

23
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Estudios Superiores
"CUAUTITLAN"

ANALISIS BIBLIOGRAFICO DE Staphylococcus
epidermidis EN INFECCIONES EN HUMANOS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
GUILLERMO JIMENEZ PAREDES

Director: Andrea Becerril Osnaya



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1988



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 está 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.

INDICE

INTRODUCCION.....	1
OBJETIVO.....	3
HISTORIA.....	4
CLASIFICACION.....	7
CARACTERISTICAS GENERALES DE	
<u>Staphylococcus epidermidis</u>	12
FISIOLOGIA Y METABOLISMO.....	14
AISLAMIENTO DE <u>Staphylococcus epidermidis</u>	
DE MUESTRAS CLINICAS.....	16
MEDIOS DE CULTIVO.....	16
PRUEBAS EMPLEADAS PARA EL DIAGNOSTICO DE	
<u>Staphylococcus epidermidis</u>	18
ANALISIS DE PLASMIDOS.....	23
TIPIFICACION POR FAGOS.....	27
EPIDEMIOLOGIA.....	30
CONCLUSIONES.....	38
RESUMEN.....	39
BIBLIOGRAFIA.....	41

INTRODUCCION

La importancia de Staphylococcus epidermidis como un patógeno durante los últimos años, a despertado un mayor interés en la bacteriología clínica.

En el pasado frecuentemente era reconocido como comensal o contaminante, tal microorganismo ahora es evaluada individualmente como un patógeno verdadero (73).

Esta evolución tuvo avances paralelos en tecnología médica por lo que Staphylococcus epidermidis es reconocido como causante principal de infecciones en pacientes con catéteres intravenosos, válvulas cardíacas, dispositivos ortopédicos, heridas y en personas que recibieron diálisis peritoneal (16,31,58,67,76,80,81,96).

Se ha aislado de la nariz en recién nacidos, de la sangre de niños y adultos que padecen de leucemia indicando que es el principal patógeno de los estafilococos coagulasa negativos, sin descartar a Staphylococcus saprophyticus que infecta las vías urinarias con más frecuencia (35,42,43,59,70,101).

Frenette en el año de 1984 realizó aislamientos de Staphylococcus haemolyticus de la flora urogenital (34).

Staphylococcus epidermidis llega a producir septicemia en niños prematuros de bajo peso corporal (8,13,36,44,104).

Staphylococcus epidermidis como otras bacterias producen una sustancia que les permite adherirse a la superficie tisular

del huésped y a las superficies lisas de los catéteres intraveno-
sos, prótesis, ortopédicos entre otros (20).

Christensen basandose en los estudios realizados por Bays-
ton y Penny en el año de 1972 reportó que la mayoría de las cepas
de Staphylococcus epidermidis del biotipo II de acuerdo a la bio-
tipificación de Baird-Parker produce crecimiento mucoides in vitro
que se adhiere a la pared de los tubos de cultivo (17).

Las especies del género Staphylococcus que causan infeccio-
nes en los animales, también pueden infectar al hombre si se dan
las condiciones apropiadas para su proliferación (1).

El papel de Staphylococcus epidermidis para que se manifi-
este como un patógeno verdadero es el de aprovechar el desequili-
brio inmunológico del huésped, éste microorganismo se encuentra
distribuido ampliamente en el medio ambiente produciéndose de ---
esté manera un foco de infección, contaminando heridas, instrumen-
tos, soluciones y materiales de curación. Es por esto que surge -
la necesidad de investigar las características que presenta Sta-
phylococcus epidermidis, empleandose para este fin métodos que -
dan una amplia información como: biotipificación, tipificación -
por fagos y susceptibilidad a los antibióticos (37).

OBJETIVO

Recabar información general de Staphylococcus epidermidis que ha sido considerado como un patógeno en los últimos años.

HISTORIA

Pasteur en el año de 1878 aisló un germen proveniente de un furúnculo de uno de sus ayudantes, posteriormente volvió a aislarlo de un caso de osteomielitis; Ogston en 1881, también lo aisló de abscesos agudos y lo designó Staphylococcus (del griego estafilé, que significa racimo de uva) (10).

Correspondió a Rosenbach en el año de 1884 haberlo estudiado y describirlo con los caracteres más importantes que se podían determinar en aquella época, fué el primero en observar cultivos puros de este microorganismo adoptando el nombre genérico de Staphylococcus; describió dos especies Staphylococcus pyogenes aureus y Staphylococcus pyogenes albus, este último conocido en la actualidad como Staphylococcus epidermidis (10).

Rosenbach demostró que la producción de pigmento era una característica clave en la clasificación, Staphylococcus pyogenes aureus produce un pigmento amarillo y Staphylococcus pyogenes albus un pigmento blanco porcelana (10).

Passet en el año de 1885 introdujó otra especie que producía un pigmento verde limón y lo llamo Staphylococcus citreus (22).

En el año de 1891 el nombre de Staphylococcus epidermidis albus fué propuesto por el anterior de Staphylococcus pyogenes albus, desafortunadamente el nombre de Staphylococcus no fué aceptado y la clasificación más temprana incluyó a este microorganismo dentro del género "Micrococcus" (84).

El año de 1883 es considerado como el punto de partida - para estudiar a fondo el género Staphylococcus y el año de 1923 cuando aparece la primera edición del Bergey's Manual of Determinative Bacteriology como el punto final (84).

Dentro de las publicaciones de clasificación de microorganismos, veinticinco publicaciones del sistema no reconocieron oficialmente a Staphylococcus siguiendo de esta manera dentro del género Micrococcus, la sociedad americana de bacteriólogos - fué influenciada por el bergey's Manual haciendo una nueva clasificación quedando como: Staphylococcus pyogenes aureus convenido como Micrococcus aureus y Staphylococcus pyogenes albus como Micrococcus pyogenes, pero fué hasta el año de 1900 cuando los Staphylococcus fueron divididos en dos géneros: cepas de color amarillo naranja como aureococcus aureus y cepas de color blanco como albococcus epidermidis, con esto se da un gran paso en la temprana clasificación de los Staphylococcus; aunque la mayoría de la reciente clasificación se baso en la morfología colonial y celular (84).

Entre los años de 1905 y 1906 Andrew y Gordon propusieron una clasificación de estafilococos humanos basandose en la pigmentación y patogenicidad en cobayos, donde fueron reconocidos cuatro especies: Staphylococcus aureus (color naranja, amarillo ó blanco, altamente patógeno); Staphylococcus epidermidis albus (color blanco débilmente patógeno) y otras dos especies de color

blanco no patógenas, la necesidad de distinguir las especies patógenas de las no patógenas fueron evidenciadas por reportes que describen el uso de una variedad de pruebas bioquímicas y serológicas. Siendo en el año de 1903 que Loeb demostró la coagulación del plasma por Staphylococcus aureus (65).

