

Discurso de Inauguración del curso 2004

Contribución al estudio de las infecciones por estafilococos.

por el Ilmo. Sr.
Dr. D. Vicente Sanchis Bayarri

EXCMO. SR. PRESIDENTE,
EXCELENTÍSIMOS E ILUSTRÍSIMOS SEÑORES ACADÉMICOS,
ENTRAÑABLES COLEGAS Y AMIGOS,
SEÑORAS Y SEÑORES,

Introducción

CUANDO EL EXCELENTÍSIMO SR. PRESIDENTE de la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana me informó que de acuerdo con el orden de antigüedad entre los académicos me correspondía pronunciar el discurso de apertura del Curso 2004, no tuve la menor duda en decidirme por un estudio actualizado de las infecciones estafilocócicas.

Es un tema de marcado interés científico y en el que tengo alguna experiencia personal. Entre otras cosas, está relacionado con el diagnóstico bacteriológico, con la problemática de la infección hospitalaria y con la creciente resistencia a los antibióticos.

En la actualidad *Staphylococcus epidermidis* y otros estafilococos coagulasa-negativos, antiguamente desechados como contaminantes del cultivo, están asumiendo mayor importancia como agentes patógenos verdaderos (cuadro 1).

Las infecciones causadas por estos microorganismos incluyen. Las provocadas por cuerpos extraños internos y están aumentando en la medida que se incrementan el número de catéteres y dispositivos artificiales que se insertan a través de la piel. Estas infecciones se caracterizan por su indolencia pero a veces requieren la extracción del catéter o el dispositivo. La resistencia de los aislantes infectantes a múltiples antibióticos puede complicar aún más el tratamiento. La importancia de los estafilococos coagulasa-negativos como agentes patógenos intrahospitalarios ha despertado un mayor interés en su caracterización detallada. El conocimiento de la biología y la susceptibilidad antimicrobiana de estos microorganismos puede ser necesario para distinguir los aislamientos infectantes de los contaminantes y para planificar un tratamiento apropiado.

Todos los estafilococos son miembros de la familia Micrococcaceae. Se trata de cocos gram positivos que producen catalasa y que se agrupan en racimos irregulares para producir paquetes de células. En el laboratorio de microbiología clínica los estafilococos se diferencian fundamentalmente por su capacidad de producir o no un enzima (coagulasa) que coagula el plasma del conejo. Los estafilococos coagulasa-positivos también fermentan manitol, contienen una proteína fijadora de IgG (proteína A) en sus paredes celulares y producen una proteína asociada a la célula (factor de aglutinación) que fija el fibrinógeno, características que no comparten con los estafilococos coagulasa-negativos.

Sin embargo, aunque los estafilococos coagulasa-positivos humanos componen una especie bastante uniforme (*Staphylococcus aureus*), los estafilococos coagulasa-negativos humanos han sido subdivididos en 32 especies, 15 de las cuales son autóctonas en el hombre (cuadro 2).

Kloos y Schleifer [18] idearon un esquema por el cual los estafilococos coagulasa-negativos podían ser diferenciados fácilmente en especies considerando sus características bioquímicas. A posteriori la caracterización bioquímica fue simplificada mediante la marcación de equipos miniaturizados que facilitaban la identificación rápida de los estafilococos.

Staphylococcus epidermidis y *Staphylococcus saprophyticus* han sido identificados como uniformemente patógenos para los seres humanos. Además, algunos datos sugieren que las especies de estafilococos coagulasa-negativas restantes *S. haemolyticus*, *S. lugdunensis* y *S. schleifer* son más proclives a causar infecciones que otros, pero las asociaciones clínicas comunicadas deben ser confirmadas.

Los estafilococos coagulasa-negativos son bacterias autóctonas que residen en huéspedes mamíferos y habitantes naturales de la piel humana. *Staphylococcus epidermidis* es la especie más frecuentes y persistentes de la piel limpia y las mucosas, y comprende entre el 65 y el 90% de todos los estafilococos recuperados; *S. hominis* es la siguiente especie aislada con mayor frecuencia. Otras especies son miembros menos frecuentes de la población residente (*S. haemolyticus*, *S. warnieri*), se hallan solo transitoriamente en la piel (*S. xylosus*, *S. simulans*, *S. cohnii*) o se encuentran sólo en nichos específicos (*S. capitis* (cabeza), *S. auricularis* (canal auricular), *S. saprophyticus* (epitelio genitourinario)). El tipo y la localización de las especies coagulasa-negativas pueden ser alterados por el tratamiento antibiótico y por la presencia competitiva de *S. aureus* en las mucosas.

Así como en *S. aureus* se han descrito un gran número de toxinas y enzimas que favorecen la producción de infecciones generalizadas e invasivas, en los estafilococos coagulasa-negativos, el número de factores de patogenicidad descritos es escaso y su importancia motivo de controversia. En un paso previo al desarrollo de la infección, los estafilococos coagulasa-negativos se unen a las superficies plásticas sobre las que posteriormente asentará la infección. Esta unión está mediada por una adhesina capsular de naturaleza polisacárida que es un polímero de alto peso molecular formado por galactosa y arabinosa. Esta adhesina se ha demostrado en *S. epidermidis* y también en algunas cepas de *S. capitis ssp. ureolyticus*.

Uno de los factores de patogenicidad de los estafilococos coagulasa-negativos mejor conocido es un exopolisacárido llamado glicocálix o "slime". Se ha observado sobre todo en *S. epidermidis*. Esta sustancia se considera un factor esencial en el mantenimiento de la infección, ya que reduce la respuesta inmune y la opsonización, interfiriendo con los mecanismos de defensa del huésped. Este material forma una película alrededor de los cuerpos extraños a los que ha adherido y envuelve colonias de estafilococos coagulasa-negativos impidiendo la difusión de los antibióticos en su interior y obviando la acción de los mismos.

S. saprophyticus tiene capacidad para adherirse a las células epiteliales del aparato urinario mediante una proteína de superficie. Además, es capaz de producir ureasa y glicocalix lo que favorece la producción de cálculos urinarios.

En algunas cepas de estafilococos coagulasa-negativos se han detectado también otros posibles factores de patogenicidad como adhesinas, hemolisinas, etc.

Los estafilococos coagulasa-negativos aislados en pacientes con infecciones hospitalarias, particularmente *S. epidermidis* y *S. haemolyticus*, suelen ser resistentes a múltiples antibióticos y más del 80% de ellos son resistentes a la meticilina. La resistencia a la meticilina en los estafilococos coagulasa-negativos muestra la misma expresión heterotípica, alteradas por cambios en el cultivo o en las condiciones ambientales, que la que muestra *S. aureus* a la meticilina. Además, las sondas de DNA preparadas a partir del gen de *S. aureus* resistente a la meticilina se hibridan con el DNA cromosómico de estafilococos coagulasa-negativos resistentes a la meticilina de muchas especies diferentes. Por lo tanto, debe considerarse que los estafilococos coagulasa-negativos que son resistentes a la meticilina tienen resistencia cruzada a todos los antibióticos b-lactámicos, como la tienen los *S. aureus* resistentes a la meticilina. Los estudios realizados en animales avalan la evidencia de la resistencia cruzada aun cuando la evaluación sistemática de la susceptibilidad antimicrobiana pueda sugerir susceptibilidad a ciertos b-lactámicos.

Además de los b-lactámicos, los antimicrobianos a los cuales más del 50% de los aislamientos hospitalarios de *S. epidermidis* y *S. haemolyticus* son resistentes incluyen eritromicina, clindamicina, cloramfenicol y tetraciclina. La resistencia a la trimetoprima y a la gentamicina es alta en algunos hospitales pero puede ser baja en otros. *S. haemolyticus* es el primer estafilococo que demuestra resistencia a la vancomicina.

Los antimicrobianos a los cuales la mayoría de los estafilococos coagulasa-negativos son susceptibles in vitro incluyen vancomicina, rifampicina y ciprofloxacina. Los primeros dos agentes constituyen el pilar del tratamiento de las infecciones causadas por estafilococos coagulasa-negativos en cuerpos extraños de localización profunda aunque el desarrollo de la resistencia a la rifampicina durante el tratamiento limita la utilidad de este antibiótico. Todavía queda por determinar adecuadamente la eficacia de la ciprofloxacina y otras fluoroquinolonas en el tratamiento de estas infecciones, pero la resistencia de los estafilococos coagulasa-negativos colonizantes surge con rapidez en los pacientes que reciben ciprofloxacina.

INFECCIONES CLÍNICAS

Bacteriemia hospitalaria

Los estafilococos coagulasa-negativos representan la causa más frecuente de bacteriemia hospitalaria, sobre todo en áreas del hospital en las que el uso de catéteres vasculares permanentes es común.

