

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-MICROBIOLÓGICAS DE LAS INFECCIONES POR *Staphylococcus schleiferi* Y OTROS ESTAFILOCOCOS COAGULASA-NEGATIVOS

Sònia Molinos Abós y Montserrat Giménez Pérez

Servicio de Microbiología. Hospital Universitari Germans Tries i Pujol, Badalona

Los estafilococos coagulasa-negativos (ECN) forman parte de la microbiota normal de la piel y mucosas. Se aíslan con frecuencia en el laboratorio de Microbiología Clínica como contaminantes, aunque también pueden causar infecciones nosocomiales. La importancia clínica de los ECN como agentes etiológicos de infecciones intrahospitalarias ha ido en aumento en las últimas décadas, debido al creciente número de pacientes inmunodeprimidos que son sometidos a instrumentaciones diagnósticas o terapéuticas. La capacidad de estos microorganismos para adherirse y formar *biofilms* en la superficie de los dispositivos y catéteres endovenosos tiene un papel importante en la patogenia de estas infecciones. Existen algunos datos microbiológicos que nos orientan hacia la verdadera implicación clínica de estos microorganismos en algunas infecciones:

- a) Aislamiento en cultivo puro a partir de la muestra procedente del foco de infección (los cultivos contaminados suelen presentar aislamientos mixtos).
- b) Aislamiento repetido del mismo microorganismo en cultivos seriados de la zona afectada durante la evolución de la infección.

Las manifestaciones clínicas de estas infecciones pueden ser leves e inespecíficas, a menudo sin signos de afectación sistémica. Así, por ejemplo, la mortalidad de la bacteriemia por ECN es baja, especialmente si es tratada de forma rápida y correcta; sin embargo, estos microorganismos pueden ser causa de cuadros graves de sepsis y *shock* séptico en pacientes inmunodeprimidos, o si se ven implicadas ciertas especies de ECN poseedoras de determinados factores de virulencia.

La especie aislada con más frecuencia es *Staphylococcus epidermidis*, descrito como causante de bacteriemia, endocarditis sobre válvula nativa o válvula protésica, osteomielitis, infección del tracto urinario, meningitis en pacientes portadores de válvulas de derivación de líquido cefalorraquídeo (LCR), peritonitis en pacientes sometidos a diálisis peritoneal e infecciones de prótesis articulares y de catéteres. *Staphylococcus saprophyticus* es, después de *Escherichia coli*, el agente causal más frecuente de infección urinaria no complicada en mujeres jóvenes con actividad sexual. *Staphylococcus haemolyticus* es la segunda especie más frecuente, después de *S. epidermidis*, asociada a bacteriemia y se ha implicado en endocarditis sobre válvula natural, infecciones del tracto urinario, bacteriemia de origen en el catéter y osteomielitis. *Staphylococcus lugdunensis* se ha aislado como causante de endocarditis. Su virulencia condiciona el recambio valvular y una elevada mortalidad, de ahí la importancia de su rápida identificación y de la instauración precoz de una correcta antibioterapia. Esta especie también se ha implicado en la producción de abscesos de partes blandas, infección de articulaciones y prótesis e infecciones del tracto urinario.

Staphylococcus schleiferi fue descrito por primera vez en 1988 por Freney *et al.* Esta especie se relacionó inicialmente con la producción de empiema cerebral, osteítis vertebral e infección de material protésico. Posteriormente, se ha aislado como causante de meningitis en pacientes con válvulas de derivación de LCR, infecciones de heridas y de marcapasos.

En 1990, los mismos autores, propusieron la existencia de dos subespecies: *S. schleiferi* subespecie *schleiferi* causante de infección en humanos y *S. schleiferi* subespecie *coagulans* agente causal de otitis externa en perros. De forma similar a lo que ocurre con *S. lugdunensis*, *S. schleiferi* produce infecciones especialmente agresivas, equiparables a las causadas por *Staphylococcus aureus*. Su patogenia todavía se encuentra pendiente de dilucidar, por lo que la identificación correcta de estos aislamientos tiene particular importancia.