Entre los años de 1923 a 1948 cuando se publicó la sexta edición del Bergey's Manual la cantidad de especies listadas del género Staphylococcus llegaba a diez, descubriéndose seis nuevas especies en el año de 1982 llegando de esta manera a diez y seis especies (65,84).

CLASIFICACION

La séptima edición del Bergey's Manual en 1957 reconoció dos especies de Staphylococcus: Staphylococcus aureus y Staphylococcus epidermidis, con el uso de la prueba para producir ácido a partir de glucosa en condiciones anaerobicas se pudo separar a los Staphylococcus de los Micrococcus. Esta prueba fué estandarizada en el año de 1965 por el Comité Internacional Sistemático de Bacteriología (84).

En 1964 se establecieron las características de Staphylococcus epidermidis que fueron: i) habilidad de crecer anaerobicamente en un medio complejo estandarizado conteniendo glucosa, - ii) inhabilidad de producir la enzima coagulasa, iii) inhabilidad de fermentar el manitol, iv) requerimiento de uracilo en condiciones anaerobias, v) reducción de nitratos a nitritos y vi) - requerimiento de biotina para su desarrollo (84).

Baird-Parker en el año de 1963 clasificó a los Staphylococcus en base a pruebas bioquímicas y fisiológicas, colocando a Staphylococcus dentro de seis subgrupos; el subgrupo I conteniendo a Staphylococcus aureus, y del subgrupo II al VI conteniendo únicamente a Staphylococcus epidermidis lo cual fueron diferenciados en base a la habilidad de producir acetofina, fosfatasa y la capacidad de formar ácido a partir de lactosa, maltosa y manitol (84).

Actualmente el contenido de guanina y de citosina del DNA de los Staphylococcus expresado en moles por ciento han demost

do que las cepas de Staphylococcus aureus y Staphylococcus epidermidis tienen un contenido inferior de guanina que de citosina -- (30-40 moles %), mientras que las cepas de Micrococcus tienen un contenido más alto de guanina que de citosina (64-74 moles%) (74,84).

La prueba de la lisostafina se ha empleado para diferenciar los Micrococcus de los Staphylococcus; estableciendo que Staphylococcus aureus es altamente susceptible a la lisis por lisostafina, Staphylococcus epidermidis es menos susceptible y Micrococcus es resistente, esta susceptibilidad se correlaciona directamente a la composición química del peptidoglúcan de la pared celular donde actúa una endopéptidasa entre los enlaces glicilglicina y los transforma en penta ó hexapéptidos que se entrecruzan con el peptidoglúcan de los estafilococos (84).

Especialmente las cepas de Staphylococcus epidermidis son menos susceptibles a la lisis por lisostafina porque estos contienen diferentes cantidades de serina en los puentes interpeptídicos, otras propiedades que hacen diferentes a los estafilococos de los micrococos es la presencia de hidrocarburos alifáticos en los lípidos neutros de los micrococos, estando ausentes en los estafilococos. Analizando esto se observó que los estafilococos contienen lípidos polares similares que pueden ser separados y empleados para su clasificación (82).

Algunos investigadores como Macfarlane en 1962, Redai en -

1967 demostraron que el contenido de ácidos en Staphylococcus aureus y de Staphylococcus epidermidis consiste en una cantidad -- mayor de cadenas lineales y de cadenas ramificadas de metileno, - encontrándose entre los carbonos C-12 y C-22 de los ácidos saturados (82).

La pared celular de Staphylococcus aureus contiene ribitol como ácido teicoico con residuos de N-acetil glucosamina mientras que Staphylococcus epidermidis contiene glicérol como ácido teicoico con residuos de glucosil, relacionándose con el polisacárido A y B que son los antígenos específicos de cada especie (33).

En el año de 1962 Schleifer reveló que cepas identificadas como Peptococcus saccharolyticus resultaron ser Staphylococcus, - cepas catalogadas como Micrococcus resultaron ser Staphylococcus caseolyticus, de esta manera se encontró que las especies se relacionan una de otra por lo que Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus warneri, Staphylococcus canitis, Staphylococcus hominis y Staphylococcus haemolyticus forman un grupo de especies que se relacionan entre si: Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus xylosum y Staphylococcus cohnii otro grupo (25).

Las cepas de Staphylococcus sciuri se describió que pertenecía a dos subespecies pero más tarde se separó en dos especies diferentes Staphylococcus sciuri y Staphylococcus lentus respectivamente (25).

Devrise en 1980 realizó un estudio para clasificar a los - estafilococos patógenos de origen animal encontrando que Staphy-

lococcus hyicus y Staphylococcus intermedius son los patógenos - más comunes, por lo que estos microorganismos se encuentran contaminando los productos derivados de los animales (24).

Todas las especies clasificadas de Staphylococcus es dada por Kloos y Schleifer en el año de 1982, introducen el sistema de identificación API STAPH-IDENT que es de gran utilidad para clasificar el género Staphylococcus (26,28,38,62,91).

La tabla no. 1 cita las diferentes especies de staphylococcus de acuerdo a su patogenicidad.

TABLA no. 1

Staphylococcus coagulasa negativos y su significado patógeno

Patógenicidad	Especie
Patógeno común	<u>Staphylococcus epidermidis</u>
	<u>Staphylococcus saprophyticus</u>
Patógeno cuestionable o poco común	<u>Staphylococcus haemolyticus</u>
	<u>Staphylococcus hominis</u>
	<u>Staphylococcus warneri</u>
	<u>Staphylococcus saccharolyticus</u>
	<u>Staphylococcus cohnii</u>
<u>Staphylococcus simulans</u>	
Patógeno no determinado o raro	<u>Staphylococcus auricularis</u>
	<u>Staphylococcus capitis</u>
	<u>Staphylococcus xylosum</u>
	<u>Staphylococcus carnosus</u>
	<u>Staphylococcus sciuri</u>
	<u>Staphylococcus lentus</u>
<u>Staphylococcus caseolyticus</u>	

CARACTERISTICAS GENERALES DE Staphylococcus epidermidis

Las características primarias para la identificación de este microorganismo son las siguientes: produce hemólisis débil o ninguna en agar sangre de (bovino, humano, carnero y conejo); susceptible a la novobiocina, maltosa positivo, manitol negativo y trealosa negativo. Las características secundarias son: crece en condiciones anaerobias en agar D-glucolato, actividad de fosfatasa, reducción de nitratos a nitritos, producción de ácido a partir de manosa y producción de acetofina (84).

Diversos esquemas tienen propuesta una subclasificación de microorganismos pertenecientes a la especie de Staphylococcus epidermidis, tal información llega a ser de mucha utilidad para determinar infecciones donde el agente etiológico es Staphylococcus epidermidis (84).

La tabla o. 2 nos muestran las características generales de los géneros Staphylococcus / Micrococcus.

