

## **Significación clínica y aspectos microbiológicos para el diagnóstico de pacientes con *Staphylococcus lugdunensis***

Clinical significance and microbiological aspects for the diagnosis of patients with *Staphylococcus lugdunensis*

Lic. Leonor Aties López<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1524-4107>

Dr. Gilberto Moya Jústiz<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4096-7465>

Dr. C. José Antúnez Coca<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9939-4772>

Lic. Milagros de la Caridad Milá Pascual<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5802-2905>

<sup>1</sup>Facultad de Enfermería-Tecnología, Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [leonoraties@infomed.sld.cu](mailto:leonoraties@infomed.sld.cu)

### **RESUMEN**

El *Staphylococcus lugdunensis* se manifiesta más como *Staphylococcus aureus* que como un típico estafilococo coagulasa negativa, especialmente por su gran virulencia y capacidad para producir infecciones supuradas. Debido al protagonismo creciente de esta especie, es propósito de esta investigación destacar la significación clínica y los aspectos microbiológicos para el diagnóstico de pacientes con dicha infección.

**Palabras clave:** *Staphylococcus lugdunensis*; significación clínica; aspectos microbiológicos; diagnóstico.

### **ABSTRACT**

The *Staphylococcus lugdunensis* is manifested more as *Staphylococcus aureus* than as a typical negative coagulase staphylococcus, especially for its great virulence and capacity to produce suppurated infections. Due to the growing protagonism of this

species, this investigation aims at highlighting the clinical significance and microbiological aspects for the diagnosis of patients with this infection.

**Key words:** *Staphylococcus lugdunensis*; clinical significance; microbiological aspects; diagnosis.

Recibido: 24/10/2017

Aprobado: 23/12/2019

## Introducción

El estafilococo coagulasa negativa se encuentra entre los microorganismos más frecuentemente aislados en el laboratorio de microbiología; sin embargo, su significado clínico en muchas ocasiones es difícil de establecer, puesto que pueden ser comensales inofensivos o patógenos invasores. El protagonismo de este grupo de bacterias como patógeno ha ido en aumento y se le ha asociado con el progreso de la tecnología médica.<sup>(1)</sup>

Los estafilococos coagulasa negativa son agentes etiológicos de bacteriemias relacionadas con catéteres, peritonitis asociadas a contaminación del catéter, infecciones en válvulas derivativas ventrículo-atriales o ventrículo-peritoneales, endocarditis de válvulas protésicas y nativas, infecciones asociadas al empleo de otros dispositivos protésicos, abscesos superficiales, infecciones en piel y tejidos blandos, oftalmológicas posquirúrgicas y urinarias.<sup>(2)</sup>

A pesar de estos informes, las infecciones causadas por estafilococo coagulasa negativa, a diferencia de las producidas por *Staphylococcus aureus*, se manifiestan como enfermedades menos graves o subagudas que raramente se asocian a una elevada mortalidad.<sup>(3)</sup>

La excepción de esta regla entre los estafilococos coagulasa negativa es la especie *Staphylococcus lugdunensis*. Las especiales características de virulencia, microbiológicas, clínicas y de sensibilidad a antimicrobianos de esta especie la hacen

única y diferente a otros estafilococos coagulasa negativa. El *Staphylococcus lugdunensis*, descrito por algunos autores como un lobo con piel de cordero, se manifiesta más como *Staphylococcus aureus* que como un típico estafilococo coagulasa negativa en muchos aspectos, especialmente por su gran virulencia y capacidad para producir infecciones supuradas.<sup>(4)</sup>

Debido al protagonismo creciente de esta especie, se propone destacar la significación clínica del *Staphylococcus lugdunensis* y los aspectos microbiológicos para su diagnóstico.

### **Breve reseña de su descubrimiento**

La especie *Staphylococcus lugdunensis* fue descrita por Freney *et al*<sup>(5)</sup> en 1988; el término *lugdunensis* deriva de *Lugdunum*, nombre latino de Lyon, ciudad donde se aisló por primera vez. La citada especie forma parte de la microbiota de la piel y además es un patógeno humano infrecuente pero no raro. Aunque se ha descrito con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades de base o en los que reciben terapias inmunosupresoras, también puede causar infecciones superficiales o profundas en individuos sanos.<sup>(6)</sup>

