



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

90

Serratia marcescens Microorganismo Patógeno
Causante de Infecciones Intrahospitalarias

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
Guillermo Vázquez Castrejón

1979



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AN. TESIS 1979
ADQ. M.T. 358.358
FECHA _____
PROC. _____



JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE

SEGUN EL TEMA

PRESIDENTE	Prof. OSCAR AMOR DODERO
VOCAL	Prof. LEONOR MARTINEZ SOTO
SECRETARIO	Prof. ELDA PENICHE QUINTANA
1er SUPLENTE	Prof. OLGA VELAZQUEZ MADRAZO
2o. SUPLENTE	Prof. MARISOL LOPEZ LOPEZ

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

HOSPITAL GENERAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

SUSTENTANTE: GUILLERMO VAZQUEZ CASTREJON

ASESOR DEL TEMA: DR. OSCAR AMOR DODERO

SUPERVISOR TECNICO: Profra. ELDA PENICHE QUINTANA

CON AGRADECIMIENTO Y CARIÑO A QUIENES ME
ALENTARON Y AYUDARON A ALCANZAR LA META
DESEADA, MIS QUERIDOS PADRES:

SR. GUILLERMO VAZQUEZ ORTEGA

SRA. ANGELINA CASTREJON DE VAZQUEZ

A MIS HERMANOS:

JOSE LUIS, ADALINDA, ALMA ROSA,

EVANGELINA, PATRICIA Y ENRIQUE.

A MI NOVIA:

SRITA: Ma DEL PILAR SERRANO RANGEL

A LOS PROFESORES Y AMIGOS DE LA ESCUELA,
ASI COMO TAMBIEN A MIS COMPANEROS DE
TRABAJO AGRADEZCO LA AYUDA Y EL APOYO
QUE ME BRINDARON.

I N D I C E

CAPITULOS		PAGINAS
1.-	INTRODUCCION.	1
II.-	HISTORIA Y CLASIFICACION.	
	A) Historia.	2
	B) Clasificación del genero <u>Serratia</u> .	4
	C) Identificación de <u>Serratia marcescens</u> .	9
III.-	COMPOSICION QUIMICA.	22
IV.-	PATOGENICIDAD Y VIRULENCIA.	31
V.-	EPIDEMIOLOGIA.	41
VI.-	COMENTARIOS Y DISCUSION.	56
VII.-	BIBLIOGRAFIA.	64

INTRODUCCION

Hasta muy recientemente, Serratia marcescens se consideró un microorganismo relativamente inofensivo al hombre, pero los estudios realizados han demostrado lo contrario, pues se encuentran frecuentes reportes de infecciones que ocurren dentro de los centros hospitalarios.

Serratia marcescens se ha reportado como agente causante de infecciones intrahospitalarias en países como E.U.A., Inglaterra, Francia, Alemania, Bélgica y en otros países europeos (60), así como también en algunos hospitales de Australia (32).

De ahí el interés por estudiar los factores y posibles causas que pueden ocasionar una infección en pacientes que se encuentran internados en hospitales, así como también las medidas preventivas para evitar este tipo de infecciones.

CAPITULO 1

HISTORIA Y CLASIFICACION

A) Historia.

Serratia marcescens, bacilo Gram negativo, una de las especies de la familia Enterobacteriaceae y de la tribu Klebsiellae, fué una de las primeras bacterias nombradas y descritas por Bartolomeo Bizio en 1823; sin embargo, su trabajo permaneció sin reconocerse por 100 años (22). Posteriormente Bertarelli en 1903 demostró la patogenicidad de Serratia en conejos y ratones (5). En 1913 Woodward y Clark describieron los primeros casos de infección por Serratia en enfermedades pulmonares crónicas(78).

Cuando se obtuvieron cultivos de Serratia marcescens en sangre, algunas cepas produjeron un pigmento de color rojo, que también puede desarrollar en medio de agua y carne. De esta manera S. marcescens adquirió los nombres de Chromobacterium prodigiosum y Bacillus prodigiosus.

Este "milagro" ocurrió durante mucho tiempo en la Edad Media y en algunos casos el bacilo causó -- muertes (22).

Aunque históricamente un criterio importante es la producción de pigmento, ahora es considerado inadecuado para su identificación pues puede haber Serratia marcescens de tipo pigmentado y de tipo no pigmentado.

Serratia marcescens usualmente se encuentra en agua, suelo y como contaminante de alimentos. En el -- hombre y animales puede existir como flora transitoria y como un comensal normal de los intestinos y de la piel -- (62), y bajo ciertas condiciones, como alteración de la resistencia del huésped, puede actuar como patógeno oportunista.

El género Serratia ha sido generalmente clasificado como saprófito inofensivo, aunque en numerosas o -- casiones se les ha aislado de lesiones significativas tan -- to de hombres como de animales. De las infecciones en hu -- manos esto no es frecuentemente reportada en la literatu -- ra, lo que puede deberse a que el médico ignore el signi --

ficado clínico de las infecciones por Serratia ó la incapacidad de los bacteriólogos para reconocer esta bacteria cuando esta presente. Lo último es especialmente cierto cuando no son reconocidas cepas no cromogénicas ó son confundidas con otras bacterias entéricas. Estos microorganismos han ido incrementándose desde el advenimiento de la terapia antibiótica y el uso de hormona adrenocorticotrópica.

B) Clasificación del género Serratia.

La taxonomía del género Serratia ha sido muy confusa. Un mínimo de 42 especies han sido asociadas con el nombre genérico Serratia. Desde 1903 en que Hefferan clasificó al género Serratia basándose en los microorganismos que producían un pigmento rojo, hasta los trabajos efectuados por Bascomb y col. en 1971 en que transfirieron a Enterobacter liquefasciens al género Serratia -- (45).

Los últimos trabajos efectuados sobre la taxonomía del género Serratia los hicieron P.A.D. Grimont y col. en 1977 (45); en estos estudios hacen la compara--

ción con otro tipo de grupos sometiendo las diferentes cepas a pruebas específicas, como lo demuestra el cuadro -- No. 1. Posteriormente dentro del género Serratia, tomando como base sus diferentes características al someter las cepas a varias pruebas, hacen la separación de las especies de Serratia (cuadro No. 2).

Así tenemos lo siguiente:

1) Existen cuatro especies del género Serratia.

Serratia marcescens.

Serratia plymuthica.

Serratia marinorubra ó rubidaea.

Serratia liquefaciens.

2) Tres de estas especies de enterobacterias produjeron prodigiosina (pigmento rojo).

Serratia marcescens.

Serratia plymuthica.

Serratia marinorubra.

3) Se identificó a Serratia liquefaciens que produce un color rojo de menor intensidad.

4) Se identificaron cepas no pigmentadas - de Serratia marcescens, que son generalmente diferenciadas de las pigmentadas por otras características ajenas a su coloración.

De esta manera, este estudio resolvió algunos problemas de nomenclatura que se tenían con viejas -- descripciones.

CUADRO No. 1

Diferenciación del género Serratia, de otros grupos Enterobacter Klebsiella
 Género Erwinia bacter lla
Serratia herbicola cloacae mobilis

Fuente de utilización del Carbono.

L-Rhamnosa	-	+	+	+
D-Glucosamina	+ o (+)	+	v	-
D-Glucuronato	+ o (+)	+	+	+
Maltosa	+	+	+	+
Caprilato	+	-	-	-
L- y D-Alanina	+ o (+)	v	(+)	+
4-Aminobutirato	+ o (+)	(+)	(v)	(v)
L-Prolina	+	+	+	+
L-Tirosina	+ o (+)	-	-	(+)
Pigmento amarillo	-	+	v	-
Prueba del gluconato	+	-	+	+
Prueba del iodoacetato	+	+	(+)	(+)
Arginina descarboxilasa	-	-	+	-
Hidrólisis de la gelatina	+	-	-	-
Hidrólisis de la tributirina	+ o (+)	-	-	-
DNAsa	+ o (+)	-	-	-
Hidrólisis de la pectina	-	-	-	-

+, 90% de las cepas probadas tuvieron una reacción rápida;
 (+), 90% de las cepas tuvieron una reacción tardía;
 -, menos del 10% de las cepas probadas tuvieron una reacción tardía.

CUADRO No.2Características diferenciales de las especies de Serratia.

Fuente de utilización del Carbono	<u>Serratia marcescens</u>	<u>Serratia marinorubra</u>	<u>Serratia liquefaciens</u>	<u>Serratia plymuthica</u>
L-Arabinosa	-	+	+	+
D-Arabitol	-	+	-	-
Adonitol	+	+	-	-
D-Xilosa	-	+	(+)	+
Mucato	-	+	-	v
α -Metilglucosida	-	+	-	v
D-Sorbitol	+	-	+	v
Celobiosa	-	+	(+)	+
Lactosa	-	+	v	(+)
Melobiosa	-	+	+	+
Melezitosa	-	v	+	v
Rafinosa	-	+	+	+
Aconitato	+	(+)	-	v
Propionato	(+)	-	-	(v)
Heptanoato	(+)	-	-	(v)
Benzoato	v	(+)	-	(v)
Quinato	v	(+)	-	+
β-Alanina	(+)	-	(v)	(v)
Betaina	-	+	-	v
Sarcosina	-	(+)	-	(v)
Nicotinato	(+)	-	+	(+)
Trigonelina	v	+	-	-
Pigmento rojo	v	+	-	v
Crecimiento a 5°C	-	-	+	+
Crecimiento a 40°C	+	v	-	-
Crecimiento en NaCl (8.5%)	v	+	v	-
Crecimiento en KCN	(+)	-	(+)	(v)
Reducción del tetratronato	v	-	+	-
Gas de glucosa (en agar)	-	-	+	v

C) Identificación de Serratia marcescens.

Por observación microscópica, Serratia marcescens es un bacilo Gram negativo, en forma de varilla delgada con extremos redondeados. Macroscópicamente la colonia de Serratia marcescens en medio de agar sangre y eosina azul de metileno, tiene una morfología de colonia grande y lisa, elevada y de bordes regulares, además de la producción de pigmento (rojo ladrillo) que fué notado al incubarse de 24 a 48 horas a 37°C.

