos, con el objetivo de desarrollar estrategias de prevención y tratamiento más efectivas.

Como limitación principal de nuestro estudio cabe destacar el tamaño muestral en el subgrupo de sepsis debida a *S. haemolyticus*. Un tamaño muestral reducido supone un poder estadístico insuficiente para detectar diferencias significativas entre grupos o variables de interés. Esto puede

llevar a resultados no concluyentes o a la falta de detección de efectos reales. Además, se trata de un estudio retrospectivo con las limitaciones que ello supone.

9. CONCLUSIONES

1. La sepsis tardía por microorganismos coagulasa negativo presenta diferencias clínicas relevantes en función del tipo de agente infecciosos.
2. *S. haemolyticus* ha demostrado en nuestra población afectar a aquellos recién nacidos prematuros de menor edad gestacional, peso y que presentan una peor condición clínica previa al episodio de sepsis.
3. La sepsis por *S. haemolyticus* se asocia con un mayor riesgo de ROP y DBP moderada – grave.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. J Pediatr (Rio J) [Internet]. 2020;96:80–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.10.004>
2. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed [Internet]. 2015;100(3):F257-63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2014-306213>
3. Colomer M, Costa Romero BF. Experto Universitario en Neonatología. Módulo 12: Sepsis neonatal vertical y nosocomial. Módulo. 12.
4. Marchant EA, Boyce GK, Sadarangani M, Lavoie PM. Neonatal sepsis due to coagulase-negative staphylococci. Clin Dev Immunol [Internet]. 2013;2013:586076. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/586076>
5. Alcock G, Liley HG, Cooke L, Gray PH. Prevention of neonatal late-onset sepsis: a randomised controlled trial. BMC Pediatr [Internet]. 2017;17(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-017-0855-3>
6. Quispe AM, Soza G, Ramos Chirinos M, Quiroz D, Pons MJ. Multidrug resistance bacteremia in neonates and its association with late-onset sepsis and Coagulase-negative Staphylococci. J Infect Dev Ctries [Internet]. 2020;14(11):1256–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3855/jidc.12568>
7. Bizzarro MJ, Shabanova V, Baltimore RS, Dembry L-M, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. Neonatal sepsis 2004-2013: The rise and fall of coagulase-negative staphylococci. J Pediatr [Internet]. 2015;166(5):1193–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.02.009>
8. França A. The role of coagulase-negative staphylococci biofilms on late-onset sepsis: Current challenges and emerging diagnostics and therapies. Antibiotics (Basel) [Internet]. 2023;12(3):554. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics12030554>

9. Tufariello, JM; Lowy, FD. Infection due to coagulase-negative staphylococci: Epidemiology, microbiology, and pathogenesis - UpToDate. Disponible en: UpToDate, Spelman, D (Ed); Kaplan SL (Ed). Last update Aug 29, 2022).
10. Pammi M. Treatment and prevention of bacterial sepsis in preterm infants <34 weeks gestation - UpToDate. Disponible en: UpToDate, García-Prats,JA (Ed). Last update Jan 10, 2022).
11. Berlak N, Shany E, Ben-Shimol S, Chertok IA, 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)* [Internet]. 2018;50(10):764–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2018.1487075>
12. Cantey JB, Anderson KR, Kalagiri RR, Mallett LH. Morbidity and mortality of coagulase-negative staphylococcal sepsis in very-low-birth-weight infants. *World J Pediatr* [Internet]. 2018;14(3):269–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12519-018-0145-7>
13. Shivanna V, Sunkappa SR, Venkatesha D. The rising trend of coagulase-negative staphylococci in neonatal septicemia. *Indian J Pathol Microbiol* [Internet]. 2016 [citado el 28 de junio de 2023];59(4):510–2. Disponible en: <https://www.ijpmonline.org/text.asp?2016/59/4/510/191806>.
14. Jiang M, Mishu MM, Lu D, Yin X. A case control study of risk factors and neonatal outcomes of preterm birth. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;57(6):814–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2018.10.008>
15. Embarazo gemelar bicorial. *Prog Obstet Ginecol* (Internet) [Internet]. 2015; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pog.2015.07.002>
16. Heilmann C, Ziebuhr W, Becker K. Are coagulase-negative staphylococci virulent? *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2019;25(9):1071–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2018.11.012>.

17. Eltwisy HO, Twisy HO, Hafez MHR, Sayed IM, El-Mokhtar MA. Clinical infections, antibiotic resistance, and pathogenesis of *Staphylococcus haemolyticus*. *Microorganisms* [Internet]. 2022;10(6):1130. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms10061130>
18. Westberg R, Stegger M, Söderquist B. Molecular epidemiology of neonatal-associated *Staphylococcus haemolyticus* reveals endemic outbreak. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2022;10(6):e0245222. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/spectrum.02452-22>.
19. Pammi M. Clinical features and diagnosis of bacterial sepsis in preterm infants <34 weeks gestation. Disponible en: UpToDate, García-Prats,JA (Ed). Last update Mayo 02, 2023).
20. Romanelli RM de C, Anchieta LM, Bueno E Silva AC, de Jesus LA, Rosado V, Clemente WT. Empirical antimicrobial therapy for late-onset sepsis in a neonatal unit with high prevalence of coagulase-negative *Staphylococcus*. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2016;92(5):472–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.01.008>
21. Calderwodd MS. Intravascular non-hemodialysis catheter-related infection: Treatment - UpToDate. Disponible en: UpToDate, Harris, A (Ed); Kaplan, SL (Ed). Last update Sep 15, 2021).
22. Doern GV. Detection of bacteremia: Blood cultures and other diagnostic tests - UpToDate. Disponible en: UpToDate, Spelman, D (Ed). Last update Jun 01, 2023).
23. Tufariello JM; Lowy, FD. Infection due to coagulase-negative staphylococci: Treatment - UpToDate. Disponible en: UpToDate, Spelman, D (Ed). Last update Oct 04, 2022).

ANEXO I



Informe Dictamen Favorable Trabajos académicos

C.P. - C.I. PI23/321

14 de junio de 2023

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 14/06/2023, Acta Nº 12/2023 ha evaluado la propuesta de Trabajo:

Título: ANÁLISIS DE CASOS DE SEPSIS TARDÍA POR MICROORGANISMOS COAGULASA NEGATIVO EN PREMATUROS <1500 G. S. EPIDERMIDIS VS S. HAEMOLYTICUS

Alumna: ALICIA FRÍAS HERRERO

Tutor: SEGUNDO RITE GRACIA

Versión protocolo: VERSIÓN 01 - 11/05/2023

Se acepta la recogida de datos retrospectivos sin consentimiento

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los permisos necesarios para el acceso a los datos, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del trabajo.**

Lo que firmo en Zaragoza
GONZALEZ HINJOS MARIA
- DNI
03857456B
Firmado digitalmente
por GONZALEZ
HINJOS MARIA - DNI
03857456B
Fecha: 2023.06.16
14:12:42 +02'00'
Maria González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)