

Importancia de la relación huésped-parásito en estafilococos coagulasa negativa aislados de neonatos

Isabel E. Bogado^a, Patricia Marchiaro^a, Marta Marzi^a, Juan Putero^b, Juan José Ivancovich^c y Emma G. Sutich^a.

^aDepartamento de Microbiología. Cátedra Microbiología Clínica I. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario.
^bServicio de Neonatología. Hospital Provincial del Centenario. ^cCátedra de Estadística. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario. Argentina. Rosario- Argentina.

OBJETIVOS. Los neonatos constituyen una población de alto riesgo para infecciones por estafilococos coagulasa negativa (ECN). Para comprender mejor dichos procesos se enfocó su estudio desde el punto de vista de la relación huésped-parásito. Para ello se propuso establecer si hay concordancia entre el resultado esperado de dicha relación dada por el índice de riesgo de los neonatos y el índice de virulencia de los microorganismos y la calificación de cepa colonizante o infectante, que surge del diagnóstico médico realizado en base a criterios clínicos.

MÉTODOS. Se estudiaron 24 neonatos en los cuales se realizó un seguimiento epidemiológico estableciendo como factores de riesgo para infecciones por estos microorganismos: presencia de catéteres, sondas vesicales, cirugía previa, ingreso de más de 72 horas en el hospital, tratamiento prolongado con antibióticos y condiciones de inmunosupresión. En las cepas de ECN recuperadas de los materiales clínicos se determinaron los siguientes factores de patogenicidad: sinergismo de hemólisis, producción de polisacárido extracelular (slime), adherencia a catéter de teflon e hidrofobicidad.

RESULTADOS. Hubo coincidencia entre el diagnóstico clínico y el resultado esperado de la relación huésped-parásito en 21 pacientes (87,5%). En 8 de estos pacientes no se produjo infección a pesar de presentar las cepas 3 de 4 factores de virulencia, ya que los pacientes no presentaban suficientes factores de riesgo.

CONCLUSIONES. El estudio de la microbiología solamente en términos de identificación y tratamiento de los organismos causantes de enfermedad distorsiona el contexto biológico. Es necesario comprender la relación huésped-parásito para un enfoque adecuado del estudio de los procesos infecciosos.

Palabras clave: relación huésped-parásito, estafilococos coagulasa negativa, infecciones en neonatos.

Clinical importance of understanding the bacterium-host interaction in coagulase-negative staphylococci isolated from neonates

OBJECTIVE. Neonates represent a high risk population for infections by coagulase-negative staphylococci (CNS). To have a better understanding of these process our purpose was to compare the expected result of the bacterium-host interaction given by the neonates' risks factors and the micro-organisms' virulence factors with the condition of infecting or colonising strain that emerge from the diagnosis on the basis of the clinical symptoms.

METHODS. We studied 24 neonates who were submitted to an epidemiological control establishing as risk factors: catheters, vesicle sounds, previous surgery and immunodepressed conditions. In the CNS recovered from clinical samples we determined the following virulence factors: synergistic hemolysis, slime production, adherence to Teflon catheters and hydrophobicity.

RESULTS. We found correlation between the clinical diagnosis and the expected result of the bacterium-host interaction in 21 patients (87.5%). Among them, in 8 patients infection didn't occurred in spite of having the micro-organisms 3 from 4 virulence factors since the patients didn't have risk factors.

CONCLUSIONS. A microbiological study based entirely on identification and treatment can alter the biological context. It is necessary to understand the bacterium-host interaction for an appropriate comprehension of the bacterial diseases.

Key words: bacterium-host interaction, coagulase-negative staphylococci, neonates infections.

Introducción

En el pasado el estudio de las enfermedades infecciosas se limitaba a resolver dos cuestiones básicas: cómo diagnosticar la enfermedad y qué tratamiento debería ser utilizado. Actualmente se está poniendo énfasis en las medidas preventivas tales como reducir la exposición a bacterias patógenas y el desarrollo de vacunas¹. Esto ha producido un cambio en el enfoque del estudio de las enfermedades infecciosas asignándole mayor importancia al

Correspondencia: Dra. I. E. Bogado.
Cátedra de Microbiología Clínica I.
Facultad de Cs. Bioquímicas y Farmacéuticas.
Universidad Nacional de Rosario.
Suipacha 531 - 2000 Rosario.
República Argentina.
E-mail: ibogado@arnet.com.ar

Manuscrito recibido el 29-8-2000; aceptado el 19-12-2000

Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 165-171

conocimiento de los procesos de interacción entre las bacterias y el ser humano. Esto se traduce en comprender la relación huésped-parásito.

