

## Estafilococos coagulasa negativos: el enemigo silente

Los estafilococos coagulasa negativos (ECN) o estafilococos coagulasa-negativa (ambas formas de expresión son correctas) son parte de la microbiota residente de humanos y animales. Se encuentran alojados en forma preferencial según las distintas especies –ya más de treinta– en las diferentes zonas de la piel y de las mucosas.

Los estafilococos son cocos gram-positivos dispuestos en pares, tétradas, cortas cadenas y racimos (del griego *staphyle*, racimo de uvas). Fue Robert Koch en 1878 el primero en describir estafilococos en pus humano. En 1880 Luis Pasteur los cultivó en medio líquido, en 1882 Sir William Ogston demostró su patogenicidad en ratón y cobayo, y en 1884 se produjo el primer intento taxonómico por parte de Rosenbach, quien describió dos especies: *Staphylococcus aureus*, así denominada por el pigmento amarillo-dorado de sus colonias, y *Staphylococcus albus*, que formaba colonias de color blanco-yesoso. En 1930 Julianelle introdujo la primera clasificación basada en las características antigénicas del género y en 1942 Fisk desarrolló un método de tipificación por bacteriófagos. Pero no fue sino hasta fines de la década del 60 y principios de la del 70 que los trabajos de G. Pulverer comenzaron a mostrar el carácter de patógenos oportunistas de los ECN, y finalmente en la década del 70 los múltiples trabajos de Wesley E. Kloos y Karl H. Schleifer dieron un vuelco definitivo en esta materia y pusieron orden en la compleja taxonomía de este grupo, al describir las numerosas especies que aún hoy reconocemos (6, 8).

¿Qué ha sucedido en los últimos 30 años con estos microorganismos, que constituyen los principales contaminantes de los distintos materiales que se procesan en los servicios de Microbiología Clínica, fundamentalmente de los hemocultivos seriados? Hasta el 90% de los microorganismos contaminantes del 2 al 10% del total de hemocultivos contaminados corresponden a ECN, el resto a especies de *Corynebacterium*, *Bacillus*, *Micrococcus*, entre otras.

Por ser comensales de la piel, los ECN también son uno de los principales agentes etiológicos de las bacteriemias relacionadas con catéteres (40-70%), de las peritonitis asociadas a la contaminación del catéter de Tenckhoff en los pacientes en plan de diálisis peritoneal (20-50%), de las infecciones en las derivaciones ventrículo-atriales o ventrículo-peritoneales (33-64%), y de las endocarditis de válvulas protésicas (22-50%) y nativas (1-3%). Asimismo, son responsables de infecciones asociadas al empleo de otros dispositivos protésicos (en caderas y rodillas, marcapasos, etc.) (19-50%), de abscesos superficiales y de infecciones en piel y partes blandas (hasta en un 57%), de infecciones oftalmológicas posquirúrgicas (> 50%) y de infecciones urinarias (2-5%) (5, 10).

Se los reconoce primariamente asociados a infecciones nosocomiales con cepas de la propia flora (infecciones endógenas) o provenientes del personal de salud (contaminación exógena) en pacientes inmunocomprometidos o debilitados y en neonatos, con la excepción de la mayoría de los episodios de endocarditis de válvula protésica que se manifiestan luego del primer año del implante, algunos episodios de peritonitis en diálisis peritoneal y de las infecciones urinarias causadas por *Staphylococcus saprophyticus*, en mujeres jóvenes sexualmente activas. Por otra parte, las infecciones nosocomiales endógenas o exógenas suelen ser con cepas no solamente resistentes a la meticilina sino multirresistentes.

Las especies más frecuentemente involucradas en patología humana son: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* y *S. saprophyticus* subsp. *saprophyticus*, que en conjunto alcanzan hasta el 80% de los casos; el resto se debe a *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus hominis* subsp. *hominis*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus capitis* subsp. *ureolyticus*, *Staphylococcus auricularis*, *Staphylococcus cohnii* subsp. *urealyticum* y otras.

Clínicos y microbiólogos estamos aprendiendo a reconocerlos y valorarlos en su justa medida. Sabemos que son los patógenos asociados con el progreso de la tecnología médica y que pueden ser comensales inofensivos o patógenos invasivos. Lo importante es advertir la diferencia (1, 5, 10).