Endocarditis en válvulas naturales y protésicas

Las infecciones de las válvulas cardíacas naturales por estafilococos coagulasa-negativos son frecuentes y explican sólo alrededor del 5% de los casos de endocarditis infecciosa [18]. La infección presuntamente surge como resultado de la siembra de válvulas cardíacas y endocardio dañados por el microorganismo luego de una bacteriemia transitoria, de una manera similar a lo que ocurre en la infección por estreptococos viridans. De hecho, la naturaleza subaguda de la enfermedad se asemeja a la endocarditis infecciosa causada por el estreptococos viridans. Sin embargo, en un estudio el 67% de 21 pacientes con endocarditis en válvulas nativas presentó evoluciones complicadas (embolización sistémica, insuficiencia cardíaca congestiva o anomalías nuevas en la conducción) [4]. El 50% de los aislamientos infectantes en este estudio correspondieron a especies de estafilococos coagulasa-negativos diferentes a *S. epidermidis*.

Infecciones en catéteres intravenosos Se ha comunicado que *Staphylococcus epidermidis* es el microorganismo aislado más común que infecta los catéteres intravenosos según la definición de las técnicas de cultivo semicuantitativos [22]. Los estudios que evaluaron catéteres para hiperalimentación central [7, 49], vías intravenosas periféricas [48], catéteres para plasmaféresis o hemodiálisis [6], vías centrales de Hickman o Broviac en lactantes [31], o pacientes cancerosos [31] y catéteres de Swan-Ganz [5], han señalado que *S. epidermidis* es el microorganismo infectante más frecuente. Del 12 al 37% de todos los catéteres se habían infectado; *S. epidermidis* representó del 50 al 75% de los microorganismos cultivados. Junto con el incremento de las infecciones asociadas con catéteres ha habido un aumento en la incidencia de bacteriemia relacionada con catéteres debida a *S. epidermidis* con un pronunciado aumento resultante en el número de casos de bacteriemia hospitalaria por ese microorganismo. En algunos hospitales este aumento ha resultado en la existencia de bacterias grampositivas que suplantán a las bacterias gramnegativas como la causa principal de bacteriemia intrahospitalaria [2].

Si bien las razones de este incremento no son del todo claras, se han propuesto varias explicaciones. Estas explicaciones incluyen la inserción quirúrgica de vías centrales, con la resultante disminución de la contaminación por bacterias gramnegativas y hongos y un aumento en la contaminación por bacterias cutáneas comunes, el menor uso de antibióticos para catéteres permanentes, lo que implica una disminución del sobrecrecimiento de *Candida*, el largo período que permanecen in situ, lo que incrementa las probabilidades de contaminación por bacterias de la piel, la resistencia creciente de *S. epidermidis* a los antibióticos, lo que prolonga su supervivencia en la piel de los pacientes con enfermedades graves que reciben múltiples antibióticos y la selección de una población de microorganismos colonizadores con mayor adherencia a los catéteres.

El incremento de las bacteriemias verdaderas por *S. epidermidis* como consecuencia del empleo creciente de catéteres intravenosos permanentes plantea nuevos problemas al clínico que se enfrenta con hemocultivos positivos de un paciente que clínicamente no parece estar enfermo. Los catéteres infectados pueden estar ubicados sin evidencias macroscópicas de purulencia o eritema y la bacteriemia puede ocurrir con pocos síntomas [54]. Sería prudente considerar como significativos todos los hemocultivos percutáneos en los que se desarrolla *S. epidermidis* y que se obtiene de pacientes con catéteres permanentes. Esto justificaría el pedido de hemocultivos repetidos y el examen cuidadoso del sitio de localización de los catéteres. La bacteriemia por *S. epidermidis* vinculada con catéteres ha sido incriminada en complicaciones serias, entre ellas abscesos de pulmón y la muerte [7].

Peritonitis asociada con catéteres para diálisis peritoneal

El desarrollo de la diálisis peritoneal crónica ambulatoria como alternativa en pacientes con insuficiencia renal crónica ha representado un avance notable en el tratamiento de estos enfermos. Sin embargo, hasta el 40% de estos pacientes pueden presentar peritonitis durante el primer año, con una incidencia global que va desde el 0.6 al 6.3 episodios por paciente-año [10]. El microorganismo que con mayor frecuencia se aísla de los pacientes con peritonitis es *S. epidermidis*, que se recupera del líquido peritoneal del 17 al 50% de los casos [53].

Infecciones urinarias

Staphylococcus saprophyticus es un estafilococo coagulasa-negativo que se cultiva en forma infrecuente en la mucosa genitourinaria de las mujeres jóvenes [34]. Este microorganismo se identifica rápidamente en el laboratorio de microbiología clínica debido a su resistencia a un disco con 5 mg de novobiocina. La resistencia a la novobiocina es rara incluso entre los múltiples estafilococos resistentes coagulasa-negativos de otras especies que crecen en la orina [26]. *S. saprophyticus* es un agente patógeno verdadero de las vías urinarias que ocasiona enfermedad tanto en tracto urinario superior como inferior [20]. En más del 90% de las mujeres con cultivos positivos para *S. saprophyticus* existen síntomas y la piuria está presente en el 70 al 85% de estos casos.

Bacteriemia en pacientes inmunocomprometidos

S. epidermidis no solía ser considerado un agente importante en pacientes inmunosuprimidos hasta que los informes de dos importantes centros oncológicos de los Estados Unidos [51] lo identificaron como la causa más común de bacteriemia en pacientes que recibían tratamiento inmunosupresor en sus hospitales. Investigadores del Centro de Investigación del Cáncer de Baltimore identificaron *S. epidermidis* como la causa asilada más común de bacteriemia en sus pacientes entre 1977 y 1979 [51]. La mayoría de los pacientes eran neutropénicos y marcadamente colonizados por el microorganismo en el recto. El agregado de vancomicina oral al régimen oral de

antibióticos para la esterilización del intestino disminuyó la colonización gastrointestinal por *S. epidermidis* y la bacteriemia en esos pacientes. Por lo tanto, estos investigadores consideraron al tracto gastrointestinal como la fuente de estas bacteriemias por *S. epidermidis*. Por el contrario, investigadores del Centro UCLA para las ciencias de la Salud, observaron que los catéteres intravenosos centrales de Hickman o Broviac eran la fuente de las bacteriemias por *S. epidermidis* en sus pacientes [54]. Entre 1977 y 1980 *S. epidermidis* fue responsable del 26% de las bacteriemias de estos pacientes, la mayoría de los cuales también se hallaban severamente neutropénicos.

Estos estudios ilustran varios puntos de importancia. Primero, que la colonización del intestino y la piel por *S. epidermidis* resistente a los antibióticos puede ser secundaria al uso intensivo de agentes antimicrobianos orales y sistémicos [19]. En los pacientes severamente inmunocomprometidos la bacteriemia que se origina en estos sitios puede ser resultado del compromiso de los mecanismos de defensa tanto generales como locales. Segundo, *S. epidermidis* puede ser un agente patógeno letal en pacientes neutropénicos y no debe ser descartado cuando crece en hemocultivos que se obtienen apropiadamente.

Osteomielitis

La mayoría de los estudios que intentan implicar a *S. epidermidis* como causa importante de osteomielitis crónica son poco convincentes. El microorganismo suele ser cultivado de tractos fistulosos como uno de varios agentes patógenos potenciales. Sin embargo, tres infecciones reúnen los criterios válidos que establecen que *S. epidermidis* es la causa de ciertas infecciones óseas. Estas infecciones consisten en la osteomielitis esternal resultante de la infección de la esternotomía mediana luego de la cirugía cardiotorácica [23], la infección del hueso que rodea una prótesis articular [9] y la osteomielitis hematógena secundaria a infecciones de shunts de hemodiálisis [30].

Infecciones de prótesis articulares

Aunque las tasas de infección de los reemplazos de cadera y las prótesis de rodilla suelen ser del 2% o menos [35], estas infecciones son devastadoras. Por lo general las prótesis infectadas deben ser extraídas y el reemplante de una nueva prótesis sólo es exitoso en el 13 – 20% de los pacientes [14]. Se ha comunicado que los estafilococos coagulasa-negativos causan el 20 al 40% de estas infecciones. Aunque en series anteriores ocupaban el segundo lugar en el ranking respecto de *S. aureus* como agente etiológico, en un estudio más reciente representaron la causa principal [15]. En este estudio, el 56% de las infecciones por *S. epidermidis* se diagnosticaron más de un año después del implante quirúrgico de la prótesis y en todas ellas excepto en dos se pensó que los microorganismos habían sido adquiridos durante la cirugía.