Los estafilococos coagulasa negativa (ECN) son componentes normales del ecosistema cutáneo², pero en determinadas circunstancias pueden penetrar al organismo y comportarse como microorganismos patógenos³. Por su parte, los neonatos cuando presentan bajo peso al nacer y/o son prematuros y se condiciona su sistema natural de defensa constituyen una población de alto riesgo para infecciones por este tipo de microorganismos⁴⁻⁷.

Con el propósito de estudiar la injerencia de los ECN en neonatos desde el punto de vista de los conflictos inherentes a toda relación huésped-parásito se propuso establecer si hay concordancia entre el resultado esperado de dicha relación dada por el índice de riesgo de los neonatos, y el índice de virulencia de los microorganismos y la calificación de cepa colonizante o infectante que surge del diagnóstico médico realizado en base a criterios clínicos.

Materiales y métodos

Pacientes

De mayo a octubre de 1999 se estudiaron 24 pacientes del Servicio de Neonatología del Hospital Provincial de Centenario, Rosario, República Argentina (asociado a la Universidad Nacional de Rosario y que consta de 6 unidades de internación y 3 servocunas para neonatos de alto riesgo), en los cuales se aisló ECN como único microorganismo a partir de diferentes muestras clínicas. Se efectuó un estricto seguimiento epidemiológico estableciendo como factores de riesgo para infecciones por este tipo de microorganismos: a) presencia de catéteres⁸, b) sondas vesicales⁹, c) cirugía previa¹⁰, d) ingreso de más de 72 horas en el hospital⁶, e) tratamiento prolongado con antibióticos¹¹ y f) condiciones de inmunosupresión (condición de prematuro y bajo peso al nacer)⁷. El neonatólogo realizó el diagnóstico médico de infección por una evaluación cuidadosa de los signos y síntomas del recién nacido, examen físico, datos de laboratorio, información sobre los cambios longitudinales en los signos vitales y una historia que incluyó antecedentes maternos y antecedentes relevantes recientes en la sala de neonatología. Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios: aislamiento de una sola especie microbiana en una muestra significativa, recuperación de una cepa de más de un material clínico del mismo paciente y confirmación de que se trataba de la misma especie por identificación bioquímica y caracterización molecular de la misma, hipertermia, hipotermia, dificultad respiratoria, apnea, cianosis, ictericia, hepatomegalia, anorexia, vómitos distrés abdominal, convulsiones, fontanella llena o tensa y rigidez de nuca¹². La presencia de estas manifestaciones clínicas distingue infección verdadera de la bacteriemia transitoria observada en algunos recién nacidos sanos¹³.

Cepas

Identificación bioquímica y genotípica

Se recuperaron 40 cepas de ECN que se consideraron significativas por desarrollo como cultivo puro¹⁴ de los siguientes materiales clínicos: sangre (34), punta de catéter (4) y orina (2). Los estafilococos se identificaron hasta especie según pruebas bioquímicas habituales¹⁵⁻¹⁷ y mediante el sistema API Staph (BioMérieux S.A., Marcy L'Etoile, France), el cual dio excelente concordancia en 11 cepas (27,5%), muy buena concordancia en 19 cepas (47,5%) y buena concordancia en 10 cepas (25,0%). Se utilizaron como cepas patrones *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, *S. saprophyticus* ATCC 15305, *S. warneri* ATCC 27836, *S. hominis* ATCC 27844. Con respecto a la caracterización molecular de las cepas, la meto-

dología de RAPD-PCR (amplificación al azar del ADN mediante reacción de la polimerasa con oligonucleótidos degenerados), desarrollada por parte de nuestro equipo de trabajo en una publicación anterior¹⁸, permitió distinguir entre sí las distintas especies de ECN analizadas, obteniéndose perfiles diferentes para cada una de las mismas.

Factores de virulencia

Sinergismo de hemólisis. Se siguió la técnica descrita por G. Héber et al¹⁹. Se sembró cada cepa de ECN en medio de agar tripteína soya con el agregado de 5% de sangre desfibrinada de carnero. Luego se estiró perpendicularmente a la cepa a testear, una cepa de *S. aureus* ATCC 49440 productora de β -lisina, sin tocar la cepa anterior. Se procedió a la incubación aeróbica de los cultivos a 35° C durante 18 a 24 horas y luego a temperatura ambiente durante 4 a 6 horas. Se consideró resultado positivo una zona de hemólisis completa dentro de la zona de hemólisis incompleta producida por *S. aureus*. En la figura 1 se puede apreciar claramente el patrón de hemólisis característico de las cepas positivas y negativas. La cepa empleada como productora de β -lisina fue *S. aureus* ATCC 49440.