S. marcescens ha sido reconocida en laboratorios de diagnóstico bacteriológico por la capacidad de producir un pigmento rojo. Edwards y Ewing (15), sin embargo, haciendo numerosos aislamientos, comprobaron que únicamente el 26.6% de dichas cepas tienen esa característica. Conrad J. Wilkowske y col. (12), de un total de 176 pacientes a quienes se les aisló S. marcescens en 264 cultivos, encontraron que únicamente el 7% desarrollaron pigmento. R.W.Hedges y V. Rodríguez Lemoine (55), reportaron que de 224 cepas que se aislaron de material clínico, sólo 13 produjeron pigmento (que se observó en cultivos en agar nutritivo). Cabe aclarar que no se usó ningún medio especial para fomentar la producción de pigmento.

Roemisch, Elinor y Kocha (53) nos demuestran en un estudio realizado, que las pruebas ideales para identificar a S. marcescens, aislada de especímenes clínicos en un laboratorio de rutina, consisten en la identificación del serotipo, realización de pruebas bioquímicas y resistencia a los antibióticos. También mencionan que la tipificación de bacteriocinas puede ser útil ya que -- presenta variaciones con respecto a otras cepas.

Serotipo.-

Para efectuar estas pruebas se tomaron en cuenta las características antigénicas de S. marcescens. Se ha encontrado (68,72,35,50) que tiene antígeno "O" en la superficie del soma bacteriano y antígeno "H" que, por ser una bacteria móvil, se encuentra en los flagelos.

Reitman, M., y col. (50) describen la técnica por la cual ellos logran obtener un suero a partir del antígeno "H" flagelar. Para esto utilizaron una cepa de S. marcescens tomada de un cultivo de expectoración y que tenía como característica principal su gran movilidad, se coleccionó una cepa joven teniendo un pigmento rojo -- profundo. La cepa se tomó de un tubo con agar nutritivo y

se resembró en un tubo con 1 ml de caldo nutritivo, se incubó 24 hrs a 25°C al cabo de las cuales el crecimiento obtenido se lavó con solución salina isotónica (al 0.85%) mediante agitación y empleando perlas de vidrio, posteriormente se separó el sobrenadante y se adicionó en igual volumen solución formalinizada al 0.6%, se volvió a incubar a 37°C por 24 horas y se probó la esterilidad al sembrarse en caldo tioglicolato y en triptosa fosfato-dextrosa agar. De esta manera se obtuvo la suspensión del antígeno y para lograr la preparación adecuada de éste a una determinada concentración, se midió la turbiedad utilizando un colorímetro Klett-Summerson.

Una vez que obtuvieron la suspensión antigénica, procedieron a hacer pruebas de aglutinación. Para ello emplearon conejos que habían sido expuestos a S. marcescens por inhalación durante varios días y a los cuales se les extrajo muestras de sangre de la vena marginal de la oreja; una vez separado el suero se procedieron a hacer aglutinaciones, obteniéndose títulos de 1:1280 a 1:2560 en la primera semana de tratamiento. También se probó la suspensión antigénica utilizando suero humano obtenido de los trabajadores del laboratorio y que habían -

estado en contacto con S. marcescens. Los resultados fueron de títulos de aglutinación en promedio de 1:80. De esta manera comprobaron que el antígeno obtenido verdaderamente producía los títulos de aglutinación esperados.

Roemisch, Elinor Y Kocha (53) obtuvieron un suero a partir del antígeno "O" somático. Para esto utilizaron tres colonias de S. marcescens obtenidas de un crecimiento en placa conteniendo triptosa soya agar con 5% de glicerol que se resembraron en 10 ml de caldo triptosa-soya e incubándose por 4 horas a 37°C. El crecimiento del cultivo se calentó por 2 horas en baño maría. Posteriormente se tomó de la suspensión antigénica 0.45 ml, se mezcló con 0.05 ml de un pool de antisueros de S. marcescens obtenidos por los laboratorios Lee (Atlanta Georgia) y se incubó la mezcla 48 hrs a 45°C. Los títulos de anticuerpos no fueron determinados y únicamente se reportó como resultado si hubo aglutinación o no.

Utilizando sueros anti se ha logrado identificar varias cepas de S. marcescens. Tal es el caso de los cuatro cultivos que reportó Charles W. Magnuson (37) que los examinó antigénicamente el Dr. G. H. Ewing del -

Centro de Comunicación de Enfermedades, quien encontró que el tipo de Serratia 05:H10 sólo lo fue de uno, así como - también del piso junto a la cama del paciente.

Se han reportado 14 diferentes serotipos - (12) de 21 organismos identificados como S. marcescens. Además se han encontrado 5 cepas de 014:H₁₂, tres de 02:H₁, 2 de 06:H₁₂ y una de 03:H₁, 04:H₁₂, 05:HM, 05:H indeterminado, 06:H₁₄, 012:H indeterminado, 014:H₅, 014:H₁₀, 0 relatados de 03:H₉, 0 indeterminados de :H₇ y 0 indeterminados de :H₁₂.

Charles W. Magnuson (37) realizó pruebas - de aglutinación en 7 pacientes que habían adquirido la infección por Serratia marcescens. Para la elaboración de - este trabajo se utilizó un antígeno constituido de una -- suspensión de cultivos homólogos de S. marcescens, que se aislaron de estos mismos pacientes. La suspensión antigénica obtenida fué adicionada en tubos, a diluciones de -- suero de los pacientes, incubándose a 56°C por dos horas y después se examinó si hubo aglutinación o no (los resultados obtenidos se muestran en el cuadro No. 3). Se observó que en los casos 1, 5, 6 y 7 los títulos de anticuerpos

iniciales fueron altos, tomando en cuenta que los títulos de 1:80 se consideran significativos. Se obtuvieron dos títulos bajos en los casos 2 y 4, debido a que las muestras de suero se tomaron cuando los síntomas de la bacteremia habían pasado.

CUADRO No. 3

Títulos de aglutinación en suero de pacientes infectados con S. marcescens.

CASOS	Muestras			
	INICIAL	3 ^a semana	6 ^a semana	Posteriores
1	1:1,280	1:1,280	1:1,280	1:80 (9 meses)
2	1:20	1:10	1:10	0 (4 meses)
3	No probada	No probada	No probada	0 (10 meses)
4	1:10	No probada	No probada	0 (10 meses)
5	1:160	1:320	No probada	0 (10 meses)
6	1:320	1:320	No probada	0 (9 meses)
7	1:160	1:160	1:80	1:80 (3 meses)

Pruebas Bioquímicas.-

William A. Altemeir y col. (74) efectuaron las siguientes pruebas bioquímicas: citrato y lisina descarboxilasa positivas, movilidad positiva, reducción de nitritos a nitratos, licua la gelatina de 24 a 48 horas, no produce indol, no se manifestó la actividad de la ureasa en una semana, fermenta dextrosa y sacarosa sin producción de gas, la fermentación de la lactosa fué variable, rojo de metilo negativo, Voges-Proskawer y catalasa positiva.

Conrad J. Wilkowske (12), hizo pruebas bioquímicas con 176 cepas de S. marcescens obteniéndose los resultados que se muestran en el cuadro No. 4. De dicho cuadro se concluye que estas pruebas bioquímicas son útiles en la diferenciación de S. marcescens de especies de Enterobacter, por su elaboración de DNAsa y licuefacción de la gelatina; la ausencia de utilización de malonato; la incapacidad para fermentar arabinosa, rafinosa y ramnosa. Las pruebas de citrato de sodio, Voges-Proskawer, lisina y ornitina descarboxilasa son usualmente positivas. Muchas cepas dan reacción positiva cuando la prueba se lleva a cabo a una temperatura de 22°C.

Enterobacter liquefasciens puede causar con fusiones con S. marcescens en la elaboración de DNAsa y - licuefacción de la gelatina; sin embargo, la determina--- ción de malonato, la utilización y capacidad para la fer- mentación de arabinosa y rafinosa nos ayuda en esta dife- renciación.

Charles W. Magnuson (37) reporta aislamien- to de S. marcescens no pigmentada en medio de tioglicola- to, agar sangre y agar MacConkey incubados a 37°C. Obser- vó que el crecimiento en medio líquido mostró turbiedad y se formó un sedimento blanco grisáceo. Las características coloniales en placa agar sangre fueron similares a otras Enterobacterias. El crecimiento en sangre humana produjo hemodigestión (hemólisis). En agar MacConkey, las colo--- nias fueron menos coloridas y semejaron a las no fermenta- tivas de lactosa. El pigmento no se produjo en agar con - papa, ni en Gessard's gliceropeptona agar (59) ni en pepto- na glicero-fosfato agar (8), en un lapso de 5 días.

CUADRO No. 4

Porcentajes de los resultados obtenidos de las pruebas bioquímicas con 176 cepas de Serratia marcescens.

MEDIO DE TSI	% DE TOTAL
Alcalino/ácido	94
Acido/ácido	6
Producción de gas	
Nula	27
Escasa	36
Abundante	37
Citrato	94
Urea	53
Movilidad	95
Indol	0.01
Rojo de metilo	
27°C	43
22°C	0.01
Voges Proskawer	94
Fenilalanina deaminasa	0
KCN	84
DNAsa	100
Descarboxilasa	
Lisina	97
Arginina	0
Ornitina	98
Fermentación	
Arabinosa	0
Rafinosa	0
Ramnosa	0
Malonato	0
Licuefacción de la gelatina	98

Sometió así mismo a estudios bacteriológicos intensivos, tres cepas aisladas de tres pacientes que según reportes tuvieron infecciones por S. marcescens de tipo no pigmentado. Estos estudios revelaron lo siguiente: en el medio de Kligler se encontró que producían ácido -- pero no gas, en la parte superior de la lactosa, hubo en algunas cepas diferencias en cuanto a urea se refiere, no producían indol o ácido fenil pirúvico, negativa la prueba de rojo de metilo, no hay actividad de oxidasa, se usó citrato y se formó acetil metil carbinol, (prueba positiva de Voges-Proskawer), rápida licuefacción de la gelatina, acidificación y licuefacción de la leche, prueba de catalasa positiva, presencia de ornitina y lisina descarboxilasa, ácido sin gas en glucosa (algunas cepas produjeron pequeñas burbujas de gas), sacarosa, salicina, manitol y glicerol; no forma ácido en xilosa, dulcitol, arabinosa, rafinosa, ramnosa, celobiosa o malonato; resultados variables en adonitol, manitol y en sorbitol y ausencia o fermentación tardía de lactosa. Estas pruebas bioquímicas se usaron para caracterizar al organismo, pruebas que concor-
daron con las reportadas por Breed, Murray y Smith (7) en el Manual Bergey de Bacteriología Determinativa, por Topley y Wilson (67) en Principios de Bacteriología e Inmunidad.

