



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO**

**División de Ciencias Biológicas y de la Salud**

**Departamento De Atención a la Salud**

**Licenciatura de Estomatología**

***“Candida spp y Staphylococcus spp en la mucosa  
Bucal ”***

**Laboratorio de Patología y Medicina Bucal**

**Alumno: Luis San Gabriel Manilla**

**Matricula: 2132030956**

**Periodo: JULIO 2018 – JULIO 2019**

**Asesor Responsable: M. en O. Estela de la Rosa García**

---

**M. en O. ESTELA DE LA ROSA GARCÍA**

**Asesora**

SERVICIO SOCIAL DE LA UAM XOCHIMILCO

---

COMISIÓN DE SERVICIO SOCIAL DE LA LICENCIATURA EN  
ESTOMATOLOGIA

Agradecimientos:

No tengo palabras para expresar mi amor y mi gratitud por mi madre, por su fe, su generosidad y su incansable ayuda en todo momento, gracias a ella he llegado a culminar un peldaño más de mi vida....

A mi Tutora Dra. Estela De la Rosa, quien desde el primer momento me brindó su amistad, su bondad, y fue de gran apoyo ....

A mi padre el contador Fidencio San Gabriel Villegas, quien sin su apoyo no podría haber llegado hasta estas instancias, además de que pude concretar unas de las más grandes herencias mi estudio.

A mi Tio Ramiro Manilla Ortiz, por su apoyo incondicional, por estar siempre a mi lado, pero sobre todo por acompañarme en este triste trajinar de la enfermedad de mi padre, gracias a ella por su bondad y su comprensión....

Hermanas saben ante todo que las adoro Liliana San Gabriel Manilla y Analy San Gabriel Manilla que siempre me han motivado para seguir adelante y ser mejor cada día como persona y ser humano, yo sé que el apoyo de ustedes es demasiado grande el cual nunca poder pagar .

Mi madre Maria Isabel Manilla Ventura gracias por inspirarme y motivarme a dar lo mejor de mi cada día , sabiendo que estamos lejos pero siempre estas presente en mi vida .

A mi Tio Ramiro Manilla Ortiz, por su apoyo incondicional, por estar siempre a mi lado dándome los consejos y el apoyo condicional .

A mi tia Elsa Sangabriel Villegas también gracias por acompañarme cada vacaciones y ayudar de la mejor manera solo como ella sabe hacerlo.

Prima Ana Laura Zamudio Sangabriel te agradezco tu apoyo y ser como eres conmigo una gran persona y familia como pocas .

María Luisa Ceja Ayala usted siempre estuvo cuando más necesite apoyándome a siempre verme limpio pero sobre todo a darme ese apoyo emocional que necesitaba para seguir adelante cada día y no rendirme .

Manuel Adrian Martinez Ceja se que estuviste en mis peores momentos y diste lo mejor de ti , tiempo y esfuerzo con las mejores bendiciones te agradezco todo .

Mi agradecimiento a todos, mi familia, mis amigos que de una u otra manera me brindaron su colaboración y se involucraron en este proyecto...

Gracias Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco por darme tanto y espero algún día poner en alto el nombre de mi institución como resultado a todo lo obtenido.

Infinitas gracias a todos y cada uno de ustedes porque hoy se hace posible lo que muchos veían imposible, sacrificio y esfuerzo en un solo resultado mi grado de licenciatura, este camino apenas empieza y sé que más adelante se vienen cosas mejores que me hagan crecer como persona y ser humano , buscando el bienestar para cada momento , día y hora necesaria ,

Índice	Página
Introducción	6
<b>CAPITULO 1</b>	
1. Candidiasis	9
1.1 Etiopatogenia	10
1.2 Características clínicas	11
1.3 Candidiasis pseudomembranosa	11
1.3.1 Candidiasis eritematosa aguda	12
1.3.2 Candidiasis eritematosa crónica	13
1.3.3 Candidiasis eritematosa crónica	13
1.4 Glositis romboitea media	14
1.4.1 Candidiasis hiperplasica crónica o leucoplasia	14
1.4.2 Lesiones orales comúnmente asociadas a candidiasis	14
1.4.3 Estomatitis protética	15
1.4.4 Queilitis comisural o angular por candidas	18
1.5 Glositis romboidal medial	19
1.5.1 Candidiosis mucocutanea crónica	20
1.6 Diagnóstico	20
1.7 Tratamiento	20
<b>CAPITULO 2</b>	
2. Antecedentes	24
2.1.1 Características microbiológicas	25
2.1.2 Diagnóstico	26
2.1.3 Medios de aislamiento	27

2.1.4 Variantes de colonias de <i>S.aureos</i>	28
2.2 Identificación	28
2.2.1 Técnicas moleculares	29
2.2.2 Componentes de superficie celular	30
2.2.3 Superantígenos	32
2.2.4 Características genéticas de <i>S.aureos</i>	34
2.2.4 Características genéticas de <i>S.aureos</i>	35
2.3 <i>S.aureos</i> : Características morfológicas funcionales	36
2.4 Epidemiología	37
2.4.1 Transmisión	38
2.5 Etiopatogenia	38
2.5.1 Factor de virulencia	39
2.5.2 Mecanismos de defensa del huésped contra <i>S.aureos</i>	40
2.6 Enfermedades causadas por <i>S.aureos</i>	43
2.6.1 <i>Staphylococcus aureus</i> : enfermedades piógenas	44
2.6.2 <i>Staphylococcus epidermis</i>	45
2.6.3 Formación de biopelícula	45
2.6.4 Acumulación o agregación	46
2.6.5 Maduración	46
2.6.6 Dispersión	46
2.6.7 <i>Staphylococcus</i> y biofilm	47
2.7 Prevalencia	47
2.7.1 Evaluación de la resistencia a antibióticos <i>S.aureos</i>	47
2.8 <i>Staphylococcus</i> y <i>Candida</i>	47
2.8.1 Resistencia antimicrobiana	50

2.8.2 Pautas de identificación de <i>Staphylococcus aureus</i>	51
2.8.3 Mecanismos de resistencia y técnicas de detección	52
2.8.4 Resistencia a meticilina	53
2.8.5 Métodos de laboratorio para la detección de la resistencia	54
2.8.6 Genero <i>Staphylococcus</i> y sensibilidad	55
2.8.7 Aspectos patogénicos y epidemiológicos	56
2.8.8 Manifestaciones clínicas en los SARM	57
2.8.9 Caracterización epidemiológica de los SARM	58
2.9 Tratamiento	60
3. Objetivos	61
4. Material y métodos	
4.1 Diseño del estudio	62
4.2 Criterios	62
4.2.1 Criterios de inclusión	62
4.2.2 Criterios de exclusión	62
4.2.3 Criterios de eliminación	62
5. CHROMagar <i>Candida</i>	63
5.1.1 Toma y transporte de la muestra	63
5.1.2 Procedimiento de laboratorio	63
5.1.3 Variables	64
5.1.4 Variables dependientes	64
5.1.5 Variables independientes	64
6. Resultados	68
7. Conclusiones	69
8. Referencias	70



### **CAPITULO 3**

Análisis de las actividades realizadas en el servicio social

### **CAPITULO 4**

Registro de las actividades realizadas en el servicio social

### **Anexos**

## INTRODUCCIÓN

---

En este proyecto de investigación se centra en dos temas centrales que son la candidiasis y la infección por *Staphylococcus aureus* en la cavidad oral como afectan desde una perspectiva patogénica hasta involucrarnos con directamente con causas y efectos sobre cavidad oral.<sup>57</sup>

Por otro lado, *Candida* spp. es un hongo levaduriforme comensal común dentro de la microbiota de mucosas y piel. La distribución de sus especies suele asociarse a características propias del hospedero.<sup>1-5</sup>

Se ha reportado que su prevalencia se incrementa con la edad. La candidiasis oral es la enfermedad infecciosa ocasionada por el crecimiento de las colonias de *Candida* y la penetración de las mismas en los tejidos orales cuando las barreras físicas y las defensas del huésped se encuentran alteradas.<sup>8</sup>

Es una infección frecuente de la cavidad oral de los adultos de edad avanzada. Aunque la incidencia real se desconoce, se sabe que existe una prevalencia aumentada en ciertas ocasiones como ocurre en ancianos, en presencia de prótesis mucosoportadas, xerostomía o en patologías asociadas frecuentemente en los mayores.<sup>1</sup>

Los tipos clínicos más característicos son la forma pseudomembranosa y la eritematosa (palatina y lingual). Pueden tener evolución aguda o crónica según la persistencia de los factores predisponentes.<sup>6</sup>

También son frecuentes procesos bucales comúnmente asociados: estomatitis protética, queilitis angular, glositis romboidal.<sup>4-12</sup> La mayor parte de las candidiasis orales tienen un diagnóstico clínico, pero ha de confirmarse demostrando la penetración de la cándida en la mucosa oral, siendo el frotis la técnica de elección. Antes de comenzar el tratamiento, debemos estar seguros de que se trata de una candidiasis oral, el tipo clínico y los factores predisponentes relacionados con la infección.<sup>7</sup>

Empezaremos siempre eliminando estos factores predisponentes, en el adulto mayor, la polifarmacología, la xerostomía, enfermedades crónicas y el uso de prótesis mucosoportadas son situaciones frecuentes que habrá que controlar.<sup>18</sup> Instauraremos medidas higiénicas bucales y posteriormente si es necesario, utilizaremos fármacos antifúngicos, comenzando siempre con formas tópicas.

*Staphylococcus aureus* se destaca como un importante patógeno humano, produce infecciones tanto en la comunidad como a nivel hospitalario.<sup>30</sup> En la comunidad, las infecciones por *S. aureus* son a menudo agudas, piogénicas y superficiales, aunque también puede producir, con menor frecuencia, infecciones profundas como osteomielitis, neumonía y endocarditis aguda.<sup>43</sup>

A nivel nosocomial *S. aureus* es un importante agente de infecciones de herida quirúrgica, de prótesis y otras.<sup>2</sup> También *S. aureus* es causa de una serie de infecciones producidas por toxinas como el síndrome del shock tóxico, la intoxicación alimentaria y el síndrome de piel es erosionada.<sup>2-6</sup>

*Staphylococcus epidermidis* es integrante de la flora normal de piel pero produce infecciones crecientes de piel y anexos, colonizando cuerpos extraños y también es causa de infecciones profundas en huéspedes inmunocomprometidos.<sup>14</sup>

*Staphylococcus saprophyticus* es causa de infección urinaria baja en la mujer joven.

## 1.CANDIDIOSIS

La candidiasis oral es la enfermedad infecciosa ocasionada por el crecimiento de las colonias de *Candida* y la penetración de las mismas en los tejidos orales cuando las barreras físicas y las defensas del huésped se encuentran alteradas. Es la infección micótica de afectación oral más frecuente.<sup>7</sup> Dado que, entre todas las especies de *Cándida*, la que con mayor frecuencia ocasiona candidiasis es la *C. albicans*, numerosos clínicos consideran candidiasis oral como sinónimo de infección por *C. albicans*.<sup>3</sup>

La presencia de especies del género *Cándida* en la cavidad oral es un hallazgo muy habitual (7-65%).<sup>5</sup> Sin embargo, muy pocos portadores sufren infecciones por *Candida*.<sup>4</sup> Además, las concentraciones de *Cándida* en portadores sanos son muy inferiores a las concentraciones halladas en personas que padecen distintas formas de candidiasis, 300-800 unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/ml) de saliva frente a recuentos superiores a 20.000 UFC/ml, respectivamente.<sup>4</sup>

Estos datos tienen un valor limitado dado que personas sanas pueden tolerar concentraciones altas de *Candida* sin padecer la enfermedad, mientras que recuentos más bajos pueden precipitarla en personas debilitadas.<sup>9</sup> Se considera un patógeno oportunista, suele denominarse la "enfermedad de enfermos". La candidiasis oral constituye un proceso frecuente. Se considera que más de 4/1.000 pacientes de una consulta general presentan signos de infección. No obstante, dado que la mayor parte de los casos cursan sin sintomatología aparente, la prevalencia debe ser mayor.<sup>9-10</sup>

La incidencia real de este proceso se desconoce, pero se sabe que existe una prevalencia aumentada en ciertas ocasiones: edades extremas (recién nacidos y ancianos), en presencia de prótesis mucosoportadas, xerostomía o en patologías asociadas.<sup>16</sup>

A pesar de que la *C. albicans* es la especie oral más prevalente y la que con mayor frecuencia se convierte en patógena, se han conseguido aislar en el ser humano cerca de 20 géneros y casi 90 especies de levaduras.<sup>21</sup> La mayoría son del género *Candida* aunque hay otras especies de hongos como la *Rhodotorula glutinis* y el *Saccharomyces cerevisiae*, se encuentran en la boca ocasionalmente y

no se conoce que causen infecciones. Lo mismo sucede con el *Cryptococcus neoformans*, que generalmente sólo se aísla en pacientes con *criptococosis*.<sup>22</sup>

La mayoría de autores coinciden en que la colonización de la cavidad oral por hongos y más concretamente por *C. albicans* es muy habitual entre personas sanas, y más aún en las personas mayores (entre un 7% y un 65%).<sup>4</sup> Los factores que afectan el estado de portador son la edad, el sexo, alteraciones salivales cuantitativas y cualitativas, el uso de prótesis mucosoportadas, el tabaco, el estado de salud, fundamentalmente alteraciones inmunológicas o endocrinas, determinados tratamientos farmacológicos.<sup>4</sup> Incluso se ha podido comprobar que existen variaciones del estado de portador a lo largo del día y una especial afinidad por colonizar el dorso lingual, el paladar y la mucosa bucal. En cuanto a la edad, los valores medios de prevalencia varían.<sup>6</sup> En los neonatos, las cifras son relativamente bajas (16%); se incrementan durante los 18 primeros meses de vida (44%), disminuyen durante la infancia (6%) para, de nuevo, subir en la edad adulta y, sobre todo, en la senectud.<sup>13</sup> Por esto y por otros muchos factores: la hiposalivación, la existencia de prótesis removibles, alteraciones del sistema inmunitario y/o endocrino y la polimedicación, los ancianos son frecuentemente portadores de *C. albicans*.<sup>14</sup>

## 1.1 Etiopatogenia

Los *C. albicans* ase de su estado comensal a un estado patógeno, han de coincidir: factores de virulencia del hongo, alteración de los mecanismos de defensa frente a la infección candidiásica, existir una interacción huésped-microorganismo y la participación de unos factores predisponentes indispensables para que se produzca la infección.<sup>27</sup> En trabajos se ha comprobado la imposibilidad de provocar infecciones por *Candida* en mucosa oral intacta. Así, cuando a sujetos sanos se les inoculan organismos de *Candida*, no desarrollan candidiasis. Es decir, deben existir una serie de factores que provoquen que el microorganismo se vuelva infectivo. Podemos hablar entonces de unos factores predisponentes o favorecedores de la candidiasis. Vamos a dividirlos en locales, sistémicos e iatrogénicos.<sup>30</sup>

## 1.2 Características clínicas

Una nota común en todas las clasificaciones ha sido la tendencia a diferenciar claramente las formas agudas, de corta evolución y que remiten con el tratamiento, de las formas crónicas, de larga evolución y generalmente rebeldes al tratamiento, probablemente por la persistencia de factores predisponentes.<sup>32</sup> Las formas clínicas de candidiasis oral son: candidiasis pseudomembranosa, candidiasis eritematosa, tanto de evolución aguda como crónica, candidiasis hiperplásica crónica, alteraciones orales comúnmente asociadas a candidiasis (palatitis subplaca, queilitis comisural, glositis romboidal y lengua vellosa) formas de candidiasis mucocutáneas.<sup>3</sup>

## 1.3 Candidiasis pseudomembranosa

Esta forma clínica, típica en lactantes (muguet), puede aparecer en ancianos debilitados o en personas mayores después de tratamientos con antibióticos y/o corticoides, con enfermedades malignas o bien en situaciones de alteración de los mecanismos inmunitarios.<sup>21</sup>

Pueden presentarse de forma aguda, menos de 15 días de evolución, o de forma crónica, persistiendo en el tiempo debido a que persisten los factores predisponentes.<sup>19</sup>

Se manifiesta en forma de placas blanquecinas o amarillentas, blandas y cremosas, semiadherentes, localizadas en cualquier parte de la mucosa bucal; lesiones en las que la *C. albicans* si tiene un papel etiológico primario.<sup>25</sup>

Clásicamente, han sido descritas como placas de aspecto cremoso, con el aspecto de coágulos de leche, fácilmente eliminados por frotamiento dejando áreas de mucosa normal o ligeramente eritematosa (Fig. 1)<sup>38</sup>

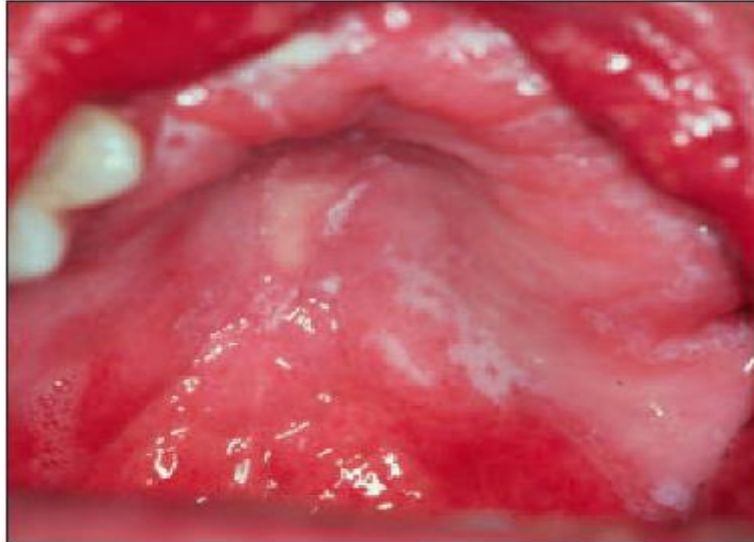


Fig. 1. Candidiasis pseudomembranosa. Las placas blancas se desprenden al raspado.

Este signo clínico permite realizar el diagnóstico diferencial con otras lesiones blancas de aspecto similar, como la leucoplasia o el liquen plano. La presencia de micelios abundantes en las muestras citológicas facilita el diagnóstico.<sup>29</sup> A diferencia de los lactantes, en los que las placas blanquecinas cubren extensas áreas de mucosa, las lesiones blancas en los pacientes ancianos se interponen entre lesiones eritematosas.<sup>2-12</sup> La sintomatología suele ser muy escasa, aunque en ocasiones pueden relatar pérdida del gusto, mal sabor de boca y ardor, o incluso dolor.

### 1.3.1 Candidiasis eritematosa aguda

Las lesiones aparecen como áreas de eritema, de mayor o menor tamaño, en la mucosa oral. Cualquier parte de la mucosa oral puede verse afectada, aunque, presenta cierta afinidad por localizarse en el dorso lingual (Fig. 2). Algunos autores consideran que puede aparecer de forma primaria o ser secundaria a la forma pseudomembranosa aguda.<sup>24</sup>

Otros, sin embargo, sólo reconocen la existencia de una forma primaria de la misma que afectaría al dorso lingual después de la administración indiscriminada de antibióticos de amplio espectro y/o corticoides.<sup>32</sup>

Cuando afecta al dorso de la lengua se produce una depilación de la mucosa lingual acompañada de impotencia funcional, existe una imposibilidad para ingerir alimentos ácidos, picantes o calientes. Es la única variedad de candidiasis bucal que produce auténtico dolor. Por la sintomatología, la localización preferentemente

lingual y la relación con el uso de antibióticos de amplio espectro o de larga duración (sobre todo amoxicilina con ácido clavulánico)<sup>28</sup>



Fig. 2. Candidiasis eritematosa aguda o lengua dolorosa antibiótica.

### 1.3.2 Candidiasis eritematosa crónica

Incluye dos formas clínicas: eritematosa crónica y la glositis .

### 1.3.3. Candidiasis eritematosa crónica

Relacionada con tres situaciones fundamentales: la inmunosupresión, infección por VIH, y sobre todo, y en el caso de ancianos, enfermedades pulmonares crónicas que cursan con boca seca y la utilización de aerosoles y/o sprays (EPOC, asma, etc) y la sobreinfección candidiásica de una estomatitis por prótesis, en cuyo caso hablamos de estomatitis protética o estomatitis por prótesis asociada a *Candida* (1,16).<sup>33</sup> Clínicamente aparece la mucosa palatina enrojecida, con atrofia de la mucosa afectada, ya sea parcialmente o todo el paladar. Es asintomático, pudiendo presentar alteraciones del gusto o mal sabor de boca. No suele ser motivo de consulta (Fig. 3).<sup>34</sup>





Fig. 3. Candidiasis eritematosa crónica del paladar.