Producción del polisacárido extracelular denominado "slime": Se utilizó el método cuantitativo descrito por G.D. Christensen et al²⁰. Se hizo crecer cada cepa de ECN en 10 ml de caldo tripteína soya durante 18 horas a 37°C. Luego se tomaron alícuotas de 20 μ l de cada cultivo y se traspasaron a una microplaca NUNCTM SURFACE (NUNCTM Brand Products, NALGE NUNC International, Denmark), en la cual cada pocillo contenía 180 μ l de caldo tripteína soya. Se incubó la placa a 37° C, 18 horas y luego se volcó el contenido de las celdas. En cada una se agregaron 200 μ l del colorante Azul de Alcian 8 GS (ANEDRA, Rep. Argentina), en solución al 0,5%, modificación utilizada por R. Bayston y S. R. Penny²¹, el cual se dejó en contacto durante 10 minutos. Posteriormente se lavó con agua destilada cada celda y se agregaron en cada una 200 μ l de ácido clorhídrico al 25%. Las lecturas de las densidades ópticas (DO) se efectuaron en el Lector de Microplacas (DYNATECH Laboratories, MRX; rango de absorbancias 0 – 0,2 unidades de absorbancia, resolución 0,001 unidades de absorbancia), a 620 nm. Se utilizó como control negativo una cepa no productora de slime (FBR 004) confirmada en nuestro laboratorio y como control positivo la cepa *S. epidermidis* ATCC 35983, fuerte productora de slime.

Los valores de DO obtenidos por cuadruplicado durante 6 días

Figura 1. Sinergismo de hemólisis entre la cepa *Staphylococcus aureus* ATCC 49440 (estría de crecimiento vertical) y 2 cepas de *Staphylococcus hominis* (N° 84 y 85) y 1 *Staphylococcus epidermidis* (N° 87), en las cuales se puede observar una zona de hemólisis incompleta que fue exaltada a hemólisis completa en la zona donde hubo actividad de beta-lisina debido a la cepa vertical. Las cepas 88 y 89 fueron negativas.

TABLA 1. Valores de densidad óptica obtenidos en el método de producción de *slime* para los controles positivo y negativo

Cepa	Valor mínimo (DO)	Valor máximo (DO)	Media (DO)	Variancia	Desviación estándar	N
No productora de <i>slime</i>	0,013	0,078	0,039	0,0003294	0,01815	24
Productora de <i>slime</i>	0,114	0,390	0,245	0,0051900	0,07205	24

N: número de muestras

DO: densidad óptica

utilizando ambas cepas controles fueron analizados por un ANOVA, (análisis de la variancia), previa prueba de los supuestos de normalidad e igualdad de variancias, comprobándose la reproducibilidad del método. A partir de los 24 valores de DO para el control negativo y los 24 valores de DO para la cepa productora de *slime* se obtuvieron los resultados que se muestran en la tabla 1. Aceptada la normalidad de los valores de DO provenientes de ambos controles, y rechaza la hipótesis nula respecto de la igualdad de variancias de los valores de DO para el control negativo y la cepa productora de *slime* ($p < 0,00001$) se procedió a realizar un análisis discriminante cuadrático obteniéndose una DO de 0,089 como valor discriminante que nos permitió clasificar las cepas que dieron valores de DO menores a 0,089 como no productoras de *slime*, mientras que las cepas que dieron valores de DO mayores a 0,089 como cepas productoras de *slime*.

Adherencia a catéter de Teflón. Se realizó el estudio de acuerdo al método descrito por N.K. Sheth et al²². Se utilizó un catéter de Teflón NIPRO SAFELET CATH (NIPRO Medical Industries, LTD, Japan) el cual se cortó en trozos de 5 cm. Cada cepa de ECN se hizo crecer en caldo tripteína soya a 37° C durante 4 horas. Se centrifugó el caldo a 2.000 g durante 10 minutos. Se lavó el cullote 2 veces con buffer fosfato 0,01 M pH= 7,2 y se resuspendió en el buffer hasta lograr una turbidez equivalente al tubo 0,5 de la escala de Mc Farland. Se diluyó dicha suspensión 1/100 (para lograr un inóculo inicial de $\approx 5 \times 10^5$ unidades formadoras de colonia [ufc] /ml) y se procedió al recuento inicial de colonias sembrando alícuotas de 10 μ l de la suspensión y de sucesivas diluciones 1/10, 1/100 y 1/1.000 de la misma, en placas de agar tripteína soya más 5% de sangre desfibrinada de carnero. Se colocaron los trozos de catéter en la suspensión bacteriana y se los dejó en contacto 30 min a 37° C. Luego se removieron los catéteres, se lavaron con agua destilada y se rotaron en placa de agar tripteína soya más 5% de sangre desfibrinada de carnero, las cuales se incubaron a 37° C durante 24 horas. Transcurrido dicho tiempo se procedió a contar las colonias. Se realizó el estudio por duplicado para cada cepa. Para analizar el grado de adherencia se determinó –para cada una de las cepas, incluyendo las cepas controles– la razón entre el número de ufc desarrolladas a partir de catéter y el número de ufc del inóculo inicial en porcentaje. Se utilizó como control positivo la cepa de *S. epidermidis* ATCC 35983, fuertemente adherente y como control negativo la cepa no adherente FBR 004 mencionada anteriormente. Las razones porcentuales obtenidas por duplicado durante 5 días consecutivos utilizando ambas cepas controles fueron sometidas a un análisis discriminante cuadrático, en forma similar a como se procedió con las DO en el método de producción de *slime*. De este modo, cepas con razones porcentuales menores a 0,01% fueron clasificadas como no adherentes, mientras que las cepas que dieron mayores a 0,01% fueron clasificadas como cepas adherentes.

