



Características generales del *Staphylococcus aureus*

Estrella Cervantes-García,* Rafael García-González,* Paz María Salazar-Schettino*

Palabras clave:

Resistencia
a meticilina,

Staphylococcus aureus, genómica, *S. aureus* resistentes a la meticilina adquiridas en la comunidad, *S. aureus* resistentes a la meticilina asociado con la comunidad.

Key words:

Staphylococcus aureus, methicillin-resistance, healthcare-acquired methicillin-resistant

Staphylococcus aureus, community acquired methicillin resistant *S. aureus*.

RESUMEN

Desde su descubrimiento por el médico Alexander Ogston en 1880, *Staphylococcus aureus* es considerado un patógeno con gran potencial para causar múltiples infecciones en el humano y en los animales. *S. aureus* es la especie tipo del grupo, considerada la más virulenta, responsable de un amplio espectro de enfermedades, que van desde infecciones de la piel y tejidos blandos hasta infecciones graves que amenazan con la vida. El impacto de las cepas de *S. aureus* sobre la salud es la resistencia que puede presentar a múltiples antibióticos, sobre todo a la meticilina. A través de los años se ha incrementado la tasa de morbilidad y mortalidad a pesar del gran número de antibióticos disponibles que existen. *S. aureus* forma parte de la flora normal del humano, entre 25 y 50% de la población sana está colonizada por esta bacteria, constituyendo un riesgo por su diseminación. Éste puede ser adquirido a través del contacto con otras personas o por exposición al ambiente. En los últimos años han aumentado de forma notable las infecciones por este microorganismo, en especial por cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina. El Centro de Enfermedades Infecciosas estima que en EUA en el año 2005 se desarrollaron 94,360 infecciones invasivas por *S. aureus* resistentes a la meticilina. Sin embargo, en los últimos años se ha observado un incremento progresivo de infecciones producidas por cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina, con una sensibilidad a los antibióticos diferente que afecta a la población sana sin haber tenido contacto previo con los hospitales o clínicas de salud. Estas infecciones provocadas por *S. aureus* resistentes a la meticilina adquiridas en la comunidad pueden desarrollar diferentes enfermedades, siendo las más comunes en la piel y tejidos blandos. Los estudios de epidemiología molecular son de gran importancia ya que nos han permitido entender las relaciones evolutivas entre las cepas, así como conocer el origen de las clonas durante los brotes epidémicos.

ABSTRACT

Since its discovery by the physician Alexander Ogston in 1880, *Staphylococcus aureus* is considered a pathogen with high potential to cause multiple infections in humans and animals. *S. aureus* is the type species of the group, considered the most virulent, responsible for a wide spectrum of diseases, ranging from infections of the skin and soft tissues to severe life threatening infections. The impact of *S. aureus* strains on health is the resistance to multiple antibiotics that may occur, especially to methicillin. Through the years, the rate of morbidity and mortality has increased despite the large number of antibiotics available in the world. *S. aureus* is part of the normal human flora, between 25 and 50% of the healthy population is colonized by the bacteria, being a risk for dissemination. This can be acquired through contact with other people or by environmental exposure. In recent years, infections with this microorganism has increased significantly, particularly by *S. aureus* strains resistant to methicillin. The Center for Infectious Diseases estimated that in the U.S. in 2005, there were 94,360 invasive infections caused by methicillin-resistant *S. aureus*. However, in recent years there has been a steady increase in infections caused by strains of methicillin-resistant *S. aureus*, with a different sensitivity to antibiotics affecting the healthy population without having prior contact with hospitals or health clinics. These infections, caused by methicillin resistant *S. aureus* acquired in the community, can develop various diseases, being the most common skin and soft tissues infections. Molecular epidemiology studies are very important because they have enabled us to understand the evolutionary relationships among strains, as well as know the origin of the clones during outbreaks.

* Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de México (UNAM).