TABLA no. 2

Características del género Staphylococcus y Micrococcus

	<u>Staphylococcus</u>	<u>Micrococcus</u>
Células		
esféricas, Gram (+)	+	+
racimos irregulares	+	+
racimos regulares	-	tetradas
Crecimiento anaerobio	+	-
Fermentación de glucosa	+	-
Acido telcoico de pared celular	+	-
Sensibilidad a la lisostafina	+	-
Composición básica del DNA (% G - C)	30 - 40	66 - 75

FISIOLOGIA Y METABOLISMO

Staphylococcus epidermidis es de los gérmenes más resistentes entre las bacterias no esporuladas, permanecen vivas durante varios meses en la superficie de las placas de agar, mantenida a -4°C , muchas cepas son termorresistentes, soportando temperaturas de 60°C durante media hora. A pesar de ser sensibles a la acción bactericida de algunos colorantes básicos como el violeta de genciana, son más resistentes que la mayor parte de las bacterias a otros desinfectantes tales como el cloruro de mercurio y al fenol.

Crecen fácilmente en los medios de carne y peptona, pero lo hacen más abundantemente en agar sangre. El bióxido de carbono facilita su desarrollo dependiendo de las necesidades metabólicas de cada especie (10,22).

En los medios semisintéticos que contienen hidrolizado de caseína les es imprescindible ácido nicotínico y tiamina, el crecimiento se puede mejorar añadiendo biotina. En los medios sintéticos las cepas recién aisladas requieren de un número considerado de aminoácidos como: L-alanina, L-arginina, L-asparagina entre otros (19).

Crecen en aerobiosis y anaerobiosis además como microaerófilico con límites de pH de 4.3 hasta 9.4 con un óptimo de 7.4, se desarrollan en temperaturas que van desde 10°C hasta 45°C como extremos y una óptima de 37°C (10).

Estudios realizados por Sivakanesan en 1980 reportó el metabolismo de la glucosa y la serina en condiciones anaerobicas --

son fermentados rápidamente por Staphylococcus epidermidis, la incorporación de glucosa al medio basal estimula la fermentación de la glucosa en un 85 % y deprime la fermentación de la serina hasta en un 79 %, la presencia de la glucosa en el medio basal no estimula la fermentación del piruvato. El principal producto de la fermentación de la glucosa es el lactato y como productos secundarios el bióxido de carbono, acetato y formato (50,100).

En el año de 1982 Ohtomo y colaboradores observaron cinco tipos de crecimiento de Staphylococcus epidermidis en agar, con relación a la respiración y a la actividad de dehidrogenasa cuando las cepas de Staphylococcus epidermidis fueron cultivadas en infusión cerebro corazón conteniendo 0.5 por ciento (peso/volumen) de agar, estos fueron: a) morfología colonial compacta con crecimiento completo en todo el medio, b) crecimiento únicamente en la superficie del medio, c) morfología colonial difusa con crecimiento en todo el medio, d) morfología colonial difusa con crecimiento únicamente en la superficie del medio y e) crecimiento de la superficie del medio al centro del tubo (83).

Estos tipos de crecimiento fueron estudiados para observar la utilización de oxígeno y la actividad relativa del láctico -- dehidrogenasa y succínico dehidrogenasa (83).

AISLAMIENTO DE *Staphylococcus epidermidis* DE MUESTRAS
Y MEDIOS DE CULTIVO

Aislamiento a partir de muestras clínicas. Este coco Gram positivo, aerobio y anaerobio facultativo se puede aislar virtualmente de cualquier muestra clínica. En particular *Staphylococcus epidermidis* se ha aislado de la piel, membranas mucosas, de la -- sangre de pacientes con bacteremia, pus de abscesos cerrados, exudados superficiales, heridas postoperatorias, esputo y de la superficies de los dispositivos removidos como: catéteres intravenosos, válvulas cardíacas entre otros (21,27,56,71).

También se ha aislado de personas que parecen de mediastinitis (61), de tumores malignos (98) y del tracto urinario (75).

Sin embargo aunque *Staphylococcus epidermidis* es aislado -- del tracto urinario, pero es *Staphylococcus saprophyticus* él que -- con más frecuencia causa infecciones en vías urinarias (70,101).

Medios de cultivo. Este microorganismo desarrolla bastante bien en medios de cultivo usados comunmente en la mayoría de los -- laboratorios de bacteriología. Suelen preferirse medios selectivos como es el Agar *Staphylococcus*-110, Glicina-Telurito de potasio y Agar-Jales manitol (10).

Además se cuentan con algunos medios no selectivos para -- este microorganismo como son: Agar Soya Triptona, Agar Soya Tript -- ticasa, Agar Nutritivo a los cuales se les adiciona tiocianato de

de potasio (30g/l), CaCl_2 (100 mg/l) y Tween 80 (10 ml/l) que inhiben el crecimiento de microorganismos Gram negativos (25).

Staphylococcus epidermidis crece muy bien en extracto de levadura, es importante saber que todos los estafilococos requieren de ácido nicotínico y tiamina (22).

Otros medios empleados para el desarrollo de los estafilococos son caldo Brucella, caldo Mueller Hinton suplementados individualmente con fitona, triptona y levadura de cerveza, el medio de Agar glicerol monoacetato alternado con agar leche, sirve para examinar especies clínicas de estafilococos (22).

Es muy deseable siempre incluir el medio de Agar-Sangre para demostrar el poder hemolítico de las colonias del microorganismo recién aislado (10).

El medio de Agar sales Manitol es empleado para aislar estafilococos patógenos, la degradación del manitol con producción de ácido cambia el color del medio rosa a amarillo siendo positivo para Staphylococcus aureus. Debido a su alto contenido de cloruro de sodio puede hacerse una siembra masiva del material en estudio incubando las placas durante 36 horas, apareciendo las colonias de cepas apatógenas de tamaño pequeño y redondas con una zona roja: en cambio las colonias de cepas patógenas manitol positivo son más grandes y redondas rodeadas de una zona amarilla (66).

PRUEBAS EMPLEADAS PARA EL DIAGNOSTICO DE *Staphylococcus*
epidermidis

Puede realizarse fácilmente siempre y cuando se sigan técnicas bacteriológicas adecuadas, que permitan garantizar su plena identificación. La secuencia adecuada puede ser la siguiente: de la lesión se toma la muestra con un hisopo, previa antisepsia, se hacen extensiones en laminillas las cuales se tiñen con la tinción de Gram, deberán observarse microscópicamente cocos Gram positivos en racimos ó en pares.

Debe demostrarse su inhabilidad de producir la enzima coagulasa, que es una prueba útil que debe realizarse siempre que sea posible para diferenciar *Staphylococcus epidermidis* de *Staphylococcus aureus* (10).