Hidrofobicidad. Se realizó mediante la técnica del *salting out* de M. Lincahl et al²³, con distintas diluciones de una solución de sulfato de amonio 2 M pH = 6,8 (1 M, 0,5 M, 0,25 M, 0,125 M, 0,06 M, 0,03 M) colocando una gota de cada solución en un vidrio para aglutinación y luego, sobre ella, la cepa, mezclando durante 1 minuto para observar la aparición de aglutinación o no dentro de los 2 minutos siguientes. Se determinó el error inter-experimental probando 5 cepas durante 5 días consecutivos para cada solución y el error intra-experimental se estimó probando una misma cepa 10

veces.

Resultados

De las 40 cepas de ECN, 33 fueron identificadas como *S. epidermidis*, 5 *S. hominis*, 1 *S. warneri* y 1 *S. auricularis*.

A cada factor de riesgo presentado por los neonatos se le asignó un valor arbitrario de 1 punto expresando el estudio de cada paciente a través de un *índice de riesgo* que definimos como la relación de la puntuación obtenida sobre el total (tabla 2) adjudicándole valor significativo cuando fuera mayor que 0,05. De la misma manera se procedió con las cepas y los factores de virulencia definiendo un *índice de virulencia* (tabla 3). Como resultado de la relación huésped-parásito se asignó a la cepa el papel de infectante si ambos índices fueron superiores a 0,05, mientras que si sólo un índice o ninguno resultó mayor a 0,50, o resultaron igual a 0,50, el papel asignado fue de colonizante. Por otra parte, el médico neonatólogo caracterizó de igual manera a las cepas (infectantes o colonizantes) peor por los criterios clínicos ya señalados^{13,14} (tabla 4).

Al establecer la concordancia entre la calificación según el resultado esperado de la relación huésped-parásito y la calificación por el criterio clínico se obtuvo coincidencia en 21 pacientes, 87,5% del total (tabla 4). De esos 21 pacientes, en 9 (pacientes n° 1,2,7,8,10,11,12,17 y 18), las cepas poseían índices de virulencia y de riesgo mayor que 0,50, por lo que se les consideró infectantes según la relación huésped-parásito coincidiendo con el diagnóstico médico por criterios clínicos. En 3 (pacientes n° 6, 9 y 13) los pacientes presentaban escasos factores de riesgo sin síntomas clínicos de infección y las cepas pocos factores de virulencia, por eso se consideraron colonizantes. Un solo paciente (n° 3) presentaba factores de riesgo pero la cepa no tenía factores de virulencia y el paciente no tenía síntomas clínicos de infección, adjudicándosele valor colonizante al hallazgo. En los 8 casos restantes (pacientes n° 4, 5, 14, 16, 19, 21, 22 y 23), no se produjo infección a pesar de presentar las cepas un índice de virulencia mayor a 0,50, ya que los pacientes presentaban escasos factores de riesgo (tabla 4).

De los 3 casos donde no hubo coincidencia (pacientes n° 15, 20 y 24), en dos pacientes (n° 20 y 24) las cepas fueron calificadas por el laboratorio como colonizantes, ya que tanto el índice de virulencia como el de riesgo fueron iguales o menores a 0,50, pero el médico consideró al microorganismo responsable del proceso infeccioso porque fue el único recuperado como flora pura de los materiales clínicos, con evolución favorable del paciente por el tratamiento instituido. En el tercer caso, (paciente n° 15),