Correspondencia:
Estrella Cervantes-García
Facultad de Medicina, Edificio A, Primer piso
Universidad 3000, Circuito interior, 04510, México, D.F.
Teléfono: 5623 2390
E-mail:
estrellacervantes@yahoo.com

Recibido:
17/01/2014.
Aceptado:
24/02/2014.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones nosocomiales son uno de los problemas más importantes en salud pública con gran trascendencia económica y social, por lo que es necesario conocer la epidemiología y el impacto que estas infec-

ciones tienen en el paciente crítico. Además de ser un gran desafío para las instituciones de salud y el personal médico responsable de su atención en las unidades donde se llegan a presentar, son de importancia clínica y epidemiológica debido a que condicionan altas tasas de morbilidad y mortalidad, además de

tener un gran incremento en los días de hospitalización, así como los costos de atención.¹

Las infecciones comunitarias se agregan a las infecciones nosocomiales, que en general afectan a los pacientes en forma más grave. La infección nosocomial en su definición tradicional es aquella que aparece durante la estancia hospitalaria. Actualmente, se extiende también a la que se relaciona con los cuidados sanitarios en un sentido amplio. Estas infecciones a veces son motivo de ingreso en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y en ocasiones son consecuencia de la estancia en éstas. Las infecciones adquiridas en la comunidad se definen como aquellas que presenta un individuo que no ha estado en contacto con los hospitales y por lo tanto no presenta factores de riesgo alguno relacionado con un contacto nosocomial previo.^{2,3}

Uno de los principales problemas asociados con estas enfermedades es la aparición de resistencia a los antibióticos de uso común, debido principalmente a su abuso e inadecuada utilización, generando microorganismos multirresistentes, importantes repercusiones tanto en los pacientes como en los sistemas de salud, así como aparición de brotes epidémicos, elevación en la morbilidad y en los costos.

La resistencia bacteriana es un proceso continuo, que inició con la resistencia a penicilina por *S. aureus*. La introducción de las penicilinas resistentes a penicilinas en la década de los 60 condujo al desarrollo de resistencia a meticilina y a la aparición de cepas de *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA, por sus siglas en inglés).^{3,4} Poco tiempo después de la introducción de este antimicrobiano en el tratamiento de infecciones por *S. aureus*. La resistencia es conferida por una proteína de unión a la pencicilina (PBP, por sus siglas en inglés) denominada PBP2a o PBP2, la cual no se encuentra en las cepas de *S. aureus* susceptibles a meticilina. Proteína codificada por el gen *mecA*, localizado en un elemento genético móvil llamado casete cromosomal estafilocócico (SCCmec, por sus siglas en inglés), cercano al origen de la replicación del cromosoma.⁵⁻⁸

En los últimos años se ha observado un considerable aumento de la resistencia a múltiples antibióticos, siendo el *S. aureus* resistente a la meticilina favorecido principalmente por el uso indiscriminado de antibióticos. Provoca así la diseminación de cepas de *S. aureus* en los hospitales de todo el mundo, lo que conlleva a uno de los mayores retos terapéuticos en la actualidad para la medicina. *S. aureus* es uno de los microorganismos que se aísla con mayor frecuencia en las infecciones hospitalarias y comunitarias, además es uno de los patógenos nosocomiales de mayor importancia, causante de una gran variedad

de enfermedades en humanos y animales, como infecciones simples sin complicaciones tales como foliculitis, furunculitis, hasta infecciones severas como endocarditis, septicemias, meningitis, neumonías o bacteriemias. En pacientes diabéticos los MRSA están involucrados en un 20%. Debido a esto, su importancia ha ido en aumento, así como la aparición de multirresistencia, sobre todo a la meticilina.^{5-8,9,10}

La evolución natural de las infecciones por *S. aureus* se puede resumir como sigue: en neonatos, la mayoría de los niños y los adultos serán colonizados en forma intermitente por *S. aureus*, albergarán el microorganismo en forma preferente en la nasofaringe, ocasionalmente en la piel y más raramente en la vagina (un prerequisito importante en el síndrome de choque tóxico [SST, por sus siglas en inglés]), o en forma excepcional, en el recto o el área perineal.^{8,11} Desde estos sitios *S. aureus* puede contaminar cualquier sitio de la piel o mucosas o a otras personas por transferencia interpersonal, a través de aerosoles o por contacto directo. Las mucosas y la piel ofrecen una barrera mecánica eficiente contra la invasión local de los tejidos. Si esta barrera se rompe a causa de un traumatismo o de cirugía, *S. aureus* puede acceder a los tejidos subyacentes y desarrollar una lesión local característica como es el absceso. La liberación de toxinas en la piel y otros órganos puede causar diversos tipos de exantemas cutáneos y síntomas generales, como el caso de SST o enfermedad diarreica aguda. En cualquier momento, las bacterias pueden sobrepasar los mecanismos fagocíticos locales y acceder a los canales linfáticos y al torrente sanguíneo, dando origen a una bacteriemia estafilocócica, complicación severa que puede conducir a una infección metastásica y de mal pronóstico.^{7,8,11}