#### **1.4. Glositis romboidea media**

Se manifiesta como áreas más o menos extensas en la superficie dorsal de la lengua, en la que han desaparecido las papilas filiformes, dando lugar a una superficie lisa de coloración rojiza (Fig. 4). Se relaciona con dos situaciones fundamentales, a veces coincidentes, con xerostomía y asociada a candidiasis eritematosa crónica. En este último caso se dice que da una imagen clásica en calcado o en espejo. La sintomatología es también escasa, hay una alteración del gusto que no se acompaña de dolor, a lo sumo un ligero escozor (1) <sup>37</sup>

##### **1.4.1 Candidiasis hiperplásica crónica o leucoplasia-candidiasis**

Es una forma de candidiasis poco frecuente. Se caracteriza por la presencia de placas blancas que no se desprenden con el raspado, persistentes en el tiempo y que se localizan por orden de frecuencia en mucosas yugales (sobre todo en zona retrocomisural), lengua, labios y paladar.<sup>29</sup> A menudo las lesiones son bilaterales, retrocomisurales con forma triangular de base anterior y vértice posterior. Se distinguen dos formas: la forma homogénea, que se presenta como una placa blanca, uniforme, adherente y asintomática, y la forma nodular, dolorosa,

caracterizada por la presencia de nódulos múltiples blanquecinos en una mucosa eritematosa.<sup>25</sup>

Es la única forma de candidiasis en la que está indicada la biopsia para diferenciarla de otros procesos. Clínica e histológicamente es indistinguible de una leucoplasia. Sólo una buena respuesta al tratamiento antifúngico confirma el diagnóstico.<sup>26</sup>

#### **1.4.2 Lesiones orales comúnmente asociadas a candidiasis**

##### **1.4.3 Estomatitis protética**

La estomatitis protética, también denominada estomatitis subprótesis es una entidad clínica que aparece en portadores de prótesis mucosoportadas, completas o parciales, que se caracteriza por alteraciones eritematosas en la mucosa sobre la que asientan (Fig. 5). Aunque puede afectar a la mucosa mandibular, la más frecuentemente afectada es la mucosa palatina. La media de edad de los pacientes está en torno a los 50 años.<sup>29</sup>

En cuanto al sexo, se ha observado una mayor prevalencia entre la población femenina.<sup>29</sup> Es una lesión traumática y en su origen se implican además diversos factores como una higiene deficiente, la utilización sin descanso de la prótesis, microtraumatismos continuados sobre la mucosa, por un desajuste o mala adaptación de la prótesis.<sup>29</sup>

Su prevalencia entre los portadores de prótesis removible es muy variable (11-77,4%); y dentro de estos, es más frecuente en los portadores de prótesis completas que en los portadores de prótesis parciales.<sup>29</sup>

Por otro lado, la presencia de *Candida* en pacientes con estomatitis por prótesis y en portadores de prótesis sin evidencia clínica de estomatitis es similar (86%).<sup>30</sup> Sin embargo, en los pacientes con estomatitis protética hay una mayor densidad de levaduras (UFC/ml) en la superficie de la prótesis en contacto con la mucosa palatina y en dicha mucosa, los recuentos de colonias fúngicas son 100 veces superiores en los pacientes con estomatitis (0,3%) frente a los obtenidos en pacientes con una mucosa palatina intacta.<sup>32</sup>

La etiopatogenia de la estomatitis protética, se encuentran implicadas tanto colonias fúngicas como bacterianas.<sup>33</sup>

Las colonias fúngicas habitualmente representan un porcentaje inferior al 1% de la flora microbiana presente en la prótesis, aún en los casos de estomatitis protética

y en ocasiones, sólo se aíslan bacterias. Por otro lado, el significado etiológico de un hallazgo positivo debe valorarse en función del lugar de toma de muestra, el tipo de *Candida*, la presencia de otros microorganismos patógenos, las características clínicas y la existencia de factores predisponentes.<sup>31</sup>

De ahí que el diagnóstico de estomatitis por prótesis asociada a *Candida* debe confirmarse por la demostración de levaduras en grandes cantidades, fundamentalmente a través de un frotis, tomadas de la mucosa subyacente e incluso de la prótesis.<sup>34-37</sup>

No es frecuente la invasión del tejido por hifas; es más probable que las especies de *Candida* provoquen la disolución enzimática de la superficie epitelial para favorecer la penetración de antígenos y toxinas y así desencadenar una respuesta inflamatoria. Sin embargo, a pesar de la pequeña proporción de levaduras aisladas en la placa dental, la estomatitis por prótesis mejora tras el tratamiento con antimicóticos.<sup>39-42</sup>

Es por ello, que, las levaduras deben considerarse como patógenos oportunistas de gran importancia en el desarrollo de la estomatitis.<sup>8</sup>



Fig. 5. Estomatitis protética con sobreinfección candidiásica.

Dentro de las especies de *Candida*, la *C. albicans* es la que con más frecuencia se asocia con la estomatitis por prótesis; particularmente esta especie, mientras que en el resto de la cavidad oral se aíslan ambos tipos de especies de *Candida*.<sup>44</sup>

La higiene deficiente o la diabetes son factores predisponentes, así como prótesis deterioradas o mal ajustadas.

El proceso se inicia con un eritema que afecta a parte o a la totalidad de la mucosa palatina que es asintomático y, a lo sumo, el paciente refiere episodios dolorosos caracterizados por ligeras molestias.<sup>46</sup>

En estadios más avanzados, se forman zonas de hiperplasia y formaciones nodulares que podrían ulcerarse por acción del trauma protético, dando entonces mayor sintomatología. Según la extensión y severidad del proceso pueden distinguirse tres categorías (Newton, 1962).<sup>48</sup>

a) Tipo I de Newton: Localizado y caracterizado por un punteado rojizo sobre la mucosa palatina.

b) Tipo II de Newton: Lesión eritematosa generalizada que afecta a parte o a toda la mucosa cubierta por la prótesis.

c) Tipo III de Newton: Es un tipo granular (hiperplasia papilar inflamatoria) que afecta a la parte central del paladar duro y bordes alveolares.

El tipo I se relaciona con la obstrucción de los ductus salivales por la prótesis, mientras que los tipos II y III se relacionan con el acúmulo de placa microbiana (bacteriana o fúngica) en la prótesis y en la mucosa subyacente.<sup>22</sup>

Es importante considerar que la estomatitis por prótesis asociada a *Candida* no es una condición grave en personas sanas. La mayor parte de los casos responden bien al tratamiento con antifúngicos pero las recidivas son frecuentes y la infección tiende a extenderse a otras partes de la mucosa oral .<sup>43</sup>

En personas debilitadas pueden ser el origen de infecciones sistémicas, especialmente en sujetos sometidos a radioterapia del área orofaríngea o a tratamientos prolongados con antibióticos, corticoides o inmunosupresores .<sup>43</sup>En cuanto al desarrollo de reacciones a los diferentes constituyentes de las bases protésicas, es un hecho bastante infrecuente .<sup>44</sup>

#### **1.4.5. Queilitis comisural o angular por *Candidas*.**

Es el diagnóstico clínico de lesiones que afectan a los ángulos de la boca. Son lesiones generalmente bilaterales en las comisuras, caracterizadas por pequeñas erosiones, fisuras y grietas con formaciones costrosas a su alrededor (Fig. 6).<sup>27</sup>

La sintomatología varía de dolor intenso con gran afectación de la capacidad funcional, a escasa. En las lesiones se aíslan frecuentemente levaduras y *estafilococos*, y desaparecen tras el tratamiento con antimicrobianos, pero el hecho de que las lesiones recidiva tras el cese del tratamiento médico hace pensar que existe una serie de factores predisponentes locales o sistémicos a los que la infección es secundaria.<sup>25</sup>

Entre estos factores destacan la pérdida de la dimensión vertical (circunstancia que frecuentemente se produce en portadores de prótesis) y déficits vitamínicos, sobre todo de riboflavina, hierro y ácido fólico.<sup>25</sup>

En ocasiones la queilitis angular se observa junto a la estomatitis por prótesis asociada a *Candida*, a menudo indica la progresión de la infección por *Candida* desde la mucosa cubierta por la prótesis hacia los ángulos de la boca . Ohman y cols. (1985) la clasificaron en cuatro grupos:

- a) Tipo I: Localizada, con lesión mínima en piel.
  
- b) Tipo II: Fisurada, con bordes , más extensa en longitud y profundidad.
  
- c) Tipo III: Con fisuras intensas en forma radial desde el ángulo a la piel.
  
- d) Tipo IV: Eritematosa, sin fisuras. Se extiende al borde de los labios.



Fig. 6. Queilitis angular bilateral.

El tipo I se observa con mayor frecuencia en los pacientes dentados, mientras que los restantes tipos aparecen característicamente en pacientes portadores de prótesis.<sup>30-35</sup>

### 1.5 Glositis romboidal media

Para algunos autores, la infección por *Candida* es la responsable. Fue descrita por Brocq (1907) con el nombre de glositis losángica mediana. Es una alteración relativamente rara de la lengua (0,2-3,0%); más frecuente en varones.<sup>31,32</sup>

Existen cambios histopatológicos característicos, pero el diagnóstico suele ser clínico: se presenta en la línea media del dorso, por delante de las papilas circunvaladas, en forma de área rojiza, romboidal, plana y algunas veces mamelonada, que puede sobresalir de 2 a 5 mm de la superficie y en la que no se observan papilas filiformes, en algunas series es más prevalente en personas mayores.<sup>32</sup>

Clásicamente se ha considerado una anomalía congénita debido a la persistencia del tubérculo impar pero la baja frecuencia de lesiones a edades infantiles y la ausencia de una historia familiar de glositis romboidal media restó importancia a esta teoría.<sup>32</sup> Después se postuló que podría ser la consecuencia de una infección crónica por *C. albicans*, favorecida por el hábito de fumar, pequeños traumatismos o por prótesis y muchos autores apoyaron la teoría de que, en realidad, se trataba de una forma crónica de candidiasis oral.<sup>32</sup>

Histológicamente se caracteriza por ausencia de las papilas filiformes, infiltrado inflamatorio, predominantemente de estirpe linfocitaria, e hiperplasia de la capa

espinosa. Pueden observarse hifas en la zona paraqueratinizada lingual y en la capa superficial espinosa del epitelio .<sup>31-39</sup>

### **1.5.1 Candidiasis mucocutánea crónica**

De las candidiasis mucocutáneas crónicas, la única que puede aparecer en personas mayores es la forma difusa. Se inicia tardíamente (a partir de los 55 años) y es la forma menos frecuente de todas. No tiene carácter hereditario y la candidiasis es la única manifestación de la enfermedad, que se manifiesta ocupando extensas áreas de piel, mucosa oral y uñas .<sup>43</sup>

### **1.6 Diagnóstico**

La clínica es fundamental y el diagnóstico de laboratorio se basa en la demostración e identificación del hongo en las muestras clínicas (frotis o cultivo) y/o el diagnóstico serológico. Sin embargo, dado que la *Candida* es un comensal habitual en la cavidad oral, su mera demostración microbiológica no es un dato significativo en ausencia de clínica sugestiva de candidiasis; es preciso, por ello, establecer el significado clínico del aislamiento del microorganismo. Tampoco se ha establecido un valor definitivo para el recuento de colonias que, de esta forma, permita diferenciar entre comensalismo y enfermedad.<sup>43</sup> De ahí la necesidad de consensuar la clínica y el laboratorio para llegar a un diagnóstico de candidiasis oral .<sup>43-44</sup>

Por tanto, basándonos en datos clínicos de sospecha de candidiasis, podemos confirmar el diagnóstico mediante microbiología (frotis y cultivo), histopatología y serología.

### **1.7 Tratamiento**

El tratamiento de las candidiasis orales requiere en primer lugar, la eliminación o atenuación de estos factores; siendo éste el aspecto fundamental en la terapéutica de esta infección en el anciano; y sin el cual, probablemente se produzca una recidiva de las lesiones tras el cese de la terapia antimicótica aplicada. Por otro lado es fundamental la puesta en marcha de una serie de medidas de carácter higiénico previas al tratamiento farmacológico.<sup>47</sup>

Utilizaremos soluciones alcalinas antisépticas suaves (bicarbonato, borato de sodio, hidróxido de magnesio) para el lavado de la cavidad oral y que dificultan la

colonización y el crecimiento de los hongos. Otras sustancias colorantes, como el violeta de genciana 0,5-1%, actúan también sobre los gérmenes gram + .<sup>36</sup>

En el caso de la estomatitis por prótesis, además del reposo nocturno sin prótesis, se aconseja la desinfección de la misma; el antiséptico de elección es el digluconato de clorhexidina al 0,2-0,12%.<sup>41</sup>

Posteriormente se comienza el tratamiento mediante una terapia antifúngica, tanto por vía local o tópica como por vía general.<sup>41-47</sup>

La decisión de tratar las infecciones superficiales con un agente tópico o sistémico depende del hongo, de su localización y de la extensión de la lesión. En general, los casos más simples se tratan de forma tópica, mientras que las formas más severas de la enfermedad se tratan por vía sistémica.<sup>41-47</sup>

El tratamiento tópico requiere un tiempo de contacto suficiente entre el fármaco y la mucosa oral. A fin de evitar recidivas, se recomienda continuar con la terapia 2-3 semanas más allá del cese de los signos y síntomas.<sup>43</sup>

La terapia con antimicóticos tópicos tras la eliminación (en lo posible) de los factores predisponentes, es la manera más efectiva de tratar la candidiasis oral en ancianos. Los agentes tópicos están disponibles en forma de enjuagues orales, tabletas orales, tabletas vaginales y cremas.<sup>44</sup>

Las distintas formas de aplicación pueden combinarse para aumentar el efecto tópico. En general, los enjuagues orales proporcionan un menor tiempo de contacto del fármaco y por ello una menor eficacia.

Se usan, preferentemente, en los pacientes con sequedad oral, que tienen dificultades para disolver las formas en tableta.<sup>44</sup> Las tabletas podrían ser la forma más efectiva de medicación puesto que se disuelven lentamente en la boca y proporcionan un mayor tiempo de contacto con el medio bucal y la faringe, pero son complejas de utilizar en la boca seca y además suelen endulzarse para mejorar el sabor. Para mejorar el contacto podemos utilizar adhesivos como el orabase, chitosán, zilactín o goma aguar.<sup>45</sup>

Se ha podido comprobar experimentalmente que la asociación de nistatina a orabase o chitosán produce una mejoría significativa, tanto a nivel clínico, microbiológico como histológico, de las lesiones causadas por *la C. albicans* en comparación con la nistatina sola.<sup>39</sup>

Es más, de los dos anteriores, el chitosán ha demostrado potenciar con mayor intensidad el efecto terapéutico de la nistatina, lo que se manifiesta especialmente en una mayor supresión de la colonización por *C albicans* en la mucosa del dorso



lingual, pero es un terreno en el que se está investigando de manera muy activa

36-40

Los antifúngicos tópicos normalmente utilizados son: nistatina, anfotericina B, y derivados azólicos (miconazol, clotrimazol, econazol y ketoconazol).<sup>41</sup>

Cuando los agentes tópicos no son suficientes para controlar la infección, hay que recurrir a los agentes sistémicos. El uso concomitante de un agente tópico facilita una curación más pronta de la infección y permite reducir la dosis y la duración de la terapia sistémica.<sup>46</sup>

Las drogas sistémicas por vía oral se usan frecuentemente en los tratamientos ambulatorios; las candidiasis sistémicas en pacientes inmunodeprimidos requieren generalmente medicación por vía intravenosa (en centros hospitalarios). Los antifúngicos sistémicos más usados son ketoconazol, fluconazol, itraconazol, miconazol, anfotericina B, flucitosina y griseofulvina.<sup>41</sup>

Repasemos algunos aspectos:

— Ketoconazol. Se utiliza en comprimidos de 200 mg, 1 o 2 diarios durante 3-4 semanas, siendo aún más efectivo en candidiasis genital que oral. Cabe destacar su hepatotoxicidad con elevación de transaminasas y a veces dolor abdominal y prurito.<sup>22</sup> Por otra parte, la absorción depende de una adecuada secreción gástrica, por lo cual debe evitarse la administración simultánea de fármacos que inhiban la secreción gástrica o su acidez (anticolinérgicos, antiácidos, antagonistas H<sub>2</sub>) así como de otros fármacos cuya eficacia pueda verse reducida (antituberculosos, teofilina, etc.).

— Fluconazol e itraconazol. El fluconazol es posiblemente el antifúngico sistémico de elección. Inhiben las enzimas asociadas al citocromo P 450 y bloquean la síntesis de ergosterol. Se usan en comprimidos con dosis de 50-200 mg/día de 1 a 4 semanas.<sup>45</sup> Poseen baja toxicidad, en alguna ocasión náuseas, vómitos, diarrea y dolor de cabeza. Son más potentes que el ketoconazol, pero bastante más caros. En ocasiones, el fluconazol se ha utilizado preventivamente en casos de inmunosupresión para evitar recidivas, pero consideramos que este podría ser el motivo de la aparición de resistencias.<sup>46</sup>

— Miconazol. En situaciones de candidiasis sistémicas puede usarse miconazol por vía oral o intravenosa. Es poco utilizado

— Anfotericina B. Se utilizará en candidiasis graves y se administrará por vía intravenosa.

— Flucitosina. Análogo del fluoracil que se incorpora en el ARN fúngico, dando lugar a una deficiente síntesis de proteínas; bloquea la síntesis de ADN fúngico. Su poder antifúngico se conoce desde hace años.<sup>32-39</sup> Desarrolla resistencias cuando se utiliza como único antifúngico, de ahí que se use frecuentemente en combinación con la anfotericina B .

— Griseofulvina. Acción fungostática. Interfiere la mitosis y la síntesis de la pared celular y los ácidos nucleicos. Tiene bastantes efectos secundarios. Contraindicada durante el embarazo.<sup>41</sup> Se liga a la queratina de los tejidos de desarrollo. Actualmente no es un antimicótico de uso habitual.

## CAPITULO 2

### *Staphylococcus aureus*

#### 2. Antecedentes

Los acontecimientos actuales reflejan que *Staphylococcus aureus* representan una de las principales causas de morbilidad y mortalidad para el hombre en el mundo.

Su potente actividad infecciosa, virulencia, versatilidad y marcada patogenicidad lo convierte en uno de los principales agentes que ocasiona diversas patologías en el ambiente intra y extrahospitalario, presenta una resistencia importante a las condiciones ambientales normales; es capaz de sobrevivir en un cultivo a temperatura ambiente, constituye un riesgo epidemiológico, ya que puede transmitirse de un individuo a otro, conociéndose esta condición como portador asintomático.<sup>49</sup>

Así mismo esta bacteria es considerada un gran problema de salud mundial por la dificultad que implica el tratamiento, además de su alta incidencia y prevalencia en los ambientes hospitalarios.<sup>48</sup>

Las infecciones adquiridas en el hospital son infecciones que se desarrollan en el entorno hospitalario y pueden ser adquiridas por un paciente o personal del hospital. Son complicaciones que combinan diversos factores de riesgo que hacen que un individuo sea susceptible y frecuentemente causado por agentes bacterianos endógenos y exógenos.<sup>53</sup>

Los agentes etiológicos más comúnmente estudiados son las bacterias y los hongos, siendo los primeros los agentes etiológicos más frecuentes. Una revisión reciente ha puesto de manifiesto los escasos de datos tanto clínicos como de laboratorio sobre el papel de *S. aureus* en la cavidad bucal tanto en la salud como en la enfermedad.<sup>48-50</sup>

Algunas infecciones orales son causadas al menos en parte por *S. aureus* por ejemplo, la queilitis angular, parotitis y mucositis estafilocócica. Además, existe un creciente número de evidencias que sugieren que los estafilococos pueden aislarse con frecuencia de la cavidad bucal de grupos de pacientes particulares como los niños, los ancianos y algunos grupos con enfermedad sistémica, enfermos terminales, artritis reumatoide y pacientes con neoplasias malignas hematológicas.<sup>55</sup>

### 2.1.1 Características microbiológicas

El género *Staphylococcus* está formado por cocos Gram positivos, con un diámetro de 0.5 a 1.5  $\mu\text{m}$ , agrupados como células únicas, en pares, tétradas, cadenas cortas o formando racimos de uvas. Ogston<sup>12</sup> introdujo el nombre de *Staphylococcus*, del griego *staphyle* que significa racimo de uvas, para describir a los cocos responsables de inflamación y supuración.<sup>57,58</sup>

Son bacterias no móviles, no esporuladas, no poseen cápsula, aunque existen algunas cepas que desarrollan una cápsula de limo, son anaerobias facultativas. La mayoría de los estafilococos producen catalasa (enzima capaz de desdoblarse el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno libre); característica que se utiliza para diferenciar el género *Staphylococcus* de los géneros *Streptococcus* y *Enterococcus* que son catalasa negativos.<sup>57</sup>

Los *Staphylococcus* fueron clasificados inicialmente en un género común en la familia *Micrococaceae* además de los géneros *Micrococcus*, *Stomacoccus* y *Planococcus*. Sin embargo, en estudios recientes se observaron diferencias con estos géneros, una de las principales es la cantidad de guanina-citocina (G+C de 30 a 39%), mientras que los *Micrococcus* tienen un contenido mayor de G+C de 63 a 73%.<sup>58</sup>

Los estudios de homología genética, secuenciación del DNA, hibridación DNA-rRNA, y la secuenciación comparativa del RNAr 16S, han permitido demostrar que los géneros *Staphylococcus* y *Micrococcus* están poco relacionados. Por otro lado, la pared celular de los estafilococos tienen unidos los ácidos teicoicos, los cuales no existen en los micrococcos; otra diferencia es la composición del citocromo y menaquinona de la cadena respiratoria presentes en los estafilococos otros mamíferos y aves<sup>53-55</sup>. Algunas de estas especies son patógenas cuando existe predisposición e inmunosupresión en el huésped o en presencia de cuerpos extraños.