Sensibilidad a los antibióticos.-

Charles V. Sanders (11) demostró en 80 aislamientos de S. marcescens la resistencia a muchos antibióticos. Diecinueve de los 80 aislamientos (15%) fueron resistentes a Cefalotina, Tetraciclina, Ampicilina, Estreptomina, Kanamicina y Cloramfenicol.

Se ha considerado a la Gentamicina como el antibiótico de elección, pero estudios recientes demuestran que existen cepas que tienen resistencia hacia este antibiótico. Esta resistencia se demostró en los E.U.A. por Richard D. Meyer (51) quien estudió a 11 pacientes -- que tuvieron una bacteremia por S. marcescens y en 5 de ellos se comprobó que era resistente a la Gentamicina.

En otras investigaciones efectuadas por P.D. Meers, C.S. Fosters y col. (48) encontraron que S. marcescens es sensible a Amikacina, Acido Nalidixico y Trimetofin, resistente a Gentamicina (concentración mínima inhibitoria 10 mg/l), Ampicilina, Carbenicilina, Cloramfenicol, Cefalosporina, Colistina, Kanamicina, Mecilina, Nitrofurantoina, Sulfonamidas, Tetraciclina y Tobramicina.

En un estudio hecho (70) sobre la susceptibilidad de 83 cepas de S. marcescens de tipo no pigmentado y que se aislaron durante una infección en un hospital en 1974, se encontró que las cepas eran resistentes a una concentración de 128 mg/ml de Cefalotina, Sulfamato de Colistina, Lincomicina y Penicilina G. También se observó que presentaban resistencia a Ampicilina, Cloramfenicol, Eritromicina, Novobiocina y Tetraciclina. El 84% de las cepas de S. marcescens se reportó que eran sensibles a -- Acido Nalidíxico, 48 a Sulfametoxazole, 57% a Estreptomina, 60% a Kanamicina, 61% a Gentamicina, 85% a Cotrimoxazole y 100% a Amikacina, también se comprobó que la sensibilidad fué más notable en cepas aisladas de las unidades infectadas, que en las aisladas de los pacientes.

Tipificación de Bacteriocinas.-

En esta prueba Elinor Roemisch y col. (53) probaron las bacteriocinas de S. marcescens utilizando el siguiente método: en una placa con medio de triptosa soya agar se sembró el microorganismo en línea recta atravesando la placa y se procedió a incubar a 30°C toda una noche. Transcurrido el tiempo se inactivó a los microorganismos

exponiendo la placa a vapores de cloroformo durante 15 minutos. Posteriormente se inoculó un microorganismo prueba en forma de estrias perpendiculares al crecimiento original, la placa se incubó a 30°C durante 13 a 14 horas al término de las cuales se observó si hubo crecimiento. Si se encontró crecimiento del microorganismo prueba, no hubo presencia de bacteriocinas en el medio. Si, por el contrario, no hubo crecimiento del microorganismo prueba, en el medio de cultivo se encontraban las bacteriocinas producidas por S. marcescens.

CAPITULO 11

COMPOSICION QUIMICA

Se le ha dado el nombre de prodigiosa a la substancia causante del pigmento rojo de S. marcescens. - La nomenclatura de esta substancia insoluble en agua es - 20-carbón tripirrol. Kraft (31) extrajo la prodigiosa del Bacillus prodigiosus (S. marcescens). Desde 1885 se reportaron propiedades antibióticas de los cultivos pigmentados de S. marcescens. Los efectos antagónicos de cultivos del tipo pigmentado se demostraron al inhibir el desarrollo de otras bacterias y hongos (1). El pigmento ha sido valorado por sus efectos antibióticos, antigénicos y anti-tumorales.

Otras características observadas (9) y referidas posteriormente en diversas investigaciones, indican que prodigiosa es probablemente un complejo de componentes íntimamente relacionados, los cuales podrían separarse en diferentes fracciones con propiedades antibióticas (10,16).

Kalesperis, K. V. (30), obtuvo prodigiosa

de S. marcescens; la extrajo por medio de 5 solventes orgánicos; éter de petróleo, cloroformo, acetona, etanol y metanol; las fracciones fueron marcadas PE-1, C-2, A-3, E-4, y M-5 respectivamente y mostraron sus efectos en embriogéneses. La fracción C-2 es altamente toxigénica, mientras que las otras mostraron toxicidad aproximada en LD50 con valores de 26-30 μg cuando se disuelven en dimetil -- sulfóxida al 100%. La fracción E-4 en DMSO (Dimetil sulfóxida) es menos tóxica, mientras que en 95% de etanol es altamente tóxica en una dosis de 0.1 ml por lo que no es conveniente para estudios de esta naturaleza.

Se realizaron estudios de sensibilidad en disco para difusión en agar contra E. coli, E. aerogenes, S. aureus, B. subtilis, Ps. aeruginosa, empleándose la fracción disuelta de prodigiosa en DMSO al 100%. Se observó que las fracciones de prodigiosa, tanto la que contenía etanol (E-4) como la que tenía metanol (M-5), produjeron zonas de inhibición en el crecimiento de los microorganismos utilizados para la prueba y que el solvente no era difusible ni interfería en la actividad bacteriostática "in vitro". Con los datos presentados se llegó a la conclusión de que el extracto de prodigiosa tiene efectos tóxicos en

embriones de pollo e inhibe el crecimiento de varias especies de bacterias.

Considerando la naturaleza antibiótica de prodigiosa, ésta ha llegado a utilizarse en el tratamiento de ciertas infecciones bacterianas, aunque recomiendan no usarla durante el embarazo. Esto es debido al hecho de que muchos antibióticos, como también otras drogas son -- comparativamente bien tolerados por el organismo materno, en tanto que pueden tener efectos lesivos en el feto en ciertas etapas de la embriogénesis (52,77).

Se han reportado estudios sobre los factores R de Serratia marcescens que transmiten resistencia frente a los antibióticos. R. W. Hedges y col. (55) reportan trabajos sobre 166 cepas de S. marcescens, las cuales eran resistentes a algunas drogas, tales como Polimixina B y fueron probados para transferir la resistencia a E. coli, K12, R27.

Al igual que con otro tipo de bacterias como Salmonella, Shigella, Klebsiella, E. coli, etc., se han estudiado las características antigénicas de S. marcescens y se ha encontrado (68,71,35,50) que tiene antígeno "0" en

la superficie del soma bacteriano y antígenos "H" que por ser una bacteria móvil se encuentra en los flagelos.

Se ha demostrado (68,71) que el antígeno - "O" somático, al igual que en Salmonella, Escherichia (27) y Shigella (25), está compuesto por polisacáridos y se encuentra tanto en la cepa cromogénica como en la no cromogénica de S. marcescens. Estos polisacáridos están formados por una cadena O específica y núcleos oligosacáridos. Estudios previos han establecido claramente, que cada cadena de las especies bacterianas tiene una estructura específica (34,35). En contraste con investigaciones de Salmonella, se ha encontrado que los núcleos oligosacáridos pueden existir no sólo entre varios géneros sino también entre especies del mismo género. Estudios en la composición química de los núcleos oligosacáridos en 2 cultivos, indican que las endotoxinas pueden contener más de una estructura típica del núcleo oligosacárido.

Estos estudios se realizaron colectando células de cultivos cromógenos de S. marcescens 08 y no cromógenos de S. marcescens Bizio. Los núcleos oligosacáridos se aislaron de acuerdo con el procedimiento descrito por Tracsay y colaboradores (63).

El aislamiento del núcleo oligosacárido de endotoxinas de S. marcescens 08 y S. marcescens Bizio₁₂₁₀ hidrolizados en ácido acético se analizaron para esta composición de azúcar: El núcleo oligosacárido intacto de S. marcescens 08 compuesto de 2-ceto-3-deoxioctanato-D-glicero-D-monoheptosa, L-glicero-D-monoheptosa, D-glucosa, D-galactosa y D-glucosamina en una relación molar de 2:1:5:5:1:2. Este resultado indica que sus endotoxinas pueden contener más de un tipo de estructura en su núcleo oligosacárido. Ambos núcleos oligosacáridos también difieren en la composición química de los núcleos de otras enterobacterias.

Los resultados presentados muestran una evidencia experimental de que algunos géneros de enterobacterias pueden tener más de un tipo estructural de núcleo oligosacárido en la molécula polisacárida de las preparaciones de endotoxinas, en contraste con especies de Salmonella, las cuales parecen estar caracterizadas por un núcleo estructural común (34, 35, 65). Las especies de E. coli contienen un mínimo de tres diferentes tipos de estructuras de núcleos oligosacáridos (23,42,57). En estudios sobre S. marcescens se encontró un mínimo de 2 tipos

de estructuras nucleares. Sin embargo, los tipos de núcleos de diferentes géneros o especies difieren un poco cuantitativamente más que en composición cualitativa. Con la excepción de la llamada E. coli tipo R₁(58), a la cual le falta D-glucosamina, los otros tipos de núcleos de Salmonella (34), Shigella (29), E. coli (42, 57, 58) y S. marcescens contienen D-glucosa, D-galactosa, D-glucosamina, heptosa y KDO (2-ceto-3-deoxioctanato). La composición del azúcar de los núcleos de S. marcescens difieren marcadamente de los de Salmonella y E. coli. La llamada región hexosa de los núcleos de S. marcescens está caracterizada por un alto contenido de heptosas. Por otra parte, los núcleos de Salmonella y E. coli contienen tres moléculas de KDO, mientras que los núcleos de S. marcescens tienen únicamente 2 moléculas de KDO por molécula de núcleo oligosacárido.

La diferencia entre los núcleos de las cepas cromogénicas y no cromogénicas de S. marcescens residen en la región de las hexosas. El núcleo oligosacárido de la cepa cromogénica tiene un contenido bajo de D-glucosa y alto de D-glucosamina, todo lo contrario de la cepa no cromogénica. Ambas son caracterizadas por el alto número

ro de residuos de heptosas, aunque la principal heptosa - ha sido identificada como L-glicero-D-monoheptulosa. Adams y col. (2) fueron los primeros en reportar la presencia de estas dos heptosas en los lipopolisacáridos de una especie de S. marcescens, y en establecer que esta cepa contenía - L-glicero-D-monoheptosa y D-glicero-D-manosaheptosa en una relación molar 2:1. Este resultado es sugestivo de que la variación estructural de los tipos de núcleos de las especies de este germen pueden residir en la heptosa, así como también en la región de las hexosas.