TABLA 2. Factores de riesgo presentados por los neonatos

Paciente	Factores de riesgo ^a						Índice de riesgo ^b
	Presencia de catéter	Presencia de sonda vesical	Cirugía previa	Ingreso > a 72 h	Administración de antibióticos	Condiciones de inmunosupresión	
1	1	1	0	1	1	1	5/6 = 0,83
2	1	0	0	1	1	1	4/6 = 0,66
3	1	0	0	1	1	1	4/6 = 0,66
4	0	0	0	1	1	0	2/6 = 0,33
5	1	0	0	0	0	0	1/2 = 0,16
6	0	0	0	1	1	0	2/6 = 0,33
7	1	0	0	1	1	1	5/6 = 0,83
8	1	0	0	1	1	1	4/6 = 0,66
9	1	0	0	1	1	0	3/6 = 0,50
10	1	1	0	1	1	1	5/6 = 0,83
11	1	1	0	1	1	1	5/6 = 0,83
12	1	1	1	1	1	1	6/6 = 1,00
13	1	0	0	1	1	0	3/6 = 0,50
14	0	0	0	1	1	0	2/6 = 0,33
15	0	0	0	1	1	0	2/6 = 0,33
16	0	0	0	1	1	0	2/6 = 0,33
17	1	1	0	1	1	1	5/6 = 0,83
18	1	1	0	1	1	1	5/6 = 0,83
19	1	0	0	1	0	0	2/6 = 0,33
20	1	0	0	1	1	0	3/6 = 0,50
21	0	0	0	1	0	0	1/6 = 0,16
22	0	0	0	1	1	0	2/6 = 0,33
23	0	0	0	1	1	0	2/6 = 0,33
24	0	0	0	1	0	0	1/6 = 0,16

a: a cada factor de riesgo que presenta el paciente se le asigna un valor arbitrario de 1, y su ausencia 0;

b: el resultado, expresado como índice de riesgo, es la razón entre la suma de los valores asignados a los factores de riesgo encontrados para cada neonato y el total de factores considerados.

la cepa presentaba factores de virulencia pero el paciente tenía escasos factores de riesgo y clínicamente se le asignó un papel patógeno por haber sido recuperada de una orina como flora pura con evolución clínica favorable por el tratamiento.

Discusión

La patogenia no es una consecuencia normal e inevitable de las asociaciones hospedador parásito sino que depende de muchos factores con influencia sobre el resultado de una asociación particular. Hemos dicho que los ECN son los principales componentes del ecosistema de piel y mucosas, el cual se denomina "biota normal"³, por lo tanto se encuentran como organismos saprófitos en distintas partes del cuerpo, pero dadas determinadas circunstancias pueden penetrar al organismo y comportarse como microorganismos patógenos. Esto se ve agudizado en pacientes gravemente enfermos, que requieren la implantación de elementos biopoliméricos a los cuales los ECN se adhieren muy bien⁸, y en pacientes inmunocomprometidos (con cáncer, trasplantados, con sida, recién nacidos prematuros, etc.) en los cuales el sistema antibacteriano normal parecería funcionar menos adecuadamente en la vecindad de dichos materiales extraños. Se ha visto que en el caso de los ECN la retirada de los mismos de una superficie plástica-adherente es

mucho más difícil para las células fagocíticas que en el caso de *S. aureus*, pues requieren una opsonización previa. La necesidad de opsoninas explica parcialmente la tenacidad de las infecciones relacionadas a catéteres en el caso de los ECN²⁴.

Nuestro trabajo se centró en neonatos, población en la cual los ECN han emergido recientemente como patógenos debido a que los recién nacidos suelen poseer varios factores de riesgo para este tipo de infecciones. En primer lugar, el bajo peso al nacer y la condición de prematuro⁷ que condicionan su sistema natural de defensas; en segundo lugar, ingreso en Unidades de Neonatología⁶ donde son sometidos a implantación de catéteres, sondas, etc.^{8,9}, actos quirúrgicos¹⁰ y tratamientos prolongados con antibióticos¹¹.

Por otra parte, la virulencia de los ECN está relacionada a su habilidad para adherirse y luego colonizar la superficie de dispositivos biopoliméricos implantables. Mientras que la adherencia depende de interacciones hidrofóbicas^{24,25}, la colonización de la superficie del biopolímero está asociada con la producción de un polisacárido extracelular denominado *slime* que protege a las bacterias de las defensas del hospedador y de los antibióticos^{26,27}. También es considerado factor de virulencia la producción de una delta-hemolisina que produce sinergismo, hemólisis completa, con *S. aureus* productor de beta-lisina, cuando crecen en agar con eritrocitos de carnero¹⁸.