Por lo general, cada especie tiende a ocupar una localización anatómica específica en el huésped que coloniza. Entre las especies que colonizan al humano, las de mayor importancia clínica son: *S. aureus* y *Staphylococcus lugdunensis*; en tanto que en animales se encuentra además de *S. aureus* a *Staphylococcus intermedius*.<sup>60</sup>

El *Staphylococcus epidermidis* y el *Staphylococcus aprophyticus* son comúnmente responsables de infecciones relacionadas con dispositivos e infecciones del tracto urinario, siendo estos menos infecciosos que *S. aureus*.

Algunas especies tienen preferencia por sitios específicos, los cuales son indicados por su nombre como *Staphylococcus epidermidis* que coloniza la piel, *Staphylococcus capitis* que coloniza el cuero cabelludo.<sup>62</sup>

El *S. aureus* se encuentra ampliamente distribuido entre los primates, pero no está restringido únicamente a ellos; por ejemplo, les produce mastitis en el ganado bovino y ovino<sup>56-60</sup>. En el hombre, la localización nasal del *S. aureus* permite su diseminación y, como consecuencia, la multirresistencia a los antibióticos como a la meticilina (MRSA).

### **2.1.2 Diagnóstico**

Los datos clínicos y epidemiológicos son fundamentales para orientar el diagnóstico microbiológico, así como la sospecha del agente etiológico causante de la infección, por lo que se requiere del aislamiento y la identificación de *S. aureus* a partir de muestras clínicas.<sup>69</sup> Entre dichas muestras se encuentra en la sangre, tejidos, líquidos normalmente estériles, aspirados de abscesos, las cuales al ser teñidas con la tinción de Gram permiten observar la forma y agrupación, así como una respuesta inflamatoria con la presencia de leucocitos polimorfonucleares.<sup>70</sup>

### **2.1.3 Medios de aislamiento**

En los medios de cultivo tradicionales la mayoría de las especies crecen después de incubarse durante 18-24 horas, formando colonias de 0.5-1.5 mm de diámetro.<sup>51</sup> Las colonias de *S. aureus* se observan lisas, elevadas, brillantes y de bordes enteros, presentan consistencia cremosa y pigmentación que va del

amarillo a dorado debido a la producción de carotenoides, la mayoría de las cepas producen  $\beta$ -hemólisis o hemólisis total alrededor de las colonias cuando se cultivan en agar sangre.<sup>52</sup> *S. aureus* se diferencia de las demás especies por producir coagulasa que se manifiesta por su capacidad para coagular el plasma, es resistente al calor, a la desecación y puede crecer en medios con grandes cantidades de NaCl (7.5%). *S. aureus* crece bien en medios de cultivos no selectivos, como el agar sangre, agar chocolate, cerebro corazón infusión agar (BHI, por sus siglas en inglés) y medios líquidos para hemocultivo donde se recupera fácilmente. Se debe usar un medio selectivo en muestras clínicas donde hay bacterias Gram negativas junto con *S. aureus*.<sup>62-64</sup>

El medio recomendable y usado por la mayoría de los laboratorios es el agar sal manitol o medio de Chapman por su elevado contenido de sal que inhibe el crecimiento de la mayoría de las bacterias Gram negativas. Este medio permite realizar la identificación presuntiva de *S. aureus* por la pigmentación amarilla característica de *S. aureus*.<sup>70,71</sup>

Debido a que esta bacteria fermenta el manitol se genera un cambio de color en el medio que vira de rojo pálido a amarillo. Los *Staphylococcus* coagulasa negativos no fermentan el manitol y crecen en el medio formando colonias pequeñas de color que varía de blanco a rosado.<sup>65</sup>

Otros medios utilizados para el aislamiento de *S. aureus* son el agar sangre suplementado con colistina y el ácido nalidíxico y agar feniletanol que también inhibe el crecimiento de las bacterias Gram negativas.<sup>66</sup>

En la actualidad se han desarrollado medios de cultivo que contiene agar base cromogénico específico para la detección de *S. aureus* resistentes a la meticilina de muestras clínicas; en presencia de enzimas específicas, los sustratos son modificados y los cromógenos tiñen específicamente las colonias, permitiendo realizar la identificación directa de *S. aureus*.<sup>57</sup>

#### **2.1.4 Variantes de colonias de *S. aureus***

La incubación prolongada es un factor importante para detectar la presencia de colonias pequeñas, cuyo tamaño es 10 veces menor a las cepas originales de *S. aureus* que desarrollan en medios de agar sangre.<sup>63</sup> Son colonias que no producen pigmentación, no son hemolíticas, además para su crecimiento requieren de mayor tiempo de incubación, como un mínimo de 48 horas, que son difíciles de distinguir y por lo general se descartan erróneamente como contaminantes. Esto

se debe a mutaciones en la cadena respiratoria y posiblemente a otro tipo de mutaciones que son desconocidas.<sup>64</sup>

Las mutantes en la cadena respiratoria tienen poco potencial, lo que las hace resistentes a aminoglucósidos, por una baja acumulación de éstos. Este tipo de colonias son auxótrofas para hemina y menadiona, utilizan pocos carbohidratos como fuente de energía, son cepas resistentes a gentamicina, a betalactámicos y glicopéptidos. En cultivos, estas variantes de crecimiento lento pueden observarse solas o junto a las cepas normales dando la impresión de un cultivo mixto.<sup>70</sup>

Tras varios subcultivos pueden revertir al tipo. Si el medio se suplementa con hemina, menadiona y CO<sub>2</sub>.<sup>70</sup> Estas variantes de colonias pequeñas de *S. aureus* se aíslan con mayor frecuencia a partir de muestras clínicas de pacientes con infecciones como fibrosis quística y osteomielitis crónica o en pacientes con prótesis o de pacientes con tratamientos prolongados con aminoglucósidos y trimetoprim sulfametoxazol.<sup>71</sup>

Las cepas que producen esta morfología colonial son difíciles de erradicar, por lo que es necesaria una terapia prolongada, así como una combinación de antibióticos que incluya rifampicina.<sup>71</sup>

## 2.2 Identificación

La identificación de *S. aureus* se realiza con el empleo de la tinción de Gram, pruebas bioquímicas como: prueba de la catalasa, fermentación de glucosa, que permite diferenciar al género *Staphylococcus* del género *Micrococcus*, que también se considera una catalasa positiva pero no fermenta la glucosa.<sup>71</sup> Sin duda, la prueba de la coagulasa sigue siendo la más utilizada. Se basa en la capacidad de *S. aureus* para producir la enzima extracelular que coagula el plasma. La detección de la coagulasa permite diferenciar *S. aureus* coagulasa positivo de las demás especies de estafilococos coagulasa negativos.<sup>72</sup>

Con la prueba de la DNAsa termoestable se identifica fácilmente en el medio que contiene DNA y verde de malaquita. Otras pruebas son específicas de especie como la fermentación del manitol y la producción de la fosfatasa alcalina. *S. aureus* también puede identificarse a través de técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y PCR en tiempo real, utilizando genes específicos de especie.<sup>72</sup>

Sin embargo, estas técnicas son caras y laboriosas. En ocasiones, se requiere identificar cepas o grupos de cepas con fines epidemiológicos para lo cual se pueden emplear técnicas fenotípicas y genotípicas.<sup>73</sup>

### 2.2.1 Técnicas moleculares

El diagnóstico molecular juega un papel importante que se ha incrementado tanto para la detección del agente etiológico, como para determinar la resistencia a los antimicrobianos, resultados que se obtienen en pocas horas por estas técnicas comparadas con las técnicas tradicionales. Los métodos están dirigidos a detectar moléculas específicas, tales como la proteína unida a la penicilina 2A (PBP2A), en los *Staphylococcus* resistentes a la meticilina, detectando genes específicos con sondas o PCR .<sup>80</sup>

Otro método utilizado para establecer la relación entre clonas de aislados de *S. aureus* es la electroforesis en campos pulsados (PFGE, por sus siglas en inglés) que es el «estándar de oro», método de referencia para la tipificación molecular de *S. aureus* resistentes a la meticilina en epidemias intrahospitalarias, así como transmisiones hospital-hospital, debido al poder de discriminación y reproductibilidad; sin embargo, a diferencia de otros, este método es laborioso, costoso y requiere de más tiempo.<sup>80-83</sup>

El análisis multilocus de la secuenciación del DNA por tipificación de secuencias por MLST es una técnica desarrollada y diseñada para identificar clonas y/o líneas clonales en poblaciones bacterianas<sup>73-76</sup>. Sin embargo, es un marcador en epidemiología global o a largo plazo, es costoso y se requiere para su realización de un gran número de muestras. No tiene poder para discriminar clonas. Otro método de tipificación es la proteína A (spa typing).<sup>76</sup>

Esta técnica tiene un gran poder discriminativo; se ha mostrado que la tipificación de spa, en contraste con las técnicas de PFGE y MLST, puede usarse para estudiar, tanto la evolución molecular como los brotes epidémicos en los hospitales y es menos costosa que las anteriores; para el análisis de las secuencias obtenidas de los aislamientos utiliza un paquete de software.<sup>77</sup>

### 2.2.2 Componentes de superficie celular

Quorum-sensing (QS). Las bacterias regulan muchos procesos en respuesta a la señalización célula-célula. Estos procesos incluyen factores de virulencia, producción de antibióticos y formación de biopelículas (biofilm). A menudo las bacterias utilizan la señalización célula-célula para regular la densidad de la población conocida como percepción de quórum.<sup>82</sup> Los sistemas de QS en *Staphylococcus* tienen enorme impacto en el éxito del patógeno durante la



infección, controlando la fisiología y los factores de virulencia. En *Staphylococcus*, el sistema QS es llamado agr (gene accesorio regulador) .<sup>78</sup>

Este sobre-regulara la expresión de toxinas y la degradación de exoenzimas como las proteasas. Tiene una baja regulación de varias proteínas de adhesión durante la fase estacionaria de crecimiento de la bacteria.<sup>80-87</sup> El gene regulador agr utiliza un péptido feromona (péptido autoinductor AIP) cuando la concentración de inicio es alcanzada a cierta densidad celular uniéndose a la membrana donde se localiza una cinasa de histidina (AgrC), la cual activa una proteína reguladora AgrA involucrada en la transcripción del operón Agr. Biofilm (biopelícula) .<sup>80-87</sup>

Algunas cepas de *S. aureus* producen una capa polisacárida extracelular denominada biofilm o biopelícula. Ésta es una red extracelular que ayuda a la comunidad bacteriana a adherirse a diferentes superficies .<sup>78</sup>

La producción de la biopelícula se describió por primera vez en *Staphylococcus coagulasa* negativo, y está implicada en la colonización y persistencia de la bacteria en catéteres, prótesis y sondas.<sup>84</sup>

La composición polisacárida de esta biopelícula es homóloga a la producida por las cepas de *S. epidermidis*, la cual sirve para adherirse y colonizar nuevos sitios, además de protegerlas de la fagocitosis, así como de los antibióticos.

La biopelícula podría prolongar la infección y colonización, así como la diseminación de diferentes sitios del cuerpo humano, presente en cepas de hospitales y comunidad .<sup>79</sup>

Cápsula. Otro factor importante en *S. aureus* es la cápsula de naturaleza polisacárida denominado slime o cápsula mucoide, que facilita la adherencia de las bacterias a diversas células, además de tener capacidad antifagocitaria.<sup>82-84</sup>

Se han identificado 11 serotipos capsulares, de los cuales los tipos 1 y 2 producen grandes cantidades de polisacárido, dándole a la bacteria apariencia mucoide en los medios de cultivos; sin embargo, estos tipos son poco frecuentes en las muestras clínicas, en contraste con los serotipos 5 y 8 que son responsables de más de 75% de las infecciones clínicas.<sup>87</sup> Junto con las adhesinas intercelulares, los polisacáridos capsulares de *S. aureus* incrementan el desarrollo de la biopelícula, aumentando su adhesividad *S. aureus* tiene dos componentes en la pared celular: el ácido lipoteicoico y el peptidoglicano .<sup>80</sup>

La parte hidrofóbica del ácido lipoteicoico juega un papel en la adherencia, mientras que la parte covalente del peptidoglicano se une a las proteínas con función de adhesinas. *S. aureus* posee un gran número de proteínas de superficie, las cuales tienen múltiple participación en la patogénesis .<sup>80</sup> Además de ser la

clave en las funciones del metabolismo de la pared celular de la bacteria, sirven para ligarse a los tejidos del hospedero, facilitar la internalización y la evasión del sistema inmune.<sup>82</sup> Estas proteínas se unen a la matriz extracelular del hospedero, así como a los componentes del plasma, median la adherencia a una variedad de proteínas del hospedero y son conocidas como componentes microbianos de superficie (MSCRAMM, por sus siglas en inglés) .<sup>67</sup>

Están unidas de forma covalente al peptidoglicano de la pared celular de la bacteria, que se adhieren a moléculas tisulares. Las MSCRAMMs reconocen receptores en moléculas del colágeno (proteínas de unión al colágeno Cna), fibronectina (proteínas de unión a la fibronectina como las FnBPA y FnBPB), fibrinógeno (factor de agregación o clumping como ClfA y ClfB) y la sialoproteína ósea .<sup>80</sup>

No sólo desempeñan un papel relevante en la patogenia de las infecciones asociadas con la prótesis, sino que también en endocarditis, osteomielitis y artritis.<sup>92</sup>

El peptidoglicano es el componente básico de la pared celular, tanto de bacterias Gram positivas como de las Gram negativas; está compuesto por cadenas de ácido-N-acetilmurámico y ácido N-acetilglucosamina y de subunidades de disacáridos .<sup>82</sup>

En *S. aureus*, representa la mitad del peso seco de la pared celular, le confiere resistencia y tolerancia osmótica, tiene importantes propiedades biológicas: presenta actividad endotoxina, desencadena la producción de interleucina-1 (IL-1) por monocitos, estimula la quimiotaxis y la agregación de los leucocitos, activa el complemento e induce la producción de anticuerpos opsonizantes .<sup>82</sup>

La pared celular es una estructura importante, es el blanco de antibióticos como los  $\beta$ -lactámicos y glicopéptidos como la vancomicina. Las modificaciones en la síntesis del peptidoglicano es una respuesta de resistencia de los estafilococos al ataque de estos antibióticos..<sup>74-77</sup>

Los ácidos teicoicos o polisacáridos A representan más del 50% del peso seco purificado de las paredes de los *Staphylococcus* . Los ácidos teicoicos están constituidos por polímeros de ribitol fosfato entrecruzados con ácido N-acetilglucosamina, son específicos de especie, pueden estar unidos covalentemente al peptidoglicano de la pared celular y ligados a los lípidos de la membrana citoplasmática.<sup>97</sup> Los ácidos teicoicos juegan un papel fisiológico importante en el metabolismo de la pared celular.

Su función es mediar la unión de *Staphylococcus* a las superficies de las mucosas mediante uniones específicas a la fibronectina. Tienen además la capacidad de inducir la producción de anticuerpos.<sup>92</sup>

Los ácidos lipoteicoicos están unidos a la membrana plasmática, tienen una estructura similar a los ácidos teicoicos, excepto porque contienen fosfatos de poliglicerol, además de unirse a un diacilglicerol que sirve como anclaje a la membrana plasmática.<sup>98</sup> Los ácidos lipoteicoicos están involucrados en la inflamación y en la liberación de citocinas por los macrófagos y otras moléculas del sistema inmune.

Enzimas. *S. aureus* produce un gran número de exoenzimas, proteínas de membranas activas (hemolisinas y leucocidinas), así como toxinas involucradas en las enfermedades.<sup>101</sup>

Existen otras proteínas, como se mencionó anteriormente, que pueden unir a la capa externa del peptidoglicano mediante enlaces covalentes que favorecen la adhesión del microorganismo como la proteína fijadora al colágeno, proteína fijadora de fibronectina, el factor de agregación (clumping factor) y la coagulasa ligada a la célula que se une al fibrinógeno, facilitando la agregación bacteriana, la proteína A, activa el complemento y bloquea la fracción Fc de las IgG, por lo que previene la eliminación del microorganismo mediada por anticuerpos inhibiendo la opsonización y la fagocitosis.<sup>83</sup>

La coagulasa se presenta en dos formas: como factor de agregación o coagulasa ligada (clumping factor) y la coagulasa libre.

La coagulasa ligada es capaz de convertir directamente sin intervención de factores plasmáticos el fibrinógeno en fibrina, produciendo la coagulación del plasma, facilitando el desarrollo de sepsis y abscesos. Existe una fuerte correlación entre la producción de coagulasa y la virulencia de la cepa.<sup>111</sup> Es usada como marcador de virulencia, ya que permite diferenciar *S. aureus* coagulasa positivo. Su importancia en la patogenia radica en la formación de una capa de fibrina alrededor del absceso estafilocócico localizando la infección y con ello se evita la fagocitosis de la bacteria.

La catalasa es otra enzima que degrada el peróxido de hidrógeno dándole protección al microorganismo contra la fagocitosis, mientras que la hialuronidasa degrada el ácido hialurónico de la matriz del tejido conjuntivo facilitando la diseminación de la infección.<sup>112-120</sup>

La mayoría de los *S. aureus* están recubiertos por una proteína denominada proteína A, la cual se utiliza para pruebas específicas de aglutinación con anticuerpos monoclonales en la identificación de *S. aureus*. La detección de la proteína A, la coagulasa libre o clumping factor son fundamentales para la identificación de *S. aureus*. La mayoría de las cepas de *S. aureus*, además sintetizan otras enzimas como lipasas, nucleasas y proteasas, las cuales destruyen los tejidos del hospedero, enzimas que hidrolizan los ácidos nucleicos y estafiloquinasas. La penicilinasas actualmente es producida por casi todas las cepas de *S. aureus*. Es una  $\beta$ -lactamasa que inactiva la penicilina hidrolizando el anillo  $\beta$ -lactámico.<sup>84-86</sup>

Toxinas. Algunas cepas de *S. aureus* son capaces de sintetizar proteínas extracelulares adicionales que producen su acción en zonas distantes del foco infeccioso. Su expresión está regulada por el gen accesorio regulador de proteínas agr, que pueden ser codificadas por DNA cromosómico o por plásmidos. Entre las más importantes están: Las hemolisinas. Se han identificado cuatro hemolisinas como: alfa, beta, gamma, delta, que sintetizadas por la mayoría de las cepas de *S. aureus*, tienen capacidad hemolítica y citolítica, actuando sobre determinadas células del huésped, como leucocitos, plaquetas, macrófagos y fibroblastos.