Se ha reportado que S. marcescens es productora de bacteriocinas como marcescina A y marcescina B. Las bacteriocinas son proteínas sintetizadas por ciertas cepas bacterianas y distinguidas principalmente por la acción letal sobre otras cepas bacterianas. Fuller A. T. y Horton en 1950 (21), purificaron una bacteriocina marcescina de S. marcescens, cepa 8₂B. Más tarde se estableció que diferentes cepas de S. marcescens producen como mínimo dos diferentes marcescinas, juntas o individuales (24).

Eichenlaub y U. Winkler (79) obtuvieron la síntesis de ambas marcescinas empleando mitomicina C, pero marcescina A se indujo mucho menos que B; A y B fueron

aisladas de cultivos de un mutante diferente en protesa - extracelular y purificadas por precipitación con sulfato de amonio, filtración en gel y cromatografía de intercambio iónico en hidroxil apatita y DEAE celulosa. Marcescina A tiene un peso molecular de 2×10^6 , es resistente a tripsina, ataca algunas cepas de S. marcescens o bien a cepas de E. coli y el modo de acción es semejante en muchos aspectos al de la colicina E₂ e inhibe la síntesis de DNA, RNA y proteínas; además causa degradación de DNA y en altas concentraciones también degrada al RNA en células sensibles. Marcescina B, tiene un peso molecular bajo, 43,000, es sensible a tripsina, no actúa sobre cepas de S. marcescens y este modo de acción parece ser similar al de la colicina E, inhibe la síntesis de DNA, RNA y proteínas en células sensibles sin degradación del DNA.

La cepa HY de S. marcescens ha sido usada frecuentemente para estudios genéticos y fisiológicos de Serratia. Winkler V. y J. Timmis en 1973 (76) establecieron que la cepa HY produce marcescina A y esta capacidad pudo ser incrementada frecuentemente por medio de una mutación, con un decremento de la estabilidad de algunos profagos y realizando la síntesis de varias enzimas exocelulares.

Otras investigaciones acerca de la composición de S. marcescens fueron realizadas por Okabayashi y col. en 1963 (37); ellos purificaron un compuesto soluble de AMPc (adenosina 3', 5' monofosfato cíclico) fosfodiesterasa de S. marcescens sobre 1,000 siembras. Esta enzima tiene un peso molecular de 51,000, un Km de 0.5 mM, un pH óptimo de 7.5 - 8.5 y fué estimulada por Fe^{2+} , Ca^{2+} y Ba^{2+} , e inhibida por teofilina. La enzima cataliza la hidrólisis de varios 3', 5' nucleótidos cíclicos.

CAPITULO 111

PATOGENICIDAD Y VIRULENCIA

Serratia marcescens se había considerado como un saprófito inofensivo hasta antes de que Woodward y --- Clark (78) en 1913 dieran a conocer su aislamiento de pacientes con enfermedades pulmonares crónicas. Este microorganismo ha sido identificado en meningitis (73,66), septicemia (56,25), endocarditis bacteriana (73,26), empiema (47), otitis media crónica (13), infecciones urinarias -- (73,33) e infecciones respiratorias (3,6). Analizando todos estos antecedentes se ha reconocido a S. marcescens como un patógeno oportunista de importancia clínica creciente.

Se considera a S. marcescens como un microorganismo patógeno, únicamente cuando el paciente manifiesta síntomas de infección y Serratia es el único microorganismo aislado.

Existen varios ^{*} factores que predisponen a que un paciente sea infectado por S. marcescens. Uno de ellos es la edad, ya que puede causar más fácilmente in--

fecciones en pacientes entre los 60 y 80 años (62) por tener debilitada su respuesta inmunológica y en niños recién nacidos, con una edad no mayor de 1 año (63).

Puede causar infecciones severas en pacientes que sufren de padecimientos debilitantes como **Diabetes Mellitus**, enfermedades cardíacas como infarto al miocardio, debilitamiento congestivo al corazón, enfermedad del corazón arterioesclerosado; enfermedades respiratorias como --
pneumonía y empiema; enfermedad hepática como cirrosis; --
anemias; tuberculosis pulmonar y renal; accidentes cere--
brovasculares y en heridas en la cabeza. Todas estas enfer--
medades bajan la resistencia del individuo y favorecen la
infección por S. marcescens.

✓ Otro factor importante es si el paciente, además de tener una enfermedad debilitante crónica*, se encuentra con implantación* de cateteres tanto intravenosos como uretrales*, ya que son agentes de gran valor para que actúen como vías de entrada al organismo. El* tipo de terapia antibiótica que recibe el paciente es importante también, debido a que puede (si es excesiva) eliminar parte de la flora normal y esto puede ser aprovechado por S. -- marcescens para causar una infección. *

En un estudio hecho por William A. Altemeir y col. (74), 42 pacientes con septicemia por S. marcescens, 29 hombres y 13 mujeres, entre los cuales los más jóvenes tenían una edad menor de un año (prematuros y recién nacidos) y el paciente más anciano tenía 82 años, presentaron durante la infección los siguientes síntomas: escalofríos, fiebre, cianosis, delirio, shock y oliguria[?], que fué la más frecuente.

De los 42 pacientes con septicemia 18 desarrollaron oliguria y 7 tuvieron manifestaciones de alto daño renal. De interés particular fueron los signos presentados por alteraciones a nivel del Sistema Nervioso Central; 13 presentaron delirio, 9 convulsiones, 6 sordera y 3 ceguera. Los pacientes con infecciones más severas desarrollaron un cuadro clínico impresionante: fiebre aguda, postración, insuficiencia respiratoria, cianosis, semiconciencia y ataques convulsivos frecuentes. En 20 de los enfermos se presentó shock con presión sistólica de 80 mmHg. Algunos pacientes con infecciones en el tracto urinario tuvieron frecuencia urinaria aumentada, nicturia y disuria.

El aislamiento de S. marcescens ha ido en aumento con el incremento en el uso de catéteres, intubación, citoscopia y nebulizadores. Esto fué comprobado por Roemisch y Kocha (53) quienes en un período en el que obtuvieron 324 cultivos de S. marcescens, 140 se aislaron de la orina de pacientes que tenían un catéter. También comprobaron que la sensibilidad que tiene este microorganismo a Gentamicina ha decrecido notablemente, ya que de 100% de cepas sensibles en 1973, en 1975 únicamente se encontraron un 50% de susceptibles.

En la infección del tracto urinario tenemos dos grupos: uno caracterizado por la presencia de signos clínicos y síntomas en pacientes hospitalizados, conteniendo más de 100,000 colonias por mililitro, y otra definida como bacteriuria asintomática con la misma cantidad de colonias.

Las infecciones de heridas, piel, tejido subcutáneo o por cateteres intravenosos, se determinaron por la presencia de drenaje purulento o inflamación, asociada con cultivos positivos de Serratia. Todas las bacterias ocurren en pacientes sin evidencia de infección a su ingreso en el hospital. El estado clínico del paciente

con meningitis y alteraciones de fluido cerebro-espinal, están relacionados con el diagnóstico de meningitis bacteriana.

El término de "infección nosocomial" se usa para denominar infecciones hospitalarias que se adquieren después de la admisión, ya que se estaba asintomático en el momento del ingreso.

El estudio estadístico demuestra que la mayoría de los aislamientos del germen fueron del tracto --respiratorio (47%) y urinario (25.5%) (12). El cincuenta y seis por ciento de los pacientes con S. marcescens se hospitalizaron y durante este tiempo, al parecer, adquirieron el microorganismo dentro del hospital; el 90% de los enfermos con infecciones recibieron antibióticos, sin demostrar in vitro la actividad contra S. marcescens.

La terapia antibiótica efectiva para infecciones por Serratia, se instituyó hasta después de identificar al organismo y como en los resultados que se obtuvieron por estudios de susceptibilidad antibiótica "in vitro".

Conrad J. Wilkowske y col. (12) demostraron que clínicamente ^{*}la droga más efectiva usada en el tratamiento contra S. marcescens fué Kanamicina.^{*} A un paciente con osteomielitis y bacteremia debida a S. marcescens se le administró inicialmente Cefalotina; pero al no obtener resultados favorables en la erradicación del microorganismo se cambió a Kanamicina obteniéndose más efectividad. Otro paciente con endocarditis por Serratia tuvo una terapia a base de Kanamicina, pero la infección no fué completamente erradicada. Conrad J. Wilkowske y col. encontraron que el Acido Nalidixico puede ser una buena elección para infecciones por Serratia en el tracto urinario, en tanto que el Cloramfenicol es posible que sea útil a una dosis de 20 µg/ml, cuando no pueden ser usadas otras drogas más efectivas.

Muchos pacientes a quienes se les aisló S. marcescens del tracto urinario y tracto respiratorio tuvieron pocos síntomas y fueron infecciones de baja mortalidad. Sin embargo, en estos sitios pudieron originarse infecciones más severas. Las infecciones de heridas y corriente sanguínea fueron clínicamente graves y parecen contribuir significativamente a la mortalidad. De 10 pacien-

tes con septicemia por S. marcescens, ocho murieron. De otra serie de 26 pacientes (12), murieron 19.

En otras series tenemos como antecedentes la medicación antibiótica o la cirugía, que se asoció con casi todas las infecciones nosocomiales adquiridas. La terapia de inhalación y los procedimientos exploratorios genitourinarios, también parecen ser factores que predisponen a la infección, mientras que la terapia con las drogas inmunosupresoras, y la diabetes parecen ser factores de menos frecuencia. Fundamentalmente son de significado maligno, únicamente aquellas intervenciones quirúrgicas - extensas.

En pacientes con estas condiciones fundamentales, la posibilidad de infección con S. marcescens no debe descartarse. A este respecto, las circunstancias son similares para provocar la infección por otras cepas resistentes a los antibióticos principalmente de la familia Enterobacteriaceae, como Pseudomonas o resistentes a la Penicilina G como los estafilococos; en muchos casos, el aislamiento de S. marcescens no es tomado en su justo valor.