Infección de injertos vasculares

Staphylococcus aureus y los estafilococos coagulasa-negativos representan la causa más común de las infecciones de los injertos vasculares. Sin embargo, aun cuando la mayoría de las infecciones por *S. aureus* ocurren en el período postoperatorio temprano, las infecciones por estafilococos coagulasa-negativos se diagnostican años después de la cirugía [28]. En una serie *S. epidermidis* causó 18 de 30 (60%) de las infecciones del injerto aortofemoral diagnosticadas en un período de 10 años; el intervalo promedio desde la cirugía hasta la infección fue de 41 meses con un espectro de 14-80 meses. Es probable que la mayoría de infecciones se adquieran en el momento de la cirugía, como lo sugiere la naturaleza de los aislamientos infectantes y el aislamiento perioperatorio frecuente de *S. epidermidis* contaminante del injerto implantado.

Infecciones pediátricas

Los casos de bacteriemia por estafilococos coagulasa-negativos han aumentado de forma espectacular en las unidades de terapia intensiva neonatal. La incidencia de bacteriemia en esta área ha sido la principal razón del incremento de la bacteriemia hospitalaria por estafilococos coagulasa-negativos. En un estudio longitudinal realizado durante 2.5 años, se observó que el 73% de todas las bacteriemias hospitalarias ocurridas en una unidad de terapia intensiva neonatal fueron causadas por estafilococos coagulasa-negativos; el 22% de todos los recién nacidos de bajo peso internados en esta unidad adquirieron bacteriemia por estos microorganismos [1]. La bacteriemia en neonatos se asocia al bajo peso al nacer, con la presencia de catéteres permanentes umbilicales o periféricos y con la ventilación mecánica. Aún cuando los aislamientos de estafilococos coagulasa-negativos obtenidos de estos niños típicamente consisten en *S. epidermidis* y son resistentes a múltiples antibióticos, se ha comunicado un brote de infecciones causadas por *S. haemolyticus* multirresistente en una unidad de terapia intensiva neonatal [52].

Infecciones oculares

Staphylococcus epidermidis se ha transformado en la causa más común de endoftalmitis posterior a la cirugía ocular, especialmente la extracción de cataratas o el implante de lentes intraoculares [11] y no es raro después de los traumatismos. Esta infección también se ha comunicado en adictos a drogas intravenosas [47].

Infecciones diversas

Otros cuerpos extraños que se han asociado con la infección por *S. epidermidis* incluyen alambres y baterías de marcapasos [55], shunts de hemodiálisis [30] e implantes mamarios [3]. A medida que aumente el número de dispositivos extraños permanentes que se implanten, la lista de cuerpos asociados con la infección por *S. epidermidis* también aumentará. Deberán idearse más estrategias innovadoras para evitar estas infecciones en el futuro.

AISLAMIENTO E IDENTIFICACIÓN DE LAS ESPECIES DE STAPHYLOCOCCUS COAGULASA NEGATIVOS

Los estafilococos crecen bien en los medios habituales como agar-sangre, agar-chocolate, etc. y caldos como Mueller Hinton, tioglicolato, etc. que se utilizan en los laboratorios de microbiología. El aislamiento de estafilococos en muestras altamente contaminadas se puede realizar con medios selectivos como el agar-manitol.

La consideración de un estafilococo coagulasa-negativo como patógeno se verá apoyada por la presencia de gran número de leucocitos polimorfonucleares, con cocos gram-positivos en su interior, que sugieran la presencia de *Staphylococcus* en la muestra. Su consideración como patógenos se basa también en el aislamiento repetido de la misma cepa en una muestra clínica como los hemocultivos o en una muestra de alta calidad (ej. exudado purulento)

La presencia del microorganismo en varias muestras procedentes de tejidos que está en íntima relación con el foco infeccioso (ej. en una prótesis de cadera el aislamiento del microorganismo de tejidos que rodean la prótesis, líquido sinovial o hueso) es de gran ayuda en el diagnóstico de la infección.

Nos parece oportuno aprovechar esta tribuna para señalar que el microbiólogo clínico es muy diferente del ornitólogo. Mientras que éste, se dedica a clasificar las especies de pájaros, el microbiólogo clínico, no sólo clasifica las especies de microorganismos, sino que decide si el microbio aislado es patógeno o no para el hombre.

APORTACIONES PERSONALES Y DISCUSIÓN

Describimos a continuación una serie de trabajos realizados durante los últimos 10 años que vienen a demostrar que en nuestro medio los estafilococos coagulasa-negativos son agentes patógenos determinantes en numerosos procesos y que su diagnóstico y tratamiento son beneficiosos para el enfermo. Técnicamente las cepas bacterianas aisladas fueron identificadas a nivel de especie con el moderno método de Microscan [25], con procedimientos convencionales y con los criterios descritos por Kloos y Schleifer [18]. Se estudiaron los siguientes parámetros: cristal violeta; cloruro sódico 6.5%; nitratos; Voges-Proskauer; arginina; optoquina; bacracina; bilis Esculina 40%; lactosa; determinación morfológica de *Micrococcus*; L-Pyrrolindonyl B-Naphthylamida; PNP-B-D Galactopyranosida; manosa; sorbitol; rafinosa, arabinosa, manitol; inulina; betalactamasa. La susceptibilidad antimicrobiana se ensayó mediante un método modificado de Kirby-Bauer. Los microorganismos se multiplicaron en caldo corazón-cerebro durante tres horas a 37°C, entonces se inocularon sobre el medio de agar Muller Hinton y se incubaron durante 18 horas a 37°C con los siguientes antimicrobianos: penicilina, clindamicina, ampicilina, oxacilina, amoxicilina, clavulanato potásico, cefotaxima, cefolatina, gentamicina, amicacina, eritromicina, ciprofloxacina, tetraciclina, vancomicina, ácido fusídico, rifampicina, nitrofurantoina, pefloxacina, trimetropima, sulfametoxazol y pristamicina. Las diluciones se efectuaron utilizando un replicador de Steer-Foltz. La concentración mínima inhibitoria para cada microorganismo fue la concentración del agente antimicrobiano contenida en la primera dilución que no mostraba crecimiento. Muchas de las pruebas se realizaron con el autoanalizador WALKAWAY 96".

Publicación nº 1. Sensibilidad a los antimicrobianos de 35 cepas de estafilococos aislados en hemocultivos [38]

Se estudia la sensibilidad de los antimicrobianos sobre 35 cepas de estafilococos aislados en hemocultivo (*S. aureus* 8, *S. epidermidis* 21, *S. simulans* 1, *S. capitis* 1, *S. haemolyticus* 3, *S. hominis* 1). Estas cepas procedían de enfermos de diversos servicios del Hospital General Universitario de Valencia. El estudio se efectuó durante los meses de enero a mayo de 1989. La identificación de especies de *Staphylococcus* y la sensibilidad a los antimicrobianos se realizó mediante sistemas automáticos MICROSCAN. El resultado de las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos ensayados fue la siguiente: Amikacina 90%, Cefotaxima 65%, Cefalotina 73.3%, Ciprofloxacina 96.6%, Clindamicina 83.8%, Rifampicina 86.6%, Vancomicina 96.6%. se concluye que existe una disminución de la sensibilidad de varios de los antibióticos ensayados con los datos publicados anteriormente por otros autores españoles.

Publicación nº 2. Estudio de *Staphylococcus haemolyticus* en las infecciones urinarias. Análisis de ocho casos [37]

Las infecciones urinarias causadas por estafilococos se atribuyen, habitualmente, a *Staphylococcus epidermidis* o *S. saprophyticus*. Se presentan ocho casos de infección urinaria por *S. haemolyticus*. El *S. haemolyticus* se identificó mediante la determinación de 19 parámetros bioquímicos. Los antibiogramas efectuados demostraron que todos los *S. haemolyticus* aislados eran sensibles a vancomicina, nitrofurantoina y trimetropima/sulfametoxazol. De los ocho enfermos estudiados, cinco son del sexo masculino y tres del sexo femenino. Se encuentran en los extremos de la vida o son personas mayores de 65 años, o bien son niños menores de 21 meses. Los pacientes adultos tienen enfermedades graves previas, los caso nº 1 y 2 son diabetes, el caso nº 3 y nº 7 padecen

cáncer, el nº 4 un accidente cerebrovascular. Por otra parte, los casos nº 6 y 7 son lactantes de 3 y 2 meses, lo que implica que su sistema inmunológico es inmaduro. Finalmente, el caso nº 8 es un niño de 21 meses con broncopatía espástica, sometido a corticoterapia, lo que también disminuye su capacidad de respuesta inmunológica. Por todo ello, puede pensarse que el *S. haemolyticus* es un patógeno oportunista que actuaría sobre huéspedes con defensas inmunológicas disminuidas. Los resultados de este estudio indican que puede obtenerse una información epidemiológica interesante si se identifican los estafilococos coagulasa-negativos en las muestras biológicas como han señalado otros autores. Ello es especialmente aplicable en caso de enfermos problemáticos (cancerosos, diabéticos, etc).