Durante varias décadas, el análisis molecular y genético de *S. aureus* ha revelado la presencia de adhesinas de superficie que median la adherencia y colonización de las células blanco, la secreción de enzimas y toxinas, responsables de la invasión, así como ser la causa de enfermedades distantes del foco inicial. El desarrollo de la genómica y la disponibilidad que se tiene de la secuencia completa de nucleótidos del genoma de *S. aureus*, ha ayudado a entender mejor su patogénesis. Aproximadamente 50% del genoma de *S. aureus* presenta homología con *Bacillus subtilis* sugiriendo que estos dos microorganismos comparten un ancestro común.⁹

S. aureus contiene un DNA exógeno, móvil, constituido por secuencias de inserción, transposones, bacteriófagos e islas de patogenicidad, que contienen determinantes específicos responsables del desarrollo de la enfermedad y resistencia a múltiples antibióticos.^{9,10,12} La presencia

de estos elementos móviles confirma la capacidad que tiene *S. aureus* para intercambiar genes por transferencia horizontal, tanto con los del mismo género como con otros géneros. El intercambio de los genes es la clave de *S. aureus* en la evolución, la peculiar plasticidad genética es una explicación del éxito de *S. aureus* para colonizar como para el desarrollo de enfermedades en el humano.^{13,14}

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo fue conocer el estatus de los factores de virulencia del *Staphylococcus aureus*.

CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

El género *Staphylococcus* está formado por cocos Gram positivos, con un diámetro de 0.5 a 1.5 µm, agrupados como células únicas, en pares, tétradas, cadenas cortas o formando racimos de uvas. Ogston¹² introdujo el nombre de *Staphylococcus*, del griego *staphyle* que significa racimo de uvas, para describir a los cocos responsables de inflamación y supuración. 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 desdobljar 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.^{10,12}

Los estafilococos 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%. 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 micrococos; otra diferencia es la composición del citocromo y menaquinona de la cadena respiratoria presentes en los estafilococos.^{10,12,13}

Estudios recientes demuestran que el género *Staphylococcus* se encuentra más cercano a los géneros *Bacillus* y *Streptococcus*. El género *Staphylococcus* contiene 32 especies, de las cuales 16 de ellas se localizan en los humanos, algunas forman parte de la microbiota de piel y mucosas en humanos, y otras se encuentran sólo entre la flora de

otros mamíferos y aves. 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*.^{12,13} El *Staphylococcus epidermidis* y el *Staphylococcus saprophyticus* son comúnmente responsables de infecciones relacionadas con dispositivos e infecciones del tracto urinario, siendo éstos menos infecciosos que *S. aureus*.^{7,8}

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. 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. 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).^{4,5,7,8,11}

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. 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.

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. 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 β-hemólisis o hemólisis total alrededor de las colonias cuando se cultivan en agar sangre. *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*. 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*. 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.¹⁵⁻¹⁷

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.

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 tienen específicamente las colonias, permitiendo realizar la identificación directa de *S. aureus*.^{15,16}

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. 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. Las mutantes en la cadena respiratoria tienen poco potencial, lo que las hace resistentes a aminoglucósidos, por una baja acumulación de éstos.^{14,18} Este tipo de colonias son auxotrofias para hemina y menadiona, utilizan pocos carbohidratos como fuente de energía, son cepas resistentes a gentamicina, a betalactámicos y glicopéptidos. En cultivos, estas va-

riantes de crecimiento lento pueden observarse solas o junto a las cepas normales dando la impresión de un cultivo mixto. Tras varios subcultivos pueden revertir al tipo salvaje si el medio se suplementa con hemina, menadiona y CO₂. 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. 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.^{19,20}

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.

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. 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. 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.¹⁷

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 estafilococos resistentes a la meticilina, detectando genes específicos con sondas o PCR.²¹

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.^{22,23}

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. 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. Sin embargo, no tiene poder para discriminar clonas.

Otro método de tipificación es la proteína A (*spa typing*). 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.^{24,25}

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.