TABLA 3. Factores de virulencia presentados por las cepas de estafilococos coagulasa negativa

Nº Cepa	Especie	Factores de virulencia ^a				Índice de virulencia ^b
		Sinergismo hemólisis	Producción de <i>slime</i>	Adherencia a catéter	Hidrofobicidad	
1	<i>S. epidermidis</i>	0	1	1	1	3/4 = 0,75
7	<i>S. epidermidis</i>	1	1	1	0	3/4 = 0,75
8	<i>S. epidermidis</i>	1	1	1	0	3/4 = 0,75
18	<i>S. epidermidis</i>	1	1	1	1	4/4 = 1,00
9	<i>S. epidermidis</i>	0	0	0	0	0/4 = 0,00
12	<i>S. epidermidis</i>	1	1	1	1	4/4 = 1,00
15	<i>S. epidermidis</i>	1	1	1	1	4/4 = 1,00
17	<i>S. epidermidis</i>	0	1	1	0	2/4 = 0,50
23	<i>S. epidermidis</i>	1	1	1	0	3/4 = 0,75
38	<i>S. epidermidis</i>	1	1	1	1	4/4 = 1,00
34	<i>S. epidermidis</i>	0	1	1	1	3/4 = 0,75
44	<i>S. epidermidis</i>	1	1	0	0	2/4 = 0,50
45	<i>S. epidermidis</i>	1	1	1	1	4/4 = 1,00
46	<i>S. epidermidis</i>	1	1	1	1	4/4 = 1,00
47	<i>S. epidermidis</i>	1	1	1	1	4/4 = 1,00
48	<i>S. epidermidis</i>	1	1	1	1	4/4 = 1,00
51	<i>S. epidermidis</i>	1	1	1	1	4/4 = 1,00
50	<i>S. epidermidis</i>	1	1	0	0	2/4 = 0,50
61	<i>S. epidermidis</i>	0	1	1	1	3/4 = 0,75
63	<i>S. epidermidis</i>	0	1	1	1	3/4 = 0,75
75	<i>S. epidermidis</i>	0	1	1	1	3/4 = 0,75
82	<i>S. warneri</i>	0	1	1	1	3/4 = 0,75
84	<i>S. hominis</i>	1	1	1	1	4/4 = 1,00
85	<i>S. hominis</i>	1	1	1	1	4/4 = 1,00
90	<i>S. hominis</i>	1	1	1	1	4/4 = 1,00
91	<i>S. hominis</i>	1	1	1	1	4/4 = 1,00
94	<i>S. hominis</i>	1	1	1	1	4/4 = 1,00
87	<i>S. epidermidis</i>	0	1	1	1	3/4 = 0,75
88	<i>S. epidermidis</i>	0	1	1	1	3/4 = 0,75
89	<i>S. epidermidis</i>	0	1	1	1	3/4 = 0,75
92	<i>S. epidermidis</i>	0	1	1	1	3/4 = 0,75
93	<i>S. epidermidis</i>	0	1	1	1	3/4 = 0,75
95	<i>S. epidermidis</i>	0	1	1	1	3/4 = 0,75
96	<i>S. epidermidis</i>	1	0	1	1	4/4 = 1,00
97	<i>S. epidermidis</i>	0	1	1	1	2/4 = 0,50
101	<i>S. epidermidis</i>	1	1	1	1	4/4 = 1,00
107	<i>S. epidermidis</i>	1	1	1	1	4/4 = 1,00
102	<i>S. epidermidis</i>	1	0	1	1	3/4 = 0,75
103	<i>S. epidermidis</i>	1	1	1	1	4/4 = 1,00
105	<i>S. epidermidis</i>	0	0	1	1	2/4 = 0,50

a: a cada factor de virulencia que presenta la cepa se le asigna un valor arbitrario de 1, y su ausencia 0; b: el resultado, expresado como índice de virulencia, es la razón entre la suma de los valores asignados a los factores de virulencia encontrados para cada cepa y el total de factores considerados.

En el estudio realizado se encontró muy buena coincidencia al establecer la concordancia entre la calificación de la cepa en infectante o colonizante por el resultado esperado de la relación hospedador parásito dada por el índice de riesgo de los neonatos y el índice de virulencia de los microorganismos, y la misma calificación dada por el neonatólogo que surge del diagnóstico médico realizado basándose en criterios clínicos.

Del análisis de los resultados podemos inferir como valor predictivo de cepa infectante cuando está presente

la conjunción de índice de riesgo e índice de virulencia mayores a 0,50, y cepa no infectante (o colonizante) cuando uno o los dos índices son menores o iguales a 0,50.

En este trabajo concluimos que el estudio de los índices propuestos resulta útil para asegurar, en la mayoría de los casos, el papel que desempeña en el paciente el hallazgo de este tipo de microorganismos oportunistas por el laboratorio microbiológico. Tal conocimiento, aunque aplicado en un contexto clínico, tiene su origen en el contexto biológico de las relaciones hospedador-

TABLA 4. Concordancia entre la calificación de cepa como resultado esperado de la relación hospedador-parásito y del diagnóstico médico realizado por consideraciones clínicas