La significación clínica de los estafilococos coagulasa-negativos aislados en los enfermos antedichos, teniendo en cuenta que con frecuencia colonizan en su piel, plantea un problema delicado que en ocasiones lleva a etiquetarlos de contaminantes. De modo que el bacteriólogo tiene que distinguir entre cepas aisladas en diferentes días de varios sitios, que pueden ser contaminantes, de otras cepas infectantes que indican un fracaso del tratamiento antibiótico hasta entonces seguido. La diferenciación se consigue mediante criterios diagnósticos basados en las características bioquímicas, antibiograma, etc., como hemos efectuado en el presente trabajo.

Esta situación es más frecuente de lo que se piensa, dado que la significación clínica de los estafilococos coagulasa-negativos cultivados en orina se desestima, porque como señala Lathman, estas infecciones urinarias dan, en ocasiones, cifras inferiores a 100.000 colonias/ml. Por ello, la caracterización bioquímica más profunda de los estafilococos coagulasa-negativos puede ayudar al clínico para precisar la etiología de la infección y seleccionar la quimioterapia adecuada.

Se concluye que *S. Haemolyticus* es un patógeno oportunista que actuaría sobre huéspedes con las defensas inmunológicas disminuidas, por ello es recomendable efectuar una caracterización más profunda de los *S. epidermidis* aislados en orina, especialmente en procesos patológicos persistentes.

Publicación nº 3. Contribución al estudio de las infecciones producidas por estafilococos *Kloosi* [39]

Staphylococcus kloosi es una bacteria descrita por Schleifer en 1984. Se trata de un estafilococo coagulasa-negativo perteneciente al grupo *S. saprophyticus* resistente a la novobiocina y, sobretodo, se ha aislado en animales.

El motivo de esta publicación es describir nuevas cepas de *S. kloosi* que se aislaron de muestras biológicas recibidas el año 1991 en nuestro laboratorio de microbiología del Hospital General Universitario de Valencia. Las cepas procedían de exudados purulentos (3), catéteres (2), orinas (1), hemocultivos (1) y aspirados traqueales (1).

La identificación bioquímica y la sensibilidad a los antibióticos se determinaron automáticamente con el sistema MICROSCAN. La sensibilidad a los antibióticos fué la siguiente: amicacina 56%, amoxicilina/clavulánico 0%, ampicilina 0%, cefalotina 0%, cefotaxima 11%, ciprofloxacina 11%, clindamicina 0%, cloramfenicol 22%, eritromicina 0%, gentamicina 11%, imipenem 0%, oxacilina 11%, penicilina 0%, rifampicina 33%, tetraciclina 56%, trimetoprim/sulfametoxazol 43%, vancomicina 22%.

Las nuevas cepas eran betalactamasa positivas; cinco pertenecían a enfermos ambulatorios y cuatro a enfermos hospitalizados. Los pacientes hospitalizados se diagnosticaron, respectivamente, de úlcera duodenal, trombosis arterial, adenoma de próstata y pemfigo vulgar. La cepa aislada del hemocultivo era del biotipo 222000, con elevada resistencia a los antibióticos y pertenecía al paciente con pemfigo vulgar que estaba sometido a corticoterapia.

Se llega a la conclusión que *S. kloosi* podría ser considerado como un patógeno oportunista que afecta especialmente a los enfermos con la inmunidad deprimida.

Esta es la primera vez que *S. kloosi* se aísla en España.

Publicación n° 4. Endocarditis infecciosa por *Staphylococcus intermedius* en paciente infectado por VIH [21]

La endocarditis infecciosa (EI) ocupa un lugar relevante entre las complicaciones infecciosas de los adictos a las drogas por vía parenteral, pues su incidencia, en torno al 8% del total de ellas, sólo es superada por la de la hepatitis vírica y constituye además, la causa principal de muerte en este grupo, y la tercera global en toxicómanos, tras la sobredosis y el SIDA. Sus características fundamentales con respecto a la endocarditis infecciosa de los no adictos son: amplia preponderancia en varones, edad inferior de presentación y afección predominante de cavidades derechas.

Staphylococcus intermedius es un estafilococo coagulasa-positivo, patógeno habitual en patología animal (especialmente en perros) y raro en patología humana [29, 16, 27, 33, 24]. Se describe un caso de endocarditis infecciosa por *S. intermedius* en un paciente drogodependiente.

Se trata de un varón de 17 años. Era ADVP desde hacía 4 años. Presentaba hepatitis aguda desde hacía 8 meses y acudió al hospital por un episodio febril con dolor torácico de características pleuríticas de 3 días de evolución. En la exploración física de ingreso se observó fiebre de 38,2°C, auscultación cardiaca con soplo sistólico, auscultación pulmonar con crepitantes en ambas bases. El abdomen presentaba hepatomegalia y esplenomegalia. La radiografía de tórax mostraba infiltrado alveolar en campos inferiores, el ecocardiograma presentaba insuficiencia tricuspídea con vegetación de 5 mm en valva anterior de la tricúspide. En los análisis clínicos destacaba: leucocitos 13.200 /mm³; Hb, 10.9 g/dl; Hto, 31%; VSG, 20; GPT, 60 U/I; IgG, 1.540 mg/dl; IgA, 177 mg/dl; IgM, 157 mg/dl.

Los datos bacteriológicos presentaban hemocultivos positivos a *S. intermedius* meticilinsensible, biotipo 213367 identificado por el MICROSCAN, anticuerpos frente a VIH positivos, toxoplasma IgG 1:512, la serología luética era negativa, así como el VHB y el anti-HBc era positivo. La evolución fue buena con el tratamiento inicial de cloxacilina y gentamicina; posteriormente se cambió a ciprofloxacina y rifampicina por vía oral.

En el caso que nos ocupa no se pudo demostrar la vía de entrada de *S. intermedius* al torrente circulatorio, pero bien pudiera ser el individuo portador cutáneo de él, o bien estar presente en la droga y/o material de inyección. Se debe resaltar la posibilidad de presentación de endocarditis infecciosa por diferentes subespecies de estafilococos habituales en patología animal en inmunodeprimidos, como es el caso que nos ocupa. Se deberá sospechar endocarditis infecciosa en ADVP ante un cuadro febril con manifestaciones pulmonares, de forma que es el hemocultivo el procedimiento más eficaz para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes [8, 45].

Publicación n° 5. Infección vaginal por *Staphylococcus saprophyticus* en una enferma de SIDA [40]

El *Staphylococcus saprophyticus* es un estafilococo coagulasa-negativo, con capacidad patogénica para cursar infección del tracto urinario especialmente en mujeres jóvenes sexualmente activas y en huéspedes inmunodeficientes. El motivo de la presente comunicación es describir un caso de infección vaginal producida por esta bacteria en una mujer de 25 años afecta de infección por VIH; diagnosticada en enero de 1989 de tuberculosis pulmonar y esofagitis candidiásica, ingresa en febrero con un cuadro de neumonía por *Pneumocystis carinii*, junto con pancitopenia en el curso de la infección por herpes simple. En agosto del mismo año presenta infección por *Toxoplasma gondii* en el sistema nervioso central. En octubre ingresa con anemia, hepatomegalia, adenopatías, muguet y vaginitis. En el cultivo del exudado vaginal se descubrió *Staphylococcus saprophyticus*, aislado en agar sangre e identificado bioquímicamente por el método Microscan como biotipo 247020. No hubo crecimiento en presencia de bajas concentraciones de cristal de violeta, si crecía en bacitracina (0.05 mcg/ml) y no reducía los nitratos; era resistente a Novobiocina (1.6 mcg/ml), glicosidasa, indoxil fosfatasa y pirrolidonil negativos; Voges-Proskauer, optoquina y fosfatasa positivos. El antibiograma mostraba sensibilidad a: amicacina, amox/clavulanato, ciprofloxacina, eritromicina, gentamicina, oxacilina, tetraciclina y trimet/sulfa. Era resistente a ampicilina, cefotaxima, clindamicina,

penicilina, rifampicina y vancomicina. En el examen directo del flujo vaginal destacaban los cocos gram positivos junto con leucocitos. El urinocultivo fue negativo. En enero de 1990 reingresó con pérdida de conciencia, falleciendo por caquexia. Se concluye que *Staphylococcus saprophyticus* puede ser considerado otro patógeno en enfermos de SIDA.