Aunque el *Staphylococcus lugdunensis* no causa infección con la misma frecuencia que el *Staphylococcus aureus* o estafilococo coagulasa negativa, su potencial patógeno no se debe subestimar y se ha asociado, con mayor frecuencia que la endocarditis, a un amplio espectro de infecciones más leves, entre las cuales figuran: piel y tejidos blandos (celulitis, abscesos subcutáneos y mastitis), así como huesos y articulaciones (osteomielitis crónica y artritis). También se ha descrito como agente causal de bacteriemia, infecciones asociadas a catéter y a prótesis intravasculares, infecciones del sistema nervioso central, peritonitis asociadas a diálisis peritoneal ambulatoria, infecciones del sistema urinario, endoftalmitis posquirúrgicas, infecciones oculares, óticas, bucales, entre otras.<sup>(7, 8)</sup>

De hecho, a estas discrepancias entre la virulencia del *Staphylococcus lugdunensis* y la de otros estafilococos coagulasa negativa hay que añadir una característica

sorprendente de esta especie, la cual consiste en que la mayoría de las cepas son sensibles a un gran número de antimicrobianos. La relativa ausencia de diversidad genética observada entre las distintas cepas de dicha especie y la alta prevalencia de sensibilidad a múltiples agentes antimicrobianos sugiere que la evolución del *Staphylococcus lugdunensis* se ha producido por una vía distinta a la de otras especies patógenas de estafilococos coagulasa negativa. Dadas estas diferencias, siempre que se aísle el *Staphylococcus lugdunensis* a partir de muestras clínicas debe pensarse como un patógeno, y solo ocasionalmente, se puede considerar como contaminante o colonizador.<sup>(9,10)</sup>

### **Factores de riesgo**

El *Staphylococcus lugdunensis* causa infección principalmente en el ámbito intrahospitalario y en pacientes que suelen presentar una enfermedad de base, pero es prematuro definir cuáles son los factores predisponentes; sin embargo, la diabetes *mellitus*, la inmunosupresión, las neoplasias, la insuficiencia renal crónica, los traumatismos y el haber sometido al paciente a una intervención quirúrgica son los factores de riesgo que se describen con mayor frecuencia. La piel y las abrasiones cutáneas constituyen la puerta de entrada más habitual.<sup>(11)</sup>

### **Mecanismos de virulencia**

La virulencia del *Staphylococcus lugdunensis* se debe a múltiples mecanismos, entre los cuales se encuentra la producción de proteínas de superficie adherentes, que le permite fijarse a los tejidos y proteínas del huésped, así como a las superficies de cuerpos extraños.<sup>(12)</sup> Su capacidad para unirse al fibrinógeno, a la fibronectina y al factor de *Von Willebrand* (glucoproteína involucrada en la coagulación) mediante la proteína de unión a vWf puede contribuir a su éxito para producir endocarditis.<sup>(13)</sup>

Otro mecanismo de virulencia que utilizan algunas cepas del *Staphylococcus lugdunensis* es la formación de biofilm, que presenta diferencias importantes con respecto a otros estafilococos coagulasa negativa en cuanto a la composición de la matriz del biofilm y a la organización genómica del *locus ICA*, lo cual sirve como

ejemplo de las características diferenciales que este microorganismo ha adquirido durante su evolución. Además, el *Staphylococcus lugdunensis* es resistente a altas concentraciones de lisozima y produce una hemolisina  $\delta$ -like estable al calor y similar a la  $\delta$ -hemolisina del *Staphylococcus aureus*;<sup>(13,14)</sup> esta hemolisina produce sinergia con la  $\beta$ -hemolisina de *Staphylococcus aureus*, característica que permite detectar su presencia en el laboratorio mediante la observación del fenotipo de sinergia hemolítica (hemólisis completa de los hematíes) en una prueba de aproximación de las 2 especies en medio de agar sangre.

En el *Staphylococcus aureus*, la  $\delta$ -toxina está codificada por el gen *hld*, y en el *Staphylococcus lugdunensis* se ha demostrado que existe una secuencia similar a la del gen *hld*, codificada en un locus denominado *slush* (*Staphylococcus lugdunensis* hemolisina sinérgica).<sup>(14,15)</sup>

La presencia de secuencias relacionadas con el gen regulador accesorio (*agr*) del *Staphylococcus aureus* en el genoma del *Staphylococcus lugdunensis* contribuye también a la virulencia de este microorganismo. El *agr* estafilocócico es un sistema de autoinducción que actúa como regulador global de factores de virulencia, particularmente de exoproteínas, incluidas enterotoxinas, hemolisinas y numerosas enzimas modificadoras de proteínas del huésped (lipasas, esterases, proteasas). En el *Staphylococcus lugdunensis* se han identificado regiones homólogas con el *agr* del *Staphylococcus aureus*, que se transcriben muy activamente. La regulación transcripcional del locus *slush* probablemente está también bajo el control del locus *agr*.<sup>(16,17)</sup>

### **Aspectos microbiológicos para el diagnóstico**

La gran virulencia y la naturaleza destructiva del *Staphylococcus lugdunensis* son razones suficientes para la rápida identificación de este microorganismo a nivel de especie, cuando se sospecha su presencia en una infección y especialmente se aísla de un sitio estéril.