Charles W. Magnuson (37) reporta el estudio hecho sobre siete ejemplos de infecciones en humanos producidas por S. marcescens no cromogénica. Clínicamente, las infecciones causadas por S. marcescens no cromogénica son semejantes a las originadas por S. marcescens cromogénica y el grupo Paracolon - Aerogenes. Las infecciones se localizaron primeramente en el tracto genitourinario, tracto respiratorio y piel. En el mismo estudio se valora el empleo de antibióticos en cinco de las siete infecciones. El origen de cada infección en el grupo, fué considerado como de tipo hospitalario.

Durante un tiempo los pacientes recibieron terapia a base de Kanamicina y tuvieron una aparente erradicación del germen, con mejoramiento clínico. Sin embargo, un mes después de este tratamiento, retornó la infección por Serratia. En tres de estos pacientes las infecciones desaparecieron espontáneamente sin el uso de agentes antimicrobianos. Es necesario pues, tomar precaución al interpretar la respuesta clínica de un antibiótico particular en las infecciones por Serratia.

Los experimentos hechos por Miller y Buckler (41) explican la resistencia de Serratia marcescens hacia

muchos antibióticos. Encontraron que puede sobrevivir a una fagocitosis por leucocitos humanos y puede crecer intracelularmente. En estos experimentos se utilizaron leucocitos polimorfonucleares obtenidos de niños normales y de adultos de ambos sexos que no habían sido tratados con antibióticos o corticoesteroides. Se emplearon bacterias de S. marcescens no pigmentada obtenidas de cultivos con 18 hrs de crecimiento y con ellas se hicieron suspensiones a una concentración de 50×10^6 bacterias por ml. Cuando se obtuvieron las preparaciones tanto de bacterias como de leucocitos se mezclaron utilizando 0.5 ml de leucocitos polimorfonucleares (5×10^6 leucocitos), 0.1 ml de una suspensión estandarizada de bacterias (5×10^6 bacterias) y 0.4 ml de un pool de plasma humano al 20% en medio de Albúmina de Earle; se incubó a 37°C media hora, posteriormente se centrifugaron los tubos a 2,000 rpm durante 5 minutos, se decantó el sobrenadante y el sedimento se disolvió en el medio de Albúmina de Earle. Se aseguró la muerte de los microorganismos que se encontraban extracelularmente al agregar al medio Penicilina (100 unidades por ml) Estreptomina (100 μg por ml) y Kanamicina (5 mg por ml). Posteriormente se resembró el material obtenido del lisado de los leucocitos polimorfonucleares en un medio nutriente

por 18 hrs y se observó el crecimiento cada 5 horas.

Con el anterior experimento Miller y Buckler (41) comprobaron que S. marcescens, al igual que otras bacterias de reconocida patogenicidad, puede sobrevivir a la acción de la fagocitosis y al efecto bactericida de los antibióticos en el medio extracelular, esto quiere decir, - que la bacteria fagocitada tiene una cierta protección ó resistencia al ataque de los antibióticos.

Una bacteria fagocitada no sólomente adquiere protección hacia los antibióticos, sino que también los fagocitos pueden tener una acción portadora y llevar a las bacterias hacia otros tipos de tejidos. Esta acción se lleva a cabo principalmente en el tejido reticulo-endotelial ya que en él se encuentra una gran cantidad de macrófagos.

Este experimento nos explica el por qué una bacteria a la cual se le ha establecido su sensibilidad - antibiótica "in vitro", "in vivo" cambió totalmente. También es de considerarse que esta viabilidad intracelular, es una propiedad previamente asociada con organismos de - patogenicidad significativa.

CAPITULO IV

EPIDEMIOLOGIA

Se han obtenido reportes de muchas infecciones causadas por S. marcescens en hospitales de varios países, algunos de los cuales nos mencionan cómo se introdujo el microorganismo a la unidad hospitalaria, cómo atacó al paciente, qué vías de entrada utilizó para causar una septicemia severa, así como también nos informan qué medidas profilácticas usaron para lograr la erradicación y cuáles emplearon para prevenir una posible contaminación.

MacArthur B.S. y Ackerman MB (36) reportan las estadísticas de un hospital, en el cual 48 pacientes se infectaron con S. marcescens. Esta infección ocurrió de agosto de 1973 a julio de 1975. Muchos de estos enfermos tenían en el momento de la infección, enfermedades debilitantes crónicas; además estuvieron recibiendo terapia antimicrobiana y la mayoría de ellos tenían insertados catéteres urinarios. Los aislamientos fueron obtenidos predominantemente del tracto urinario. once pacientes murieron; en seis se encontró Serratia, aunque no se comprobó que fuera la causa de su muerte, a los tres pacientes restan-

tes, les habia causado una septicemia severa.

En un estudio efectuado en un hospital de Australia por Kwitko A. O. y col. (32), se presentaron 34 casos consecutivos de aislamiento de S. marcescens en un período de tres meses encontrándose que el número de infecciones por Serratia se incrementó con la aparición de cepas resistentes. La infección en el tracto urinario fué la más común (91% de los casos). La presencia de un catéter urinario y el debilitamiento del paciente fue la predisposición más notable para adquirir la infección. En -- cuatro casos la septicemia producida por S. marcescens -- fue significativa, pero sólomente uno murió. Fue común hallar la contaminación de heridas quirúrgicas y de quemaduras en los cuatro pacientes. Se encontró que 20% de las cepas de S. marcescens eran resistentes a muchos antibióticos, y el más efectivo resultó ser el Acido Nalidíxico. Por medio de la tipificación de bacteriocinas, se estableció que 2 tipos de cepas fueron dominantes. Se encontraron como portadores de diseminación, a una persona que tenía S. marcescens establecida en la faringe y a once con localización del germen en excreciones fecales.

En reportes obtenidos de dos hospitales (62), en los cuales S. marcescens fue el causante de infecciones severas en pacientes internados, se encontró que dicha bacteria se alojaba principalmente en el tracto urinario.

Los hospitales en los cuales ocurrió la infección fueron el hospital de la Ciudad de Jersey y el -- Centro Médico de la ciudad de Saint Michael's. Se reportaron 253 cultivos con S. marcescens de 115 pacientes y se encontró que la condición más importante que precedió al aislamiento de Serratia, fué el uso de catéteres uretrales. Dos pacientes tenían este catéter antes y después del aislamiento de Serratia y en 10 los catéteres eran suprapúbicos.

En estos dos hospitales la infección se -- presentó principalmente en el tracto urinario. En el Centro Médico de la Ciudad de Jersey, de 3,890 urocultivos -- practicados en un período de 6 meses en 1973, 98 tuvieron Serratia, lo que corresponde a un 2.5% del total de los -- cultivos. En el Centro Médico de la Ciudad de Saint Mi--- chael's de 5,584 urocultivos obtenidos durante los prime-- ros 6 meses de 1973, 155 de ellos fueron positivos a Ser-- rratia, que representa el 2.8%. Estos parámetros nos dan

una idea de que esta relación es significativamente alta comparada con la incidencia normal que no excede del 0.05% al 0.1%. Se menciona que a los pacientes afectados por Serratia marcescens se les practicaron diversos cultivos al momento de su ingreso al hospital, sin encontrar los positivos. Esto demuestra que la infección apareció durante el tiempo de hospitalización.

En el Centro Médico de la ciudad de Saint Michael se llevó a cabo un estudio intensivo de la unidad donde se encontraban internados los pacientes que tenían infección por S. marcescens. Este estudio consistió en la recolección de diversas muestras para cultivo. Se practicaron, tanto a los pacientes como al personal médico y de enfermería, cultivos faríngeos, orina y heces, así como de cualquier herida que fuera accesible; también se tomaron cultivos de manos, principalmente antes del contacto con los pacientes. Se encontró que nueve de ellos eran positivos para S. marcescens. Un cultivo tomado del baño de las enfermeras, resultó también positivo. Los resultados indicaron que este organismo estuvo presente en el medio ambiente y que fué transmitido a los pacientes a través de las manos del personal que los atendía. Las medidas de

control que se establecieron fueron las siguientes: 1) El cateter urinario se trató de conservar lo más aseado posible, 2) los pacientes con cateteres se distribuyeron en toda la unidad pero en cuartos separados, 3) se le indicó al personal lavarse las manos después de atender a cada paciente con catéter, 4) los antibióticos usados rutinariamente como profilácticos fueron desechados. Estas medidas fueron efectivas y la incidencia de Serratia disminuyó considerablemente.

El reporte anterior nos demostró que S. marcescens es muy fácil que se disemine por toda el área hospitalaria a través de las manos de médicos y enfermeras.

En un estudio hecho por P.D. Meers y col. (48), en el mes de octubre de 1977, se investigaron a 10 pacientes infectados con S. marcescens. Se aisló el microorganismo de esputo, aspiración traqueal y heridas. Dos de estos pacientes, a los cuales se les tomó urocultivo y hemocultivo fallecieron.

Se efectuaron investigaciones para encontrar el posible foco de infección, comprobándose que el -

intestino no fue un medio de transporte del microorganismo; también se tomaron cultivos de los médicos y enfermeras que tenían acceso a la unidad donde se encontraban -- los pacientes infectados. Para estos cultivos se emplearon técnicas especiales; en el cultivo de manos se empleó la técnica del lavado del guante, en esta técnica se emplea un guante estéril que se coloca inmediatamente después de que las enfermeras o médicos han terminado de atender al paciente, posteriormente se lava el guante con agua estéril, se procede a filtrar utilizando filtros de membrana y se incuba toda la noche en un medio con ausencia de cistina-lactosa-electrolitos. Utilizando esta técnica se encontró S. marcescens en las manos de una enfermera que después de atender al paciente se había lavado las manos con agua y jabón, esto obligó a utilizar una loción a base de glicerina-clorhexidina, después de lavarse las manos.

Charles V. Sanders (11) nos describe las infecciones por S. marcescens debidas a inhaloterapia. En este estudio se hicieron 655 aislamientos bacterianos del microorganismo no pigmentado de 374 pacientes, durante un período de 10 meses; de estos aislamientos, el 50.4% fue-

ron de esputo, 24.5% de orina y el resto de heridas, sangre y otros productos. La causa de la infección se consideró como proveniente de las botellas que se usaron en la terapia de inhalación por aerosol, ya que se obtuvieron cultivos positivos de S. marcescens en el 43% de las muestras escogidas al azar de las botellas y con cuentas bacterianas de 10^7 microorganismos/ml.