Publicación nº 6. Tesis doctoral de Vicente Sanchis-Bayarri Bernal [36]

La tesis de Sanchis-Bayarri Bernal concluye que las complicaciones sépticas por estafilococos en drogadictos enfermos de SIDA, representa el 19.8% (60 casos de un total de 303 enfermos de SIDA estudiados).

Observa que cepas de estafilococos coagulasa-negativos consideradas en sujetos normales como saprófitos, son patógenos en los enfermos de SIDA. Su tratamiento antibiótico produjo una evolución favorable.

Epidemiológicamente, los biotipos identificados de las cepas de estafilococos aisladas en los enfermos de SIDA indican que cada sujeto se infecta habitualmente con sus propias cepas que tienen en su piel en el momento de la venopunción.

A medida que aumentan los años de drogadicción, aumenta el número de complicaciones sépticas por estafilococos. Las inyecciones no estériles repetidas producen lesiones locales e inoculación directa de estafilococos de su propia flora cutánea más que por drogas contaminadas.

Publicación nº 7. Contribución al estudio de las infecciones por *Staphylococcus warneri* [41]

Staphylococcus warneri y otros estafilococos coagulasa negativos están adquiriendo cada día mayor protagonismo como patógenos especialmente en el medio hospitalario.

Staphylococcus warneri se diferencia de *S. epidermidis* en que carece de fosfatasa y de capacidad de producir acidez a partir de tetrahalosa. El motivo de la presente comunicación es describir cinco casos de infección producida por esta bacteria detectados en el Hospital General Universitario de Valencia. *Staphylococcus warneri* fue aislado de hemocultivo en cuatro casos y de exudado purulento en el caso restante. El primer caso era un hombre de 27 años adicto a las drogas por vía parenteral, con infección VIH, hepatopatía crónica y tuberculosis pulmonar. El segundo caso un hombre de 37 años operado de corazón con implantación de válvula mitral y válvula aortica. El tercer caso, una preescolar mujer de 16 meses con bronquitis aguda. El cuarto caso un hombre de 94 años con neumonía hospitalaria. El quinto un hombre de 65 años diagnosticado de epiteloma basocelular en la sien derecha. En general, los *Staphylococcus warneri* aislados eran sensibles a la mayoría de los antibióticos excepto en el primer caso que era resistente a amoxicilina/clavulánico, cloranfenicol, clindamicina, cefalotina, cefotaxima, ciprofloxacina, eritromicina, imipenem, gentamicina, oxacilina y tetraciclina y el quinto caso que era resistente a fosfomicina.

Revisando literatura médica Eng 1982 y Fidalgo 1990 describen varios casos en inmunodeprimidos. Dan 1984 en un caso de cirrosis hepática, Kirtchoff 1985 describe casos de enfermos con implantación prolongada de catéteres. Speaker 1991 señala que el bajo porcentaje de aislamiento de *S. warneri* se debe a que los técnicos de laboratorios no estudian detalladamente los estafilococos coagulasa-negativos aislados.

Publicación n° 8. Estudio de un caso de infección urinaria producida por *Staphylococcus sciuri* vancomicina resistente [43]

El centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos refería en el *British Medical Journal* (1997; 315:697-702) el hallazgo del primer caso de *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina, indicando a continuación que este hecho venía a demostrar que existe la posibilidad de que al aumentar los niveles de resistencia se desarrollen infecciones intratables con los antibióticos actualmente existentes. Recomendaba la instauración de un sistema de vigilancia y un uso prudente de los antibióticos especialmente vancomicina.

El motivo del presente trabajo es estudiar un caso de infección por *Staphylococcus sciuri* resistente a la vancomicina.

Se trataba de un varón de 61 años con antecedentes de enfermedad de Parkinson desde hacía 14 años, que ingresa por empeoramiento de la misma. El enfermo mejora tras el ajuste de la medicación. En el curso de la rehabilitación se detecta un episodio de retención urinaria y apreciándose adenoma prostático.

Analítica: 6500 leucocitos (70% Neutrófilos), Hb 14, plaquetas 185000, VSG 10, glucosa 87, urea 60, creatinina 1.2, urinocultivo: positivo. Más de 100.000 UFC/ml. Se aísla en cultivo puro de *Staphylococcus sciuri*. El antibiograma señala resistencia a amoxicilina/clavulánico, clindamicina, cefotaxima, cefalozina, claritromicina, ciprofloxacina, eritromicina, oxacilina, rifampicina, tetraciclina, teicoplanina y vancomicina. Es sensible a nitrofurantoína, gentamicina y cotrimoxazol. La cepa fue aislada con medios convencionales, realizándose su identificación bioquímica y sensibilidad antimicrobiana con el sistema automático Micoscan.

S. sciuri es una especie de estafilococo coagulasa-negativo, de origen animal, que es ubicua y posee un gen homólogo que desarrolla meticilina resistencia como ocurre en el *S. aureus* según describió recientemente Wu (*J Bacteriology* 1998; 180: 236-242).

Publicación n° 9. Infección por *Staphylococcus sciuri* en un enfermo de tos nocturna [45]

Se trata de un varón de 77 años que acude al servicio de urgencia con tos nocturna sin disnea acompañado de expectoración blanquecina abundante, con dificultad para la deglución de 48 horas de evolución, selectiva para sólidos con sensación de detención del bolo alimenticio. Tolera líquidos. No presenta dolor torácico.

Analítica: Hb 15.6, Hto 46.3 l, Quick 100%, Ure 58, Creatinina 1.49. Se realiza gastroscopia que evidencia la existencia de una impactación del bolo alimenticio con esofagitis péptica de la que se toma biopsia. El resultado de la biopsia es de adenocarcinoma mucosecretor pobremente diferenciado localizado en la unión gastroesofágica. Engrosamiento del diafragma y pilares compatible con infiltración tumoral.

En el curso del proceso se aísla en hemocultivo *Staphylococcus sciuri*. La bacteria aislada era resistente a la amoxicilina/clavulánico, clindamicina, cefalotina, cefotaxima, ciprofloxacina, eritromicina, gentamicina, imipenem, oxacilina. Era sensible al cloranfenicol, amikacina, fosfomicina, rifampicina, tetraciclina, teicoplanina y vancomicina.

Este caso demuestra que *S. sciuri* puede actuar como un patógeno oportunista en un paciente inmunodeprimido. La ingestión de algún alimento de origen animal contaminado con *S. sciuri* era probablemente la causa de la infección como señala Li-H (*Appl Environ Microbiol* 1997; 63: 924-930).

Publicación n° 10. Contribución al estudio de las infecciones por *S. saprophyticus* [46]

S. saprophyticus es un estafilococo coagulasa negativo que rara vez se cultiva en la mucosa genitourinaria de las mujeres jóvenes y que, sin embargo, existe una correlación elevada entre la colonización en la piel genitourinaria del microorganismo y desarrollo posterior de la infección del tracto urinario (Jordan GD, *J Infect Dis* 1980; 142:510).

El mismo autor señala que las infecciones son siempre extrahospitalarias y que entre el 70 y 85% de las cepas se aíslan en mujeres. *S. saprophyticus* es un patógeno verdadero del tracto urinario que produce enfermedad del tracto urinario alto y bajo (Layham RH, *JAMA* 1983; 250 :3.063). Por lo que se refiere a su ecología *S. saprophyticus* es un habitante natural de la piel humana, especialmente de la zona genitourinaria (Kloos WE, *Ann Rev Microbiol* 1980; 34:559)

El objeto de la presente comunicación ha sido investigar las características patológicas y epidemiológicas de las infecciones por *S. saprophyticus* en nuestro medio.

Las cepas de *S. saprophyticus* se aislaron por métodos convencionales (agar sangre, agar ordinario, etc). Posteriormente se identificaron bioquímicamente y se determinó su sensibilidad a los antibióticos utilizando el sistema automático Microscan.

Durante los tres años (1995, 1996 y 1997) se aislaron en el Laboratorio de Microbiología del Hospital General Universitario de Valencia 18 cepas de *S. saprophyticus* procedentes de diversos servicios hospitalarios y de ambientes extrahospitalarios. La distribución era la siguiente: Infecciosos 4, reanimación 2, urología 2, obstetricia 2, neonatos 2, hematología 1, unidad coronaria 1, cirugía general 1, nefrología 1, ambulatorio 1 y no especificado 1.

Trece correspondían a mujeres y cinco a hombres.

Según el tipo de muestra biológica: orina 8, hemocultivo 4, L.C.R. 1, jugo gástrico 1, exudado conjuntival 1, esputo 1, exudado purulento 1 y broncoaspirado 1.