Los sistemas de QS en estafilococos tienen enorme impacto en el éxito del patógeno durante la infección, controlando la fisiología y los factores de virulencia. En estafilococos, el sistema QS es llamado agr (gene accesorio regulador). Este sobreregula 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.

El gene regulador agr utiliza un péptido feromona (péptido autoinductor AIPI) cuando la concentración de inicio es alcanzada a cierta densidad celular uniéndose a la membrana donde se localiza una cinasa de histidina

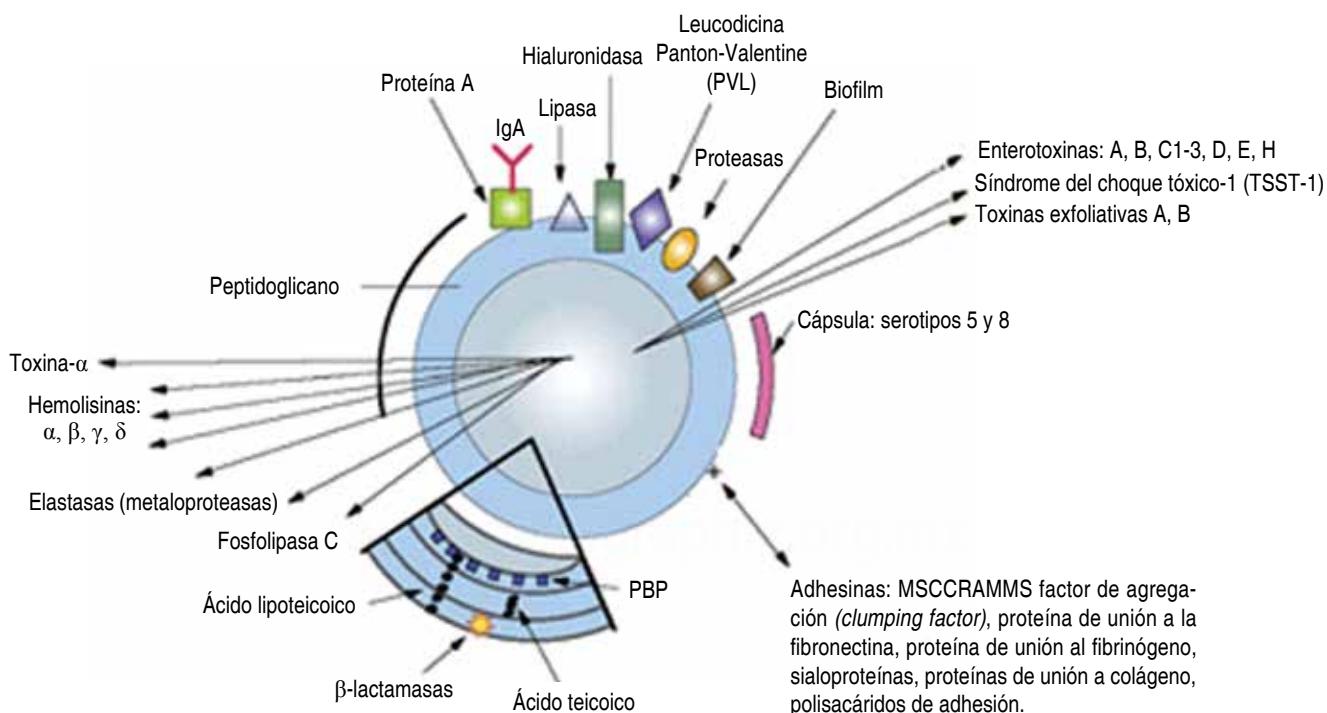


Figura 1. Factores de virulencia de *Staphylococcus aureus*.

(AgrC), la cual activa una proteína reguladora AgrA involucrada en la transcripción del operón Agr.