El desarrollo de pigmento en Agar-Sangre sirve para dar indicios de las especies a identificar, así como la producción de hemólisis. *Staphylococcus aureus* produce una alfa hemolisina que tiene actividad sobre los glóbulos rojos de conejo, que lisa rápidamente a 37°C, es moderadamente activa sobre los glóbulos rojos de carnero e inactiva sobre los glóbulos rojos de humano. La alfa hemólisis se manifiesta por la reducción de la hemoglobina a metahemoglobina que produce una zona verde alrededor de las colonias (33).

También cepas de *Staphylococcus aureus* producen una beta hemolisina que actúa sobre los glóbulos rojos de carnero, buey y humanos, pero no sobre los de conejo. La beta hemólisis se manifiesta

fiesta por la destrucción total de la hemoglobina hasta perder - su color, las colonias se rodean de una zona clara (33').

Las cepas de Staphylococcus epidermidis en contagios ocasionales produce hemólisis débil en agar Sangre por la producción de - una β hemolisina (33).

En la tabla no. 3 se citan las principales pruebas y características de Staphylococcus epidermidis (84).

Actualmente se cuenta con el sistema de identificación API STAPH-IDENT dado por Kloos que incluye diez pruebas bioquímicas, obteniéndose los resultados después de cinco horas de incubación, en la tabla no. 4 se mencionan las pruebas bioquímicas de este - sistema, sirviendo para diferenciar las especies del género Staphylococcus (65).

Si no se cuenta en el laboratorio con el sistema de identificación API STAPH-IDENT se recurre a las pruebas de rutina para identificar a Staphylococcus epidermidis. En la tabla no. 5 se - citan las pruebas empleadas en el laboratorio y como se diferencia de otras dos especies de estafilococos (33).

TABLA no. 3

Pruebas y características de Staphylococcus epidermidis

Característica	(Porcentaje de cepas)	Reacción
Producción de acetoina	100	Positivo
Reducción de nitratos	80	Positivo
Producción de fosfatasa	80	Positivo
Acido aerobicamente a partir de:		
Glúcica	100	Positivo
Fructosa	100	Positivo
Maltosa	100	Positivo
Sucrosa	100	Positivo
Glicerol	100	Positivo
Galactosa	70 - 90	Positivo
Manosa	70 - 90	Positivo
Lactosa	70 - 90	Positivo
Manitol	100	negativo
Trealosa	100	negativo
Ramnosa	100	negativo
Xilosa	100	negativo
Arabinosa	100	negativo
Hemólisis en agar sangre (bovino, humano, carnero ó conejo)		débil o ninguna
Novobiocina		susceptible
Crecimiento anaerobico en agar semisólido con Tioqlicolato		positivo
Tipo de peptidoglican en la pared celular		L-lisina-glicina
		L-serina
Composición de ácido teicoico en la pared celular		glicerol y glúcica

SIGNIFICADO DE LAS ABREVIATURAS EMPLEADAS EN EL SISTEMA

API STAPH-IDENT

Abreviatura	Significado
Phs.	Fosfatasa
Hre.	Urea
Gls.	B-glucosidasa
Mne.	Manosa (formación de ácido)
Man.	Manitol " "
Tre.	Trealosa " "
Sal.	Salicinato " "
Glc.	B-glucoronidasa
Arg.	Arginina
Ngp.	B-galactosidasa
PRUEBAS ADICIONALES	
Nov.	Novobiocina
Coag.	Coagulasa

TABLA no. 4

Diferenciación de especies del género Staphylococcus por el sistema
API STAPH-IDENT

Especie	Phs	Ure	Gls	Mne	Man	Tre	Sal	Glc	Arg	Ngp	Nov	Coag
Coagulasa negativos												
<u>S. epidermidis</u>	+	+	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-
<u>S. hominis</u>	-	+	-	+	+	+	-	-	+	-	+	-
<u>S. haemolyticus</u>	-	-	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-
<u>S. warneri</u>	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-
<u>S. capitis</u>	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-
<u>S. auricularis</u>	-	-	-	+	-	+	-	-	+	+	-	-
<u>S. simulans</u>	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-
<u>S. saprophyticus</u>	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	-
<u>S. cohnii</u> a subgrupo 1	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-
<u>S. cohnii</u> b subgrupo 2	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-
<u>S. xylosus</u>	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-
<u>S. sciuri</u>	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-
Coagulasa positivos												
<u>S. aureus</u>	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+
<u>S. intermedius</u>	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	-	+
<u>S. hyicus</u>	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+

TABLA no. 5

Pruebas empleadas en el laboratorio para diferenciar tres especies de
Staphylococcus

Prueba	<u>S. aureus</u>	<u>S. epidermidis</u>	<u>S. saprophyticus</u>
Coagulasa	+	-	-
Crecimiento anaerobio	+	+	-
Fermentación de la glucosa	+	+	-
Fermentación del manitol	+	-	-
Fosfatasa	+	+	-
Lisostafina	+	+	+
Novobiocina	S	S	R

(33)

S= sensible a una concentración mínima inhibitoria de 0.6 g/ml

R= resistente a una concentración mínima inhibitoria de 2 g/ml

ANÁLISIS DE PLÁSMIDOS

El rápido desarrollo de técnicas para el estudio de plásmidos bacterianos dan nuevas herramientas que facilitan el estudio epidemiológico de infecciones por Staphylococcus epidermidis, la proliferación de los plásmidos fueron usados para distinguir diferentes cepas de este microorganismo, demostrando que aislamientos de Staphylococcus epidermidis que tienen el mismo tipo de fago y la misma biotipificación contienen diferentes plásmidos (64).

Archer et. al. en el año de 1984 hicieron una determinación de plásmidos por electroforesis de agarosa, separando los plásmidos de DNA de acuerdo a su peso molecular (PM). El análisis de los diferentes plásmidos son usados en las investigaciones de brotes de infecciones causadas por Staphylococcus epidermidis, encontrando que la mayoría de las cepas aisladas tienen dos ó más plásmidos de diferente peso molecular (3,63).

Orsfel et. al. en el mismo año encontraron que cepas de Staphylococcus epidermidis resistentes a la penicilina producen un péptido Pep-5, proveniente de una cepa de Staphylococcus epidermidis que contiene cinco plásmidos con pesos moleculares que van desde 5.3×10^5 daltons a 29×10^6 daltons (23).

También demostraron que cepas de Staphylococcus epidermidis contienen plásmidos que sintetizan bacteriocina que lo hacen inmune a elevadas concentraciones de Pep-5 en solución acuosa (29).

Hecht y colaboradores en 1980 reportarán que los plásmidos

trobamicina, kanamicina y neomicina resistentes son controlados - por algunos determinantes genéticos, la determinación electroforética demostró que tienen un peso molecular de aproximadamente 2.8×10^6 daltons (45).