### **2.2.3 Superantígenos.**

La toxina del síndrome del choque tóxico (TSST-1) y las enterotoxinas estafilocócicas son el paradigma de una gran familia de exotoxinas pirógenas llamadas superantígenos.<sup>112</sup> Los superantígenos son proteínas que no activan el sistema inmune a través de un contacto normal entre las células presentadoras del antígeno y los linfocitos.<sup>37,38</sup> Las enterotoxinas estafilocócicas son producidas de 30 a 50% de las cepas de *S. aureus*, de las que se han descrito 15 diferentes enterotoxinas estafilocócicas: A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, siendo el serotipo A el más frecuente.<sup>112</sup>

Son termoestables y resistentes a las enzimas digestivas del huésped, además de ser responsables de intoxicaciones y cuadros de enterocolitis. Poseen características inmunomoduladoras propias de los superantígenos. La toxina 1 del síndrome del choque tóxico (TSST-1, por sus siglas en inglés).<sup>88-90</sup>

Anteriormente se denominaba exotoxina pirógena o enterotoxina F, y se considera una proteína termoestable sintetizada por genes cromosómicos. Actúa como superantígeno e induce la liberación de citocinas por macrófagos y linfocitos T.<sup>114</sup> A bajas concentraciones, produce la extravasación de las células endoteliales, y a altas concentraciones tiene un efecto citotóxico. Algunas cepas

de *S. aureus* tienen la capacidad de producir bacteriocinas, de naturaleza peptídica que inhibe el crecimiento de otras bacterias.<sup>114</sup>

La hemolisina alfa es la más estudiada, ya que es considerada el prototipo de las citotoxinas formadora de poros, es citolítica para un gran número de células: monocitos, eritrocitos, linfocitos, plaquetas y células endoteliales. Al parecer, intervienen en el desarrollo de edema y daño tisular como consecuencia del cambio de permeabilidad inducidos en las células endoteliales con los consiguientes cambios en el balance iónico. Esta toxina es dermonecrótica y neurotóxica.<sup>124</sup>

La hemolisina beta tiene actividad de fosfolipasa C, es específica para la esfingomielina y lisofosfatidilcolina, su función no se conoce muy bien, sin embargo, se cree que le da selectividad a la bacteria. La hemolisina gamma afecta neutrófilos, macrófagos y eritrocitos.<sup>80-85</sup>

Se cree que tiene efecto en la inducción de la inflamación. La hemolisina delta induce un daño en un gran número de células de mamíferos, lisa eritrocitos y membranas celulares de esferoplastos y protoplastos, es dermonecrótica. Se ha propuesto que esta hemolisina actúa como surfactante disgregando las membranas celulares.<sup>92</sup> Es letal en animales de laboratorio a concentraciones elevadas.

La toxina Pantón-Valentine (PVL, por sus siglas en inglés) es una leucocidina formadora de poros. Fue descrita por primera vez en infecciones por Van del Verde. Existen pocos homólogos descritos de la hemolisina- $\gamma$ . Una de éstas se reportó en 1932 por Pantón y Valentine, toxina codificada por dos genes: lukS y lukF, productos por los cuales pueden unirse entre ellos o con los componentes de la hemolisina- $\gamma$ .<sup>88-90</sup>

Como las otras hemolisinas, la toxina Pantón-Valentine es regulada por el gen agr. A diferencia de las otras hemolisinas la PVL está codificada por un fago móvil (f-SLT) el cual puede transferir la toxina PVL a otras cepas. La leucocidina de Pantón-Valentine está presente en un 5% de los aislamientos clínicos de *S. aureus*.<sup>125</sup>

Las cepas de *S. aureus* que producen PVL se les asocian con forunculitis, neumonía hemorrágica severa o ambas en adultos jóvenes y niños, así como con infecciones de la piel relacionada con cepas MRSA adquiridas en la comunidad. Toxinas exfoliativas o epidermolíticas: La prevalencia de cepas productoras de estas toxinas varía geográficamente. Se han identificado dos serotipos: A y B (ETA y ETB). Ambas pueden producir el síndrome de la piel escaldada.<sup>100</sup>

La toxina exfoliativa A es termoestable, se codifica por un fago, mientras que la toxina B es termolábil y es codificada por plásmidos. Actúan destruyendo los desmosomas del estrato granuloso de la epidermis, sin producir citólisis o inflamación, por lo que en la capa de la epidermis afectada no se encuentran leucocitos ni estafilococos. Tienen actividad de proteasa serina, lo que desencadena la exfoliación.<sup>91</sup>

#### **2.2.4 Características genéticas de *S. aureus***

El genoma de *S. aureus* es circular, compuesto de aproximadamente 2.8 kb, con un contenido bajo de G-C (33%), además su genoma contiene 2,600 marcos de lectura abierta representando un 84.5% de su genoma.<sup>9</sup> La comparación del genoma indica que 50% de las proteínas codificadas en el cromosoma de *S. aureus* presentan gran homología con *B. subtilis*, lo que sugiere que ambos organismos tuvieron un ancestro común y divergieron más tarde.<sup>97</sup>

La mayoría de los genes homólogos son un grupo de genes conocidos como housekeeping que son necesarios para el crecimiento y división de la bacteria. Una característica sobresaliente del genoma de *S. aureus* es la presencia de gran número de elementos móviles (plásmidos, secuencias de inserción y transposones), que contienen factores de virulencia y resistencia a diversos antimicrobianos.<sup>95</sup>

El estudio de estos elementos ha permitido explicar los mecanismos de conjugación, transformación y transducción del material genético a través de plásmidos móviles. Los transposones pueden transportar uno o más marcadores de resistencia antibiótica. Se conocen varios tipos de transposones como el de la resistencia a eritromicina Tn551 codificado por el gen *ermB*. El transposón Tn 4001 codifica para la resistencia a kanamicina, tobromicina y gentamicina.<sup>96</sup>

El transposón Tn 4003 codifica para la resistencia a trimetoprim. El transposón Tn 552 contiene el operon *bla* que le confiere resistencia a la penicilina, a través de la producción de penicilinasa.<sup>93</sup> El transposón Tn 554 se encuentra en el cromosoma de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), el cual se ha utilizado para el seguimiento de clonas epidémicas de MRSA. El análisis del genoma de *S. aureus* confirmó que contiene varias islas de patogenicidad (SaPIs), las cuales varían en tamaño; además, reveló características adicionales como es el contenido de genes de virulencia y de resistencia.<sup>92-94</sup>

### 2.3 *S. aureus*: Características morfológicas y funcionales

Se trata de una bacteria de la familia *Micrococcaceae*, anaerobia facultativa, con perfil mesófilo y halotolerante, con morfología de cocos Gram positivos que crecen en forma de racimos.<sup>105</sup> Es un *Staphylococcus* coagulasa y catalasa positivo (SCP), capaz de metabolizar ácidos nucleicos, debido a la producción de enzimas que degradan el ADN, por lo que es considerado DNAasa positivo, y de fermentar el manitol, lo que le permite diferenciarlo del resto del género *Staphylococcus* 1 . Su crecimiento en cultivo es variable, dando lugar a colonias más o menos grandes. Para su identificación y aislamiento se usa el medio Manitol-Sal-Agar (MSA). Otro medio es el ORSAB, que además de la presencia de *S. aureus*, determina si es resistente o no a metilina.<sup>106</sup>

Posee un genoma de un tamaño aproximado de 2800Kb en forma de cromosoma circular, con diversos elementos móviles como son plásmidos, bacteriófagos, transposones y secuencias de inserción 2 .<sup>107</sup>

Sus plásmidos son de tamaño circular, de unos 2-5 Kb, y posee genes que codifican tanto para toxinas como para resistencia a antibióticos; pueden transmitirse de célula a célula mediante procesos de conjugación . *S. aureus* forma parte de la microbiota normal nasofaríngea e intestinal del ser humano (presente en un 30-50% de la población) y de muchos animales 4 . Es más frecuente encontrarlo en el medio hospitalario, donde es un importante patógeno oportunista involucrado en numerosas infecciones nosocomiales, y en menor medida en comunitarias.<sup>101</sup>

Esto es debido a su gran capacidad de adquirir determinantes de resistencia a antibióticos y factores de virulencia variables, con los que puede favorecer la colonización e invasión celular, degradación o evasión de células inmunes, así como alteración de tejidos o su propia multiplicación.<sup>96</sup>

Todo esto lo convierte en uno de los organismos patógenos más importantes causantes de infecciones nosocomiales en todo el mundo, especialmente en personas debilitadas o inmunodeprimidas, siendo capaz de producir infecciones piógenas, así como un amplio espectro de cuadros infecciosos y toxigénicos.<sup>103</sup>

## 2.4 Epidemiología

*S. aureus* es uno de los patógenos más importantes a nivel mundial, bacteria oportunista que forma parte de la microflora humana: poco después del nacimiento, los neonatos son colonizados por *S. aureus*, los sitios de colonización incluyen el muñón del cordón umbilical, el área perineal, la piel y, a veces, el tracto gastrointestinal.<sup>108</sup>

También puede contaminar la vestimenta y la ropa de cama. La colonización más frecuente por *S. aureus* es la mucosa nasal, el principal reservorio lo constituye el hombre enfermo o el portador. Es más frecuente la colonización en el hospital, especialmente en pacientes con hemodiálisis, diabéticos tipo 1, pacientes con lesiones cutáneas, sujetos infectados con VIH y adictos a las drogas.<sup>97</sup>

El portador nasofaríngeo asintomático es también origen frecuente de *S. aureus* resistente a la meticilina. Las infecciones causadas por los MRSA son las mismas a las producidas por cepas sensibles a la meticilina, particularmente las heridas quirúrgicas, bacteriemias a partir de catéter y la neumonía en enfermos ventilados.<sup>109</sup>

Un aspecto importante en años recientes en salud pública son las infecciones por *S. aureus* que han reemergido debido a que la bacteria se ha tornado resistente a diversos antibióticos con los que normalmente se les trata.<sup>110</sup> Durante varias décadas se han reportado un gran número brotes epidémicos de *S. aureus* a nivel mundial, sobre todo en los hospitales, centros de atención, clínicas y recientemente ha surgido en la comunidad. Actualmente, estos brotes se dividen como infecciones nosocomiales e infecciones adquiridas en la comunidad.<sup>9</sup>

### 2.4.1 Transmisión

Los *Staphylococcus* se encuentran principalmente en la flora normal humana. *S. Epidermidis* está presente habitualmente en la piel normal y en las membranas mucosas, *S. Aureus* está presente, la mayoría de las veces en la nariz y a veces en la piel, sobre todo en los trabajadores de hospitales y en los pacientes, *S. Aureus* también puede estar presente en la vagina de aproximadamente un 5% de las mujeres, hecho que las predispone a padecer el síndrome del shock tóxico.



Las enfermedades causadas por *S. Aureus* están favorecidas por ambientes altamente contaminados y un sistema inmunitario deprimido.<sup>112-115</sup>

Presentar una inmunidad humoral reducida, incluyendo niveles bajos de anticuerpos, del complemento, o de neutrófilos. La diabetes y el uso de drogas por vía intravenosa predisponen a las infecciones por *S. Aureus*.<sup>98</sup>

## 2.5 Etiopatogenia

Entre 20 y 50% de la población mundial es portadora de *S. aureus* en fosas nasales y 30% de forma permanente en piel y tracto gastrointestinal. Cuando las barreras mecánicas se rompen, esta bacteria puede alcanzar los tejidos más profundos y producir enfermedad.<sup>98-100</sup>

Los pacientes con infecciones por *S. aureus* suelen infectarse con la misma cepa que coloniza sus fosas nasales, la colonización también permite la transmisión entre individuos del hospital como en la comunidad.<sup>98</sup>

Para una adecuada supervivencia e invasión del huésped todo este sistema de factores de virulencia deben de estar dentro de un sistema de comunicación célula-célula conocido como quorum sensing (QS).<sup>99</sup>

Este sistema QS está mediado por pequeñas proteínas producidas por las bacterias que se denominan autoinductoras, y dependiendo de factores ambientales, pueden activar un gran número de genes que contienen los factores de virulencia. El sistema QS más estudiado es el de *S. aureus*, denominado regulador de genes accesorios o agr.<sup>98-100</sup>

### 2.5.1 Factor de virulencia

La enterotoxina causa intoxicación alimentaria que se caracteriza por una gran cantidad de vómito y diarrea acuosa sin sangre actúa como antígeno dentro del aparato digestivo para estimular la liberación de interleucina.<sup>101</sup>

Causan gastroenteritis, estimulan el peristaltismo intestinal y ejercen un efecto sobre el sistema nervioso central, que se manifiesta por vómitos, los cuales acompañan a la enfermedad gastrointestinal.<sup>101</sup>

La toxina del síndrome del shock toxico suprime la quimiotaxis de neutrófilos, induce la función supresora de los linfocitos T y bloquea el sistema reticuloendotelial.<sup>128</sup>

La toxina actúa como superantígeno estimulando la liberación de varias citocinas, prostaglandinas y leucotrienos, los cuales producen los signos y síntomas del síndrome. Los síntomas típicos del síndrome del shock tóxico son: 17 fiebre alta, dolor de cabeza, vómito, diarrea, mialgias y rash eritematoso. Otros síntomas incluyen meningitis, faringitis, conjuntivitis, vaginitis, edema, artralgia, irritabilidad, fatiga y dolor abdominal.<sup>101</sup>

En adultos puede producir síndrome de dificultad respiratoria, coagulación intravascular y falla renal.

La exfoliatina causa el síndrome de la piel escaldada en niños pequeños La toxina alfa causa una marcada necrosis en la piel y hemólisis, el efecto citotóxico se atribuye a la formación de poros en la membrana celular La leucocidina PV destruye los glóbulos blancos.<sup>129</sup>

## **2.5.2 Mecanismos de defensa del huésped contra *S. aureus***

Bajo condiciones normales, *S. aureus* no produce infecciones, esto sólo ocurre en pacientes, inmunocomprometidos, es decir, la persistencia de la bacteria en el huésped conlleva a riesgos de enfermedad. La sintomatología durante la infección por *S. aureus* es ocasionada por las toxinas pirógenas consideradas como superantígenos, que se unen a regiones invariables del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II, moléculas presentadoras del antígeno y a los receptores de las células de linfocitos T.<sup>129</sup>

Esto conduce a la liberación de citocinas por ambas células causando daño en los tejidos y liberación de la toxina del síndrome de choque tóxico, dando como resultado hipotensión y liberación de gran cantidad de citocinas.

*S. aureus* tiene en su superficie proteínas conocidas por inhibir la fagocitosis y la opsonización por el sistema del complemento del humano.<sup>132-136</sup>

El reconocimiento del complemento y las inmunoglobulinas por los receptores son bloqueados por la proteína A de la pared celular que se une a la porción Fc de la inmunoglobulina IgG. *S. aureus* produce moléculas que pueden inhibir el reclutamiento de neutrófilos, la fagocitosis y el reconocimiento de la bacteria, a pesar de que un número significativo de factores de evasión son empleados por *S. aureus*.<sup>135</sup>

Durante el desarrollo de las infecciones por *S. aureus*, los neutrófilos participan reclutando leucocitos en el sitio de la infección, así como el complemento que tiene un papel central en nuestro sistema inmune innato, involucrado en la quimiotaxis, opsonización y destrucción de la membrana celular de los patógenos.<sup>102</sup>

El sistema de complemento puede activarse por tres vías: la clásica, la alterna y la de la lectina. *S. aureus* puede activar estas tres vías, sin embargo, se ha observado que el sistema del complemento no es tan eficiente contra la bacteria, por lo que necesitan de otro tipo de células como los neutrófilos, los cuales reconocen a los patógenos a través de los receptores tipo Toll.<sup>128</sup>

Los neutrófilos expresan receptores tipo Toll-2, los cuales reconocen los ácidos tipo teicoicos y el peptidoglicano de las bacterias Gram positivas. Se ha observado que el *S. aureus* causa un cambio en los neutrófilos durante la adhesión, alterando la expresión de las proteínas e induciendo un estallamiento oxidativo, así como la degradación de especies y compuestos antimicrobianos, con lo que facilita su supervivencia intracelular.<sup>103</sup>

Aunque, se ha reconocido por largo tiempo que *S. aureus* puede sobrevivir a un ataque por los neutrófilos. Además *S. aureus* produce un gran número de factores que promueven su supervivencia en el huésped al mismo tiempo favorece a su patogénesis. Varios de estos factores están involucrados en la inhibición del sistema fagocítico del huésped, habilitando a *S. aureus* a resistir a su destrucción por las células del sistema inmune innato del individuo.<sup>126-132</sup>

Quizás una de las características más sobresalientes de *S. aureus* es su habilidad para producir una diversidad de toxinas cuyo blanco son las células de la sangre humana. Estas toxinas incluyen la hemolisina- $\beta$  (Hla), hemolisina- $\beta$  y hemolisina- $\gamma$ , la leucocidina de Pantón Valentine, y recientemente se descubrió la  $\beta$ -modulina soluble al fenol (PSM- $\alpha$ ) tipo péptidos.<sup>64</sup>

Otro de los mecanismos que presentan algunas cepas de *S. aureus* es la producción de una cápsula polisacárida, especialmente los tipos 5 y 8 con características antifagocíticas. Otras cepas tienen diferentes mecanismos que le permiten evadir los sistemas de defensa del huésped, desarrollando abscesos.<sup>103</sup>

Otro factor es una proteína de superficie A (MSCRAMM) que tiene la capacidad de unirse a la fracción Fc de la inmunoglobulina IgG, inactivando la actividad opsonizante de la inmunoglobulina, también puede producir una proteína inhibidora de la quimiotaxis (Chip), o la proteína de adherencia extracelular (Eap) que impiden la quimiotaxis y la extravasación de los leucocitos polimorfonucleares (PMN). Dentro de éstas, se encuentran las hemolisinas, especialmente la

hemolisina-alfa, toxinas y la leucocidina Panton-Valentine, las cuales tienen relevancia en las infecciones adquiridas en la comunidad.<sup>85-90</sup>

Las cepas CA-MRSA han intensificado sustancialmente su habilidad para evadir la respuesta inmune matando los neutrófilos humanos y lisándolos, lo cual ocurre más rápido seguido de una fagocitosis por cepas CA-MRSA comparadas con las cepas HA-MRSA.<sup>104-105</sup>

## 2.6 Enfermedades causadas por *S. aureus*

Las infecciones causadas por *S. aureus* se producen por lesiones cutáneas, traumáticas o quirúrgicas que favorecen la penetración de la bacteria desde la piel a los tejidos profundos. Las infecciones por *S. aureus* son supurativas y tienden a producir abscesos.<sup>80-85</sup>

Debido a su amplia versatilidad, esta bacteria es capaz de causar enfermedades de amplio espectro como infecciones menores de la piel e infecciones invasoras serias como: bacteriemia, infecciones del sistema nervioso central, osteomielitis, infecciones del tracto respiratorio, infecciones del tracto urinario y el síndrome de choque tóxico, así como infecciones gastrointestinales.<sup>86</sup>

Las infecciones de la piel y tejidos blandos se caracterizan por la formación de vesículas pustulosas, las cuales comienzan en los folículos pilosos propagándose a tejidos vecinos. La foliculitis es una infección piógena superficial. Su extensión al tejido perifolicular da lugar al forúnculo. El ántrax es la infección de varios forúnculos con extensión a la capa más profunda del tejido subcutáneo, que puede producir bacteriemia en un tercio de los casos.<sup>89</sup>

Otras infecciones cutáneas ocasionadas por *S. aureus* son el impétigo (infección superficial que afecta sobre todo a niños en áreas tropicales), mastitis, hidrosadenitis supurada, celulitis fascitis y paroniquia. *S. aureus* es uno de los patógenos que se observa con mayor frecuencia en infecciones de heridas quirúrgicas, tanto superficiales como profundas, así como también está implicado en las infecciones de úlceras crónicas como el pie diabético.<sup>112</sup>

*S. aureus* es causa común de bacteriemia, el foco inicial se desconoce. Las bacteriemias por *S. aureus* que se presentan en los hospitales se relacionan con el uso de catéteres y otros procedimientos invasivos, mientras que las bacteriemias de la comunidad, el foco que las origina suele ser extravascular (infecciones de piel, ocasionalmente el aparato respiratorio y neumonías).<sup>113</sup>

Las infecciones metastásicas y la endocarditis son complicaciones importantes de la bacteriemia. La frecuencia de endocarditis en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* oscila en 5 a 20%, según sean los pacientes con bacteriemia hospitalaria o adquirida en la comunidad.<sup>112-115</sup>

*S. aureus* es la causa más frecuente de endocarditis infecciosa aguda, afecta sobre todo a la válvula mitral y aórtica, ya sea nativas o protésicas, entre las complicaciones por endocarditis por este patógeno están la insuficiencia cardiaca por diseminación valvular, embolismo séptico, abscesos hematógenos cerebrales o viscerales, abscesos miocárdicos y pericarditis purulenta.<sup>107</sup>

*S. aureus* también se encuentra en pericarditis; generalmente es de origen hematógeno, aunque también puede ocurrir tras cirugía en cuyo caso es de pronóstico grave, también puede deberse a un traumatismo penetrante. En infecciones músculo-esqueléticas, *S. aureus* es una de las bacterias que con mayor frecuencia origina infecciones óseas por diseminación hematógena y por contigüidad.<sup>114</sup>

En niños la osteomielitis hematógena suele afectar la metáfisis de los huesos largos, mientras que en los adultos, *S. aureus* afecta el tejido esponjoso vertebral dando lugar a osteomielitis vertebral.<sup>107</sup>

La osteomielitis crónica por contigüidad es más frecuente y se produce como complicación de cirugía ortopédica y traumatismos. También puede ocasionar infecciones de prótesis articulares. *S. aureus* es el principal agente etiológico causante de artritis séptica y de bursitis.<sup>108</sup>

Las articulaciones afectadas con mayor frecuencia son las rodillas, tobillos, caderas, hombros y las interfalángicas. La piomiositis es una infección poco común de los músculos de fibra estriada que afecta a personas con enfermedad de base.