El anterior estudio se efectuó en el Hospital de Parkland, en donde durante dos meses de 1965, se tuvieron 11 casos de aislamientos de Serratia; en el período comprendido de noviembre de 1968 a enero de 1969, en el mismo hospital, hubo un incremento en el número de aislamientos, ya que se encontró en cultivos de 251 pacientes. El trabajo de investigación que efectuó Charles V. Sanders lo realizó en el período comprendido de mayo de 1968 a febrero de 1969. Durante el mes de mayo notó un incremento en aislamientos de Serratia en expectoración, en julio hubo un aumento en heridas quirúrgicas y orina y en el mes de noviembre se volvió a notar un incremento en expectoración. Durante todos estos meses se efectuaron 655 aislamientos de S. marcescens de 374 pacientes, la mayor parte de los cuales se obtuvieron de expectoración y de -

orina. Durante el período epidémico se observó una variación en el número de los aislamientos de Serratia en expectoración y orina en los pacientes de distintos servicios. Durante noviembre de 1968 la frecuencia mayor de cultivos positivos de expectoración, fué de los problemas torácicos y de la sala de neurocirugía, medicina interna y salas de cirugía general. En otras secciones del hospital disminuyó la frecuencia, esto aconteció en subespecialidades quirúrgicas, Ginecología y Obstetricia.

En el anterior estudio se presentaron 14 - casos de septicemia por S. marcescens y se obtuvieron 25 hemocultivos positivos; los pacientes tenían una edad promedio de 55 años, en un rango de 32 a 87 años. Nueve pacientes presentaron cultivos positivos de expectoración y 6 tuvieron Serratia en orina (menos de 100,000 colonias - por ml); todos los pacientes recibieron tratamiento con un aparato que proporcionaba una respiración intermitente con presión positiva (IPPB); a 13 de los 14 pacientes (93%) se les introdujo catéteres de Foley y a 11 (79%) se les colocaron catéteres venosos. A 12 pacientes se les administró antibióticos antes del aislamiento y 5 recibieron corticoesteroides. Trece de los 14 pacientes tuvieron enferme

dades severas y 10 tuvieron un tratamiento de cirugía mayor. Los pacientes graves sobrevivieron a la septicemia por Serratia, pero después fallecieron por la intensidad de su enfermedad. En la epidemia que ocurrió en este hospital debida a Serratia marcescens no pigmentada, se atribuyó la diseminación del microorganismo a la contaminación de las botellas usadas en la terapia de inhalación. El uso de estas botellas largas de Alevaire, conteniendo una solución que permite el crecimiento de S. marcescens, (agua destilada y solución salina sin preservativos), fue relacionado con la iniciación y propagación de la epidemia. En el caso de las botellas de 500 ml de Alevaire, raramente se cambiaron durante el trabajo y una porción de desecho se mantuvo en el refrigerador y se usó al día siguiente. Debido a lo anterior y a los continuos resultados de aislamientos de S. marcescens del árbol traqueobronquial, se hicieron cultivos de las botellas empleadas en la aerolización del tracto respiratorio, encontrándose al germen. La mayoría de los aislamientos de orina y heridas quirúrgicas, resultaron de la propagación intermediaria de las manos de los familiares y del personal, después de estar en contacto con el equipo de inhaloterapia o la expectoración de los pacientes que aún estaban contaminados con Serratia.

El papel potencial del equipo para inhaloterapia en la neumonía hospitalaria, se estudió en el -- hospital de Parkland y en otros hospitales de Dallas (11) y se observó que el 84% del equipo de nebulización, aunado al depósito de los nebulizadores, generan aerosoles con teniendo gran número de bacilos Gram-negativos.

Otras epidemias hospitalarias debidas a -- contaminaciones de nebulizadores por S. marcescens ya se han reportado. Keingrose y col. (11) estudiaron una epidemia que se originó por la contaminación de nebulizadores ultrasónicos. Cabrera (11) reporta que en una epidemia por Serratia que ocurrió en un hospital privado en Ohio, se encontró como fuente de la infección al depósito y medicamentos de los nebulizadores.

En una investigación efectuada por Margaret Flower y col. (39) en un Hospital para Admisión de Veteranos, se encontraron 22 pacientes con S. marcescens, a 15 de los cuales se les detectó en el tracto urinario; los pacientes restantes tuvieron Serratia en otros lugares. - Los 22 pacientes estuvieron localizados en diferentes áreas del hospital: 7 pacientes se encontraron en la unidad de cuidados intensivos de cirugía y 15 en el servicio de uro-

logía que se encontraba **adyacente**. Durante el tiempo que duró esta infección se efectuaron diversos cultivos de -- las salas donde se encontraban los pacientes con Serratia. Se tomaron cultivos de nariz, manos de los pacientes y -- del personal de guardia, principalmente de la punta de -- los dedos, que se inocularon en agar y de varios objetos y superficies del medio ambiente, tomándose las muestras con hisopos húmedos. Se obtuvieron los siguientes resultados: cultivos de nariz y faringe positivos en una de ca da 10 muestras del personal; también se aisló S. marcescens de la punta de un medidor de orina, así como también de un trapeador que se usó en la limpieza del piso.

Es muy común encontrar reportes sobre in-- fecciones que ocurren en adultos; esto es debido a que S. marcescens las causa raramente en niños recién nacidos. -- Recientemente se reportó un estudio sobre una epidemia en 42 niños causada por una cepa de S. marcescens serotipo - 014:H12, resistente a múltiples antibióticos (63). Este reporte nos refiere que en un período de 36 días se aisló S. marcescens en 100 ocasiones de 42 pacientes de la sala de cuneros; en contraste, en la sala de Pediatría se ais-- ló Serratia únicamente en 15 ocasiones, durante los 11 me ses que precedieron al ataque. Los autores de este artículo,

que reportan una epidemia en recién nacidos (63), consideran tres tipos de infecciones:

1) Niños colonizados por S. marcescens a quienes se les encontró dicha bacteria en sus cultivos de faringe, tracto gastrointestinal y piel, pero el microorganismo no les causó una septicemia severa, ni aparecieron los síntomas de infección, actuando únicamente como portadores de gérmenes.

2) Niños que sufrieron una infección severa, con síntomas propios de una infección por Serratia en que se aisló de sitios que significaron una invasión sistémica diseminada, que les causó en algunos casos la muerte.

3) El personal médico y de enfermería que se encontró contaminado con Serratia y cuyos integrantes actuaron como portadores sanos del microorganismo.

De los 42 niños con S. marcescens, 34 recién nacidos tuvieron cultivos positivos para Serratia. Los sitios de colonización incluyeron faringe, región umbilical, tracto gastrointestinal, piel, o una combinación de estos sitios. De estos, ocho pacientes presentaron infecciones clínicas debidas al organismo epidémico y tres de ellos -

(38%) murieron a causa de esta infección. En estos ocho enfermos la forma más frecuente de manifestarse la infección fue por abscesos cutáneos, que se desarrollaron posteriormente a la aplicación de una infusión por vía intravenosa. Siete de estos pacientes tuvieron infecciones en la piel que cubre el pericraneo, el octavo presentó la infección en la superficie del dorso de la mano y otro más desarrolló el germen en un corte inguinal ocasionado por la colocación de un catéter.

Se notaron ciertas diferencias importantes de los niños infectados y los colonizados con respecto a la terapia intravenosa; los pacientes infectados tuvieron más días de terapia intravenosa.

Inicialmente, esta infección (63) se desarrolló en la unidad de cuidados intensivos de niños recién nacidos, posteriormente se diseminó a toda el área de Pediatría. En esta unidad de cuidados intensivos se hicieron varios cultivos del medio ambiente, así como también en los cuartos de los niños incluyendo sus cunas. Los sitios donde se encontró Serratia, incluyeron el muro del incubador, 2 humidificadores de oxígeno y un frasco vial usado que contenía agua para limpiar cordón umbilical.

Los cultivos del fluido intravenoso que se usó, fueron negativos. En los cultivos de las manos de 2 enfermeras y 2 médicos que atendían un cuarto de niños colonizados, hubo crecimiento de S. marcescens. Las agujas que se utilizaron en la punsión de las venas que cubren la piel del pericráneo, parecieron ser la probable vía de entrada del microorganismo a los niños y posteriormente la causa de la septicemia.

En los últimos años se ha demostrado bastante interés en aislar S. marcescens en hospitales, donde se han reportado hemocultivos falsos positivos; tal es el caso de Philip C. Hoffman y Paul M. Arnow y col. (49), quienes estudiaron los reportes continuos de estos aislamientos de 2 hospitales grandes, durante un período de seis meses; pero encontraron que el germen aislado no correspondía con los síntomas que presentaba el paciente. Esto quiere decir que su estado era incompatible con una septicemia por Serratia, lo que hizo sospechar una posible contaminación de los cultivos de sangre. Se sometieron a diversos estudios bacteriológicos los tubos de vacío utilizados en la recolección de muestras y que contenían ácido etilendiamino tetracético (EDTA); los resulta-

nos demostraron que el contenido de 41 de los 116 tubos -
investigados se encontraban contaminados con S. marces---
cens.

CAPITULO V

COMENTARIOS Y DISCUSION

En la mayoría de los reportes de infecciones por S. marcescens en centros hospitalarios, se ha aislado principalmente del tracto urinario y respiratorio; también de abscesos ocasionados por la implantación de catéteres intravenosos, de heridas quirúrgicas o por quemaduras, injertos arteriales, de pacientes con endocarditis y meningitis después de una punción lumbar, y en niños recién nacidos se ha llegado a aislar del cordón umbilical.

En todos los anteriores aislamientos, tuvo mucho que ver el estado de salud en que se encontraban -- los pacientes, ya que se observó que los que contenían una enfermedad debilitante crónica era más fácil que adquirieran la infección, así como también aquellos pacientes que requerían de una terapia continua de inhalación a base de un equipo especial como nebulizadores o tenían implantados cateteres urinarios o intravenosos. Otro factor importante que influyó para adquirir la infección fue la terapia antibiótica previa que ocasionó la eliminación de

la flora normal, circunstancia que aprovechó S. marcescens para instalarse en ciertos sitios.