Las infecciones son típicamente indolentes, con largos períodos de latencia entre el momento de la contaminación del dispositivo biomédico y la manifestación de la enfermedad. La virulencia está fundamentalmente relacionada con la capacidad de ciertas cepas de expresar adhesinas y formar *biofilms* en los dispositivos protésicos y catéteres, en cuya intimidad los microorganismos se agregan y forman macrocolonias que crecen protegidas de la acción de antibióticos, anticuerpos, y del resto de los mecanismos de defensa del huésped. También pueden sintetizar enzimas como lipasas, proteasas, hemolisinas y demás exoenzimas que degradan los tejidos y contribuyen a la persistencia de la infección.

Los factores que permiten diferenciar bacteriemia verdadera de contaminación incluyen características clínicas del paciente, como fiebre, hipotensión y leucocitosis (puede haber o no infección del sitio de salida del catéter) y características microbiológicas, como desarrollo de la misma especie en más de un frasco del hemocultivo seriado dentro de las primeras 48 horas (modo » 13 horas), con las mismas características fenotípicas y el mismo antibiograma. Esto es muy fácil cuando en dos o tres muestras de un hemocultivo seriado se aísla *S. lugdunensis* o *S. warneri*, dado que por ser infrecuentes sería muy difícil (aunque no imposible) que se contaminaran todos los frascos extraídos de distintas venopunturas (y diferidos en el tiempo) con cepas diferentes de la misma especie. Inclusive el razonamiento es válido ante la detección de dos o tres aislamientos de *S. epidermidis* en el contexto descrito. Pero si se aísla en dos muestras *S. epidermidis* y en la tercera *S. hominis*, podría ocurrir: a) que sean tres aislamientos por completo diferentes compatibles con contaminación, seguramente detectados muy tardíamente (por bajos inóculos) y no hallados en ningún otro material del paciente; b) que sea *S. epidermidis* el agente etiológico (con ambos aislamientos detectados muy rápidamente y tal vez en algún otro material, todos los aislamientos con las mismas características fenotípicas) y *S. hominis* el contaminante; c) que sea *S. hominis* el agente etiológico (detectado también en otros materiales del paciente) y los dos aislamientos de *S. epidermidis*, fenotípicamente diferentes, sean los contaminantes. También pueden ser aisladas tres especies diferentes de ECN (*S. epidermidis*, *S. warneri* y *S. simulans*) de un hemocultivo seriado de tres muestras, en un contexto clínico poco claro y tardíamente (modo » 60 horas). En ese caso, claramente deben ser interpretadas como contaminaciones.

Los cultivos semicuantitativos o cuantitativos de las puntas de catéter y los cultivos cuantitativos (<sup>3</sup> 4 veces) de la sangre de las vías arterial y venosa de los catéteres doble luz, comparados con el conteo bacteriano del hemocultivo periférico, son de enorme utilidad en la correcta interpretación de las bacteriemias relacionadas con catéteres. Lo es también la rapidez (ε 2 horas) en la detección de los ECN en los retrocultivos respecto del hemocultivo periférico. Las situaciones planteadas muestran la realidad de un servicio de Microbiología Clínica hospitalario con bacteriemias verdaderas y contaminaciones (2 al 10% de los hemocultivos seriados). Lo importante es interpretar correctamente los hallazgos en el laboratorio para contribuir a aclarar el cuadro clínico del paciente (1, 5).

Lo más simple, imprescindible e impostergable es realizar la identificación, al menos bioquímica, de los aislamientos de ECN de los materiales representativos. Existen esquemas simples, que algunos autores hemos validado y publicado, respecto del *gold standard* de Kloos (3, 4). De lo contrario, si solamente se habla de ECN en forma genérica, las situaciones planteadas ni siquiera podrán ser sospechadas, mucho menos correctamente interpretadas.

Un paso más adelante y de gran ayuda es la genotipificación, que complementa a la fenotipificación y permite identificar los clones o cepas de una misma especie asociados al proceso infeccioso que aparecen en distintos materiales. Indiscutiblemente, por problemas de costos y operatividad, la genotipificación no puede ser implementada en todos los laboratorios de Microbiología Clínica; sin embargo, algunas situaciones ameritan su realización, por ejemplo, frente a dos aislamientos de *S. epidermidis* en un contexto clínico no compatible; o con fines epidemiológicos, para confirmar la disemi-

nación de algún clon en particular, responsable de un brote de infección nosocomial. En estos casos deberá ser realizada en los laboratorios habilitados (1, 7).