La transferencia de plásmidos entre bacterias es un mecanismo que tiene extensa y rápida diseminación de resistencia a múltiples antibióticos, existe transferencia de resistencia al cloranfenicol y penicilina "in vitro" entre Staphylococcus aureus y Staphylococcus epidermidis. Las cepas gentamicina resistentes - mediada por un plásmido de aproximadamente 11 megadaltons que produce 6-aminoglucosido de N-acetiltransferasa y gentamicin-fosfo-transferasa hace suponer que Staphylococcus epidermidis es resistente a diversos antibióticos lo cual indica que es un reservorio de determinantes de resistencia que son transferidos (31,54,55,-106,112).

Experimentalmente se ha demostrado la presencia de plásmidos que son comunes para Staphylococcus aureus y Staphylococcus epidermidis en infecciones nosocomiales, encontrándose determinantes de resistencia de origen cromosomal. Los plásmidos asociados con la epidemiología de cepas de Staphylococcus aureus en común con las coislas de Staphylococcus epidermidis son homólogas, - aunque hallan sido aisladas de diferentes áreas geográficas significando que portan un mismo gen (18).

Lampson y Parisi en 1981 y 1986 respectivamente trabajaron

con plásmidos de Staphylococcus epidermidis clasificados como pNE 131 que confieren resistencia constitutiva a la lincosamida y -- estreptogramina B, la cual es debida a la modificación común de -- los sitios blancos del ribosoma bacteriano. Esta resistencia es -- en relación a la metilasa que produce desmetilación en la adenina proveniente de la fracción 23 S (porción 2058) del RNAr (68, - 69,85).

Los plásmidos aislados de cepas de staphylococcus epidermi dis de pacientes con endocarditis muestran la presencia de uno ó más plásmidos que lo hacen resistente a varios antibióticos, los plásmidos se transmiten por contacto de célula a célula (conju - gación) indicando que staphylococcus epidermidis es el microorga nismo más común en pacientes y hospitales. Los plásmidos de tetra ciclina y penicilina resistentes se transfieren de Staphylococcus aureus a Staphylococcus epidermidis por los cambios genéticos que ocurren "in vivo" (4,5).

La identificación de plásmidos crea un nuevo problema en -- los hospitales en cuanto a los estudios epidemiológicos, porque -- para llevar a cabo este tipo de estudio requiere de un análisis -- molecular sofisticado (107).

La tabla no. 6 nos muestra algunos plásmidos obtenidos de Staphylococcus epidermidis de pacientes con endocarditis aislados de la válvula protésica (107).

TABLA no. 7

Plásmidos obtenidos a partir de cepas de

Staphylococcus epidermidis

Plásmido	Resistencia a:
pAJ1001	Penicilina
pAJ1002	Penicilina
pAJ1003	Penicilina
pAJ1004	Tetraciclina
pAJ1005	Tetraciclina
pNE131	Estreptogramina
	Lincosamida

TIPIFICACION POR FAGOS

Con el reconocimiento de los estafilococos coagulasa negativa como causante de serias infecciones, surge la necesidad de emplear sistemas epidemiológicos como apoyo para el estudio de estos microorganismos. La fagotipificación desarrollada por Verhoef en el año de 1972, Dean en 1973, Pulverer en 1975 y Parisi en 1978 dieron un gran paso para el estudio de los estafilococos (23,86,90, 114).

Los fagos son obtenidos por inducción de las bacterias lisogenas a Mitomicina C ó rayos ultravioleta (114).

Pulverer realizó aislamientos de nuevos fagos encontrando que siete fagos descubiertos por Verhoef se encontraban dentro de su clasificación que son mostrados en la tabla no. 8 (90).

Los trabajos de Pulverer con 183 cepas de Staphylococcus epidermidis de diferentes ciudades encontró que, sólo el 71.6 % de las cepas fueron sensibles a sus fagos. La clasificación de fagos que hizo los denominó fagos de la serie Ph y fagos de la serie U, encontrando que fagos de la serie U principalmente los fagos U4 y U14 presentaron una actividad mayor sobre cepas de Staphylococcus epidermidis, de igual forma los fagos Ph9 y Ph10 de la serie Ph. Al probar estos fagos en cepas de Staphylococcus aureus observó una actividad elevada llegando a la conclusión de que estos fagos muestran una actividad polivalente (90).

Jefferson y Parisi en 1979 trabajaron con diez especies -

de estafilococos coagulasa negativa empleando fagos obtenidos de Staphylococcus epidermidis, encontrarán que solamente el 10.5 % del total de las cepas fueron tipificables y de estas sólo el 50 % fueron identificadas como Staphylococcus epidermidis (57).

Los trabajos realizados por O. Holmber en el año de 1978 con cepas de estafilococos coagulasa negativa demostraron que de 218 cepas bovinas sólo el 22.5 % fueron lisados por los fagos bovinos y el 3.2 % por los fagos humanos. En contraste con 116 cepas de estafilococos coagulasa negativa de humanos el 5.2 % del total de las cepas fueron lisadas por los fagos bovinos y el 21 % por los fagos humanos. Estos resultados sugirieron que existe una relación entre la lisis de las cepas con sus respectivas especies y la necesidad de separar los fagos provenientes de cepas aisladas de humanos y bovinos individualmente para su estudio (49).

Es obvio que la aplicación del sistema de tipificación por fagos es un método práctico para la identificación de cepas de Staphylococcus epidermidis de diferentes regiones geográficas (86).

El sistema de identificación de Staphylococcus epidermidis por fagotipificación es útil en el estudio epidemiológico, para esto se han agrupado en cuatro grupos que se encuentran listados en la tabla no. 9, indicando de que tipo de infección o espécimen proviene (84).

TABLA no. 9

Tipificación por fagos para la identificación de cepas de
Staphylococcus coagulasa negativa.

Tipo de infección especimen ó estudio	Verhoef et. al.	Pulverer et. al.	Dean et. al.	Parisi
Endocarditis	195	NR	113	9
Bloqueo del fluido cerebroespinal	190,195	NR	NR	9
Heridas quirúrgicas	105	134,181	149	36,181
Incrustaciones de cuerpos prostéticos	149,181			
Infecciones clínicas y no clínicas	59,189,196	31,59,148,153	45,47,70 184	4.137,176
Especies ecológicas	197	74	45	NR
Otros	NR	74	NR	183

EPIDEMIOLOGIA

Los humanos son los reservorios naturales de Staphylococcus epidermidis, la bacteria es parte de la flora normal de la piel y es la especie más comunmente aislada de este sitio. Staphylococcus epidermidis contamina el aire, superficies, alimentos y heridas en general. Los microorganismos pueden quedar viables durante un largo tiempo, por lo que resisten la desecación y cambios de temperatura (64,71).