Las cepas aisladas en hemocultivo procedían de reanimación y de infecciosos. Las de jugo gástrico y de exudado conjuntival procedían del servicio de neonatos. El broncoaspirado de la unidad coronaria. El L.C.R. de infecciosos. El exudado purulento de cirugía general. El esputo de infecciosos. Las de orina de los restantes.

El tratamiento habitual es efectivo con la mayoría de los agentes antimicrobianos del tracto urinario, incluyendo la norfloxacina (The urinary Tract infection Study Group, *J Infect Dis* 1987; 155: 170). Las cepas aisladas eran sensibles a la mayoría de los agentes antimicrobianos entre ellos la norfloxacina y ciprofloxacina. No obstante 5 de ellas beta lactamasa positivos.

Se concluye que *S. saprophyticus* es un patógeno emergente, capaz de producir enfermedad especialmente en sujetos inmunodeprimidos y no exclusivamente en el tracto urinario de mujeres en ambientes extrahospitalarios.

Publicación nº 11. Estudio de 7 casos de infección por *Staphylococcus lugdunensis* [44]

Los estafilococos se aíslan frecuentemente en muestras humanas, animales y el medio ambiente. El papel patógeno de las especies coagulasa negativos no está todavía bien asentado. *Staphylococcus lugdunensis* es una especie coagulasa-negativa descrita recientemente. Su nombre viene del latín lugdunum, que significa Lyon, por haber sido esta ciudad donde se describió por primera vez. El objeto de la presente comunicación es describir 7 casos humanos de infección por esta bacteria.

Caso 1: paciente diabética de 64 años de edad en la que se aisló *S. lugdunensis* en el exudado conjuntival.

Caso 2: paciente varón de 51 años diagnosticado de neoformación vesical, aislando *S. lugdunensis* en el exudado purulento de una resección transuretral.

Caso 3: paciente de 81 años diagnosticada de accidente cerebrovascular isquémico, con *S. lugdunensis* aislado en orina.

Caso 4: paciente de 65 años diagnosticado de endocarditis bacteriana, aislándose *S. lugdunensis* en hemocultivo.

Caso 5: paciente de 79 años con cirrosis hepática y aislamiento de *S. lugdunensis* en hemocultivo.

Caso 6: paciente de 75 años diagnosticada de accidente cerebrovascular, aislando *S. lugdunensis* en orina.

Caso 7: varón de 77 años con osteosarcoma de fémur y aislamiento de *S. lugdunensis* en el exudado purulento de la herida. La presente comunicación expande los síndromes clínicos en los que *S. lugdunensis*, estafilococo coagulasa-negativo, aparece como bacteria patógena.

Las siete cepas de *S. lugdunensis* eran patógenas. En efecto la coloración de Gram de las muestras biológicas mostró leucocitos y cocos gram positivos en todos los casos.

S. lugdunensis se confunde fácilmente con *S. aureus* si no se tiene la precaución de practicar la prueba de la coagulasa, dado que ambas especies tienen atributos muy parecidos. La diferenciación de estas dos especies puede tener consecuencias clínicas.

Se plantea por otra parte la cuestión de la ecología de *S. lugdunensis*. Es quizás razonable considerar que pudiera ser un comensal de la piel, dado que aproximadamente las dos terceras partes de las 229 cepas estudiadas por Herchline 1991 se aislaron de la piel y de tejidos blandos. Además, *S. lugdunensis* ha sido aislado de múltiples sitios, incluido orina, peritoneo, axila y mucosa anal [12, 50].

Parece existir diferencias entre las cepas aisladas en América y las aisladas en Europa. En Europa, la mayor parte son susceptibles a una amplia gama de antibióticos.

En América la resistencia a antibióticos beta-lactámicos con la producción de betalactamasa alcanzaban al 24% de las cepas aisladas por Herchline en 1990 [13].

S. lugdunensis según Lambe [19] dispone de enzimas extracelulares que lo hacen tan agresivo y patógeno como *S. aureus*.

De todo lo expuesto se deduce que los laboratorios de Microbiología necesitan diferenciar las cepas de estafilococos coagulasa negativos como *S. lugdunensis*, dado que este agente es un patógeno potencialmente significativo en la patología humana.

Se puede concluir que *S. lugdunensis* es una importante, recientemente definida, nueva especie de estafilococo coagulasa negativo que tiene relevancia clínica.

Publicación nº 12. Contribución al estudio de la conjuntivitis en el recién nacido [42]

Se presenta el caso de un neonato, niña, que ingresó al tercer día de vida por presentar hiperbilirrubinemia (17.5% mg, Ht 65% capilar). En la secreción purulenta se aísla *S. hyicus*.

Revisando la bibliografía reciente relativa a conjuntivitis neonatal, encontramos los siguientes trabajos:

Mehta (1997) refiere una serie de infecciones por *Staphylococcus haemolyticus* multirresistentes en una unidad neonatal de Nueva Delhi. En seis casos fue aislado en la secreción conjuntival. Las cepas aisladas eran resistentes a la penicilina, meticilina, gentamicina, eritromicina, cloranfenicol y tetraciclina.

Sentsova (1997) estudia microbiológicamente 474 recién nacidos con onfalitis y/o conjuntivitis en los que predominaba la flora grampositiva (*S. epidermidis* y *S. aureus*).

CONSIDERACIONES FINALES

Los estafilococos coagulasa-negativos, son un grupo muy heterogéneo de 32 especies distintas de bacterias que residen en las mucosas y la piel humana, están adquiriendo una creciente relevancia clínica.

Su creciente papel como patógenos oportunistas está relacionado con la mayor agresividad de los procedimientos médicos diagnósticos y terapéuticos y la generalización del uso de catéteres y dispositivos endovenosos.

Las infecciones por estos microorganismos son, en su mayoría, de adquisición nosocomial, a excepción de las del tracto urinario (generalmente causadas por estafilococos saprophyticus).

Las infecciones por estafilococos coagulasa-negativos suelen asociarse a la presencia de un cuerpo extraño (especialmente catéteres intravasculares, derivaciones del líquido cefalorraquídeo, material protésico y catéteres de diálisis peritoneal), lo que determina su patogenia y, con frecuencia, presentan un curso clínico subagudo que dificulta el diagnóstico.

Su tratamiento obliga generalmente a la retirada del cuerpo extraño (catéter o prótesis) y a una terapia antibiótica coadyuvante.

En las infecciones graves por estafilococos coagulasa-negativos, el tratamiento de elección en estos momentos es la vancomicina sola o asociada a otros antibióticos, aunque en 1987 se empezaron a publicar en la literatura médica mundial datos de resistencia a este antibiótico en estafilococos haemolyticus, que es la segunda especie de estafilococos coagulasa-negativos más frecuentemente aislada.

El seguimiento clínico-epidemiológico de los pacientes y la aplicación de técnicas identificativas en el análisis de las cepas, puede ayudar a esclarecer el papel patógeno en muchos casos. El estudio detallado de una serie de aislamientos de estafilococos coagulasa-negativos clínicamente relevantes permite analizar interesantes aspectos relacionados con la identificación, patogenia, epidemiología y sensibilidad antibiótica de estos microorganismos.

El *S. epidermidis* es la primera causa de infección nosocomial. En efecto, dentro de los estafilococos coagulasa-negativos, es el más frecuente, cuya acción empieza a suponer un problema, nada despreciable, de infección hospitalaria, no sólo por su cantidad y virulencia de sus cepas, sino también porque resulta en ocasiones engañoso para el facultativo, al que se le plantea cierta dificultad cuando tiene que distinguir entre la acción colonizadora de este tipo de bacterias y su acción patógena.

Es fundamental el examen directo de estos microorganismos, así como su cultivo en varios medios, una realización de distintos tipados y un estudio del cuadro clínico del paciente con el fin de determinar la existencia de una infección.

En la presente conferencia hemos presentado numerosos casos de estafilococos coagulasa negativos que habrían sido diagnosticados como *S. epidermidis* posiblemente calificados de saprofitos pero que un estudio más detallado ha permitido su identificación específica y su patogenicidad.

Una infravaloración del *S. epidermidis* potenciaría las largas incubaciones de estas bacterias pudiendo ocasionar un retraso en tratamiento, fatal para el enfermo infectado, mientras que la sobrevaloración comportaría también un perjuicio porque se podría estar enmascarando otro tipo de infección más grave.

Los estafilococos coagulasa negativos son uno de los microorganismos que más favorecen el diálogo entre el clínico y el microbiólogo, debido a la especial importancia para el diagnóstico de estas infecciones de una valoración conjunta entre ambos profesionales.