Nº Cepa	Paciente	Material	Especie	Diagnóstico médico por consideraciones clínicas		Índice de riesgo (Huésped)	Índice de virulencia (Parásito)	Resultado de la relación hospedador parásito		Concordancia entre ambos resultados
				Infectado	Colonizado			Infectado	Colonizado	
1	1	Sangre	<i>S. epidermidis</i>	x		0,83	0,75	x		Sí
7	2	Sangre	<i>S. epidermidis</i>	x		0,66	0,75	x		Sí
8	2	Sangre	<i>S. epidermidis</i>	x		0,66	0,75	x		Sí
18	2	Sangre	<i>S. epidermidis</i>	x		0,66	1,00	x		Sí
9	3	Sangre	<i>S. epidermidis</i>		x	0,66	0,00		x	Sí
12	4	Sangre	<i>S. epidermidis</i>		x	0,33	1,00		x	Sí
15	5	Sangre	<i>S. epidermidis</i>		x	0,16	1,00		x	Sí
17	6	Sangre	<i>S. epidermidis</i>		x	0,33	0,50		x	Sí
23	7	Sangre	<i>S. epidermidis</i>	x		0,83	0,75	x		Sí
38	7	Sangre	<i>S. epidermidis</i>	x		0,83	1,00	x		Sí
34	8	Sangre	<i>S. epidermidis</i>	x		0,66	0,75	x		Sí
44	9	Sangre	<i>S. epidermidis</i>		x	0,50	0,50		x	Sí
45	10	Sangre	<i>S. epidermidis</i>	x		0,83	1,00	x		Sí
46	11	Sangre	<i>S. epidermidis</i>	x		0,83	1,00	x		Sí
47	11	Sangre	<i>S. epidermidis</i>	x		0,83	1,00	x		Sí
48	12	Sangre	<i>S. epidermidis</i>	x		1,00	1,00	x		Sí
51	12	Sangre	<i>S. epidermidis</i>	x		1,00	1,00	x		Sí
50	13	Sangre	<i>S. epidermidis</i>		x	0,50	0,50		x	Sí
61	14	Sangre	<i>S. epidermidis</i>		x	0,33	0,75		x	Sí
63	14	Sangre	<i>S. epidermidis</i>		x	0,33	0,75		x	Sí
75	15	Orina	<i>S. epidermidis</i>	x		0,33	0,75		x	No
82	16	Sangre	<i>S. warneri</i>		x	0,33	0,75		x	Sí
84	17	Sangre	<i>S. hominis</i>	x		0,83	1,00	x		Sí
85	17	Sangre	<i>S. hominis</i>	x		0,83	1,00	x		Sí
90	17	Sangre	<i>S. hominis</i>	x		0,83	1,00	x		Sí
94	17	Catéter	<i>S. hominis</i>	x		0,83	1,00	x		Sí
87	18	Sangre	<i>S. epidermidis</i>	x		0,83	0,75	x		Sí
88	18	Sangre	<i>S. epidermidis</i>	x		0,83	0,75	x		Sí
89	18	Sangre	<i>S. epidermidis</i>	x		0,83	0,75	x		Sí
92	18	Sangre	<i>S. epidermidis</i>	x		0,83	0,75	x		Sí
93	18	Orina	<i>S. epidermidis</i>	x		0,83	0,75	x		Sí
95	18	Catéter	<i>S. epidermidis</i>	x		0,83	0,75	x		Sí
96	19	Sangre	<i>S. epidermidis</i>		x	0,33	1,00		x	Sí
97	20	Catéter	<i>S. auricularis</i>	x		0,50	0,50		x	No
101	21	Sangre	<i>S. epidermidis</i>		x	0,16	1,00		x	Sí
107	21	Sangre	<i>S. epidermidis</i>		x	0,16	1,00		x	Sí
102	22	Catéter	<i>S. epidermidis</i>		x	0,33	0,75		x	Sí
103	23	Sangre	<i>S. epidermidis</i>		x	0,33	1,00		x	Sí
105	24	Sangre	<i>S. epidermidis</i>	x		0,16	0,50		x	No

parásito y en el conflicto dinámico entre dos especies, siendo la enfermedad franca uno de los resultados posibles.

Bibliografía

- Kloos W, Bannerman T. Update on clinical significance of coagulase-negative staphylococci. *Clin Microb Rev* 1994; 1: 117-140.
- Mims C, Playfair J, Roitt I, Wakelin D, Williams R. Relación huésped-parásito. En: Mosby Europe Limited eds. Microbiología médica. Barcelona: Ediciones Doyma S.A., 1995; 2.1-2.10.
- Einsenstein BI, Schaechter M. Biota Microbiana Normal. En: Williams & Wilkins Microbiología - Mecanismo de las enfermedades infecciosas (2nd ed) Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A., 1994; 36-46.
- Sung L, Ramotar K, Samson L, Toye B. Bacteremia due to persistent strains of coagulase-negative staphylococci in a Neonatal Intensive-care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 199; 20: 349-351.
- Sidebottom D, Freeman J, Platt R, Epstein M, Goldmann D. Fifteen-year experience with bloodstream isolates of coagulase-negative staphylococci in Neonatal Intensive Care. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 713-718.
- Freeman J, Platt R, Epstein M, Smith NE, Sidebottom D, Goldmann D. Birth weight and length of stay as determinants of nosocomial coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal Intensive care unit population. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 1.130-1.140.
- Carlos C, Ringertz S, Rylander M, Huovinen P, Faxelius G. Nosocomial *Staphylococcus epidermidis* septicemia among very low birth weight neonates in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 1991; 19: 201-207.
- Sugarman B, Young E. Infections associated with prosthetic devices. Boca Raton, Fla: CRC Press, 1984.