Las infecciones por Staphylococcus epidermidis resulta de la contaminación de las heridas que están expuestas a superficies que portan a este microorganismo o que se encuentra en el medio ambiente (73).

Evaluaciones realizadas del medio ambiente en las salas de operaciones muestran que la bacteria más frecuentemente aislada es Staphylococcus epidermidis, también se encuentra en las incisiones de los pacientes que se sometieron a una intervención quirúrgica - corriendo el riesgo de una infección postoperatoria temprana (2, 73,97).

El predominio de Staphylococcus epidermidis en las válvulas cardíacas en pacientes que fueron sometidos a una cirugía al corazón se eleva hasta en un 85 %, de esta manera tiende ha ser identificado como patógeno en infecciones de heridas y del tracto urinario (6, 14, 60, 77).

Se asocia con los dispositivos prostéticos para producir -

una infección, la peritonitis es una de las principales complicaciones en pacientes que han recibido diálisis peritoneal y nutrición parenteral que posteriormente se infectan con Staphylococcus epidermidis (93,99).

PATOGENESIS. Ordinariamente Staphylococcus epidermidis es un microorganismo con baja virulencia, pero que aprovecha el bajo funcionamiento del sistema inmunológico de individuos que padecen de una enfermedad como la leucemia o que portan catéteres, válvulas ó prótesis (111,114).

Lowy estableció que la presencia de cuerpos extraños facilitan por sí solos la infección por Staphylococcus epidermidis por que se adhiere a la superficie de los dispositivos, recubriéndose de una sustancia compuesta de polisacáridos (denominada "lama") para protegerse de las defensas del huésped o de alguna terapia antimicrobiana (73).

En 1984 Broower indicó que Staphylococcus epidermidis se adhiere a la piel y superficies lisas de plásticos y metales (12, 48).

La figura A. Nos muestra el porcentaje de bacterias adheridas en poliéster por unidad de tiempo, experimento realizado por Hsieh You-Lo en 1986 encontrando que al probar cepas de Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis y Escherichia coli. La mayor adherencia a esta superficie esta dada por Staphylococcus epidermidis (51).

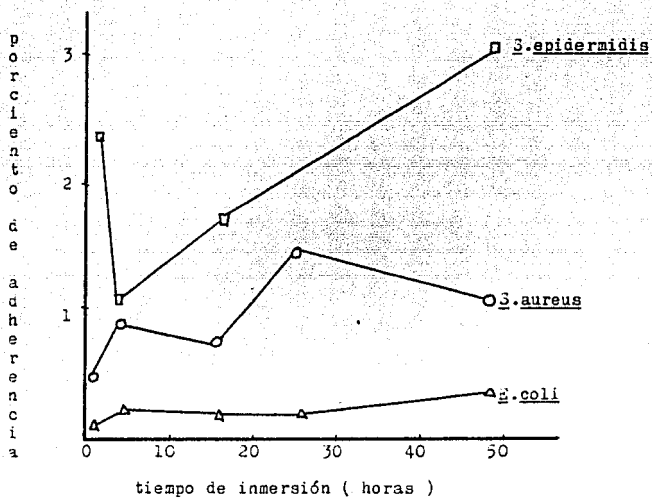


Fig. A Adherencia bacterial en poliéster que -
aumenta conforme al tiempo de inmersión
(existen algunas variaciones)

(51)

Se confirma que las cepas que producen "lama" les sirve - como un puente para aumentar su virulencia, existiendo factores - patógenicos que intervienen en forma directa siendo el más impor - tante las erosiones de los dispositivos producidos durante su im - plantación (87).

En la cavidad bucal se forman placas blanquecinas por la - presencia de Staphylococcus epidermidis entre los dientes (39).

Gammel en el año de 1986 resume los factores que favorecen la patógenesis de Staphylococcus epidermidis estos son: a) inicia - ción de una terapia con inmunosupresores, b) el uso de antibióti - cos de amplio espectro, c) la presencia de neutropenia y d) la - necesidad de dispositivos internos (37).

En infecciones donde no se encuentra implicado un disposi - tivo, las bases del mecanismo patógeno por Staphylococcus epider - midis es el rompimiento de las barreras naturales por infecciones - bajas y los factores con los cuales Staphylococcus epidermidis pue - de establecerse son en complicaciones cardiotorácicas, neuroquirur - gicas y oftalmológicas (59,87).

Yarnall y colaboradores en el año de 1986 establecieron que los eventos iniciales en la patógenesis de endocarditis bacterial es la adherencia de las bacterias al tejido del corazón, la endo - carditis bacterial puede ser causada por una gran variedad de mi - croorganismos. Dentro del grupo de pacientes con endocarditis son más frecuentes las infecciones por Staphylococcus epidermidis y es

comunmente aislado de pacientes que parecen una polisepticemia -- (102,110,113).

Zimmerli en el año de 1982 encontró que las alteraciones en el metabolismo bacterial, así como la creación de una barrera impermeable y las alteraciones en la función leucocitaria pueden ser tomados en cuenta para que Staphylococcus epidermidis eleve su poder patógeno (79,115).

Las infecciones por Staphylococcus epidermidis son caracterizadas en su mayoría por sus presentaciones clínicas que ocurren en períodos postoperatorios tempranos de las heridas producidas por las intervenciones quirúrgicas, en los puntos de unión de la cirugía vascular y en los hematomas de la cirugía ortopédica --- (16,60,62).

Lowy Franklin en el año de 1983 mencionó que estas infecciones pueden ocurrir también en forma oculta, el diagnóstico se da por dolor y laxación de la prótesis, siendo el único signo de infección en la cadera (73).

Staphylococcus epidermidis tiene un grado de patogenicidad que puede causar síndromes en algunas ocasiones o situaciones, bacteremia prolongada y puede iniciar broncopneumonia metastática con abscesos en general médico-quirúrgico en pacientes que recibieron hiperventilación parenteral o en los receptores de trasplantes de la médula ósea (9,16).

Fleer en el año de 1985 empleó la opsonización y determinó

que es uno de los factores importantes para la defensa del hueso que es efectiva contra los estafilococos (32).

Staphylococcus epidermidis es detectado por la técnica de anticuerpos fluorescentes en ratón, empleando cepas de Staphylococcus epidermidis ATCC31432, 3E360 y 3E10. Estas cepas fueron representativas del tipo cápsular I, II y III respectivamente, la prueba se hizo como sigue: las células bacteriales fueron destruidas por calor y se inyectó una suspensión de 0.5 ml. conteniendo 1.03×10^7 unidades formadoras de colonias (u.f.c.) en conejos durante tres días sucesivos, posteriormente la dosis se incrementó a 1.5 ml continuándose la inmunización durante cuatro semanas.

Siete días después de la inyección final se sangraron los conejos y se separa el suero, posteriormente se procede a la inmunización de los ratones, que les proporciona protección contra cepas homólogas de Staphylococcus epidermidis (52,53).