La forma más frecuente es el absceso del psoas de origen hematógeno o como consecuencia de una infección vertebral. Las neumonías por *S. aureus* son poco frecuentes pero graves, se puede producir por aspiración de secreciones orales o por diseminación hematógena.<sup>90</sup>

La neumonía por aspiración de adquisición comunitaria se produce por complicación de cuadros virales, mientras que la nosocomial es más frecuente en pacientes con ventilación mecánica.

La complicación más frecuente de la neumonía es el empiema. *S. aureus* puede ser la causa de infecciones del sistema nervioso central. La meningitis piógena estafilocócica puede ser de origen hematógeno o como una complicación de un

absceso. Los abscesos cerebrales pueden ser de origen hematógico a partir de una endocarditis o por contigüidad a partir de una sinusitis, traumatismos o cirugías.<sup>92</sup>

*S. aureus* también se considera como causa frecuente de empiema subdural y absceso epidural medular o intracraneal. La presencia de *S. aureus* en infecciones de vías urinarias es rara. Su presencia en la orina sugiere origen hematológico.<sup>93</sup>

Las infecciones ascendentes son debidas a la manipulación instrumental. Asimismo, en infecciones por toxinas estafilocócicas, principalmente en el síndrome de la piel escaldada. Es una dermatitis exfoliativa ampollar que no afecta mucosas y es más frecuente en neonatos y niños en zonas tropicales. Suele aparecer como una complicación de piodermal localizado, debido a que *S. aureus* produce una toxina exfoliativa o epidermolítica.<sup>108-110</sup>

La producción de estas toxinas tiene lugar especialmente durante la fase de latencia de crecimiento de la bacteria, lo que favorece su diseminación. *S. aureus* puede producir choque séptico mediante la activación del sistema inmunológico y del sistema de coagulación mediado por el peptidoglicano, los ácidos teicoicos y la toxina-alfa.<sup>111</sup>

El síndrome de choque tóxico (SST-1) es un cuadro grave debido a la producción de la toxina TSS-1, inicialmente se describió en niños y posteriormente en mujeres jóvenes que usaban tampones.<sup>121</sup>

En la actualidad, la mayor parte de los casos son secundarios a infecciones estafilocócicas diversas. También puede producir superantígenos, tales como las enterotoxinas que causan toxiinfecciones alimentarias o gastroenteritis estafilocócica y la toxina TSST-1, causante del síndrome del choque tóxico.<sup>121</sup>

Estos superantígenos pueden generar cuadros similares al choque séptico por la producción incontrolada de citocinas.

La toxiinfección alimentaria se debe a la ingestión de alimentos contaminados con toxinas del microorganismo; es un cuadro autolimitado que cursa con vómitos, dolor abdominal, cólicos y diarrea.<sup>110</sup>

Podemos considerar que aún falta mucho por conocer de *S. aureus*, sobre todo a nivel de sus mecanismos de resistencia cambiantes y múltiples factores de virulencia. De este modo, podremos dar un tratamiento más adecuado a los pacientes infectados por esta bacteria.<sup>111</sup>

### **2.6.1 *Staphylococcus aureus*: enfermedades piogénicas**

- Las infecciones de la piel son muy comunes, incluyen impétigo, furúnculos, paroniquia, celulitis, foliculitis, hidradenitis supurativa, infecciones de las heridas quirúrgicas, infecciones de los párpados(blefaritis), e infecciones posparto de las mamas(mastitis).
- Puede originarse septicemia (sepsis) de cualquier lesión localizada, especialmente las infecciones de las heridas, o como resultado del uso de drogas intravenosas.
- Puede aparecer endocarditis en las válvulas cardíacas normales o en las prótesis, sobre todo en la endocarditis en el lado derecho del corazón en personas que usan que usan drogas intravenosas. <sup>110</sup>
- Puede aparecer osteomielitis y artritis ya sea por diseminación hematógica desde un foco distante o puede introducirse localmente en la herida.
- Las infecciones de las heridas posquirúrgicas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en los hospitales . <sup>111-113</sup>

### **2.6.2 *Staphylococcus epidermidis***

Se conoce como un patógeno oportunista porque causa predominantemente infección en individuos inmunocomprometidos, tales como los toxicómanos intravenosos, los pacientes con SIDA, los pacientes que reciben terapia inmunosupresora y los recién nacidos prematuros o aquellos a quienes se les han implantado dispositivos médicos como catéteres intravasculares, válvulas cardíacas o prótesis articulares . <sup>105-108</sup>

Las infecciones que causa *S. epidermidis* son crónicas y persistentes por su capacidad de formar biopelícula en superficies bióticas y abióticas. <sup>114</sup>

La biopelícula es una comunidad bacteriana que se encuentra embebida dentro de una matriz extracelular que las bacterias autoproducen, y que se componen de polisacáridos, proteínas y DNA extracelular (DNAe), principalmente. La formación de toda esta estructura sobre la superficie de los dispositivos médicos permite que las bacterias se adhieran de manera irreversible,

Además de que la protege de la acción de los antibióticos y de la respuesta inmune del huésped, por lo que la erradicación de las infecciones causadas con microorganismos formadores de biopelícula es compleja y difícil de tratar.<sup>124</sup>

### **2.6.3 Formación de biopelícula**

Este es el inicio en la formación de la biopelícula por *S. epidermidis* y ocurre en dos etapas: adsorción y adhesión de las bacterias sobre una superficie.

En la adsorción, hay interacciones inespecíficas y reversibles entre las células bacterianas y las superficies. Estas interacciones son por fuerzas fisicoquímicas como Van der Waals, gravitacionales, electrostáticas, hidrofóbicas y movimientos brownianos. Lo siguiente es la adhesión de las bacterias a la superficie. Lo que es específico e irreversible.<sup>115</sup>

Cuando los dispositivos médicos son implantados, inmediatamente se recubren con proteínas plasmáticas, las cuales pueden ser reconocidas por componentes de la pared bacteriana y formar uniones covalentes.

Los componentes que realizan este proceso se conocen como componentes microbianos de superficie que reconocen moléculas de matriz que se unen a fibrinógeno, fibronectina, vitronectina y colágena.<sup>116</sup>

### **2.6.4 Acumulación o agregación**

La acumulación es la fase más importante durante el desarrollo de la biopelícula de *S. epidermidis*. Las células bacterianas que se han podido adherir de manera covalente a la superficie de los materiales empiezan a multiplicarse y a formar pequeños agregados bacterianos.<sup>110-115</sup>

La cercanía que se percibe entre estos agregados genera señales químicas que corresponden a metabolitos secundarios, los cuales sirven como activadores del sistema quorum sensing. Este sistema es un mecanismo de señalización química que utilizan las bacterias para comunicarse dentro de una comunidad.<sup>115</sup>

Las señales químicas que detecta este sistema pueden alterar y regular la expresión génica de las bacterias.



Durante la acumulación, el quorum sensing induce la expresión de los genes que codifican para las moléculas que componen la matriz extracelular de la biopelícula de *S. epidermidis*.<sup>116</sup>

Una de estas moléculas es el polisacárido de adhesión intercelular, también conocido como poli-N-acetilglucosamina (PNAG), el cual es un polisacárido de aproximadamente 780 kDa que sirve para que las bacterias puedan agregarse y adherirse entre ellas.

Para que ocurra la biosíntesis de PNAG, se necesita de cuatro enzimas, cuyos genes se encuentran dentro del operón *icaADBC*. *icaA* e *icaD* son proteínas transmembranales que trabajan en conjunto para sintetizar oligómeros de PNAG en el citosol.<sup>116</sup>

*IcaC* es una proteína de membrana que realiza el transporte de los oligómeros de PNAG que se sintetizaron en el citosol hacia la membrana externa. *IcaB* es una proteína que se encuentra en la pared bacteriana, su función es desacetilar los oligómeros de PNAG; esto significa que introduce una carga positiva en los oligómeros de PNAG.<sup>117</sup> La desacetilación es el paso crucial durante la biosíntesis de PNAG, ya que el cambio de carga sirve para la interacción electrostática con la pared de otra bacteria

### **2.6.5 Maduración**

La maduración de la biopelícula es cuando ésta adquiere una estructura tridimensional en forma de torre, además de que a su alrededor se forman y se observan canales de agua que sirven para la absorción de nutrientes y oxígeno del exterior, así como para desalojar productos metabólicos que se acumulan en el interior de la biopelícula, los cuales se generan dos por las células bacterianas.<sup>109</sup> Otro fenómeno importante que ocurre en la maduración es la alteración del metabolismo bacteriano, el cual suele inactivarse.<sup>116</sup>

### **2.6.6 Dispersión**

La última fase del proceso de formación de la biopelícula es la dispersión de la misma. Ésta es de las principales causas de que las infecciones de prótesis articular sean persistentes, ya que por fuerzas mecánicas o degradación de la matriz extracelular, las células bacterianas que se encuentran en la biopelícula son desprendidas en forma unicelular o en agregados.<sup>127</sup>

Este desprendimiento permite que las bacterias migren a otros sitios e inicien la formación de biopelícula en una nueva superficie

### **2.6.7 *Staphylococcus* y biofilm**

Los *estafilococos* son reconocidos como las causas más frecuentes de infecciones asociadas a la biopelícula. Este estatus excepcional entre los patógenos asociados a biofilm se debe al hecho de que los estafilococos son frecuentes bacterias comensales en la piel humana y las superficies mucosas. Así, los estafilococos están entre los gérmenes más probables para infectar cualquier dispositivo médico que penetra en esas superficies, como cuando se inserta durante la cirugía .<sup>116</sup>

A menudo, las infecciones asociadas a biofilm de *S. aureus* son difíciles de tratar con antibióticos y los dispositivos necesitan ser reemplazados con más frecuencia que los infectados con *S. epidermidis*.

Además, representan un reservorio de diseminación de la infección por *S. aureus* a otros sitios del cuerpo humano.<sup>117</sup>

## **2.7 Prevalencia**

Los *Staphylococcus* han sido reconocidos durante mucho tiempo como constituyentes en la flora oral; Sin embargo, su papel en la salud oral y la enfermedad sigue siendo polémico.

Las tasas de aislamiento reportadas para *Staphylococcus aureus* varían con la población estudiada, con tasas de transporte reportadas de 24% 84% en cavidades dentadas adultas sanas e incidencia de 48% entre la población con prótesis.<sup>113</sup> Parece probable que, de acuerdo con las infecciones causadas por *S. aureus* en otros sitios del cuerpo, una serie de infecciones *Staphylococicas* bucal son probablemente los resultados de la infección por una variedad de fuentes.<sup>117</sup>

Si bien la diversidad de organismos presentes en la cavidad bucal es bien aceptada, sigue existiendo una controversia considerable en cuanto a si *Staphylococcus spp.*<sup>118</sup>

Juegan un papel en la ecología de la flora oral normal. Sorprendentemente poco trabajo detallado se ha realizado sobre los aspectos cuantitativos y cualitativos de la colonización o la infección, ya sea por estafilococos coagulasa negativos (SNC) o *S. aureus*. Este último es especialmente interesante en la erradicación del

transporte de *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA) de la oro faringe en los individuos afectados, Las tasas de transporte más altas tanto de SNC como de *S. aureus*, o ambas, en pacientes propensos a infecciones articulares plantea la interesante posibilidad de que la cavidad oral sirva como fuente potencial de propagación bacteriemia a espacios comprometidos de las articulaciones.<sup>117</sup>

En conclusión, existe una sorprendente escasez de conocimientos sobre el papel de los *estafilococos* orales tanto en la salud como en la enfermedad.<sup>116</sup>

Se estima que el 27% de las infecciones nosocomiales de *C. albicans* en el torrente sanguíneo son polimicrobianas, con *Staphylococcus aureus* como el tercer organismo más común aislado en conjunción con *C. albicans*<sup>117-120</sup>

## **2.8.Evolución de la resistencia a antibióticos en *S. aureus*:**

*S. aureus* fue el primer microorganismo en poner en manifiesto la resistencia a antibióticos y de desarrollar diversos mecanismos, tanto intrínsecos como adquiridos para conseguir resistencia a la mayoría de los antimicrobianos existentes. En la década de 1940 el principal antimicrobiano usado fue la penicilina, pero no tardó mucho tiempo en desarrollar resistencia a esta por la producción de betalactamasas .<sup>109</sup>

En los años 50, comenzó el uso de nuevos antibióticos frente a *S .aureus*, pero poco después, en 1957, muchas cepas ya presentaban resistencia múltiple a penicilinas, estreptomycin, tetraciclinas, cloranfenicol y eritromicina<sup>7</sup> . En 1959 se introdujo la meticilina, una penicilina semisintética resistente a la acción de las betalactamasas, permitiendo volver a tomar el control sobre las infecciones.<sup>109</sup>

## **2.8 *Staphylococcus* y *Candida***

Los *Staphylococcus* y las especies de *Candida* están recibiendo atención renovada debido al desarrollo creciente de la resistencia a los antimicrobianos y la creciente participación de los biofilms en las infecciones crónicas y sistémicas De hecho, estas especies son actualmente los principales patógenos en el torrente sanguíneo y las infecciones sistémicas y una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados.<sup>44-58</sup>

*C. albicans* y *Staphylococcus aureus* se asocian en lesiones de varios pacientes con queilitis angular, donde *C. albicans* juega un importante papel etiológico. *C.*

*albicans* y *staphylococcus aureus* son microorganismos con una elevada capacidad de adhesión a la mucosa oral.

Esta adhesión se potencia en vital cuando *Candida* se incubaba simultáneamente con *S. mutans*, *S. Sanguíneo*, *S. salivarius* o alguna otra bacteria. El desarrollo de estomatitis incluye importantes factores asociados, tales como cambios en la saliva, xerostomía, mala limpieza de la prótesis, dormir con ella, prótesis mal ajustadas, pérdida de la dimensión vertical.<sup>44-58</sup>

Estos hallazgos sugieren que *S aureus* continúa siendo un aislado frecuente en la cavidad oral y la región perioral. La cavidad oral debe considerarse una fuente de *S. aureus* en términos de infección cruzada y diseminación a otros sitios del cuerpo.

El papel de *S aureus* en la patogénesis de ciertas enfermedades bucales también debe ser considerado como parte de un diagnóstico diferencial.<sup>44.58</sup>

### **2.8.1 Resistencia antimicrobiana**

La introducción de la penicilina a principios de los años 40 como tratamiento en las infecciones causadas por *S. aureus* abatió de manera importante las infecciones ocasionadas por este microorganismo. Sin embargo, para 1946, en Inglaterra se observó que aproximadamente 60% de los aislamientos de estafilococos fueron resistentes a penicilina, y para mediados de 1950, los aislamientos de *S. aureus* mostraron niveles más elevados de resistencia.<sup>80</sup> Los primeros aislamientos clínicos de *S. aureus* multirresistentes fueron recobrados en 1957, y a principios de 1960 los estafilococos habían adquirido resistencia a la gran mayoría de los antibióticos disponibles.<sup>81</sup>

La meticilina es un derivado semisintético de la penicilina. Esta droga fue introducida en Europa en 1959, y un año después se detectó la primera cepa de *S. aureus* meticilinorresistente; más tarde, en 1963, se reportó el primer brote nosocomial causado por SAMR; desde entonces se han notificado cepas de *S. aureus* meticilinorresistentes en todo el mundo.<sup>82</sup>

El National Nosocomial Infectious Surveillance System (NNIS) en EUA identificó en hospitales de tercer nivel un incremento del SAMR de 4%, en 1980, a 55%, en 2001. Para algunos hospitales se ha reportado una frecuencia de resistencia de hasta 80%.<sup>83</sup>

En Europa, Dinamarca, Alemania y países como los escandinavos tienen una prevalencia menor a 1%, mientras que en los países del este y sureste de Europa

se presentan porcentajes más elevados y que, en algunas partes, exceden 30%. Los países de Europa central tienen porcentajes de alrededor de 10%. El fenotipo que se ha visto asociado más frecuentemente con persistencia de cepas de *S. aureus* en el hospital es el de resistencia a meticilina.<sup>85</sup>

La gran mayoría de los SAMR no sólo son resistentes a todos los  $\beta$ -lactámicos, sino también a múltiples antibióticos. Estos patrones de resistencia limitan las opciones terapéuticas contra las infecciones del SAMR; la vancomicina y la teicoplanina son las últimas alternativas terapéuticas. Sin embargo, las primeras cepas de *S. aureus* con susceptibilidad disminuida a vancomicina fueron reportadas en Japón y en EUA en los años 90: a partir de entonces han aparecido más informes en la literatura.<sup>86</sup>

En México existe un número limitado de estudios sobre la susceptibilidad antimicrobiana en SAMR. En 1993, en el Hospital General de León, Guanajuato, se identificó una resistencia global a meticilina de 24.1 %.<sup>122</sup>

Asimismo, en el Hospital Civil de Guadalajara, se obtuvieron resultados que indicaron un incremento en la resistencia a oxacilina en *S. aureus* de 7%, en 1989, a 20%, en 1998.<sup>120-125</sup>

Un estudio llevado a cabo entre 1998 y 1999 en un hospital de tercer nivel en México registró una frecuencia de resistencia de *S. aureus* de 14.2%.

*Staphylococcus aureus* es la principal especie patógena de su género, causa común de infecciones diversas, tanto de origen comunitario como hospitalario. El interés actual del estudio de este patógeno deriva, bien de su elevada frecuencia, o por representar, en el caso de cepas resistentes a meticilina (aislados SARM), una de las principales causas de brotes de infección nosocomial en nuestro país.<sup>125</sup> Las cepas SARM se identificaron de forma casi inmediata tras la introducción de la meticilina en terapéutica (Jevons, 1961; Knox 1961).

Los primeros brotes de infección nosocomial se describieron en hospitales europeos al inicio de los años sesenta. Desde entonces, su prevalencia ha ido creciendo en la mayoría de áreas geográficas. En nuestro país, las encuestas sobre aislados SARM reflejan como, desde un 1,5% en 1986, se pasa a un 18-23% en 1996 (Grupo de Trabajo EPINE, 1995; Cercenado et al., 1997), convirtiendo determinadas áreas hospitalarias, sobre todo aquéllas consideradas de alto riesgo, como las Unidades de Cuidados Intensivos, en zonas endémicas para este tipo de infección.<sup>121</sup>

Algunos estudios realizados en determinados períodos elevan estas cifras hasta un 40%.<sup>123</sup> La variabilidad de *S. aureus*, la rápida respuesta adaptativa frente a

cambios del medio, y su continua adquisición de determinantes de resistencia antibiótica, han hecho de éste un residente habitual del hábitat hospitalario, donde origina problemas de multirresistencia, ocasionalmente importantes. Aunque el término resistencia a meticilina incluye resistencia a derivados  $\beta$ -lactámicos, las cepas SARM presentan, en general, resistencia múltiple a varios grupos de antibióticos.<sup>122</sup>

A través de diversos mecanismos, estos aislados presentan resistencia al cloranfenicol, tetraciclinas, macrólidos, lincosaminas, aminoglucósidos e, incluso, quinolonas, describiéndose cada vez con mayor frecuencia brotes SARM sensibles sólo a los glucopéptidos.<sup>128</sup>

La tendencia en los últimos años en España parece orientarse hacia el mantenimiento de los casos de aislados SARM en hospitales de menos de 500 camas, con un aparente descenso en aquellos de gran tamaño. Por contra, y este es un aspecto preocupante, se detecta un incremento significativo de casos de origen comunitario.<sup>128</sup>

Esto, junto con la reciente descripción de cepas SARM con disminución de sensibilidad a los glucopéptidos, que en la práctica significa la pérdida de posibles alternativas terapéuticas (Lowy, 1998), conduce a la necesidad de la detección y control de este tipo de aislados que, por fortuna, no han sido descritos por el momento en nuestro medio.<sup>120-121</sup>

### **2.8.2 Pautas de identificación de *Staphylococcus aureus***

El género *Staphylococcus* se clasifica, junto con los géneros *Micrococcus*, *Stomatococcus* y *Planococcus* dentro de la familia *Micrococcaceae*, que incluye a los cocos Gram-positivos catalasa-positivos.<sup>129</sup> Tras su aislamiento de muestras clínicas, estos cocos se diferencian de los pertenecientes a los géneros no patógenos por la positividad de diversas pruebas:

- i) sensibilidad a 100  $\mu$  g de furazolidina,
- ii) resistencia a 0,04 U de bacitracina,
- iii) negatividad de la prueba de oxidasa,
- iv) producción de ácido en anaerobiosis a partir de glucosa,
- v) producción de ácido a partir de glicerol en presencia de 0,4 mg/l de eritromicina,
- vi) sensibilidad a 200 mg/l de la endopeptidasa lisostafina, y vii) resistencia a la acción lítica de 100  $\mu$  g/ml de lisozima (Kloos y Bannerman, 1995).