FACTORES DE VIRULENCIA

Los estudios relacionados con la patogenia de las infecciones sobre material protésico causadas por *S. epidermidis* demuestran que se desarrollan en dos fases: en la primera, tiene lugar la adherencia de los microorganismos a la superficie del polímero de la prótesis, mediante interacciones hidrofóbicas, proteínas (SSP-1, SSP-2, Bhp) y polisacáridos (PS/A) de la pared celular bacteriana. Posteriormente, los estafilococos proliferan y sus factores de virulencia interaccionan con la matriz proteica formada a partir de componentes tisulares y séricos del hospedador (fibronectina, fibrinógeno, factor de Von Willebrand, etc) que envuelve al cuerpo extraño. Esta película biológica generada sobre las superficies plásticas actúa como una barrera mecánica que protege a los microorganismos de la acción de los antibióticos y de los mecanismos de defensa del hospedador. Para conseguir erradicar la infección será imprescindible la retirada del material extraño.

De una forma similar, *S. lugdunensis* y *S. schleiferi*, poseen una cápsula formada por un limo (*slime*) de exopolisacárido que facilita la colonización e interfiere con la fagocitosis de la célula bacteriana por los polimorfonucleares neutrófilos. Ambas especies comparten factores de virulencia con *S. aureus*, como el factor de aglutinación (*clumping factor*) y la producción de DNAasa termoestable. Otros factores que también se han implicado en la patogenia son las lipasas, proteasas, esterases y β -hemolisinas. *Staphylococcus schleiferi* se ha relacionado con la producción de infección nosocomial en pacientes inmunodeprimidos, o sometidos a intervenciones quirúrgicas o instrumentaciones, aunque también se ha descrito como causante de osteomielitis, artritis e infecciones del tracto urinario. *Staphylococcus schleiferi* no es un microorganismo habitual entre la flora comensal humana lo que podría explicar la baja frecuencia de las infecciones que causa. Sin embargo, es probable que su implicación real en algunas de ellas esté subestimada debido, principalmente, a las dificultades que entraña su identificación.

IDENTIFICACIÓN DE ESPECIE

La identificación de especie se basa en la morfología de las colonias, propiedades bioquímicas y características moleculares. Las colonias de los ECN en agar sangre tienen un tamaño de 1-3 mm tras 24 h de incubación y una apariencia típicamente no pigmentada, opaca, lisa y ligeramente convexa. *Staphylococcus schleiferi* crece en este medio a las 24-48 h, observándose unas colonias de 3-5 mm de diámetro, no pigmentadas y productoras de un halo pequeño de β -hemólisis (a diferencia de la β -hemólisis, más amplia, de *S. aureus*). Existen pruebas bioquímicas fundamentales para su identificación (tabla 1) y que permiten diferenciar a este microorganismo de otros ECN y de *S. aureus*.

En *S. schleiferi*, la prueba de la catalasa y de la coagulasa fija (factor de aglutinación o *clumping factor*) son positivas, al igual que en *S. lugdunensis* y *S. aureus*. También comparte con este último la producción de DNAasa termoestable; sin embargo, a diferencia de *S. aureus*, en el caso de *S. schleiferi* y *S. lugdunensis* la prueba de la coagulasa libre en tubo con plasma humano o de conejo es negativa. Otras reacciones bioquímicas que resultan fundamentales para diferenciar *S. schleiferi* del resto de ECN son la ausencia de

ornitina decarboxilasa (ODC), la positividad de la prueba de pirrolidonil-arilamidasa (PYR), y la producción de fosfatasa alcalina y β -galactosidasa.

Además de los sistemas fenotípicos de identificación, se dispone también de métodos moleculares, como la secuenciación de productos de amplificación mediante técnica de PCR, que son muy sensibles y específicos. Entre ellos cabe destacar la secuenciación de 16S rRNA y del gen *tuf*. Las bases de datos de GenBank tienen poca información sobre los genomas de las especies menos frecuentes de ECN, lo que constituye la principal limitación de estas técnicas.

Tabla 1. Pruebas bioquímicas de identificación de *S. aureus* y algunas especies de ECN.

	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. schleiferi</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. lugdunensis</i>
Clumping factor	+	–	+	–	+
DNAasa	+	–	+	–	–
Coagulasa en porta	+	–	+	–	+
Coagulasa en tubo	+	–	–	–	–
Fosfatasa alcalina	+	+	+	–	–
PYR	–	–	+	+	+
ODC	–	V	–	–	+
Ureasa	V	+	+	–	V
β -galactosidasa	–	–	+	–	–

^aSímbolos. –: prueba negativa; +: prueba positiva; V: variable. Abreviaturas en el texto.

SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA

La susceptibilidad de los ECN a los agentes antiestafilocócicos es muy variable. En las especies que causan infección de origen intrahospitalario, especialmente *S. epidermidis*, se ha observado una progresiva disminución de su sensibilidad frente a los antibióticos β -lactámicos, macrólidos, aminoglucósidos, glucopéptidos y quinolonas. Los ECN colonizan habitualmente la piel de los pacientes hospitalizados y del personal sanitario y albergan, frecuentemente, genes que confieren resistencia a múltiples antibióticos. El incremento de las bacteriemias causadas por ECN durante las últimas décadas se ha asociado a un aumento de la resistencia frente a los antimicrobianos en este grupo de microorganismos.

En la actualidad, la mayoría de las cepas de ECN son resistentes a los antibióticos β -lactámicos. La creciente utilización de la vancomicina y, especialmente, de la teicoplanina, ha propiciado la aparición de cepas de *S. epidermidis* y *S. haemolyticus* resistentes a glucopéptidos. Por el contrario, las cepas de *S. schleiferi* causantes de infecciones, descritas en la literatura, han sido sensibles a los principales antibióticos antiestafilocócicos (penicilina, cloxacilina, gentamicina, eritromicina, clindamicina, rifampicina, cotrimoxazol, ciprofloxacino y vancomicina); esta característica, que comparte con *S. lugdunensis*, es un dato que puede ayudar a su correcta identificación.

El tratamiento de las infecciones causadas por ECN estará condicionado por la gravedad del cuadro clínico, la localización de la infección, la presencia o no de material extraño y la sensibilidad a los antimicrobianos de la cepa. La penicilina sería el tratamiento de elección si el ECN no fuera productor de β -lactamasas. En caso contrario, y siempre que no exista alteración de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), el tratamiento debería ser cloxacilina. Únicamente se debiera utilizar la vancomicina en las infecciones causadas por cepas de ECN resistentes a la metilicina, y en los pacientes alérgicos a la penicilina. Dada la elevada frecuencia de aislamientos de ECN resistentes a la cloxacilina, el tratamiento empírico de elección en pacientes con infecciones intrahospitalarias causadas por estos

microorganismos es la vancomicina, asociada o no a la rifampicina, en tanto no se disponga del resultado del antibiograma.

BIBLIOGRAFÍA

- ARCHER G, CLIMO M. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:2231-2237.
- CALVO J, HERNÁNDEZ JL, FARIÑAS MC, GARCÍA-PALOMO D, AGÜERO J. Osteomyelitis caused by *Staphylococcus schleiferi* and evidence of misidentification of this *Staphylococcus* species by an automated bacterial identification system. *J Clin Microbiol* 2000; 38:3887-3889.
- CÉLARD M, VANDENESCH F, DARBAS H, GRANDO J, JEAN-PIERRE H, KIRKOARIAN G, *ET AL.* Pacemaker infection caused by *Staphylococcus schleiferi*, a member of human preaxillary flora: four case reports. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1014-1015.
- DE PAULIS A, PREDARI S, CHAZARRETA C, SANTOIANNI J. Five-test simple scheme for species-level identification of clinically significant coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol* 2003; 41:1219-1224.
- HÉBERT GA. Hemolysins and others characteristics that help to differentiate and biotype *Staphylococcus lugdunensis* and *Staphylococcus schleiferi*. *J Clin Microbiol* 1990; 28:2425-2431.
- HEIKENS E, FLEER A, PAAUW A, FLORIJN A, FLUIT C. Comparison of genotypic and phenotypic methods for species-level identification of clinical isolates of coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol* 2005; 43:2286-2290.
- HERNÁNDEZ JL, CALVO R, SOTA R, AGÜERO J, GARCÍA-PALOMO JD, FARIÑAS MC. Clinical and microbiological characteristics of 28 patients with *Staphylococcus schleiferi* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:153-158.
- 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; 33:1060-1063.
- JEAN-PIERRE H, DARBAS H, JEAN-ROUSSENQ A, BOYER G. Pathogenicity in two cases of *Staphylococcus schleiferi*, a recently described species. *J Clin Microbiol* 1989; 27:2110-2111.
- LEUNG M, NUTTALL N, MAZUR M, TADDEI T, MCCOMISH M, PEARMAN J. Case of *Staphylococcus schleiferi* endocarditis and a simple scheme to identify clumping factor-positive staphylococci. *J Clin Microbiol* 1999; 37:3353-3356.
- VON EIFF C, PETERS G, HEILMANN C. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. *Lancet Infect Dis* 2002; 12:677-684.