TRATAMIENTO. Como acontece con cualquier otra bacteria, si la cepa es susceptible a un agente quimioterapéutico, el tratamiento tiene gran éxito, en casos de infecciones localizadas como abscesos su utilidad es más limitada (32).

Los estafilococos pueden ser susceptibles a la acción de las sulfonamidas, penicilinas, tetraciclinas, cloranfenicol, eritromicina, rifamicina y otros (10).

En todas las infecciones por Staphylococcus epidermidis donde se encuentran involucrados dispositivos prostéticos, es --

necesario la remoción de las piezas para iniciar el tratamiento con los antibióticos adecuados como, la vancomicina y la rifampina administrados por vía intravenosa con dosis de acuerdo al sitio de infección (40,89,95,103).

Vázquez en el año de 1980 empleo la rifampina para tratar endocarditis causada por Staphylococcus epidermidis con gran éxito, estudios "in vitro" demostraron que la rifampina, gentamicina y vancomicina son los agentes estafilococales más efectivos (108).

Sahl et. al. en 1981 purificó sustancias producidas por Staphylococcus epidermidis, encontrando que poseen actividad antibacteriana principalmente contra las bacterias gram positivas, estas sustancias son estafilococcinas denominadas 414, 462, A, bacteriocina Bac R que son semejantes a los antibióticos (94).

En el año de 1982 Wade et. al. Estableció una terapia a base de gentamicina, vancomicina y nistatina, sin embargo todas las recomendaciones publicadas para el tratamiento de infecciones por Staphylococcus epidermidis esta basada en el análisis retrospectivo de los pacientes (95,111).

PREVENCIÓN. La prevención de infecciones debido a Staphylococcus epidermidis se puede realizar a todos los niveles: individualmente con hábitos de limpieza de la piel y heridas, en el caso de locales donde se encuentran los enfermos como hospitales, maternidades, casas cuna, quirófanos entre otros sitios, son objeto de especial atención que requieren que se les desinfecte adecuadamente. Siguiendo un protocolo de asepsia se reduce la incidencia de -

infecciones en heridas y dispositivos médicos (10,75).

El papel de la profilaxis con agentes antimicrobianos es -
menos claro, aunque la incidencia de infecciones en cirugía orto-
pédica y cirugía vascular son influenciadas positivamente (2).

También se ha observado que la flora normal en recién naci-
dos es un factor importante que previene infecciones por Staphylo -
coccus epidermidis que posteriormente sean de graves consecuencia,
las cefalosporinas son empleadas como profilaxis contra Staphylo
coccus epidermidis (3,92).

CONCLUSIONES

- 1.- Staphylococcus epidermidis se manifiesta como un patógeno verdadero, cuando el sistema inmunológico del huésped se encuentra deprimido.
- 2.- Staphylococcus epidermidis se asocia con dispositivos médicos para poder actuar como patógeno.
- 3.- La producción de "lama" es un factor importante para que Staphylococcus epidermidis resista la respuesta inmune del huésped o una terapia con antibióticos.
- 4.- Staphylococcus epidermidis es un comensal por lo que es imposible eliminarlo de cualquier superficie que interacciona con el hombre.
- 5.- Los países desarrollados como los Estados Unidos de América, Japón y Alemania tienen una elevada incidencia de endocarditis causada por Staphylococcus epidermidis, por lo que sugiero que México tiene niveles más altos de endocarditis causada por esta bacteria.
- 6.- Como México no cuenta con instrumentos que puedan identificar cepas individuales de Staphylococcus epidermidis no tenemos una biotipificación propia.

RESUMEN

Staphylococcus epidermidis tiene una gran importancia en infecciones en donde se encuentran involucrados dispositivos como válvulas cardíacas y prótesis, permitiendo que esta bacteria sea el causante principal de una serie de complicaciones.

Cuando sólo se contaba con pruebas de rutina en el laboratorio como la prueba de la coagulasa, fermentación de la glucosa y con la ayuda de la tinción de Gram sólo se reportaban dos especies a la ligera Staphylococcus aureus y Staphylococcus epidermidis.

Con la introducción de pruebas bioquímicas tales como la producción de ácido en condiciones anaerobias a partir de fructosa, manosa, ramosa entre otras se llegó a identificar diferentes especies de estafilococos, que generalmente eran clasificados como Staphylococcus epidermidis.

Staphylococcus epidermidis es un reservorio de plásmidos que son transmitidos a Staphylococcus aureus por conjugación.

En países como Checoslovaquia, Estados Unidos y Alemania cuentan con métodos más modernos y se han dedicado a tipificar cepas de Staphylococcus epidermidis por fagos y plásmidos teniendo de esta manera su propia tipificación de cepas individuales.

Para que la terapia actúe contra Staphylococcus epidermidis es necesario remover las piezas internas que los pacientes portan, que se asocian con esta bacteria.

El tratamiento contra Staphylococcus epidermidis es a base

de penicilina, tetraciclina, sulfamidas, vancomicina, gentamicina y nistatina. El principal agente profiláctico contra Staphylococcus epidermidis es la cefalosporina.

Para evitar la persistencia de infecciones por este microorganismo debe seguirse un régimen de antisepsia en los diferentes sitios donde se tenga contacto con esta bacteria.

B I B L I O G R A P H I A

- 1.- Adegoke GO. Characteristics of Staphylococci isolated from man poultry and some other animals. J. Appl. Bacteriol 1986 60:97-102.
- 2.- Archer GL, Tenenbaum WJ. Antibiotic-resistant Staphylococcus epidermidis in patients undergoing cardiac-surgery. Antimicrob Agents Chemother.1980;17:269-272
- 3.- Archer GL, Vazquez JG and Johnston LJ. Antibiotic prophylaxis of experimental endocarditis due to methicilin-resistant Staphylococcus epidermidis. J Infect Dis 1980;142 (5):725-731
- 4.- Archer GL, Vishniavsky J and Stiver Grant H. Plasmid pattern analysis of Staphylococcus epidermidis isolated from patients with prosthetic valve endocarditis. Infect Immun 1982;35(2):627-632.
- 5.- Archer GL, Deitrick David R. Molecular epidemiology of transmissible Gentamicin Resistance among coagulase-negative staphylococci in a cardiac surgery unit. J Infect Dis 1985;151 (2):243-251.
- 6.- Bailey RR. Significance of Coagulase-Negative Staphylococcus in urine. J Infect Dis 1973;127:179-182.
- 7.- Barrow AP. Staphylococcal Growth factor (s) and micobacterial cultures. Lancet 1980;Act 11:799.
- 8.- Battisti O, Mitchison R, Davises PA. Changing blood culture isolated in a referral neonatal intensive care unit. Arch Dis Child 1981;56:775-778.
- 9.- Bendir JW, Hughes WT. Fatal Staphylococcus epidermidis sepsis following bone marrow transplantation. Johns Hopkin J 1980; - 146: 13-15.