Los Estafilococos se han convertido en la causa más frecuentes de infección nosocomial en muchos hospitales. También son los patógenos que se aíslan más a menudo en las bacteriemias primarias y secundarias, y en las infecciones cutáneas y heridas quirúrgicas.

Los estafilococos coagulasa negativos son importantes patógenos hospitalarios, con una predilección particular por infectar catéteres y dispositivos protésicos.

Los estafilococos coagulasa negativos son parte de la flora normal de la piel, las mucosas y porción inferior del intestino.

Aunque los estafilococos puede seguir vivos durante mucho tiempo en el ambiente y es posible demostrar la transmisión aérea de estos microorganismos, el principal mecanismo de contagio es el de persona a persona, a través de la contaminación de las manos. Los enfermos hospitalizados con una infección estafilocócica activa o los que están muy colonizados, sobre todo en regiones cutáneas (heridas quirúrgicas, quemaduras, úlceras de decúbito) constituyen un reservorio importante en las infecciones adquiridas en el hospital. Tales enfermos desprenden cantidades de microorganismos y las manos del personal que los asiste se colonizan rápidamente. La omisión del lavado de manos permiten el paso de los microorganismos a la piel de otros enfermos. Las cepas pueden volverse endémicas en áreas de hospital que albergan estos enfermos, sobre todo cuando el uso excesivo de antimicrobianos favorece la aparición de microorganismos con resistencias múltiples (unidades de quemados, cuidados intensivos o trasplantes de médula ósea).

Lo estafilococos invaden con frecuencia la profundidad de la piel a través de los folículos pilosos y glándulas sebáceas ocluidas o regiones que ha sufrido abrasiones, picaduras de insectos o una dermatitis.

La colonización e invasión de los pulmones puede producirse si los microorganismos logran esquivar los mecanismos normales de la depuración mucociliar, como sucede con la intubación endotraqueal, o cuando tales mecanismos están deprimidos, como sucede tras las infecciones virales del pulmón. La invasión del tubo digestivo se ve favorecida por la lesión que sus mucosas experimentan después de la radioterapia o quimioterapia citotóxica.

El principal mecanismo de defensa contra los procesos estafilocócicos son los leucocitos polinucleares.

Las personas con neutropenia o con déficit heredados o adquiridos de la quimiotaxis, ingestión y destrucción de las bacterias por los neutrófilos son particularmente susceptibles a las infecciones estafilococcicas. Un pequeño número de estafilococos puede sobrevivir dentro de los fagocitos, lo cual puede explicar la respuesta relativamente escasa de las infecciones estafilocócicas a los antimicrobianos y el riesgo de recaídas.

Los brotes epidémicos de los procesos estafilocócicos dentro del hospital pueden surgir rápidamente en las unidades de quemados, cuidados intensivos o cuidados neonatales (zonas que alojan a enfermos debilitados que son tratados continuamente con antibióticos). El caso prototipo suele ser un enfermo recientemente dado de alta o trasladado desde otro hospital donde el organismo es endémico.

Para controlar la infección es necesario identificar rápidamente el microorganismo en el enfermo reservorio en las unidades asistenciales afectadas, mediante cultivos del material de las heridas, secreción nasal, piel, catéteres, sondas urinarias permanentes. Los contagios disminuyen si se aísla a los enfermos con cultivos positivos, insistiendo en la necesidad de las técnicas correctas de asepsia y del lavado de manos por parte del personal asistencial.

A modo de resumen reivindicativo del papel de la Microbiología Clínica son significativas las conclusiones a las que llegó la American Academy of Microbiology en el coloquio que organizó en 1997 para analizar el papel de la microbiología clínica en el mundo cambiante de la salud. Esas conclusiones destacaron:

La necesidad creciente de microbiología clínica ante la cada vez mayor número de enfermos inmunocomprometidos y el envejecimiento de la población.

Que los métodos moleculares y la automatización requieren personal técnico muy entrenado frente a la tendencia de la gestión a reducir costes y a emplear personal con baja formación.

Que la microbiología es una ciencia interpretativa que requiere comunicación entre el microbiólogo y los especialistas clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 ANDAY, E.K.; TALBOT, G.H. Coagulase-negative staphylococcus bacteriemia – a rising threat in the newborn infant. *Ann Clin Lab Sci*, 1985; 15: 246-51.
- 2 BANERJEE, S.N.; EMORI, T.G.; CULVER, D.H. *et al.* Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. *Am J Med*, 1991; 91 (Suppl 3 B) 86 S-89S.
- 3 BURLHARDT, B.R.; FRIED, M.; SCHNUR, P.L. *et al.* Infections and intraluminal antibiotics. *Plast Reconstr Surg*, 1981; 68: 43-9.
- 4 CAPUTO, G.M.; ARCHER, G.; CAIDERWOOD, S.B. *et al.* Native valve endocarditis due coagulase-negative staphylococci: Clinical and microbiologic features. *Am J Med*, 1987; 83: 619-25.
- 5 COOPER, G.L.; HOPKINS, C.C. Rapid diagnosis of intravascular catheter-associated infection by direct gram-staining of catheter segments. *N Engl J Med*, 1985; 312: 1.142-7.
- 6 CHESSBROUGH, J.S.; FINCH, R.G.; BURDEN, R.P. A prospective study of the mechanisms of infection associated with hemodialysis catheters. *J Infect Dis*. 1986; 154: 579-89.
- 7 CHRISTENSEN, G.D.; BISNO, A.L.; PARISI, J.T. *et al.* Nosocomial septicemia due to multiply antibiotic-resistant Staphylococcus epidermidis. *Ann Intern Med*. 1982; 96: 1-10.
- 8 ESPINOSA PARRA, F.J.; VALDÉS CHÁVARRI, M. *et al.* Manifestaciones pulmonares como expresión clínica de endocarditis infecciosa en drogadictos. *Arch Bronconeumol* 1989; 25: 252-255.
- 9 FITZGERALD, R.H., NOLAN, D.R.; ILSTRUP D.M. *et al.* Deep wound sepsis following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg*, 1977; 59 A: 847-55.
- 10 GOKAL, P. Peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Antimicrob Chemother*, 1982; 9: 417-9.
- 11 HEAVEN C.J.; MANN, P.J.; BOASE, D.L. Endophthalmitis following extracapsular cataract surgery: A review of 32 cases. *Br J Ophthalmol*, 1992; 76: 419-42.
- 12 HERCHLINE, E.; AYERS, L.W. Occurrence of *Staphylococcus lugdunensis* in consecutive clinical cultures and relationship of isolation to infection. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 419-421.
- 13 HERCHLINE, T.E.; BARNISHAN, AYERS, L.W.; FASS, R.J. Penicillinase production and in vitro susceptibilities of *S. lugdunensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 24-34.
- 14 HUNTER, G.; DANDY, D. The natural history of the patient with an infected total hip replacement. *J Bone Joint Surg (Am)*, 1977; 59B: 293-7.
- 15 INMAN, R.D.; GALLEGOS, K.V.; BRAUSE, B.D. *et al.* Clinical and microbial features of prosthetic joint infection. *Am J Med*, 1984; 77: 47-53.
- 16 KLOOS W.E.; GEORGE, C.G. Identification of Staphylococcus species and subspecies with MicroScan Pos ID and Rapid Pos ID panel systems. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 738-744.
- 17 KLOOS, W.E. , WOLFSHOHL, J.F. Identification of Staphylococcus species with the API STAPHIDENT System. *J Clin Microbiol* 1982; 16: 509-16.
- 18 KLOOS, W.E., SHLEIFER. Simplified scheme for routine identification of human staphylococcus species. *J. Clin. Microbiol*, 1975; 1: 82-88).
- 19 LAMBE, D.W. JR; FERGUSON, K.P.; KEPLINGER J.L.; GEMMELL, C.G.; KALBFLEISCH, J.H. Pathogenicity of three others coagulase-negative staphylococci in a mouse model and possible virulence factors. *Can J Microbiol* 1990; 36: 455-63.
- 20 LATHAM, R.H.; RUNNING, K.; STAMM, W.E. Urinary tract infections in young adult women caused by *Staphylococcus saprophyticus*. *JAMA*, 1983; 250: 3.063-6.
- 21 LLORCA, I.; GAGO, S; SANMARTIN J Y SÁNCHEZ, R. Endocarditis infecciosa por Staphylococcus intermedius en paciente infectado por VIH. *Enf Infec y Microbiol Clin*. Vol. 10, Nº 5. 1992.
- 22 MAKI, D.G.; WEISE, C.E.; SARAFIN, H.W. A semi-quantitative culture method for identifying intravenous catheter-related infection. *N Engl J Med*, 1977; 296: 1.305-9.
- 23 MIHOLIC, J.; HUDEC, M.; DOMANIG, E. *et al.* Risk factors for severe bacterial infections after valve replacement and aortocoronary bypass operations: Analysis of 246 cases by logistic regression. *Ann Thorac Surg*. 1985; 40: 224-8.