Biofilm (biopelícula). 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. La producción de la biopelícula se describió por primera vez en *Staphylococcus coagulase negativo*, y está implicada en la colonización y persistencia de la bacteria en catéteres, prótesis y sondas. 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.^{7,8,11}

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. 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. Junto con las adhesinas intercelulares, los polisacáridos capsulares de *S. aureus* incrementan el desarrollo de la biopelícula, aumentando su adhesividad.²⁶

S. aureus tiene dos componentes en la pared celular: el ácido lipoteicoico y el peptidoglicano. 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.^{27,28}

S. aureus posee un gran número de proteínas de superficie, las cuales tienen múltiple participación en la patogénesis. 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. 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).²⁹ 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. No sólo desempeñan un papel relevante en la patogenia de las infecciones asociadas con la prótesis, sino que también en endocarditis, osteomielitis y artritis.^{30,31}

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. 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 endotóxica, 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.³²

La pared celular es una estructura importante, es el blanco de antibióticos como los β-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.³³

Los ácidos teicoicos o polisacáridos A representan más del 50% del peso seco purificado de las paredes de los estafilococos. 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. Los ácidos teicoicos juegan un papel fisiológico importante en el metabolismo de la pared celular. Su función es mediar la unión de estafilococos a las superficies de las mucosas mediante uniones específicas a la fibronectina. Tienen además la capacidad de inducir la producción de anticuerpos.^{8,11}

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. Los ácidos lipoteicoicos están involucrados en la inflamación y en la liberación de citocinas por los macrófagos y otras moléculas del sistema inmune.^{11,32}

Enzimas. *S. aureus* produce un gran número de exoenzimas, proteínas de membranas activas (hemolisinas y leucocidinas), así como toxinas involucradas en las enfermedades. Existen otras proteínas, como se mencionó anteriormente, que pueden unir a la capa externa del peptidoglicano mediante enlaces covalentes que favo-

recen 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.

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. 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.

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 penicilinasa actualmente es producida por casi todas las cepas de *S. aureus*. Es una β-lactamasa que inactiva la penicilina hidrolizando el anillo β-lactámico.

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.

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.

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. 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. Es letal en animales de laboratorio a concentraciones elevadas.

La toxina Panton-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-γ. Una de éstas se reportó en 1932 por Panton 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-γ. Como las otras hemolisinas, la toxina Panton-Valentine es regulada por el gen *agr*. A diferencia de las otras hemolisinas la PVL está codificada por un fago móvil (ϕ -SLT) el cual puede transferir la toxina PVL a otras cepas. La leucocidina de Panton-Valentine está presente en un 5% de los aislamientos clínicos de *S. aureus*. 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.³⁴⁻³⁶

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 escalada. 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 (*Figura 1*).³⁶

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. 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.^{37,38}

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. 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.^{37,39}

La toxina 1 del síndrome del choque tóxico (TSST-1, por sus siglas en inglés). 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. A bajas concentraciones, produce la extravasación de las células endoteliales, y a altas concentraciones tiene un efecto citotóxico.^{32,36} Algunas cepas de *S. aureus* tienen la capacidad de producir bacteriocinas, de naturaleza peptídica que inhibe el crecimiento de otras bacterias.

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.⁹ 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. 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. El estudio de estos elementos ha permitido explicar los mecanismos de conjugación, transformación y transducción del material genético a través de plásmidos móviles.¹⁰

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. 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. 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.^{38,40-42}

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.^{43,44}

EPIDEMIOLOGÍA

S. aureus es uno de los patógenos más importantes a nivel mundial, bacteria oportuna 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. También puede contaminar la ropa y 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.⁴⁵⁻⁴⁷

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.^{46,47}

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. 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.⁴⁷

PATOGENIA

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. 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. 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). 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.⁴⁸

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. 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.³²

S. aureus tiene en su superficie proteínas conocidas por inhibir la fagocitosis y la opsonización por el sistema del complemento del humano. 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*.

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.^{49,50}

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. 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. Aunque, se ha reconocido por largo tiempo que *S. aureus* puede sobrevivir a un ataque por los neutrófilos.⁴³

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.

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-β (Hla), hemolisina-β y hemolisina-γ, la leucocidina de Panton Valentine, y recientemente se descubrió la β-modulina soluble al fenol (PSM-α) tipo péptidos.⁵¹⁻⁵³

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. 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.^{32,54}

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.

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 (*Cuadro I*).^{8,10,11} 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. 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.

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.

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

Cuadro I. Factores de virulencia de *Staphylococcus aureus*.