El género *Staphylococcus* incluye actualmente 32 especies y 8 subespecies aerobias y anaerobias facultativas, con la excepción de *S. saccharolyticus* y *S. aureus* subespecie *anaerobius*, que son anaerobias estrictas. De éstas, sólo aproximadamente 12 se encuentran normalmente colonizando al huésped humano, siendo *S. aureus* sin duda, la principal dentro del mencionado género. Aparecen como bacterias cocáceas grampositivas agrupadas en parejas, tétradas, cadenas cortas o, de forma característica, como racimos irregulares. Son inmóviles y no esporuladas.<sup>130</sup>

Crece bien en los medios de cultivo habituales, muestran  $\beta$ -hemólisis en medios con sangre, y son capaces de desarrollarse a altas concentraciones de NaCl (medio selectivo de Chapman).<sup>131</sup>

Las principales características identificativas de *S. aureus* que sirven para su diferenciación de otras especies del género son: i) producción de coagulasa; ii) sensibilidad al disco de 5  $\mu$ g de novobiocina; iii) actividad fosfatasa alcalina; iv) producción aeróbica de ácido a partir de D-trealosa y D-manitol, y v) producción de desoxirribonucleasa termoestable.<sup>132</sup> Las cepas de *S. aureus* dan positivas, además, las siguientes reacciones:  $\beta$ -glucosidasa, arginina descarboxilasa, N-acetilglucosamina, acetoina, reducción de nitratos, ureasa y resistencia a la polimixina B (disco 300 U) (Kloos y Bannerman, 1995).<sup>132</sup>

### 2.8.3 Mecanismos de resistencia y técnicas de detección

La prevención de la aparición de brotes nosocomiales por SARM se basa en medidas que incluyen, tanto los sistemas de vigilancia epidemiológica, como el cribado de portadores en el personal sanitario o las medidas de aislamiento y control en caso necesario.<sup>112</sup>

Uno de los factores más importantes sería la detección de las cepas SARM mediante un método sencillo, rápido y fiable, con el fin de controlar tanto portadores como enfermos. Sin embargo, la particular expresión fenotípica de la resistencia que este microorganismo posee, supone un problema técnico para su detección microbiológica.<sup>113</sup>

#### 2.8.4 Resistencia a meticilina

El elemento central de la resistencia a meticilina en *S. aureus* es la adquisición del gen *mecA*, el cual no es endógeno de esta bacteria y está integrado en el cromosoma. El gen *mecA* codifica para una proteína de unión a penicilina (PBP) de 78KDa (PBP2A), la cual presenta baja afinidad para los antibióticos  $\beta$ -lactámicos.<sup>115</sup>

Un estudio llevado a cabo en 1996 utilizando cepas prototipo aisladas en diferentes continentes, aportó las primeras evidencias de la existencia de tres tipos de casetes cromosomales estafilocócicos (SCCmec I-III).<sup>37,38</sup> Recientemente, se describió un cuarto tipo (SCCmec IV). Estudios recientes indican que los tipos II y IV se encuentran circulando en cepas del SAMR en México.<sup>116</sup>

Se han descrito, al menos, tres mecanismos de resistencia de *S. aureus* a los  $\beta$ -lactámicos, en muchas ocasiones relacionados entre sí: producción de  $\beta$ -lactamasas, fenómenos de tolerancia y resistencia por proteínas fijadoras de penicilina (PBP) modificadas o supernumerarias, conocida como resistencia intrínseca a meticilina.<sup>117-121</sup>

Las penicilinas resistentes a la penicilinasas (oxacilina, meticilina, cloxacilina, etc.) y las cefalosporinas, poseen una estructura molecular que las protege frente a la acción de la  $\beta$ -lactamasa. Sin embargo, el género *Staphylococcus* ha desarrollado mecanismos más complejos de resistencia frente a este grupo de antimicrobianos.<sup>118</sup>

El mecanismo de resistencia a meticilina de *S. aureus* se asocia en general a la síntesis de una nueva PBP (PBP2a ó PBP2') de 78 kDa con baja afinidad por la meticilina y el resto de los  $\beta$ -lactámicos. El determinante genético de esta proteína es de naturaleza cromosómica (gen *mec*).<sup>121</sup> Este gen contiene loci distintos, el *mecA*, que codificaría la PBP2a, y el *mecR* o gen regulador (De Lencastre et al., 1994). Las cepas SARM con resistencia verdadera o intrínseca a meticilina poseerían los marcadores gen *mecA* y PBP2a.<sup>122</sup>

La expresión fenotípica de la resistencia a la meticilina es compleja, diferenciándose inicialmente dos tipos de cepas, unas con resistencia homogénea, o de alto nivel, y otras con resistencia heterogénea, que representan la forma más habitual.

En este caso, sólo una población minoritaria de células expresaría dicha cualidad. Además, resulta necesario, para una buena expresión de la resistencia, una serie de condiciones de cultivo adecuadas (pH neutro, medios hipertónicos, incubación prolongada a 35 °C, etc.).<sup>117</sup>



Dentro de este grupo de cepas heterorresistentes se describen, a su vez, tres niveles según el porcentaje de población que exprese dicha resistencia (ver tabla).<sup>118</sup> Se han descrito también otras modalidades de resistencia en las que no se demuestra la presencia del gen *mecA* ni de la PBP2a, como son la denominada *borderline*, con niveles de resistencia bajos por hiperproducción de  $\beta$ -lactamasas, y la resistencia modificada (*mod-SA*) por alteración de las PBPs 1,3 y 4. Así, en los mecanismos de resistencia, están implicados otros genes con sus diferentes loci, incluyendo el gen *bla* (para  $\beta$ -lactamasa) y el gen *fem* (factor esencial de resistencia a meticilina).<sup>122</sup>

### **2.8.5 Métodos de laboratorio para la detección de la resistencia a meticilina**

No existe un método universal para la detección de todos los tipos de resistencia a meticilina. Los métodos clásicos se basan en el conocimiento de que la temperatura (30-35 °C), osmolaridad (2-4% de NaCl), tiempo de incubación (24-48 h) y densidad del inóculo, son factores críticos para la detección óptima de las cepas heterorresistentes.<sup>120</sup>

De manera habitual, se puede realizar una técnica de difusión en agar Mueller-Hinton hipersalino (NaCl al 4%), con un disco de 1  $\mu$  g de oxacilina, incubando a 35°C durante 24-48 h (halo de inhibición  $\leq$  10 mm). El estudio de las CMI mediante prueba E-test.<sup>121</sup> con tira de oxacilina es una alternativa válida en los casos de duda, con una eficacia diagnóstica prácticamente similar a la del método de referencia de dilución en agar hipersalino, a concentración crítica de 6  $\mu$  g/ml de oxacilina (NCCLS,1997).<sup>123</sup>

El empleo habitual en los laboratorios de Microbiología Clínica de sistemas automatizados de microdilución para la detección de este tipo de cepas obliga, por su menor sensibilidad, especificidad y eficacia diagnóstica con respecto al sistema de referencia (Sánchez, 1998), a confirmar los resultados mediante alguno de los métodos anteriormente comentados, inicialmente con el de difusión disco-placa.<sup>122</sup>

Un método alternativo, rápido y eficaz, aunque no aplicable en la rutina, es la detección del gen *mecA* por métodos de amplificación mediante PCR (Murakami et al., 1991).

Este método poseería la ventaja de no estar sujeto a las condiciones del crecimiento de la cepa, pudiendo aplicarse a gran número de aislados y podría ser aconsejable en casos de duda con valores de CMI cercanas al límite. Se deberá tener presente que, cuando se detecta una cepa resistente a oxacilina, ninguna otra penicilina resistente a penicilinasas, cefalosporina, combinación de  $\beta$ -

lactámicos con inhibidores de  $\beta$ -lactamasa o, incluso, imipenem, será eficaz para el tratamiento de este microorganismo, con independencia de que las distintas cepas muestren sensibilidad in vitro en los estudios de laboratorio.<sup>123,124</sup>

### 2.8.6 Género *Staphylococcus* y sensibilidad a los gluco péptidos

Aunque la vancomicina o la teicoplanina siguen siendo el tratamiento de elección frente a una cepa SARM, en los últimos tiempos se ha descrito un fenómeno de disminución de sensibilidad de varias especies de *estafilocos* a estos antibióticos, incluyendo a *S. aureus*.

La resistencia de *S. haemolyticus* a la vancomicina y/o teicoplanina ya fue descrita en 1987 y ocurre con cierta frecuencia. El plásmido que codifica la resistencia a vancomicina en el género *Enterococcus* ha sido transferido in vitro por conjugación a *S. aureus*. Algunos trabajos recientes en los EEUU y Japón detectan el aislamiento de cepas de *S. aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina (CMI=8  $\mu$  g/ml; CDC, 1997).<sup>123-124</sup>

Todos estos hechos hacen necesario confirmar la sensibilidad a la vancomicina ante un aislado estafilocócico.

Pueden utilizarse sistemas automatizados o métodos de difusión disco-placa, y confirmar los resultados por siembra en un medio con 6  $\mu$  g/ml de vancomicina o mediante la técnica E-test con tiras de vancomicina y teicoplanina

### 2.8.7 Aspectos patogénicos y epidemiológicos

El principal reservorio de *S. aureus* es el ser humano, hallándose en los portadores sanos, especialmente en las fosas nasales, así como en los pacientes infectados. La colonización puede asentar sobre la mucosa nasal, orofaringe, epidermis íntegra, úlceras crónicas cutáneas, heridas en fase de cicatrización o en la uretra de portadores de sonda.<sup>124-125</sup>

*S. aureus* posee una gran capacidad para sobrevivir en un ambiente adverso y, por la acción de sus determinantes de patogenicidad (cápsula mucoide polisacárida, componentes antigénicos de la pared, producción de enzimas como catalasa, coagulasa, hialuronidasa, estafiloquinasas, lipasas,  $\beta$ -lactamasas, o la secreción de diversas toxinas como la exotoxina epidermolítica, enterotoxinas o la toxina del síndrome de shock tóxico), acaba produciendo infección.<sup>124</sup>

Además, *S. aureus* interacciona con múltiples receptores del huésped a través de diversos componentes de superficie.<sup>125</sup>

Presenta asimismo una elevada capacidad de adherencia a diversos sustratos in vitro, por mecanismos que se activan también sobre diversos materiales inanimados como el polimetacrilato, el teflón o la mayoría de materiales protésicos. Al igual que *S. aureus* sensible a la meticilina, las cepas SARM se introducen en el medio hospitalario a través de pacientes, visitantes o trabajadores sanitarios.<sup>126</sup> El reservorio fundamental lo constituyen los pacientes ingresados que están infectados o colonizados, extendiéndose a otros pacientes principalmente por medio de las manos del personal sanitario (infección cruzada).<sup>127</sup>

A medida que progresa un brote epidémico, aumenta el número de portadores nasales de SARM que constituyen, a menudo, la propia fuente de infección.<sup>125</sup>

La transmisión a través del entorno inanimado (reservorio ambiental) puede ser digna de mención, especialmente en ciertas áreas, como en las Unidades de Cuidados Intensivos (Pahissa, 1997).<sup>125</sup>

También puede producirse por vía aérea, en los pacientes intubados, o por proximidad con pacientes afectados de neumonía. El porcentaje de portadores de *S. aureus*, así como la densidad de la colonización, aumenta en los grupos de pacientes sometidos a punciones frecuentes, como los enfermos hospitalizados, diabéticos con dependencia de insulina, usuarios de drogas por vía parenteral y hemodializados.<sup>63</sup>

La infección se produce, en general, en zonas con alteraciones previas de la barrera mucocutánea debidas a heridas traumáticas, intervenciones quirúrgicas, instrumentación, drogadicción parenteral, enfermedades dermatológicas, úlceras isquémicas, etc.<sup>64</sup>

A partir de esta fuente endógena, *S. aureus*, que se comportaba hasta entonces como comensal, rompe el delicado equilibrio que impedía su capacidad de proliferación y ocasiona una infección local o generalizada.<sup>64</sup>

La morbilidad será variable y dependerá de factores propios del huésped, del tipo de infección y de la precocidad del tratamiento.<sup>65</sup> Existen factores asociados que favorecen la adquisición nosocomial de infección por SARM entre los que destacan:

- i) la manipulación diagnóstico-terapéutica (catéter intravascular, sondaje vesical, intubación orotraqueal, etc),
- ii) estancia en UCI,
- iii) enfermedad grave de base,

- iv) iv) antibioterapia previa,
- v) v) estancia nosocomial prolongada,
- vi) vi) cirugía previa o herida quirúrgica,
- vii) vii) úlceras isquémicas.

Las medidas más eficaces para el control de las infecciones por *S. aureus* en general y SARM en particular, son las barreras que limitan su extensión.<sup>66</sup>

Entre las precauciones habituales figuran el lavado de las manos antes y después de cualquier contacto con infectados, y el empleo de barreras que eviten el contacto con fluidos o sangre, como guantes de un solo uso y bata. Aunque en la mayoría de los servicios hospitalarios suele bastar con las precauciones habituales de contacto, en el transcurso de brotes con pacientes afectados de neumonía por SARM, es necesario utilizar mascarilla.<sup>126</sup>

Cuando se recurre a los cultivos microbiológicos de vigilancia para el control de un brote, suele utilizarse mupirocina, tres veces al día, durante 5 días, para la erradicación nasal de portadores SARM.

Los pacientes en situación aguda infectados por SARM no suelen requerir aislamiento, a menos que no sean colaboradores, su higiene personal sea deficiente, que tengan alguna herida infectada que no pueda ser controlada, o que presenten una neumonía por SARM.<sup>126</sup>

### **2.8.8 Manifestaciones clínicas en los SARM**

Desde el punto de vista clínico, las infecciones por SARM no difieren de las producidas por *S. aureus* sensible a la meticilina y, por tanto, las cepas resistentes tienen la misma capacidad patogénica para colonizar y causar infección.

Las infecciones más comunes son las que afectan al tejido cutáneo y subcutáneo (lesiones supuradas o abscesificadas), las infecciones de herida quirúrgica, bacteriemia, neumonía, osteomielitis, artritis y la infección asociada al catéter intravascular o sondaje urinario.<sup>125-127</sup>

Entre las complicaciones potencialmente graves de la bacteriemia estafilocócica se encuentran el shock séptico y las infecciones metastásicas graves, como la endocarditis aguda, miocarditis, pericarditis, meningitis, artritis, osteomielitis, neumonía y abscesos.

La multirresistencia en SARM es también un factor clave de trascendencia clínico-terapéutica y sobre los costes sanitarios, por la necesidad de tratamientos antibióticos parenterales que prolongan la estancia media de los pacientes afectados. Además, el uso masivo y selectivo de glucopéptidos, puede llegar a desencadenar, por presión selectiva, la resistencia a este tipo de compuestos, con imprevisibles consecuencias.<sup>126-127</sup>

### **2.8.9 Caracterización epidemiológica de los aislamientos de SARM**

Para la adecuada investigación de un brote epidémico por SARM se requerirá básicamente del aislamiento e identificación de las cepas causales, a partir de los pacientes infectados y, en los casos indicados, a partir de muestras de personal sanitario y ambientales potencialmente colonizado o contaminado, respectivamente.<sup>129</sup>

La detección y control de las infecciones por *S. aureus* pasa por una serie de fases consecutivas:

- i) diagnóstico y control de las infecciones o colonizaciones, y detección precoz de casos de SARM;
- ii) realización de controles para detección de reservorios;
- iii) realización de cultivos de vigilancia;
- iv) establecer un sistema de información sobre las áreas y extensión del brote hospitalario; v) estudio de la sensibilidad de las cepas circulantes a los posibles tratamientos establecidos; y
- v) vi) caracterización fenotípica y genotípica de los aislamientos, como método a aplicar para un mejor conocimiento de la circulación y origen de los casos. Se ha utilizado una amplia variedad de métodos de tipificación, encaminados a demostrar la similitud fenotípica o genotípica entre los distintos aislamientos, como base para definir el brote epidémico, constatar la fuente de contaminación, la vía de transmisión y, en última instancia, poder tomar las medidas adecuadas de control.

Los métodos más comunes (antibiotipia, biotipia, fagotipia) se basan en las diferencias fenotípicas entre cepas, pero presentan en general una serie de limitaciones, principalmente debidas a la expresión variable de los caracteres fenotípicos.<sup>127</sup>

La antibiotipia mediante difusión en agar con discos de antibióticos es el método de tipificación inicial más frecuente para reconocer y agrupar las cepas

circulantes. A pesar de poseer menor poder de discriminación que los métodos de análisis molecular, se ha constatado su utilidad para la caracterización de brotes nosocomiales por SARM (Olmos et al., 1997).<sup>128</sup>

En la actualidad está aceptado que sólo el análisis molecular nos permitirá discernir acerca del origen clonal de los aislamientos. Entre las técnicas genotípicas utilizables, la electroforesis en campo pulsante es el método con mayor poder de discriminación (Bannerman et al., 1995). La amplificación mediante la PCR ha demostrado ser una herramienta útil para la detección y caracterización genética de múltiples microorganismos (Camarena et al., 1995).<sup>129</sup>

El análisis de los fragmentos polimórficos amplificados aleatoriamente (AP-PCR), está siendo cada vez más empleado para discriminar entre aislados de la misma especie (Power, 1996).<sup>127</sup>

Esta técnica ha sido aplicada para caracterizar cepas de SARM, con resultados satisfactorios, ya que ha demostrado una capacidad de tipificación con mayor poder de discriminación que los métodos fenotípicos convencionales (antibiotipo o fagotipo), correlacionándose bien con las técnicas de polimorfismo genómico con enzimas de restricción (van Belkum et al., 1994).<sup>128-132</sup>

Recientemente, se ha publicado la aplicación de una técnica de AP-PCR optimada, útil en la caracterización de las especies de *Staphylococcus* (Olmos et al., 1998) y con una capacidad de discriminación y detección de brotes SARM similar a las complejas técnicas de referencia, como la electroforesis en campo pulsante.<sup>128</sup>

## 2.9 TRATAMIENTO

Aunque en los últimos tiempos se ha documentado, en Japón (Hiramatsu et al., 1997) y en EEUU (CDC, 1997), el hallazgo de cepas SARM con sensibilidad reducida a la vancomicina, este antibiótico, con quien se tiene una mayor experiencia clínica, y la teicoplanina, constituyen en la actualidad los fármacos de primera elección en el tratamiento de las infecciones causadas por cepas SARM.<sup>116</sup>

La teicoplanina posee una vida media más larga y puede administrarse por vía intramuscular, sin requerir control de dosis; también presenta menos efectos secundarios. Se ha tratado de combinar la vancomicina con la rifampicina, ácido fusídico o fosfomicina, aunque en los ensayos clínicos aleatorios no se ha demostrado la ventaja de dichas combinaciones sobre la vancomicina sola (Michel y Gutmann, 1997).<sup>129</sup>

Estos antibióticos no deben prescribirse solos porque seleccionan mutantes resistentes, pero pueden ser útiles cuando se combinan con la vancomicina para el tratamiento de las infecciones óseas, articulares, endocarditis o meningitis, gracias a su mayor distribución tisular.<sup>129-133</sup>

Las cepas SARM son, a menudo, resistentes a los aminoglucósidos, quinolonas, clindamicina y macrólidos. Además, no siempre la demostración de sensibilidad in vitro frente a estos antimicrobianos lleva aparejados buenos resultados terapéuticos. La asociación de vancomicina con gentamicina, si la cepa SARM es sensible a ésta, podría emplearse en casos de endocarditis infecciosa sobre prótesis valvulares (Aubry-Damon et al., 1997).<sup>114</sup>

Algunas nuevas fluoroquinolonas, como el trovafloxacino y el DU-6859a (Giamarellos-Borboulis et al., 1997), estreptograminas como la RP-59500 (quinupristina-dalfopristina), oxazolidinonas como el linezolid, y los derivados carbapenémicos con elevada afinidad por la PBP2a, como el L-695,256 son nuevos agentes antibacterianos con potente actividad frente a los SARM, pendientes de validar mediante ensayos clínicos (Michel y Gutmann, 1997).<sup>133</sup>

### **3. Objetivos**

- ❖ Identificar la frecuencia de colonización y especies de *Candida spp* en pacientes adultos que asisten al laboratorio de diseño y comprobación de Tláhuac.
- ❖ Identificar la frecuencia de colonización y especies de *Staphylococcus spp* en pacientes adultos que asisten al laboratorio de diseño y comprobación de Tláhuac.