- 24 MIRO, J.M.; PIG DE LA BELLACAS, J.; GATELL, J.M. *et al.* Estudio de la tasa de portadores cutáneomucosos de estafilococos en heroinómanos del área de Barcelona y de las características microbiológicas de heroína y material de inyección. *Med Clin (Barc)* 1984; 83: 620-623.
- 25 MURRAY, P.R., BARON, M.A., PFALLER, F.C., TENOVER, AND R.H. YOLKEN (eds), 1995. *Manual of clinical microbiology, 6th ed. American Society for Microbiology, Washington D.C.*
- 26 NICOLLE, L.E.; HOBAN, S.A.; HARDING, G.K.M. Characterization of coagulase-negative staphylococci from urinary tract infections. *J Clin Microbiol*, 1983; 17: 267-70.
- 27 NISHIDA, H.; GROOTERS, R.K.; MERKLEY, D.F.; THIEMAN K.C. AOLTANZDEH, H. Postoperative mediastinitis: a comparison of two electrocautery techniques on presternal soft tissues. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 969-976.
- 28 O'BRIEN, T.; COLLIN, J. Prosthetic vascular graft infection. *Br Surg*, 1992; 79: 1.262-7.
- 29 OVERTUF, G.D.; TALAN D.A.; SINGER, K. *Et al.* Phage typing of *Staphylococcus intermedius*. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 373-375.
- 30 PARKER, M.A.; TUAZON, C. Cervical osteomyelitis: Infection due to *Staphylococcus epidermidis* in hemodialysis patients. *JAMA*, 1978; 240: 50-1.
- 31 PRESS, O.W.; RAMSEY, P.G.; LARSON, E.B. *et al.* Hickman catheter infections in patients with malignancies. *Medicine*, 1984; 63: 189-200.
- 32 RAUCHER, H.S.; HYATT, A.C.; BARZILAI, A. *et al.* Quantitative blood cultures in the evaluation of septicemia in children with Broviac catheters. *J Pediatr*. 1984; 104: 29-33.
- 33 RAUS, J.; LOVE, D.N. Comparison of the staphylocoagulase activities of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus intermedius* on Chromozym-TH. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 207-210.
- 34 RUPP, M.E.; SOPER, D.; ARCHER, G. *Staphylococcus saprophyticus* colonization of the female genital tract. *J Clin Microbiol*, 1992; 30: 2.975-9.
- 35 SALVATI, E.A.; ROBINSON, R.P.; ZENO, S.M. *et al.* Infections rates after 3175 total hip knee replacements performed with and without a horizontal unidirectional filtered air-flow system. *J Bone Joint Surg (Am)*, 1982; 64A: 525-35.
- 36 SANCHIS-BAYARRI BERNAL, V.; *Estudio de las complicaciones sépticas quirúrgicas y no quirúrgicas producidas por estafilococos en drogadictos VIH positivos*. Tesis doctoral. Universidad de Valencia 1993.
- 37 SANCHIS-BAYARRI, V.; SÁNCHEZ R.; MARCAIDA, G Y SANCHIS-BAYARRI, V. Estudio de *Staphylococcus haemolyticus* en las infecciones urinarias. Análisis de ocho casos. *Rev Clin Esp*, 190, N° 9. 1992.
- 38 SANCHIS-BAYARRI VAILLANT, V., LLUCIAN RAMBLA, R., LLORCA ESCUIN, I., GAGO ESCOBAR, S Y SANCHIS-BAYARRI BERNAL, V. Sensibilidad a los antimicrobianos de 35 cepas de estafilococos aislados en hemocultivos". *Rev Esp Quimioterap*, octubre 1989; vol. 2 (Supl. 1): 111.
- 39 SANCHIS-BAYARRI VAILLANT, V.; LORCA ESCUIN, I.; RAMÓN MARTÍ, J.L.; SANCHIS-BAYARRI BERNAL, V. Contribució a l'estudi de les infeccions produïdes per *estafilococos* Kloosi. *Ann Med (Barc)*, LXXVIII, N, 7. 1992.
- 40 SANCHIS-BAYARRI, V.; LLUCIAN, R.; RAMOS, J.L.; ZARAGOZA, R. Contribución al estudio de las infecciones por *S. saprophyticus*. *XI Reunión Nacional de Urolitiasis y Endoscopia Urinaria*. 1999.
- 41 SANCHIS-BAYARRI, V.; LLUCIAN, R.; SANCHIS-BAYARRI, M.R. Contribución al estudio de las infecciones por *Staphylococcus warneri*. *II Congreso de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología de la Comunidad Valenciana*. 1998.
- 42 SANCHIS-BAYARRI, V.; LLUCIAN, R.; SANCHIS-BAYARRI, M.R. Contribución al estudio de la conjuntivitis en el recién nacido. *Acta Pediátrica española* 2002; vol 60 (6): 303-306.
- 43 SANCHIS-BAYARRI, V.; LLUCIAN, R.; SANCHIS-BAYARRI, V. Estudio de un caso de infección urinaria producida por *Staphylococcus sciuri* vancomicina resistente. *VIII Congreso Nacional del Laboratorio Clínico*. 1998.
- 44 SANCHIS-BAYARRI, V.; LLUCIAN, R.; SANCHIS-BAYARRI, V. Estudio de 7 casos de infección por *Satphylococcus lugdunensis*. *An Med Int* 1999; Vol. 16, N° 7:X

- 45 SANCHIS-BAYARRI, V.; LLUCIAN, R.; SANCHIS-BAYARRI, V. Infección por *Staphylococcus sciuri* en un enfermo con tos nocturna. *30 th IUATLD World Conference on Lung Health*. 1999.
- 46 SANCHIS-BAYARRI VAILLANT, V.; SANCHEZ SANCHEZ R.; LLUCIAN RAMBLA R.; SANCHIS-BAYARRI BERNAL M.R.; GAGO ESCOBAR S; Infección vaginal por *Staphylococcus saprophyticus* en una enferma de SIDA. *Toko-Gin Práct.* 51, (7): 376-379, 1992.
- 47 SCHLEIFER, K.H.; KILPPER-BÄLZ, R.; DEVRIESE, L.A. "Staphylococcus arletae sp nov, *S. equorum* sp nov and *S. kloosii* sp N: Three new coagulase negative, novobiocinresistant species from animals. *Syst Appl Microbiol* 1984; 5: 501-509.
- 48 SCHLOSSBERG, D.; Jan, A.M. Endophthalmitis in intravenous drug abuse. *Ann Ophthalmol*, 1993; 25:77-8.
- 49 SHERERTY, R.J.; FALK, R.; HUFFMAN, K.A. *et al.* Infections associated with subclavian Udall catheters. *Arch Intern Med*. 1983; 143: 52-6.
- 50 SNYDMAN, D.R.; MURRAY, S.A.; KORNFELD, S.J. *et al.* Total parenteral nutrition-related infections; prospective epidemiologic study using semiquantitative methods. *Am J Med*. 1982; 73: 695-9.
- 51 VANDENESSH, F.; ETIENNE, J *et al.* Endocarditis due to *S. lugdunensis*: report of 11 cases and review. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 871-6.
- 52 WADE, J.C.; SCHIMPF, S.C.; NEWMAN, K.A. *et al.* *Staphylococcus epidermidis*: an increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. *Ann Intern Med*. 1982; 97: 503-8.
- 53 WEINSTEIN, R.A.; KABINS, S.A.; NATHAN, C. *et al.* Gentamicin-resistant staphylococci as hospital flora: Epidemiology and resistant plasmids. *J Infect Dis*, 1982; 145: 374-82.
- 54 WEST, T.E.; WALSH, J.J.; KROL, C.P. *et al.* Staphylococcal peritonitis in patients on continuous peritoneal dialysis. *J Clin Microbiol*, 1986; 23: 809-12.
- 55 WINSTON, D.J.; DUDNICK, D.V.; CHAPIN, M *et al.* Coagulase-negative staphylococcal bacteremia in patients receiving immunosuppressive therapy. *Arch Intern Med*, 1983; 143: 32-6.
- 56 WOHL, B; PETERS, R.W.; CARLINER, N. *et al.* Late unheralded pacemaker pocket infection due to *Staphylococcus epidermidis*: A new clinical entity. *PACE*, 1982; 5: 190-5.