Factor de virulencia	Acción de los factores de virulencia	Genes que codifican los factores de virulencia	Síndromes clínicos
MSCCRAMMS Factor de agregación (<i>clumping factor</i>), proteínas de unión a: fibronectina, colágeno y sialoproteínas de unión a hueso	Unión a diferentes proteínas del hospedero	clfA, clfB, fnbA, fnbB, cna, sdr, bbp	Endocarditis, osteomielitis, artritis séptica, infecciones de prótesis, catéteres y sondas
Biofilm (biopelícula), acumulación de polisacárido, formación de pequeñas colonias (variantes)	Involucradas en la acumulación de polisacárido, adhesión, persistencia, colonización e invasión a otros sitios del cuerpo	ica, hemB	Fibrosis quística, infecciones recaídas
Proteína A, cápsula serotipos 5 y 8, leucocidina Panton-Valentine (PVL), modulinas solubles en fenol, proteínas inhibidoras de la quimiotaxis, toxina-γ	Involucradas en la evasión y destrucción de las defensas del sistema inmune del hospedero	Luk-PV, lukF-PV, hlg, cap5, psm-α, chp, eap	Infecciones de piel y tejidos blandos, neumonía necrotizante (cepas adquiridas en la comunidad), abscesos
Proteasas, lipasas, nucleasas, hialuronidas, fosfolipasas C, elastasas (metaloproteasas), coagulasa	Involucradas en la invasión y penetración a los tejidos del hospedero	v8, hysA, hla, plc sepa, arc	Destrucción de tejidos e infecciones metastásicas
Enterotoxinas, toxina del choque tóxico-1(TSST-1), toxina exfoliativa A y B, toxina α-peptidoglicano, ácidos lipoteicocicos	Involucrados en el desarrollo de diferentes enfermedades y sepsis	sea-q (no sef), tstH, eta, etb, hla	Intoxicación alimentaria, envenenamiento, síndrome del choque tóxico, síndrome piel escaldada, impétigo y sepsis
Bacteriocinas, ACME	Inhibición de otras bacterias, inhibición de los radicales de O ₂	Conjunto de genes arc, genes opp-3, bsa	Inhiben factores del sistema inmune

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).

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. *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 cardíaca por diseminación valvular, embolismo séptico, abscesos hematogénos cerebrales o viscerales, abscesos miocárdicos y pericarditis purulenta.

S. aureus también se encuentra en pericarditis; generalmente es de origen hematogénico, 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 hematogénica y por contigüidad. En niños la osteomielitis hematogénica 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. 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. 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 hematogénico 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 hematogénica. 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 hematogénico o como una complicación de un absceso. Los abscesos cerebrales pueden ser de origen hematogénico a partir de una endocarditis o por contigüidad a partir de una sinusitis, traumatismos o cirugías. *S. aureus* también se considera como causa frecuente de empiema subdural y absceso epidural medular o intracranegal.

La presencia de *S. aureus* en infecciones de vías urinarias es rara. Su presencia en la orina sugiere origen hematogénico. 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 piodesmal localizado, debido a que *S. aureus* produce una toxina exfoliativa o epidermolítica. 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. 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. 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 toxicitis alimentarias o gastroenteritis estafilocócica y la toxina TSST-1, causante del síndrome del choque tóxico. Estos superantígenos pueden generar cuadros similares al choque séptico por la producción incontrolada de citocinas. La toxicitis 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.^{6-8,11}

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.