#### **3.1 Objetivos específicos**

- ✓ Identificar las diferentes especies de *Candida* aisladas en la mucosa bucal de pacientes adultos
- ✓ Identificar las diferentes especies de *Staphylococcus spp* aisladas en la mucosa bucal de pacientes adultos



## **4. Material y métodos**

### **4.1 Diseño del estudio**

- Estudio transversal, descriptivo en el que se tomó una muestra de la mucosa bucal para sembrado microbiológico, se valoró la higiene bucal , se tomó glucemia capilar y se realizó un cuestionario a pacientes seleccionados que acudieron al LDC Tláhuac

### **4.2 Criterios**

#### **4.2.1 Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años que aceptaron participar en el estudio, firmando un consentimiento informado.

#### **4.2.2 Criterios de exclusión**

- Pacientes que no quisieron participar en el estudio
- Pacientes que se encontraban enfermos y con tratamiento con antibióticos

#### **4.2.3 Criterios de eliminación**

- Casos de pacientes en los que el cultivo resultara inespecífico o se contaminara y no se pudiera tomar una nueva muestra .

## **5. CHROMagar *Candida***

Es un medio para el aislamiento y la identificación de *Candida albicans*, *C. tropicalis* y *C. krusei* a partir de muestras clínicas. Inhibe el crecimiento de bacterias y también puede utilizarse como medio de aislamiento selectivo para otras especies de levaduras y para hongos filamentosos.

### **5.1.1 Toma y transporte de la muestra**

Utilizando un hisopo estéril, se recolectó muestra según la metodología apropiada para ensayos microbiológicos. El hisopo fue rotado dentro de la cavidad oral, tocando las mucosas para asegurar la recolección óptima de microorganismos.

### **5.1.2 Procedimiento de laboratorio**

Descripción microbiológica, la muestra se obtuvo mediante hisopo, el cual se transportó en medio de Stuart para realizar una siembra en forma de césped, en agar dextrosa Sabouraud, usando los métodos de aislamientos específicos. La muestra se incubó a temperatura 36-37°C durante 24 a 72 horas.

Una vez confirmada la colonización, se procedió a la identificación de la especie de *Candida* a través de medios cromógenos, usando el medio de ChromAgar TM *Candida*.

La información sobre edad, género, tiempo de uso de la prótesis bucal, tipo de prótesis bucal total o parcial y tiempo de evolución de la DM se obtuvo por interrogatorio directo y a través de los expedientes de los pacientes de la Clínica de Tláhuac.

### **5.1.3 Variables**

#### **Variables dependientes**

- ✓ Colonización por *Candida* y especies de *Candida*
- ✓ Colonización por *Staphylococcus spp* y especies de *Staphylococcus spp*.

#### **Variables independientes**

- ✓ Edad, género, localización y tamaño de la lesión, tiempo de evolución, sintomatología y características.

## 6. Resultados

**Cuadro 1. Características demográficas y clínicas de individuos portadores de *Candida spp.* que asistieron a LDC Tláhuac**

<b>Características demográficas y clínicas</b>	<b>n =98</b>	<b>(%)</b>
<b>Sexo</b>		
Hombres	52	(18.8)
Mujeres	46	(21.3)
<b>Edad promedio (<math>\pm</math>) años</b>	13.4	( $\pm$ 14)
<b>Escolaridad</b>		
Primario o menor	60	(61.2)
Trabajadores oficio	38	(38.8)
<b>Diabetes mellitus</b>	13	(13.4)
<b>Glicemia capilar</b>	196	( $\pm$ 73)
<b>Tabaquismo</b>	18	(18.3)

**Cuadro 1. Características demográficas y clínicas de individuos portadores de *Staphylococcus spp.* que asistieron a LDC Tláhuac**

<b>Características demográficas y clínicas</b>	<b>n =104</b>	<b>(%)</b>
<b>Sexo</b>		
Hombres	31	(29.8)
Mujeres	73	(70.1)
<b>Edad promedio (±) años</b>	13.2	(± 15)
<b>Escolaridad</b>		
Primario o menor	80	(76.9)
Trabajadores oficio	24	(23.1)
<b>Diabetes mellitus</b>	23	(22.1)
<b>Glicemia capilar</b>	176	(± 64)
<b>Tabaquismo</b>	23	(22.1)

**Cuadro 2. Frecuencia y especies de *Candida spp* en 98 pacientes**

---

Especies de <i>Candida spp</i>	84/98	(85.7%)
--------------------------------	-------	---------

n=98

---

<i>C.Albican</i>	72	(73.4)
------------------	----	--------

<i>C.Tropicalis</i>	12	(12.2)
---------------------	----	--------

<i>C.Krusei</i>	6	(.6)
-----------------	---	------

<i>C.Albican – C.Krusei</i>	4	(.4)
-----------------------------	---	------

<i>C.Albican –C. Tropicalis</i>	2	
---------------------------------	---	--

<i>C.Albican-C.Krusei</i>	2	
---------------------------	---	--

<i>C.Tropicalis</i>	2	
---------------------	---	--

---

Se identificó asociación estadística entre el uso de antibióticos y colonización por *Candida spp*  $p=0.014$ . No se identificó asociación con glucemia capilar, ni diabetes mellitus .

**Cuadro 2. Frecuencia y especies de *Staphylococcus spp* en 104 pacientes**

---

Especies de <i>Staphylococcus spp</i>	42/104	(40.3%)
---------------------------------------	--------	---------

n=104

---

<i>S.aureos</i>	17	(16.3)
-----------------	----	--------

<i>S. epidermis</i>	13	(12.5)
---------------------	----	--------

<i>Staphylococcus spp</i>	7	(0.67)
---------------------------	---	--------

Se identificó asociación estadística entre el uso de antibióticos y colonización por *Staphylococcus spp.* No se identificó asociación con glucemia capilar, ni diabetes mellitus .

## **Conclusión**

La frecuencia de colonización fue alta en estos pacientes .

El uso de prótesis se asocia a la colonización por *Candida spp* y el tabaquismo como enfermedad.

Por otro caso *Staphylococcus spp* la colonización es alta y se da en pacientes mujeres con un rango de edad mayor a los 40 años.



## 8.Referencias

1. Singh A, Verma R, Murari A, Agrawal A. Oral candidiasis: An overview. J Oral Maxillofac Pathol 2014;18:S81-5.
2. Update on oral fungal infections. Muzyka BC, Epifanio RN. Dent Clin North Am 2013;57:561-81.
3. Challacombe SJ. Immunologic aspects of oral candidiasis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994; 78: 202-10.
4. Cannon RD, Holmes AR, Mason AB, Monk BC. Oral *Candida*: Clearance, Colonization, or Candidiasis? J Dent Res 1995;74:1152-61.
5. Semlali A, Killer K, Alanazi H, Chmielewski W, Rouabhia M. Cigarette smoke condensate increases *C. albicans* adhesion, growth, biofilm formation, and EAP1, HWP1 and SAP2 gene expression. BMC Microbiol 2014;14:61
6. Lynge Pedersen AM1, Nauntofte B, Smidt D, Torpet LA. Oral mucosal lesions in older people: relation to salivary secretion, systemic diseases and medications. Oral Dis. 2015 (Epub ahead of print).

7. Ishikawa KH, Mayer MP, Miyazima TY, Matsubara VH, Silva EG, Paula CR, et al. A multispecies probiotic reduces oral *Candida* colonization in denture wearers. *J Prosthodont* 2015;24:194-9.
  
8. Tay LY, Jorge JH, Herrera DR, Campanha NH, Gomes BP, Andre Dos Santos F. Evaluation of different treatment methods against denture stomatitis: a randomized clinical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;118:72-7.
  
9. Sharon V, Fazel N. Oral candidiasis and angular cheilitis. *Dermatol Ther* 2010;23:230-42.
  
10. McManus BA, Coleman DC. Molecular epidemiology, phylogeny and evolution of *Candida albicans*. *Infect Genet Evol* 2014;21:166-78.
  
11. Patil PB, Bathi R, Chaudhari S. Prevalence of oral mucosal lesions in dental patients with tobacco smoking, chewing, and mixed habits: A cross-sectional study in South India. *J Family Community Med* 2013;20:130-5.
  
12. Napeñas JJ, Rouleau TS. Oral complications of Sjögren's syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2014;26:55-62.
  
13. Makrides HC, MacFarlane TW. Effect of commensal bacteria on the adherence of *Candida albicans* to epithelial cells in vitro. *Microbios Lett* 1982; 21: 55-61. [ Links ]
  
14. Ishijima SA, Hayama K, Burton JP, Reid G, Okada M, Matsushita Y, Abe S. Effect of *Streptococcus salivarius* K12 on the in vitro growth of *Candida albicans* and its protective effect in an oral candidiasis model. *Appl Environ Microbiol* 2012;78:2190-9.

15. Sanjaya PR, Gokul S, Gururaj Patil B, Raju R. Candida in oral pre-cancer and oral cancer. *Med Hypotheses* 2011;77:1125-8.
16. Martori E, Ayuso-Montero R, Martínez-Gomis J, Viñas M, Peraire M. Risk factors for denture-related oral mucosal lesions in a geriatric population. *J Prosthet Dent* 2014;111:273-9.
17. Fatahinia M, Poormohamadi F, Zarei Mahmoudabadi A. Comparative Study of Esterase and Hemolytic Activities in Clinically Important *Candida Species*, Isolated From Oral Cavity of Diabetic and Non-diabetic Individuals. *Jundishapur J Microbiol* 2015;8:e20893.
18. Samad A, Mohan N, Balaji RV, Augustine D, Patil SG. Oral manifestations of plummer-vinson syndrome: a classic report with literature review. *J Int Oral Health* 2015;7:68-71.
19. Petruzzi MN, Cherubini K, Salum FG, Figueiredo MA. Risk factors of HIV-related oral lesions in adults. *Rev Saude Publica* 2013;47:52-9.
20. Ueng SW, Lee CY, Hu CC, Hsieh PH, Chang Y. What is the success of treatment of hip and knee candidal periprosthetic joint infection? *Clin Orthop Relat Res* 2013;471:3002-9.
21. Khozeimeh F, Mohammadpour M, Taghian M, Naemy V. A comparative study of *Candida albicans* mean colony counts and blood group antigens in the saliva of healthy subjects. *Dent Res J (Isfahan)* 2014;11:240-3.
22. Dolmer JE, Hector RF. Enhanced immune responses in mice treated with penicillin-tetracycline or trimethoprim-sulfamethoxazole when colonized intragastrically with *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemoth* 1987;31: 691-7.

23. Garg A, Singh S. Enhancement in antifungal activity of eugenol in immunosuppressed rats through lipid nanocarriers. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2011;87:280-8.
24. Matera MG, Cardaci V, Cazzola M, Rogliani P. Safety of inhaled corticosteroids for treating chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:533.
25. Dutt P, Chaudhary S, Kumar P. Oral health and menopause: a comprehensive review on current knowledge and associated dental management. *Ann Med Health Sci Res* 2013;3:320-3.
26. Kishel JJ, Sivik J. Breakthrough invasive fungal infection in an immunocompromised host while on posaconazole prophylaxis: an omission in patient counseling and follow-up. *J Oncol Pharm Pract* 2008;14:189-93.
27. Schelenz S, Abdallah S, Gray G, Stubbings H, Gow I, Baker P, et al. Epidemiology of oral yeast colonization and infection in patients with hematological malignancies, head neck and solid tumors. *J Oral Pathol Med* 2011;40:83-9. [
28. Theilade E, Budtz-Jørgensen E. Predominant cultivable microflora of plaque on removable dentures in patients with denture-induced stomatitis. *Oral Microbiol Immunol* 1988;3:8-13.
29. Ayuso-Montero R, Torrent-Collado J. López-López J. Estomatitis protésica: puesta al día. *RCOE* 2004;9:657-62.
30. Ohman SC, Dahlén G, Möller A, Ohman A. Angular cheilitis: a clinical and microbial study. *J Oral Pathol* 1986;15:213-7.

31. Pili FM, Erriu M, Piras A, Garau V. Application of the novel method in the diagnosis and treatment of median rhomboid glossitis *Candida*-associated. Eur J Dent 2014;8:129-31.
32. Goregen M, Miloglu O, Buyukkurt MC, Caglayan F, Aktas AE. Median rhomboid glossitis: a clinical and microbiological study. Eur J Dent 2011;5:367-72.
33. López J, Jané E, Chimenos E, Roselló X. Actualización de la candidiasis oral. Arch Odontoestomatol 1997;13:259-72.
34. Thompson DF, Kessler TL. Drug-induced black hairy tongue. Pharmacotherapy 2010;30:585-93.
35. Stoopler ET, Sollecito TP. Oral mucosal diseases: evaluation and management. Med Clin North Am 2014;98:1323-52.
36. Albaina O, Sahand IH, Brusca MI, Sullivan DJ, Fernández de Larrinoa I, Moragues MD. Identification and characterization of nine atypical *Candida dubliniensis* clinical isolates. J Med Microbiol 2015;64:147-56.
37. Montal S, Bousquet P, Rispaill P, Tramini P. Evaluation of a new test for candidiasis diagnosis in elderly people. Odontostomatol Trop 2012;35:37-43.
38. Kong EF, Kucharíková S, Van Dijck P, Peters BM, Shirliff ME, Jabra-Rizk MA. Clinical implications of oral candidiasis: host tissue damage and disseminated bacterial disease. Infect Immun 83:604-13.
39. Dineshshankar J, Sivakumar M, Karthikeyan M, Udayakumar P, Shanmugam KT, Kesavan G. Immunology of oral candidiasis. J Pharm Bioallied Sci 2014;6(Suppl 1):S9-S12.

40. García-Cuesta C, Sarrion-Pérez MG, Bagán JV. Current treatment of oral candidiasis: A literature review. *J Clin Exp Dent* 2014;6:576-82.

41. Beiro Fuentes R. Candidiasis oral experimental: estudio comparativo de la eficacia terapéutica de distintos excipientes asociados a la nistatina. Tesis Doctoral. Santiago de Compostela. 1998.

42. Park JB, Prodduturi S, Morott J, Kulkarni VI, Jacob MR, Khan SI, et al. Development of an antifungal denture adhesive film for oral candidiasis utilizing hot melt extrusion technology. *Expert Opin Drug Deliv* 2015;12:1-13.

43. Lalla RV, Patton LL, Dongari-Bagtzoglou A. Oral candidiasis: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment strategies. *J Calif Dent Assoc* 2013;41:263-8.

44. Sheikh S, Gupta D, Pallagatti S, Singla I, Gupta R, Goel V. Role of topical drugs in treatment of oral mucosal diseases. A literature review. *N Y State Dent J* 2013;79:58-64.

45. Nirmala MJ, Mukherjee A, Chandrasekaran N. Improved efficacy of fluconazole against candidiasis using bio-based microemulsion technique. *Biotechnol Appl Biochem* 2013;60:417-29.

46. Sanitá PV, Mima EG, Pavarina AC, Jorge JH, Machado AL, Vergani CE. Susceptibility profile of a Brazilian yeast stock collection of *Candida* species isolated from subjects with *Candida*-associated denture stomatitis with or without diabetes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;116:562-9.

47. Gligorov J, Bastit L, Gervais H, Henni M, Kahila W, Lepille D, et al. Candidoscope Study Group. Prevalence and treatment management of

oropharyngeal candidiasis in cancer patients: results of the French CANDIDOSCOPE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:532-9.

48.-Jeganathan S, Lin CC. Denture stomatitis - A review of aetiology, diagnosis and management. *Aust Dent J.* 1992;37: 107-114.

49.-Salerno C, Pascale M, Contaldo M, Esposito V, Busciolano M, Milillo L, et al. *Candida*-associated denture stomatitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16:e139-43

50.-Lago-Méndez-L, Blanco-Carrión A, Diniz-Freitas M, GándaraVila P, GarcíaGarcía A, Gándara-Rey JM. Rhomboid glossitis in atypical location: case report and differential diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:123-7. © Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-4447.

51.- Mukhopadhyay S, Herre J, Brown GD, Gordon S. The potential for Toll-like receptors to collaborate with other innate immune receptors. *Immunology* 2004; 112: 521–30.

52. - Baveja C. Text Book of Microbiology for Dental Students. 3rd edition. Delhi, India: Arya Publications; 2010. Medical mycology; pp. 322–323

53.-Bagán JV, Caballero R. Patología lingual. En: Bagán JV, Ceballos A, Bermejo A, Aguirre JM, Peñarrocha M. *Medicina Oral* Barcelona: Masson, S.A.; 1995. p. 157-60

54.-Odds FC. Sabouraud('s) agar. *Journal of Medical and Veterinary Mycology.* 1991; 29:355–35.

55.-Alonso-Aguilar NM, Juarez-Enriquez SR, Castro-Escarpulli G, Rivera G, Bocanegra-Garcia V, Guo X, Luna-Herrera J, Aguilera-Arreola MG. Aetiology and

Significance of Hospital-Acquired Infections in Mexico. Clin Lab. 2017 Feb 1;63(2):207-218. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.151119. Review.

56.- Figueroa G, Navarrete P, Caro M, Troncoso M, Faudez G. Portacion de *Staphylococcus aureus enterotoxigenicos* en manipuladores de alimentos. Rev med Chile 2002; 130(8): 859-864.

57.-Baena MT, Moreno MV, Franco MF, Aldape B, Quindos G, Sanchez VLO, *Candida albicans* , *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus mutans* colonization in patients wearing dental prosthesis. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005 ;10 e27-39.

58.- Bustos J, Hadman A, Gutiérrez M. *Staphylococcus aureus*: la emergencia de un patógeno en la comunidad. Rev Biomed 2006; 17, (4): 287-305.

59.- Nodarse R, Del Campo A. *Staphylococcus aureus* resistente a metilina como causa de infección de piel y partes blandas. Rev. Cub. Med Mil. 2013 ; 42(1):116- 123.

60.-Smith A J, Jackson M S, Bagg J. The ecology of *Staphylococci* in the oral cavity: a review. J Med Microbiol 2001; 50 : 940-946.

61. - Mac Farlane TW, Helnarska S. The microbiology of angular cheilitis. Br Dent J: 1976; 140;403-406.

62. - Goldberg MH. Infections of the salivary glands. In Topazian R G, Goldberg M H (eds) Management of infections in the oral and maxillofacial regions. Chpt 8. Philadelphia: Saunders, 1981.

63.- McCormack MG, Smith AJ, Akram AN, Jackson M, Robertson D, Edwards G *Staphylococcus aureus* and the oral cavity: an overlooked source of carriage and infection?2015 Jan;43(1):35-7. doi: 10.1016/j.ajic.2014.09.015 .



64.-Bagg J, Sweeney MP, Harvey-Wood K, Wiggins A. Possible role of *Staphylococcus aureus* in severe oral mucositis among elderly dehydrated patients. Microbiol Ecol Health Dis 1995; 8: 51–56.

65.-Miyake Y, Iwai M, Sugai M, Miura K, Suginaka H, Nagasaka N. Incidence and characterisation of *Staphylococcus aureus* from the tongues of children. J Dent Res 1991; 70: 1045–1047.

66.-Jobbins JM, Bagg J, Parsons K, Finlay I, Addy M, Newcombe RG. Oral carriage of yeasts, coliforms and *staphylococci* in patients with advanced malignant disease. J Oral Path Med 1992; 21: 305–308.

67.-Jacobson JJ, Patel B, Asher G, Wooliscroft JO, Schaberg D. Oral *staphylococcus* in older subjects with rheumatoid arthritis. J Am Geriat Soc 1997; 45: 590–593.

68.-Jackson MS, Bagg J, Kennedy H, Michie J. *Staphylococci* in the oral flora of healthy children and those receiving treatment for malignant disease. Microbiol Ecol Health Dis 2000; 12: 60–64.

69.-Ohara NY, Haragah, Kimura S, Nemoto TK, of *staphylococci* in the oral cavities of healthy adults and nasal- oral trafficking of the bacteria. J Med Microbiol 2008;57:95.

70.-Petti S, Polimeni A, Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission in the dental healthcaresetting: anarrative reviewinfect control Hosp Epidemiol 2011;32 :1109-15.

71.-Klotz, S. A., B. S. Chasin, B. Powell, N. K. Gaur, and P. N. Lipke. 2007. Polymicrobial bloodstream infections involving *Candida species*: analysis of patients and review of the literature. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 59:401-406.

72.- Jawentz E, Melnick J, Adelberg E, Brooks G, Microbiologia medica 13ed.