9. Christensen GD, Simpson WA, Bisno AL, Beachey EH. Adherence of slime-producing strains of *Staphylococcus epidermidis* to smooth surfaces. *Infect Immunol* 1982; 37: 318-326.
10. Pfaller MA, Herwaldt LA. Laboratory, clinical, and epidemiological aspects of coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev* 1988; 1: 281-299.
11. Mouton RP, Simmons-Smit AM, Hoogkamp-Korstanje JAA, Degener JE, van Lingen B. Correlation between consumption of antibiotics and methicillin resistance in coagulase-negative staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26: 573-583.
12. Klein JO. Current concepts of infectious diseases in the new born infant. *Curr Prob Pediatr* 1984; 31: 405-446.
13. Siegel JD, Mc Cracken Gh Jr. Sepsis neonatorum. *N Engl J Med* 1981; 304: 642.
14. Kirchhoff LV, Sheagren JN. Epidemiology and clinical significance of blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci. *Infect Control* 1985; 6: 479-486.
15. Holt J, Krieg N, Sneath P, Staley J, Williams S. Group 17 – Gram positive cocci. In Williams and Wilkins Eds. *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology* 9th edn, USA 1994; 544-551.
16. Kloss WE, Jr, Lambe DW. *Staphylococcus*. En Balows A (Editor in Chief), Hausler WJ, Herrmann KL, Isemberg HD, Shadony HJ, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. (5th ed.) Washington DC: American Society for Microbiology, 1991; 222-237.
17. Isemberg HD. Identification of commonly isolated aerobic gram-positive bacteria. En: Isemberg HD (Editor in Chief) *Clinical Microbiology Procedures Handbook Vol. 1*. Washington DC: American Society for Microbiology, 1995; 1.20.1-1.20.12.
18. Limansky A, Sutich E, Guardati MC, Torenasi I, Viale A. Genomic diversity among *Streptococcus agalactiae* isolates detected by a degenerate oligonucleotide-primed amplification assay. *J Infect Dis* 1998; 177: 1.308-1.313.
19. Héber GA, Hancock GA. Synergistic hemolysis exhibited by species of staphylococci. *J Clin Microbiol* 1985; 22: 409-415.
20. Christensen GD, Simpson WA, Younger JJ, Baddour LM. Adherence of coagulase-negative staphylococci to plastic tissue culture plates: a quantitative model for the adherence of staphylococci to medical devices. *J Clin Microbiol* 1985; 22: 996-1.006.
21. Bayston R, Penny SR. Excessive production of the mucoid substance in *Staphylococcus S 11 A*: a possible factor in colonization of Holter shunts. *Develop Med Childhood Neurol* 1972; 14 (Suppl. 27): 25.
22. Sheth NK, Rose HD, Franson TR, Buckmire FLA, Sohnle PG. *In vitro* adherence to intravascular catheter. *J Surg Res* 1983; 34: 213-218.
23. Lindahl M, Faris A, Wadström T, Hjerten SA. A new test based on *salting out* to measured relative surface hydrophobicity of bacterial cells. *Biochim Biophys Acta* 1981; 677: 471-476.
24. Ishak M, Gröschel D, Mandell G, Wenzel R. Association of slime with pathogenicity of coagulase-negative staphylococci causing nosocomial septicemia. *J Clin Microbiol* 1985; 22: 1.025-1.029.
25. Mehta G, Prakash B. Surface hydrophobicity as an indicator of pathogenicity of the coagulase-negative staphylococci. *J Hosp Infect* 1992; 20: 129-130.
26. Fleer A, Verhoef J, Hernández AP. Coagulase-negative staphylococci as nosocomial pathogens in neonates. *AM J Med* 1986; 80 (suppl 6B): 161-165.
27. Davenport D, Massanari RM, Pfaller M, Bale M, Streed S, Hierholzer W. Usefulness of a test of slime production as a marker for clinical significant infections with coagulase-negative staphylococci. *J Infect Dis* 1986; 153: 332-338.