Se observó que S. marcescens se pudo desarrollar en los centros hospitalarios debido a que no se le dió la debida importancia y los pacientes infectados, no controlados, contaminaron a otros pacientes que se encontraban en una misma sección del hospital. En la diseminación de este microorganismo, un factor importante fué el manejo inadecuado del equipo utilizado y la falta de asepsia del personal médico y de enfermería, ya que las investigaciones llevadas a cabo demuestran que en las manos, garganta, nariz y uñas se puede alojar S. marcescens y de ahí pasar a infectar a los pacientes.

En otras investigaciones bacteriológicas realizadas para descubrir el origen de la infección por S. marcescens, se efectuaron cultivos en las áreas donde los pacientes con infecciones severas se encontraban encamados; así se encontró S. marcescens en algunas envolturas de medicamentos, en las camas de los pacientes, en un trapedor que se utilizó en la limpieza del cuarto, en el polvo del piso junto a la cama de un paciente; inclusive se -

obtuvieron reportes de aislamientos del líquido que se encontraba en el nebulizador que se utilizó en la terapia de inhalación de un paciente infectado; también se llegó a encontrar el microorganismo en un frasco vial que contenía agua para el lavado del cordón umbilical de un niño recién nacido. Así mismo se han obtenido reportes de contaminación de tubos para recolección de sangre conteniendo EDTA contaminado con S. marcescens, que en algunos casos puede dar origen a cultivos de sangre falsos positivos.

Estas investigaciones demuestran la gran capacidad del germen en estudio para sobrevivir en condiciones no muy usuales y esto hace que su diseminación hacia otras áreas del hospital sea rápida, provocando serias infecciones a tal grado que les puede provocar la muerte, especialmente en niños, ancianos y en pacientes debilitados por enfermedades graves.

Las infecciones ocurridas en hospitales de América, Europa y Australia principalmente, nos indican que S. marcescens ha dejado de ser un saprófito inofensivo, al que no se le daba mucha importancia y se ignoraba o pasaba inadvertido su aislamiento, para convertirse en un microorganismo patógeno, oportunista, capaz de producir

una infección de marcada severidad. Esto ha hecho tomar -
varias medidas profilácticas, citándose como principales
las siguientes:

1) Los pacientes con catéteres, tanto uri-
narios como intravenosos, deben separarse siempre que sea
posible.

2) Se recomienda al personal lavarse las -
manos después de atender a cada paciente infectado, prin-
cipalmente aquéllos que tenían catéter.

3) Se aconseja un cuidado estricto en el -
manejo diario de los catéteres, haciéndolo bajo rigurosas
condiciones de asepsia.

4) En el caso de la colocación de un catéter
intravenoso, se recomienda utilizar agujas asépticas por -
menos de 48 horas, regular los cambios del equipo de la in-
fusión cada 24 horas como mínimo.

5) La administración parenteral o intraveno-
sa de los medicamentos debe de efectuarse estrictamente -
con agujas y jeringas estériles; los frascos de los medica-
mentos deberán estar cerrados y no permanecer abiertos por
mucho tiempo.

6) Para el tratamiento por inhaloterapia, los nebulizadores se deberán cambiar continuamente por otros limpios y desinfectados con fenol.

7) Los lavabos deben de separarse, uno para el lavado de manos y otro para el material de desecho.

8) Se deben de emplear urómetros individuales desinfectados apropiadamente después de cada uso.

9) Deberá de efectuarse el cambio frecuente de ropa del paciente, así como también de sábanas y cobijas.

10) Se recomienda asear perfectamente con desinfectantes apropiados a las superficies de los pisos, muebles y otros objetos de los cuartos donde se encuentran los pacientes infectados.

Se ha comprobado que las medidas anteriores disminuyen el número de infecciones intrahospitalarias.

Tratamiento apropiado.-

El tratamiento para infecciones por S. marcescens se dificulta porque el organismo es invariablemente resistente. La mitad de las cepas aisladas de hospitales -

donde han ocurrido infecciones, han sido clasificadas como resistentes a 5 o más antibióticos, en particular a Ampicilina y a las Cefalosporinas. Ultimamente se reportó en E.U.A. (43) la resistencia a Gentamicina y a Tobramicina; pero en Inglaterra se ha encontrado que es sensible a Gentamicina y puede ser usada en el tratamiento de infecciones severas. Las drogas de elección en los E.U.A. son el Co-trimoxazole y el Acido Nalidixico. Esto lo comprobaron Ball y col. (4) que trataron a 3 de 4 pacientes con Co-trimoxazole, encontrando que este medicamento puede ser adecuado para infecciones del tracto respiratorio y del tracto urinario bajo.

En general, el tratamiento adecuado para infecciones por S. marcescens, consiste en la administración de Gentamicina, Kanamicina y Acido Nalidixico. Las dosis de cada uno de estos antibióticos que deben de administrarse, son las siguientes:

Kanamicina.- Procesos graves sistémicos, si hay tendencia al sangrado 15mg/kg de peso/día en dos dosis iguales cada 12 horas. En niños recién nacidos 7.5-10 mg/kg de peso/día en dos dosis iguales cada 12 horas. No existe justificación clínica para uso oral en infeccio

nes intestinales.

Fenómenos colaterales.- Ototoxicidad, Nefrotoxicidad, fenómenos curarizantes.

Gentamicina.- En procesos septicémicos severos su aplicación es con intervalos de 8 horas o bien cuando hay tendencia al sangrado. Las dosis deben de ajustarse al siguiente esquema:

Menores de una semana de edad; 5mg/kg de peso/día, repartida la dosis en dos aplicaciones cada 12 horas.

De una a cuatro semanas de edad; 7.5 mg/kg de peso repartiendo la dosis en tres aplicaciones cada 8 horas.

En edades posteriores; 6mg/kg de peso/día, repartida la dosis cada 8 horas.

Fenómenos colaterales.- Ototoxicidad, Nefrotoxicidad, bloqueo neuromuscular (acción curarizante), alteración transitoria de transaminasas.

Acido Nalidíxico.- Por vía oral 25-50 mg/kg de peso/día repartiendo la dosis 3-4 veces al día.

Fenómenos colaterales.- Náusea, vómito, --
erupciones cutáneas, abombamiento de fontanela, y apari--
ción de cepas Gram negativas resistentes.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Abraham, E.P., and H. W. Florey. 1949.: Antibiotics - from chromogenic bacteria. In Antibiotics. Edited by - Chain, E., Heatley, N.G., Jenings, M.A., Sbaders, A.G., and Florey M.E. Oxford University Press. Londres. 1:558-562.
- 2.- Adams, G.A., Quahlin, C., and Perry, M.B., 1967.: D-glicero-D-mono-heptosa as a component of lipopolysaccharides from Gram-negative bacteria. Can. J. Microbiol. 13:1605-1613.
- 3.- Aitoff, M., Dion, M., Dobkevitch, H.: Bacillus prodigiosus pathogene pour les animaux: Endotoxine et reaction de Shwartzman. C.R. Soc. Biol. (Paris) 123:375, 1936.
- 4.- Ball, A.P., McGhie, D., Geddes, A.M.Q. Fl. Med. 1977, 46, 63.
- 5.- Bertarelli, E.: Untersuchungen and Beobachtungen über die Biologie und Pathogenität des Bacillus prodigiosus. Central Bakt. 34;193, 312, 1903.
- 6.- Bovre, K., Tonjum, A.M.: Men pigmented Serratia marcescens. var. Kielensis as a probable cause of bronchopneumonia. Acta. Path. Microbiol. Scand. 58:251, 1963.
- 7.- Breed, R.S., Murray, E.G.D., Smith, N.R.: Bergey's Manual of determinative bacteriology, 7th. ed. The Williams J. Wilkins Co., Baltimore, 1957. pag.359.
- 8.- Bunting, M.I.: The effect of surface-active agents of color variation in aging populations of Serratia marcescens. J. Bact. 59:241, 1950.
- 9.- Bunting, M.I. 1940.: A description of some color variants produced by Serratia marcescens, Strain 274. J. Bacteriol. 40:57-63.

- 10.- Burgova, M.P., Lowyagina, E.V., Fallina, N.N. and Goldenberg, A. L., 1957. A study of the absorption spectra of the antibiotic from Bacterium prodigiosum. Primennie Metody Spektroskopii v. Prom. Prodovol'stven 173-179, 1955.
- 11.- Charles V. Sanders, Jr., M.D., James P. Luby, M.D. Serratia marcescens infections from inhalation therapy medications nosocomial outbreak. Annals of Internal Medicine vol. 73. Number 1, pag. 15-21 1970.
- 12.- Conrad J. Wilkowske et. al. : Serratia marcescens. Biochemical characteristics, antibiotic susceptibility patterns and clinical significance. JAMA dec. 21, 1970. - Vol. 214, No. 12:2157-2162.
- 13.- Cutin, M., Sapuppo, R.: Otite media cronica supurada - por Bacillus prodigiosus. Rev. Paul 39:358, 1951.
- 14.- Dondosn, W.H. : Serratia marcescens septicemia. Arch. Int. Med. 121:145-150, 1968.
- 15.- Edwards P., R. Ewing W. H. : Identification of Enterobacteriaceae, ed. 2 Minncapolis, Burgess publishing Co. 1962.
- 16.- Efimenko, O.M., Kuznetsova, G.A. and Yakinov, P.A. -- 1956. Prodigiosin and antibiotic from Bacterium prodigiosum. Biokhimiya, 21(3):419-423.
- 17.- Ernesto Calderon Jaimes: Los Antimicrobianos y su aplicación en la clínica. IMAN 1976.
- 18.- Ewing, W.H., Davis, B. R., Reavis, R. W.: Studies on - the Serratia group in CDC Laboratory Manual. Communicable Disease Center. Atlanta, 1959.
- 19.- Falkaw, S., Citarella, R.V., Wolhieler, J. A., Watanche, T. : J. Mo. Biol. 17:102-116, 1966.
- 20.- Fields, B.W., Urnaydah, M.M., Kunz, L. J., and Swartz, R.N. : So called "Par colon" Bacteria Bacteriologic and Clinical Reappraisal. American Journal Medicine. 42:39-106, 1967.