73.-Dignes MM, Orwin PM, Schlievert PmM,Exotoxins of *Staphylococcus aureus* . Clin Microbiol Rev 2000; 13:1634

74.-Herzer CM, tOxic Shock Syndrome Broadening the differential diagnosis. J Am Board Fam Pract 2001; 14:131-6.

75.-Vadyvaloo V, Otto M. Molecular genetics of *Staphylococcus epidermidis* biofilms on indwelling medical devices. Int J Artif Organs 2005;28:1069–1078

76.-Ribeiro M, Monteiro FJ, Ferraz MP. Infection of orthopedic implants with emphasis on bacterial adhesion process and techniques used in studying bacterialmaterial interactions. Biomatter. 2012; 2 (4): 176-194.

77.- Nayak N, Satpathy G, Nag HL et al. Slime production is essential for the adherence of *Staphylococcus epidermidis* in implant-related infections. J Hosp Infect. 2011; 77 (2): 153-156.

78.-Rohde H, Burandt EC, Siemssen N et al. Polysaccharide intercellular adhesin or protein factors in biofi lm accumulation of *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* isolated from prosthetic hip and knee joint infections. Biomaterials. 2007; 28 (9): 1711-1720.

79. Cue D, Lei MG, Lee CY. Genetic regulation of the intercellular adhesion locus in *staphylococci*. Front Cell Infect Microbiol. 2012; 26: 2: 38.

80. Fluckiger U, Ulrich M, Steinhuber A et al. Biofi lm formation, icaADBC transcription, and polysaccharide intercellular adhesin synthesis by *staphylococci* in a device-related infection model. Infect Immun. 2005; 73 (3): 1811-1819.

81. Nadell CD, Xavier JB, Foster KR. The sociobiology of biofi lms. FEMS Microbiol Rev. 2009; 33 (1): 206-224.

82. McCann MT, Gilmore BF, Gorman SP. *Staphylococcus epidermidis* device-related infections: pathogenesis and clinical management. *J Pharm Pharmacol.* 2008; 60 (12): 1551-1571.
- 83.-. Götz F. *Staphylococcus* and biofilms. *Mol Microbiol.* 2002; 43 (6): 1367-1378.
- 84.-Vuong C, Gerke C, Somerville GA, Fischer ER, Otto M. Quorum-sensing control of biofilm factors in *Staphylococcus epidermidis*. *J Infect Dis* 2003;188:706–718.
- 85.-Jones SM, Morgan M, Humphrey TJ, Lappin-Scott H. Effect of vancomycin and rifampicin on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms. *Lancet* 2001;357:40–41.
- 86.-Perlroth J, Choi B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol.* 2007;45:321–346.
- 87.- Chopde N, Jawale B, Pharande A, Chaudari L, Hiremath V, Redasani R. Microbial Colonization and their Relation with potential cofactors in patients with denture stomatitis *J Contemp Dent Pract.* 2012;13(4):456-9.
88. Bustos-Martínez JA, Hamdan-Partida A, Gutiérrez-Cárdenas M. *Staphylococcus aureus*: la reemergencia de un patógeno en la comunidad. *Rev Biomed.* 2006;17:287-305.
89. Broseta A, Chaves F, Rojo P, Otero JR. Emergencia de un clon de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de origen comunitario en la población pediátrica del sur de Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24:31-5.

90. Hisata K, Kuwahara-Arai K, Yamamoto M, Ito T, Nakatomi Y, Cui L, et al. Dissemination of methicillin-resistant *staphylococci* among healthy japanese children. J Clin Microbiol. 2005;43:3364-72.
91. Vourli S, Perimeni D, Makri A, Polemis M, Voyiatzi A, Vatopoulos A. Community acquired MRSA infections in a paediatric population in Greece. Euro Surveill. 2005;10:78-9.
92. Wylie JL, Nowicki DL. Molecular epidemiology of community and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Manitoba, Canada. J Clin Microbiol. 2005;43:2830-6.
93. Aramburu C, Harbarth S, Liassine N, Girard M, Gervaix A, Scherenzei J. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Switzerland: first surveillance report. Euro Surveill. 2006;11:42-3.
94. Ribeiro A, Dias C, Silva-Carvalho MC, Berquó L, Ferreira FA, Soares Santos RN, et al. First report of infection with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in South America. J Clin Microbiol. 2005;43:1985-8.
95. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, et al. Community-acquired methicillin-resistant. *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: world emergence. Emerg Infect Dis. 2003;9:978-84.
96. Lina G, Piémont Y, Godail-Gamont F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, et al. Involvement of Panton-Valentine Leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. Clin Infect Dis. 1999;29:1128-32.
97. Ma XX, Ito T, Tiensasitorn C, Jamklang M, Chongtrakool P, Boyle-Vavra S, et al. Novel type of staphylococcal cassette chromosome mec identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. Antimicro Agents Chemother. 2002;46:1147-52.

98. Ito T, Ma XX, Takeuchi F, Okuma K, Yuzawa H, Hiramatsu K. Novel type V *staphylococcal* cassette chromosome mec driven by a novel cassette chromosome recombinase, ccrC. *Antimicrob Agents Chemoter.* 2004;48:2637-51.
99. Zhang K, McClure JA, Elsayed S, Conly JM. Novel staphylococcal cassette chromosome mec type, tentatively designated type VIII, harbouring class A mec and type 4 ccr gene complexes in Canadian epidemic strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:531-40.
100. Panton P, Valentine F. *Staphylococcal toxins*. *Lancet.* 1932;222:506-8.
101. Wang R, Braughton KR, Kretschmer D, Bach TH, Queck SY, Li M, et al. Identification of novel cytolytic peptides as key virulence determinants for community-associated MRSA. *Nat Med.* 2007;13:1510-4.
102. Konig B, Prevost G, Piemont Y, Konig W. Effects of *Staphylococcus aureus* leukocidins on inflammatory mediator release from human granulocytes. *J Infect Dis.* 1995;171:607-13.
103. Aires de Sousa M, de Lencastre H. Bridges from hospitals to the laboratory: genetic portraits of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004;40:101-11.
104. Cruz C, Moreno J, Renzoni A, Hidalgo M, Reyes J, Schrenzel J, et al. Tracking methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Colombian hospitals over 7 years (1996-2003): emergence of a new dominant clone. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;26:457-62.

105. Ribeiro A, Dias C, Silva-Carvalho MC, Buquol L, Ferreira FA, Santos RN, et al. First report of infection with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in South America. J Clin Microbiol. 2005;43:1985-8.
106. King MD, Humphrey BJ, Wang YF, Kourbatova EV, Ray SM, Blumberg HM. Emergency of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone as the predominant cause of skin and soft-tissue infections. Ann Intern Med. 2006;144:309-17.
107. Diep BA, Gill SR, Chang RF, Phan TH, Chen JH, Davidson MG, et al. Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet. 2006;367:731-9.
108. David MZ, Rudolph KM, Hennessy TW, Boyle-Vavra S, Daum RS. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet. 2006;367:731-9.
109. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Infections in Adults and Children. Clinical Practice Guidelines. CID. 2011;52:1-38.
110. Mensa J, Barberán J, Llenares P, Picazo JJ, Bouza E, Alvarez Lerma F, et al. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Rev Esp Quimioter. 2008;21(4):234-8.
111. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. Intensive Care Med. 2004;30:388-94.

112. Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid *versus* vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteremia: pooled analysis of randomized studies. J Antimicrob Chemother. 2005;56:923-9.
113. Roberts SM, Freeman AF, Harrington SM, Holland SM, Murray PR, Zelazny AM. Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in two pediatric patients receiving low-dose linezolid therapy. Pediatric Infect Dis J. 2006;25(6):562-4.
114. Fritsche TR, Rennie RP, Goldstein BP, Jones RN. Comparison of dalbavancin MIC values determined by Etest (AB BIODISK) and referencedilution methods using gram-positive organisms. J Clin Microbiol. 2006;44(8):2988-90.
115. Mangili A, Bica I, Snyderman DR, Hamer DH. Daptomycin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis. 2005;40(7):1058-60.
116. Denis O, Deplano A, Nonhoff C, Hallin M, De Ryck R, Vanhoof R, et al. *In vitro* activity of ceftobiprole, tigecycline, daptomycin, and 19 other antimicrobials against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from a national survey of Belgian hospitals. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(8):2680-5.
117. Olarte NM, Valderrama IA, Reyes KR, Garzón MI, Escobar JA, Castro BE, et al. Colonización por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina en una unidad de cuidados intensivos de adultos de un hospital colombiano: caracterización fenotípica y molecular con detección de un clon de circulación en la comunidad. Biomédica [revista en Internet]. 2010 [ cited 26 Mar 2014 ] ; 30 (3): [aprox. 16p]. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-41572010000300008&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572010000300008&lng=en). metilín.
118. Cercenado E, Ruiz de Gopegui E. *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina de origen comunitario. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008 ; 26 Suppl 13: S19-24.
119. Reyes ID, Chamero S, Flores M, Ortega S, Farias T. Detección de *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina. Revista Electrónica de Portales Medicos [revista en Internet]. 2010 [ cited 18 Abr 2014 ] ; 5 (14): [aprox. 12p]. Available from: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/2352/1/Deteccion-de-Staphylococcus-aureus-resistente-a-la-metilina.html>

120. Álvarez CA, Yomayusa N, Leal AL, Moreno J, Méndez S, Ibáñez M, et al. Nosocomial infections caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Colombia. Am J Infect Control. 2010 ; 38 (4): 315-8. 5. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) [Internet]. Madrid: FPES; 2015. Available from: <http://www.sepsis-one.org/32-uncategorised/166-staphylococcus-aureus-resistente-a-meticilina-sarm.html>.
121. González L, Morffi J, Nadal L, Vallin C, Contreras R, Roura G. Frecuencia de aislamiento de *Staphylococcus* spp metilina resistentes y *Enterococcus* spp vancomicina resistentes en hospitales de Cuba. Rev Cubana Farm [revista en Internet]. 2005 [ cited 18 May 2014 ] ; 39 (3): [aprox. 12p]. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152005000300003&lng=es&nrm=i so&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152005000300003&lng=es&nrm=i so&tlng=es).
122. Zamora R, Espinosa F, Halley MC, Santos D. Política antimicrobiana en un hospital clínico quirúrgico de tercer nivel. Rev Acta Médica [revista en Internet]. 2011 [ cited 18 Abr 2014 ] ; 13 (1): [aprox. 34p]. Available from: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/act/vol13\\_1\\_11/act\\_03111.pdf](http://www.bvs.sld.cu/revistas/act/vol13_1_11/act_03111.pdf).
123. González M. Resistencia antimicrobiana, una amenaza mundial. Revista Cubana de Pediatría [revista en Internet]. 2013 [ cited 22 Mar 2014 ] ; 85 (4): [aprox. 4p]. Available from: [http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol85\\_4\\_13/ped01413.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol85_4_13/ped01413.htm)
124. Harris LG, Foster SJ, Richards RG. An introduction to *Staphylococcus aureus*, and techniques for identifying and quantifying *S.aureus* adhesins in relations to adhesion to biomaterials: Review. Eur Cells Mater. 2002 jul-dec; 4(2): 39-60.
125. Fox J, Barthold S, Davisson M, Newcomer C, Quimby F, Smith A editors. The Mouse in Biomed Research: Diseases. 2nd Ed. New York: Academic Press; 2007.
126. Rasmussen RV, Fowler VG Jr, Skov R, Bruun NE. Feature challenges and treatment of *Staphylococcus aureus* bacteremia with emphasis in the MRSA. Future microbiol. 2011 ene; 6(1): 43-56.
127. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, Vandenesch F, Etienne J. Involvement of Panton-Valentine Involvement of Panton-Valentine Leukocidin–Producing *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis. 1999 jun; 29(5):1128–32.



128. Borraz Ordás C. Epidemiología de la resistencia a meticilina en cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en Hospitales españoles. Tesis, para obtener el grado de doctor. Universidad de Barcelona. Barcelona, España. Mayo 2006. En línea Consultado el 30 mayo 2014). Disponible en: <http://www.tdx.cat/handle/10803/2513>

129. Bustos-Martínez JA, Hamdan-Partida A, Gutiérrez-Cárdenas M. *Staphylococcus aureus*: la reemergencia de un patógeno en la comunidad. Rev Biomed. 2006 oct-dic; 17(4): 287-305.

130. Perazzi B, Camacho M, Bombicino K, Flores Z, Vay C, Famiglietti A. *Staphylococcus aureus*: nuevos y antiguos antimicrobianos. Rev. Arg Microbiol. 2010 jul; 42(3): 199-202.

131. Tibavizco D, Rodríguez JY, Silva E, Cuervo SI, Cortés JA. Enfoque terapéutico de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. Biomedica. 2007 apr-jun; 27(2): 294-307.

132. Tortora GJ, Funke BR. Introducción a la microbiología. Editorial Médica Panamericana. Buenos aires, Argentina; 2007.

133. Parrilla-Cerrillo MC, Vazquez Castellanos JL, Saldade EO, Castañeda Nava Hernández LM. Brotes de toxiinfecciones alimentarias de origen microbiano y parasitario. Salud pública de Méx. 1993 sep; 35(5): 456-463.

# CAPITULO III

Análisis de las actividades realizadas en el servicio social de octubre 2018 – octubre 2019 en el Posgrado de Patología y Medicina Bucal.

# UAM XOCHIMILCO

Laboratorio del departamento de maestría en medicina y patología bucal

Registro de biopsias y citologías

Empiezo mi servicio social en octubre del 2018 en el Posgrado de Patología y Medicina Bucal de La Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco ,en el cual realice diversas actividades con el fin de poner en práctica y adquirir más conocimientos como parte de mi formación académica.

En el laboratorio se tiene un control y registro de las biopsias y citologías que llegan para su análisis histopatológico ya sean de las clínicas o L.D.C de la UAM Xochimilco (San Lorenzo, Tláhuac, Tepepan y Nezahualcóyotl.). Instituciones públicas o privadas.

Este registro se hace en una bitácora correspondiente colocando el folio de la biopsia o citología así como el nombre del paciente, edad, sexo, solicitante del diagnóstico, quien recibe, diagnóstico presuntivo y diagnóstico final. Yo realice la captura de esta bitácora en computadora en Excel durante el periodo de octubre 2018-octubre 2019, para tener control de las lesiones obtenidas durante ese

periodo y antes ya que se tiene un registro desde el 2000, con la finalidad de facilitar la búsqueda de casos o lesiones que sirven para realizar investigaciones.

#### Actividades de investigación

Dentro del servicio social realice el apoyo a la Dra. Estela De la Rosa García a realizar trabajo de investigación, apoyándola en el foto copiado de artículos, buscar y acomodar citologías , biopsias , escaneo de artículos , así como la búsqueda de artículos y revistas para incluirlos en mi trabajo de investigación.

#### Actividades de docencia

Estas comprenden en ayudar a la Dra. Con los grupos que le sean asignados correspondientes a los módulos de 7°,8° y 11° trimestre donde la Dra. Da apoyos de histopatología de la mucosa, lesiones básicas de la mucosa y tratamiento a dichas lesiones.

Asistiéndola en la organización de preparar su clase dándole a los alumnos materiales de apoyo y pidiendo la elaboración de fichas de trabajo sobre el contenido que iban a ver, posteriormente son recogidas calificadas, también en la aplicación de exámenes, calificación exámenes. Y realizar base de datos en Excel, de dicho grupo con nombre completo de alumnos, asistencia, fichas entregadas, calificación de examen y nombre del Dr. A cargo del grupo para entregar una evaluación de dicho apoyo.

Las actividades desarrolladas durante el transcurso del servicio social se vieron interrumpidas debido a la huelga que se inició en marzo del 2019 para concluir en mayo del mismo año en el cual solo se trabajo en la búsqueda de artículos para el trabajo de investigación.

# CAPÍTULO

# IV

Registro de las actividades realizadas en  
el servicio social octubre 2018 – octubre  
2019 en el Posgrado de Patología y  
Medicina Bucal

UAM XOCHIMILCO

**CONCENTRADO MENSUAL DE LAS ACTIVIDADES REALIZADAS EN EL MES DE  
OCTUBRE DEL 2018**

Actividades realizadas en el laboratorio de patología y medicina bucal de la UAM XOCHIMILCO	Número
Actualización de la base de datos de biopsias	68
Actualización de la base de datos de citologías	54
Búsqueda de laminillas y bloques cera	22
<b>Actividades de investigación</b>	
Búsqueda de artículos en internet y fotocopiado.	5
<b>Actividades de docencia</b>	
Apoyos y asesorías con la Dra . Estela de la Rosa	3

Fuente: Registro de biopsias y citologías del departamento de patología bucal

UAM –XOCHIMILCO

Bitácora personal

**CONCENTRADO MENSUAL DE LAS ACTIVIDADES REALIZADAS EN EL MES DE  
NOVIEMBRE DEL 2018.**

Actividades realizadas en el laboratorio de patología y medicina bucal de la UAM XOCHIMILCO	Número
Actualización de la base de datos de biopsias	70
Actualización de la base de datos de citologías	56
Búsqueda de laminillas y bloques cera	12
Actividades de investigación	
Búsqueda de artículos en internet y fotocopiado.	3
Actividades de docencia	
Apoyos y asesorías con la Dra. Estela de la Rosa	3

Fuente : Registro de biopsias y citologías del departamento de patología bucal

UAM XOCHIMILCO

Bitácora personal

CONCENTRADO MENSUAL DE LAS ACTIVIDADES REALIZADAS EN EL MES DE  
DICIEMBRE DEL 2018.

Actividades realizadas en el laboratorio de patología y medicina bucal de la UAM XOCHIMILCO	Número
Actualización de la base de datos de biopsias	53
Actualización de la base de datos de citologías	40
Búsqueda de laminillas y bloques cera	14
Actividades de investigación	
Búsqueda de artículos en internet y fotocopiado.	2
Actividades de docencia	
Apoyos y asesorías con la Dra . Estela de la Rosa	1

Fuente ; Registro de biopsias y citologías del departamento de patología bucal

UAM XOCHIMILCO

Bitácora personal



**CONCENTRADO MENSUAL DE LAS ACTIVIDADES REALIZADAS EN EL MES DE  
ENERO DEL 2019**

Actividades realizadas en el laboratorio de patología y medicina bucal de la UAM XOCHIMILCO	Número
Actualización de la base de datos de biopsias	70
Actualización de la base de datos de citologías	75
Búsqueda de laminillas y bloques cera	19
Actividades de investigación	
Búsqueda de artículos en internet y fotocopiado.	3
Actividades de docencia	
Apoyos y asesorías con la Dra . Estela de la Rosa	1

Fuente: Registro de biopsias y citologías del departamento de patología bucal

UAM XOCHIMILCO

Bitácora personal

## CONCENTRADO MENSUAL DE LAS ACTIVIDADES REALIZADAS EN JUNIO

Actividades realizadas en el laboratorio de patología y medicina bucal de la UAM XOCHIMILCO	Número
Actualización de la base de datos de biopsias	35
Actualización de la base de datos de citologías	29
<b>Actividades de investigación</b>	
Búsqueda de artículos en internet y fotocopiado.	4
<b>ACTIVIDADES DE DOCENCIA</b>	
Apoyos y asesorías con la Dra . Estela de la Rosa	3

Fuente : Registro de biopsias y citologías del departamento de patología bucal

UAM XOCHIMILCO

Bitacora personal

## ACTIVIDADES REALIZADAS EN EL MES DE JULIO 2019

Actividades realizadas en el laboratorio de patología y medicina bucal de la UAM XOCHIMILCO	Número
Actualización de la base de datos de biopsias	56
Actualización de la base de datos de citologías	70
Actividades de investigación	
Búsqueda de artículos en internet y fotocopiado.	5
Actividades de docencia	
Apoyos y asesorías con la Dra . Estela de la Rosa	7

Fuente : Registro de biopsias y citologías del departamento de patología bucal

UAM XOCHIMILCO

Bitácora personal

**CONCENTRADO MENSUAL DE LAS ACTIVIDADES REALIZADAS EN EL MES DE  
SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2019**

Actividades realizadas en el laboratorio de patología y medicina bucal de la UAM XOCHIMILCO	Número
Actualización de la base de datos de biopsias	72
Actualización de la base de datos de citologías	65
Actividades de investigación	
Búsqueda de artículos en internet y fotocopiado.	12
Actividades de docencia	
Apoyos y asesorías con la Dra . Estela de la Rosa	7

Fuente : Registro de biopsias y citologías del departamento de patología bucal

UAM XOCHIMILCO

Bitácora personal

# Anexos



“ La ciencia investiga con tenacidad la etiología, desarrollo y tratamiento de las enfermedades, pero hay pocos científicos y recursos al servicio de la búsqueda del sentido último de las patologías en la naturaleza humana y en su proceso de evolución. ”