Desde su descripción inicial, el *Staphylococcus lugdunensis* ha pasado de ser un hallazgo ocasional como agente causal de enfermedad humana a tener cada vez mayor

frecuencia, lo que puede deberse tanto a un mejor conocimiento de sus características microbiológicas como a un mayor índice de sospecha clínica; sin embargo, es posible que su incidencia siga aún subestimada si no se efectúa una búsqueda activa de este microorganismo, puesto que en muchos laboratorios de microbiología la identificación de los estafilococos coagulasa negativos a nivel de especie no es una práctica habitual, a lo cual se debe añadir que esta especie puede confundirse con el *Staphylococcus aureus*, en algunas ocasiones debido a la producción del factor de afinidad por el fibrinógeno o factor de agrupamiento.<sup>(13,15)</sup>

A diferencia del *Staphylococcus aureus*, el *Staphylococcus lugdunensis* no posee coagulasa libre (prueba de coagulasa en tubo negativa), pero entre 60 y 80 % de las cepas producen una forma de enzima ligada a la membrana (el denominado factor de agrupamiento) que da un resultado positivo tanto en la prueba de coagulasa en portaobjetos con plasma humano como en las pruebas rápidas comerciales de aglutinación con látex, lo cual puede conducir a errores de identificación en el laboratorio; no obstante, se debe destacar que la reacción producida por el *Staphylococcus lugdunensis* es más tardía y débil que la producida por el *Staphylococcus aureus*.<sup>(14,16)</sup> Para una correcta identificación se requiere de la prueba de la ornitina- descarboxilasa, principal característica siempre presente en esta especie, así como también la positividad de la prueba pirridonil-arilamidasa (PYR).<sup>(13,14)</sup>

A diferencia del resto de los estafilococos coagulasa negativa es característica su sensibilidad a todos los antibióticos empleados en el tratamiento de las infecciones estafilocócicas que incluyen penicilinas, puesto que hasta ahora es escasa la producción de  $\beta$ -lactamasas en esta especie, y menos de 5 % son resistentes a oxacilina, la cual se puede determinar mediante el método de difusión con discos de cefoxitina de 300  $\mu$ g.<sup>(15,17)</sup>

## Conclusiones

El aislamiento del *Staphylococcus lugdunensis* en las muestras clínicas no debe ocurrirse como una simple contaminación o colonización, sino como una evidencia de proceso patológico, teniendo en cuenta la relevancia de esta especie por ser más virulenta que el resto de los estafilococos coagulasa negativa.

## Referencias bibliográficas

1. Lee JYH, Carter GP, Pidot SJ, Guérillot R, Seemann T, Gonçalves da Silva A, et al. Mining the Methyloome Reveals Extensive Diversity in *Staphylococcus epidermidis* Restriction Modification. *mBio*. 2019 [citado 15/10/2019]; 10 (6): e02451-19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6918075/>
2. Aties López L, Moya Jústiz G, Milá Pascual MC, Figueredo Acosta IC, Brossard Alejo G. *Staphylococcus aureus* y estafilococo coagulasa negativa resistentes a la meticilina. *MEDISAN*. 2017 [citado 15/10/2019]; 21 (12): 3300-05. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192017001200003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017001200003&lng=es)
3. Hidalgo Orozco MR. Significación clínica y determinantes de patogenicidad de *Staphylococcus coagulasa* negativos aislados en hemocultivos. [Tesis Doctoral]. Badajoz: Universidad de Extremadura; 2016 [citado 15/10/2019]. Disponible en: [http://dehesa.unex.es/bitstream/handle/10662/4138/TDUEX\\_2016\\_Hidalgo\\_Orozco.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://dehesa.unex.es/bitstream/handle/10662/4138/TDUEX_2016_Hidalgo_Orozco.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
4. Cercenado E. *Staphylococcus lugdunensis*: un estafilococo coagulasa negativo diferente de los demás. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009 [citado 15/10/2019]; 27 (3): 139-42. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-staphylococcus-lugdunensis-un-estafilococo-coagulasa-S0213005X09000718>