- 21.- Fuller, A.T., Horton, J.M., 1950.: Marcescina an antibiotic substance from Serratia marcescens. Journal of General Microbiology. 4:417-433.
- 22.- Gaughran ERL. From superstition to science: The history of a bacterium. Trans. Ny Acad. Science. 31:3-24, - 1969.
- 23.- Hammerling, G., Luderitz, C., Westphal, O., and Makela P.H., 1971.: Structural investigations on the core polysaccharide of E. coli O100. Eur. J. Biochem. 22:331-344.
- 24.- Hamon, Y. J., Peron, Y., 1961.: Etude de la propriété bacteriocinogène dans le genre Serratia. Annales de - L'Institute Pasteur. 100:818-821.
- 25.- Harby, G., McFalland. R.B., Moore, G.H.: Serratia marcescens septicemia. Report of a case and critical review. Amer. J. Clin. Path 36:256, 1961.
- 26.- Lawe, A.J., Hughes, M.H.: Bacterial endocarditis due - to Chromobacterium prodigiosus. Brit. Med. J. 1:968, - 1954.
- 27.- Heath, E. C., Mayer, R. M., Edstrom, R.D. and Beaudreau, C.A. 1966.: Structure and biosynthesis of the cell wall lipopolysaccharide of E. coli. Ann. N.Y. Acad. Sci. 133 :315-333.
- 28.- James, N., Wilfert y col.: Bacteremia due to Serratia marcescens. The New England Journal of Medicine.
- 29.- Johnston, J.H., Johnston, R.J., and Simons, D.A. H., - 1967: The immunochemistry of Shigella flexneri O-antigens. The Biochemical basis of smooth to rough mutation. Biochem. Journal. 105:79-87.
- 30.- Kalesperis, G. S., Prahlad, K. V., : Toxigenic studies with the antibiotic pigments from Serratia marcescens. Can. J. Microbiol. 21:1975.
- 31.- Kraft, E. 1902.: Beitrage zur biologie des E. prodigiosus und zum chemischen verhalten seires pigments.

- 32.- Kwitko; Hamra L. K., Atkinson J.M. Serratia oportunist-
ic pathogen of increasing clinical importance. Med. -
J. Aust. 2(4): 119-21, 23 jul. 1977.
- 33.- Lancaster, L.S.: Role of Serratia species in urinary -
tract infections. Arch. Intern. Med. (Chicago) 109: --
536, 1962.
- 34.- Lüderitz, O., 1970.: Recent results on the biochemis--
try of the cell wall lipopolysaccharides of Salmonella
bacteria. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 9:649-643.
- 35.- Lüderitz, O., K. Jann, and Wheat, R. 1968.: Somatic --
and capsular antigens of Gram-negative bacteria. In --
M-Horkin and E. H-Stolz (ed.), Comprehensive Biochemis-
try, Elsevier Publishing Co., Amsterdam. 26A:105-228.
- 36.- Macarthur B.S., Ackerman N.B., The significance of Se-
rratia an infectious organism. Surgynecol. Obstet. 146
(1);49-53, Jan 78.
- 37.- Magnuson, C.W., Elston, H.R.: Infections caused by non
pigmented Serratia; report of seven cases. Ann. Intern.
Med. 65:409-418, 1966.
- 38.- Manual de productos BBL (Becton Dickinson).
- 39.- Margaret Flower, R.N. Gertrude Borden, B.A. and Morris
D. Kerstein, M.D. The Role of the Nurse epidemiologist
in infection control and continuing education. Surgery,
Gynecology and Obstetrics. October 1975. Vol. 141, pag.
552-554
- 40.- Mc. Entegart, M.G., Portefield, S.S.: Bacteraemia follo
wing dental extractions. Lancet 2:596-598, 1949.
- 41.- Miller M.E., and Buckler J.M.: Intracelullar survival
and growth of Serratia marcescens following phagocyto-
sis by human leukocytes. J. Infect. Dis. 118:149-152
(April) 1968.
- 42.- Morton J.J., and Stewart, J.C., 1972.: Structural stu-
dies on the lipopolysaccharide of rough strain of --
Escherichia coli. Eur. J. Biochem. 29:308-318.

- 43.- Myer, R.D., Halter, J., Lewis R.P., White, M. Lancet, 1976, i,1580.
- 44.- Okabayashi, T., Ide, M., Yoshimoto, A., 1963.: Arch. - Biochem. Biophys. 100:158-159.
- 45.- P.A.D. Grimont, Francine Grimont and H.L.C. Dulong de Rosway. Taxonomy of the genus Serratia. Journal of General Microbiology (1977) 98, 39-66.
- 46.- Paine, T.F.,: Illness in man following inhalation of - Serratia marcescens. J. Infect. Dis. 79:226, 1946.
- 47.- Papanigioutou, J., Aligizakis. C.: Isolation of Chromobacterium prodigiosus from empyema. J. Clin. Path. 12: 170, 1959.
- 48.- P.D. Meers. C.S. Foster. Gillian M. Charcher. Cross-- infection with Serratia marcescens. British Medical -- Journal 238-239 January 1978.
- 49.- Philip C. Hoffman, M.D. Paul M. Arnow, M.D: False positive blood cultures. JAMA Nov. 1976 vol. 236:2073-2075.
- 50.- Reitman, N., Sutton, L.S., Alg, R.L., Miller, W.S. Gass, N.H.: Agglutinins in sera of laboratory workers exposed to Serratia marcescens. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 89: 236, 1955.
- 51.- Richard D. Meyer. Janet Halter. Gentamicin-Resistant. Pseudomona aeruginosa y S. marcescens in a General Hospital.
- 52.- Robson, J.M., 1963. The action of drugs on the embryos. Pharmacological considerations. Proc. R. Soc. Med. 56: 600-605.
- 53.- Roemisch, Elinor and Kocha, Frank E.: Comparison of methods for differentiating among Serratia marcescens isolated from clinical specimens. Am. J. Clin. Pathol. 66: 96-100, 1976.
- 54.- Round, R., Nakaya and Nakamura, A.: J.Mol. Biol. 17: - 376-393. 1963.

- 55.- R.W. Hedges., J. Rodríguez et. al. : R. Factors from Serratia marcescens. Journal of General Microbiology 1975 86:88-92.
- 56.- Schatenberg, H.J., Harris, W.H.: A definite and unique occurrence of rapidly fatal infection caused by Bacillus violaceus manilae.
- 57.- Schmidt, G., Fromme and Mayer, H., 1970.: Immunochemical studies on core lipopolysaccharides of Enterobacteriaceae of different genera. Eur. J. Biochem. 14: 357-366.
- 58.- Schmidt, G., Jann, B., and Jann, K., 1969.: Immunochemistry of R. lipopolysaccharides of Escherichia coli. Different core regions in the lipopolysaccharides of O-groups 8. Eur. J. Biochem. 10:501-510.
- 59.- Seleen, W. A., Stark, C.N.: Some characteristics of -- green-fluorecent pigment-producing bacteria. J. Bact. 46:491, 1943.
- 60.- Severn. Source of American Serratia. The lancet. August 27, 1977, pag: 459-460.
- 61.- Simmons, D.A.R., 1969. : The immunochemistry of Shigella flexneri O-antigens, the structure and biosynthesis of the O-specific side chains of some representative serotypes. Eur. J. Biochem. 11:554-575.
- 62.- Siva-Prasad D. Maddurt, Dominic A. Mauriello Leon G. - Smith and Joseph J. Seebode. Serratia marcescens and the Urologist. Journal of Urology Vol. 116 November -- 1976.
- 63.- Stamm W.E. Kolff C. A, Dones E.M. Anursery outbreak - caused by Serratia marcescens -scalp-vein needles as a portal of entry. J. Pediatric 89 (1):96-9, Jul. 76.
- 64.- Struser, H.R., Bober, L.A. 1972.: Cancer res. 32:2156.
- 65.- Sutherland, I.W., Lüderitz, O., and Westphal, O., 1965: Studies on the structure of lipopolysaccharide of Salmonella minnesota and Salmonella typhimurium R. Satrin Biochem. J. 96:439-448.

- 66.- Thompson, J.W.: Meningitis caused by Bacillus prodigiosus. Med. Ann. C.C. 12:145. 1943.
- 67.- Topley, W.W.G., Wilson, G.S.: Principles of Bacteriology and Immunity, 5 th. ed. The Williams and Wilkins Co. Baltimore. 839, 1964.
- 68.- Tracsay, L.C.S., Wang, S.C., and Alaupovic, P., 1973: Composition and structure of the O-specific side chain of endotoxin from Serratia marcescens 08. Biochemistry 12:1948-1955.
- 69.- Tripolli, D., Smith, K.C., Pollark, L., 1970.: Int. - Arch. Allergy Appl. Immunology. 37:575.
- 70.- Verbist L., Speapen J., Vandepitte. J. In vitro Sensitivity of Hospital Strains of Serratia marcescens to chemoterapeutic agents. Chemoterapy 22(1):43-54, 1976.
- 71.- Wang, C.S., and Alaupovic, P., 1973.: Composition and structure of the O-specific side chain of endotoxin - from S. marcescens Bizio. Biochemistry 12:309-315.
- 72.- Wang, C.S., Burns, R.K.: Isolation and composition of Oligosaccharides Cores from endotoxins of two Serratia marcescens strains. Journal of Bacteriology, 990-993, Nov. 1974.
- 73.- Wheat R. P., Zuckerman, A., Rantz. L.A.: Infection due to chromobacteria, report of 11 cases. Arch. Intern. Med. (Chicago). 88:461, 1951.
- 74.- William A. Altemeir et al. Serratia marcescens septice mia. Arch. Surgery. vol. 99 aug. 1969.
- 75.- Wilson, A.T. 1953, J. Exp. Med. 98:305-310.
- 76.- Winkler, V.J., Timmis, K., 1973.: Pleiotropic mutations in Serratia marcescens which increase the syntesis pro phage induction. Moleculare and General Genetics. 124: 197-206.

- 77.- Wollan, D.H.M., and Millew, J.W. 1963. The action of drugs on the embryo. Experimental mammalian teratology and the effects of drugs on the embryo. Proc. R. Soc. Med. 56:597-601.
- 78.- Woodward, H.M.M., Clark, K.B.: A case of infection in man by the Bacterius prodigiosus. Lancet 1:314, 1913.
- 79.- U. Winkler and R. Eichenlaub. Purification and mode of action of two Bacteriocins produced by Serratia marcescens HY. Journal of Gen. Microbiology (1974), 83:83-94.

ESTE TRABAJO SE IMPRIMIO EN LOS TALLERES
GRAFICOS DE GUADARRAMA IMPRESORES, S. A.
AV. CUAUHEMOC 1201, COL. VERTIZ NARVARTE
MEXICO 13, D. F. TEL. 559 22 77 CON TRES LINEAS