AGRADECIMIENTOS

Manifestamos nuestro agradecimiento a la QFB Angélica Reyes Torres, por el apoyo brindado en la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Olaechea PM, Insausti J, Blanco A, Luque P. Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales. *Med Intensiva*. 2010; 34: 256-267.
2. Ponce de León-Rosales SP, Álvarez LCH. Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE). Cap. 5. En: JR de la Fuente, R. Tapia, MA. Lezana F, ed. La información en Salud. McGraw-Hill; 2002: 53-97.
3. Nami TS, Le Dell KH, Sabetti K, Borchadt SM, Boxrud DJ, Eianne J. Comparison of community and health care associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA*. 2003; 290: 2976-2984.
4. Lowy FD. Antimicrobial resistance: The example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Infect*. 2003; 111: 1265-1273.
5. Hiramatsu K, Cui L, Kuorda M, Ito T. The emergence and evolution of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol*. 2001; 9: 486-493.
6. Jevons MP. Celestin resistant staphylococci. *Br Med J*. 1961; 1: 124-125.
7. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med*. 1998; 339: 520-532.
8. Moreillon P, Que Y, Glauser M. *Staphylococcus aureus*. In Mandell GL, Bennett JE, Olin R. Principles and practice of infectious diseases. 6a ed. Philadelphia, Churchill Livingston; 2005.
9. Washington Winn, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G. Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology. Sixth Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
10. Kuroda M, Ohta T, Uchiyama I, Baba T. Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2001; 357: 1225-1240.
11. Crossley KB, Jefferson KK, Archer G, Fouler VG. Staphylococci in human disease. 2nd Edition. Wiley-Blackwell; 2009.
12. Kloss WE, Schleir KH, Goertz F. The genus *Staphylococcus*. In: Balows A, Truper HG, Dwoeikin M, eds. The Prokaryotes, 2nd Ed. New York, Spring-Verlag; 1992.
13. Kloss We, Bamerman TL. *Staphylococcus and Micrococcus*. In: Murra PR, Baron EJ, Pfaller MA. Manual of Clinical Microbiology. 6th ed. Washington DC: ASM PressM;1995.
14. Proctor RA, Balwit JM, Vesga O. Variant subpopulations of *Staphylococcus aureus* as cause of persistent and recurrent infections. *Infect Agents Dis*. 1994; 3: 302-312.
15. Compernolle V, Verscheraegen G, Claeys G. Combined Use of Pastorex staph-plus and either of two new chromogenic agars, MRSA ID and chromagar MRSA for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*. 2007; 45: 154-158.
16. Hamell NL, Boyce J. Evolution of new selective medium BD, BBL, Chromagar MRSA II, for detection of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*. 2010; 48: 2223-2227.
17. Marcos Vivoni A, Meurer MB. Application of molecular techniques in the study of *Staphylococcus aureus* clonal evolution-A review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005; 100: 693-98.
18. Silke B, Smaczney CH, von Mallenckrodt Ch, Krabl A, Prevalence and clinical significance of *Staphylococcus aureus* Small-colony variants in Cystic fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2007; 45: 168-172.
19. González-Gómez C, Acosta J, Villa J, Sanz F. Clinical and molecular characteristics of infections with CO₂-Dependant small-colony variants of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Micobiol*. 2010; 48: 2878-2884.
20. Singh R, Ray P, Das A, Sharma M. Enhanced production of exopolysaccharide matrix and biofilm by a menadione auxotrophic *Staphylococcus aureus* small-colony variant. *J Med Microbiol*. 2010; 59: 521-527.
21. Enright MC, Spratt BG. Multilocus sequence typing. *Trends Microbiol*. 1999; 7: 482-487.
22. Bonnstetter KK, Wolter DJ, Tenover FC, McDougal K, Goering RV. Rapid multiplex PCR assay for Identification of USA 300 community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *J Clin Microbiol*. 2007; 45: 141-146.
23. Thuelow LR, Sauri S, Richardson J & A. Virulence strategies of the dominant USA300 lineage of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012; 65: 5-22
24. Schouls Leo M, Spaborg EC, van Lut M, Hijsdans XW, Pluister GN. Multiple-locus variable number tandem repeat analysis of *Staphylococcus aureus*: comparison with Pulsed-Field Gel Electrophoresis and spa-Typing. *PLoS ONE*. 2009; 4: e5082.
25. Verdier S, Durand G, Bes M, Taylor K, Lina G. Identification of the capsular polysaccharide in *Staphylococcus aureus* clinical isolates by PCR and agglutination tests. *J Clin Microbiol*. 2007; 45: 725-729.
26. Watts A, Ke D, Wang Q, Pillay A. *Staphylococcus aureus* Strain that express serotype 5 or serotype 8 capsular polysaccharides differs in virulence. *Infect Immun*. 2005; 73: 3502-3511.
27. Patti JM, Allen BL, McGavin MJ. MSCRAMM-mediated adherence of microorganisms to host tissues. *Annu Rev Microbiol*. 1994; 48: 585-617.
28. Roche FM, Massey R, Peacock SJ. Characterization of novel LPXTG-containing proteins of *Staphylococcus aureus* identified from genome sequences. *Microbiology*. 2003; 149: 643-654.
29. Mazmanian SK, Liu G, Ton-That H, Schneewind O. *Staphylococcus aureus* sortase, an enzyme that anchors surface proteins to the cell wall. *Science*. 1999; 285: 760-763.
30. Mazmanian SK, Ton-That H, Schneewind O. Sortase-catalysed anchoring of surface proteins to the cell wall *Staphylococcus aureus*. *Mol Microbiol*. 2001; 40: 1049-1057. 23.
31. O'Neill E, Pozzi C, Houston P, Humphreys H, Robinson DA. A novel *Staphylococcus aureus* biofilm phenotype mediated by the fibronectin-binding proteins FnBPA and FnBPB. *J Bacteriol*. 2008; 90: 3835-3850.
32. De Leo FR, Diep BA, Otto M. Host defense and pathogenesis in *Staphylococcus aureus* infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2009; 23: 17-34
33. de Lencastre H, Oliveira D, Tomasz A. Antibiotic resistant *Staphylococcus aureus*: a paradigm of adaptative power. *Curr Opin Microbiol*. 2007; 10: 1-8.
34. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamont F, Bes M. Involvement of Panton Valentine Leukocidin producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis*. 1999; 29: 1128-1132.
35. Vandenech F, Naemi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Hefferan H. Community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton Valentine Leukocidin genes: Wardwide emergence. *Emer Infect Dis*. 2003; 9: 978-984.
36. Dinges MM, Orwen PM, Schlievet PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev*. 2000; 13: 16-34.
37. Ulrich RG. Evolving superantigens *Staphylococcus aureus*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2000; 27: 1-7.
38. Novick RP. Movil genetic elements and bacterial toxinoses: The superantigens encoding pathogenicity islands of *Staphylococcus aureus*. *Olasmid*. 2003; 49: 93-105.
39. Balaban N, Rasooly A. Staphylococcal enterotoxins. *Int J Food Microbiol*. 2000; 61: 1-10.
40. Lyon BR, May JW, Skurray RA. Tn 4001 a gentamicin and kanamycin resistant transposon in *Staphylococcus aureus*. *Mol Genet*. 1984; 193: 554-556.
41. Murphy EL, Huwyler L, Bastos MC. Transposon Tn554: Complete nucleotide sequence and isolation of transposition-defective and antibiotic-sensitive mutans. *EMBO J*. 1985; 4: 3357-3365.