5. Freney J, Brun Y, Bes M, Meugnier H, Grimont F, Grimont F, et al. *Staphylococcus lugdunensis* sp. nov. and *Staphylococcus schleiferi* sp. nov. Two species from human clinical specimens. Int J Syst Bacteriol. 1988 [citado 15/10/2019]; 38 (2): 168-72. Disponible en: <https://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/ijsem/38/2/ijis-38-2-168.pdf?expires=1582651679&id=id&accname=guest&checksum=75E4AD38F9894BC80BFA67F894F28D48>
6. Tamargo Delpón M, Demelo Rodríguez P, Cano Ballesteros JC, Vela de la Cruz Laura. Absceso de psoas por *Staphylococcus lugdunensis*. Rev Argent Microbiol. 2016 [citado 15/10/2019]; 48 (2): 119-21. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-argentina-microbiologia-372-articulo-absceso-psoas-por-staphylococcus-lugdunensis-S0325754116000109>
7. Heilbronner S, Monk IR, Brozyna JR, Heinrichs DE, Skaar EP, Peschel A, et al. Competing for Iron: Duplication and amplification of the *isd* locus in *Staphylococcus lugdunensis* HKU09-01 provides a competitive advantage to overcome nutritional limitation. PloS Genet. 2016; 12 (8): e1006246.
8. Ortega Peña S, Franco Cendejas R, Salazar Sáenz B, Rodríguez Martínez S, Cancino Díaz ME, Cancino Díaz JC. Prevalence and virulence factors of coagulase negative *Staphylococcus* causative of prosthetic joint infections in an orthopedic hospital of Mexico. Cir Cir. 2019; 87(4): 428-35.
9. Argemi X, Hansmann Y, Riegel P, Prévost G. Is *Staphylococcus lugdunensis* significant in clinical samples? J Clin Microbiol. 2017; 55 (11): 3167-74.
10. Kamaci S, Bedeir YH, Utz CJ, Colosimo AJ. *Staphylococcus lugdunensis* septic arthritis following arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. Case Rep Orthop. 2020;2020:2813134.



11. Lourtet Hascoe J, Bicart See A, Félice MP, Giordano G, Bonnet E. *Staphylococcus lugdunensis*, a serious pathogen in periprosthetic joint infections: comparison to *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. Int J Infect Dis. 2016 [citado 15/10/2019]: 56-61. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1201971216311328?token=8B72112F7A2947FEDC65E4E2A62A63542BE5643CFD51E7A354415192A2D7E74547584B8BC6C101767B6C6812E52F2E4C>
12. Giormezis N, Kolonitsiou F, Makri A, Vogiatzi A, Christofidou M, Anastassiou ED, et al. Virulence factors among *Staphylococcus lugdunensis* are associated with infection sites and clonal spread. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015; 34 (4): 773-8.
13. Dahyot S, Oxaran V, Niepceron M, Dupart E, Legris S, Destruel L, et al. Role of the LytSR two-component regulatory system in *Staphylococcus lugdunensis* biofilm formation and pathogenesis. Front Microbiol. 2020; 11: 39.
14. Schandiz H, Olav Hermansen N, Jørgensen T, Roald B. *Staphylococcus lugdunensis* endocarditis following vasectomy--report of a case history and review of the literature. APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica. 2015; 123 (8): 726-9.
15. Flores Moreno R, Cárcamo Mejía S, Pavón Núñez D, Avilés CF A, Díaz CM, Giacaman Abudoj L, et al. Perfil bacteriológico en pacientes con pie diabético, que asisten al Instituto Nacional del Diabético Tegucigalpa, Honduras, Enero 2013-Diciembre 2015. Archivos de Medicina. 2016; 12 (3): 1-7.
16. Kyaw H, Shaikh AZ, Yaratha G, Deepika M. Septic embolic stroke resulting from *Staphylococcus lugdunensis* Endocarditis. Ochsner J. 2017;17 (2):184-8.
17. Sato M, Kubota N, Horiuchi A, Kasai M, Minami K, Matsui H. Frequency, clinical manifestations, and outcomes of *Staphylococcus lugdunensis* bacteremia in children. J Infect Chemother. 2016; 22 (5): 298-302.