La correcta identificación a nivel de especie de los ECN permite también inferir sobre el perfil de sensibilidad, considerando que aún queda bastante por estandarizar con respecto a los mejores y más simples métodos de detección de resistencia a oxacilina, glucopéptidos, etc., y a los puntos de corte de sensibilidad y resistencia en las distintas especies, diferentes de *S. epidermidis* (2, 7).

Los ECN son un grupo de microorganismos muy heterogéneo y complejo, al que año tras año se van agregando especies nuevas e, inclusive, nuevos fenotipos de especies ya conocidas. Tal es el caso de la primera cepa de *S. epidermidis* anaerobia estricta, recientemente descrita por Rowlinson *et al.*, aislada de una infección de prótesis de cadera en cultivo puro, caracterizada bioquímicamente y confirmada por estudios de secuenciación de los genes 16S ARNr y *rpoB*, que codifica la fracción altamente conservada de la subunidad  $\beta$  de la ARN polimerasa. La cepa presentó ciertas características bioquímicas muy poco compatibles con una bacteria anaerobia estricta, como ser catalasa positiva, metronidazol y penicilina resistente (9).

Las infecciones por ECN continúan siendo un desafío diagnóstico para microbiólogos, clínicos e infectólogos. Son microorganismos que actúan silenciosamente y lentamente, pero con firmeza y virulencia. La correcta interpretación de los hallazgos en el laboratorio y la adecuada valoración del cuadro clínico-epidemiológico, muchas veces crónico, permiten evitar las consecuencias devastadoras en cuanto a morbilidad y hasta mortalidad en las infecciones más graves.

Queda mucho por hacer, por ejemplo, con respecto a la interacción huésped-microorganismos o a la identificación y expresión de factores de virulencia, sobre todo en especies diferentes de *S. epidermidis*. Es necesario profundizar en el conocimiento de la biodiversidad entre especies y lograr estandarizar las pruebas de sensibilidad para cada una de ellas con parámetros confiables, formular nuevos y mejores antimicrobianos y prestar especial atención al campo de la prevención. Los mencionados son solamente algunos de los múltiples temas en el fascinante mundo de los ECN, en los cuales muchos grupos están trabajando para contribuir a mejorar la calidad de vida del ser humano.

SILVIA CARLA PREDARI

*Departamento de Microbiología, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari,  
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires,  
Avda. Combatientes de Malvinas 3150  
(C1427ARO) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

*Correspondencia. E-mail: scpredari@lanari.fmed.uba.ar*

- Aldea-Mansilla C, García de Viedma D, Cercenado E, Martín-Rabadán P, Marín M, Bouza E. Comparison of phenotypic with genotypic procedures for confirmation of coagulase-negative *Staphylococcus* catheter-related bloodstream infections. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3529-32.
- Corso A, Soloaga R, Faccone D, Galletti P, Corbella S, Iglesias M, *et al.* Improvement of a latex agglutination test for the evaluation of oxacillin resistance in coagulase-negative staphylococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 50: 223-5.
- De Paulis AN, Predari SC, Chazarreta CD, Santoianni JE. Five-test simple scheme for species-level identification of clinically significant coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1219-24.
- Ieven M, Verhoeven J, Pattyn SR, Goossens H. Rapid and economical method for species identification of clinically significant coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1060-3.
- Kloos WE, Bannerman TL. Update on clinical significance of coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7: 117-40.
- Kloos WE, Schleifer KH. Isolation and characterization of staphylococci from human skin. II. Descriptions of four new species: *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominis*, and *Staphylococcus simulans*. *Int J Syst Bacteriol*; 1975: 25: 62-79.
- Predari SC, Ligozzi M, Fontana R. Genotypic identification of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci by polymerase chain reaction. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 2568-73.
- Pulverer G, Pillich J. Pathogenic significance of coagulase-negative staphylococci. In: Finland M, Marget W, Bartmann K, editors. *Bacterial infections: changes in their causative agents; trends and possible basis*. New York, Springer-Verlag, 1971, p. 91-6.
- Rowlinson MC, LeBourgeois P, Ward K, Song Y, Finegold SM, Bruckner DA. Isolation of a strictly anaerobic strain of *Staphylococcus epidermidis*. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 857-60.
- Tan TY, Ng SY, Ng WX. Clinical significance of coagulase-negative staphylococci recovered from nonsterile sites. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3413-4.