42. Khan SA, Novick RP. Terminal nucleotide sequences of Tn551 a transposon specific erythromycin resistance in *Staphylococcus aureus*: homology with Tn3. *Plasmid*. 1980; 4: 148-154.
43. Novick RP, Schlievert P, Rauzin S. Pathogenicity and resistance islands of staphylococci. *Microbes Infect*. 2001; 13: 585-594.
44. Fitzgerald JR, Reid SD, Ruotsalainen E. Genome diversification in *Staphylococcus aureus*: Molecular evolution highly variable chromosomal region encoding the staphylococcal exotoxin in like family of protein. *Infect Immun*. 2003; 71: 2827-2838.
45. Von Eiff EC, Becker K, Machka K, Stammer H. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N Engl J Med*. 2001; 344: 11-16.
46. Gorwitz RJ, Kruszak-Moran D, McAllister SK, McQuillan G, McDougal LK. Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States 2001-2004. *J Infect Dis*. 197: 1226-1234.
47. Crenshaw CB 2nd, Talbot TR, Schaffner W. Community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* the way to wound is through the nose. *J Infect Dis*. 2006; 193 (2): 169-71. Epub 2005 Dec 15.
48. Voug C, Saenz HL, Gotz F, Otto M. Impact of quorum-sensing system to polystyrene in *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2000; 182: 1688-1693.
49. Foster TJ. Immune evasion by staphylococci. *Nat Rev Microbiol*. 2005; 3: 948-958.
50. Voyich JM, Braughton KR, Sturdevant DE, Whitney AR. Insights mechanisms used by *Staphylococcus aureus* to avoid destruction by human neutrophils. *J Immunol*. 2005; 175: 3907-3919.
51. Kraus D, Peschel A. *Staphylococcus aureus* of innate antimicrobial defense. *Future Microbiol*. 2008; 3: 437-451.
52. Jaubert O, Voegelin J, Guillet V. Distinction between pore assembly by staphylococcal alpha-toxin versus leukotoxins. *J Biomed Biotechnol*. 2007; 207: 2593-2598.
53. Wardenburg JB, Bae T, Otto M, De Leo FR. Poring over pores: alpha-hemolysin and Panthon-Valentine leukocidin in *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Nat Med*. 2007; 13: 1405-1406.
54. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim D, McDougal LK. Methicillin *Staphylococcus aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med*. 2006; 355: 666-674.