- 10.- Bojalil J Felipe luis, Martinez SJ. Asociación de profesoras de Microbiología y Parasitología en Escuelas de Medicina A.C. Cuarta edición 1981. Fco Mendez Oteo editor y distribuidor
- 11.- Boyce M. John. Staphylococcal infection of the face and oral cavity. JAMA 1986;255(5):666.
- 12.- Brooker EB and Fuller R. The adhesión of coagulase-negative - staphylococci to human skin and its relevance to the bacteri al flora of milk. J Appl Bacteriol 1984;57:325-332.
- 13.- Calderón JE. Solorzano JF. Septicemia neonatal por Staphylo - coccus epidermidis. Bol Med Hosp Infant Méx 1987;44(9):511-4
- 14.- Chamovitz B. Bryant AE. Prosthetic valve endocarditis caused by Staphylococcus epidermidis development of rifampin resis tance during vancomycin and rifanpin therapy JAMA 1985; 253(18):2867-2868.
- 15.- Christensen LG. Simpson AW. Adherence of slime production - strains of Staphylococcus epidermidis to smoot surfaces. - Infect Immun 1982;37(1):318-326.
- 16.- Christensen LG. Bisno LA. Nosocomial septicemia due to mul tiple antibiotic-resistant Staphylococcus epidermidis. Ann Intern Med 1982;96(1):1-10.
- 17.- Christensen LG. Parisi TJ. Characterization of clinically - significant strains of coagulase-negative staphylococci. J Clin Microbiol 1983;18(2):258-269.
- 18.- Cohen ML. wong EJ. Common R-plasmids in Staphylococcus au - reus and Staphylococcus epidermidis during a nosocomial -- Staphylococcus aureus outbreak. Antimicrob Agents Chemother. 1982;21(2):210-215.

- 19.- Cove HJ. Holland Tk. The vitamin requirements of staphylococci isolated from human skin. J Appl Bacteriol 1980;49:29-37.
- 20.- Devenport SD. Massanari MR. Usefulness of a test for slime --- production as a marker for clinically significant infections -- with coagulase-negative staphylococci. J Infect Dis 1982;153 (2):332-339.
- 21.- Davies JA. Coagulase-negative staphylococcal infections. Br Med J 1985;290:1230-1231.
- 22.- Davis DB. Dulbecco. Tratados de microbiología. tercera edición 1984, Editorial salvat Barcelona España.
- 23.- Dean BA. Williams RE. Phage-typing of coagulase-negative staphylococci and micrococci. J Hygiene 1973;71:261-270.
- 24.- Devriese AL. Identification of pathogenic staphylococci isolated from animals and foods derived from animals. J Appl --- Bacteriol 1980;49:1-115.
- 25.- Devriese AL. Schleifer HK. Identification of coagulase-negative staphylococci from farm animal. J Appl Bacteriol.1985;58: 45-55.
- 26.- Doern U Gary. Earls EJ. Species identification and biotyping of staphylococci by the API STAPH-IDENT system. J Clin Microbiol. 1983;17:260-263.
- 27.- Eichorn JE. Bacterial endocarditis and right atrial vegetation JAMA 1981;246(23):2724-2725.
- 28.- Eng RH. Wange CP. Species identification of coagulase-negative staphylococcal isolated from blood cultures. J Clin microbiol 1982;15:439-442.

- 29.- Ersfeld WH, Sahl GH and Brandis H. Plasmid involvement in production of and immunity to the staphylococcal-like peptide Pep 5. J Gen Microbiol. 1984;130:3029-3035.
- 30.- Sykyn SJ. Infection and intravenous catheters. J Antimicrob Chemother. 1984;14:203-208.
- 31.- Fawcett J. Carol. Failure of coagulase-negative staphylococci to transfer antibiotic resistance to Staphylococcus aureus 1030 in mixed cultures. J Gen Microbiol. 1981;126:507-509.
- 32.- Fleer A, Gerards JL. Opsonic defense to Staphylococcus epidermidis in the premature neonate. J Infect Dis. 1985;152 (5):930-937.
- 33.- Freeman BA. Tratados de Microbiología de Burrow 21a.edición 1984, Editorial Interamericana Méx. D.F.
- 34.- Frenette Michel, Beaudet Rejean, Bisailon JG. Chemical and biological characterization of gonococcal growth inhibitor - produced by Staphylococcus haemolyticus isolated from urogenital flora. Infect Immun. 1984;46(2):340-345.
- 35.- Friedman E, Louise BE, Miller R. Staphylococcus epidermidis septicemia in children with leukemia and lymphoma. A J D C. 1984;138:715-720.
- 36.- Fulginiti A, Vincent. Staphylococcus epidermidis septicemia in children an emergence and difficult problem. JAMA. 1984; 252(8):1054-1055.
- 37.- Gammel GC. Coagulase-negative staphylococci. J Med Microbiol. 1986;22:285-295.

- 38.- Gammel GC. Dawson JE. Identification of coagulase-negative staphylococci with the API STAPH system. J Clin Microbiol. 1982;16:874-877.
- 39.- Gibbons RJ and Van Houte. Bacterial adherence and the formation of dental plaques. P 74-77 in E. Beachey. (ed) --- Receptors and recognition, series B vol.6 Bacterial adherence. Chapman an Hall, New York.
- 40.- Gombert ME, Landesman SN, Corrao ML. Vancomycin and rifampin therapy for Staphylococcus epidermidis meningitis associated with CSF shunt report of three cases. J Neurosurg. 1981;55:633-626.
- 41.- Gray ED Peters. G Verstogen N. Effect of extracellular slime substance from Staphylococcus epidermidis on the human cellular immune response. LANCET 1984;1:365-367.
- 42.- Gunnarsson Alf. Wardh PA. Oligosaccharide structural mediators of agglutination of sheep erythrocytes by Staphylococcus sapro-phyticus . Infect Immun. 1984;45(1):41-46.
- 43.- Hagberg L. Hull R. Difference in susceptibility to Gram-Negative urinary tract infection between C3/HeJ and C3H/HeN mice. Infect Immun. 1984;46(3):839-844.
- 44.- Hall T. Roberto. Hall L. Characteristics of coagulase-negative staphylococci from infants with bacteremia. Pediatr Infect Dis J. 1987;6(4):377-383.
- 45.- Hecht W. David and Parisi NJ. Characterization of the tobramycin-kanamycin resistance plasmid in Staphylococcus epidermidis. J Antibiotics. 1980;33(8):891-894.

- 46.- Hogt H. Andre, Dankert J. and Feijen J. Adhesion of Staphylococcus epidermidis and Stannylcoccus saprophyticus to a hydrophobic biomaterial. J Gen Microbiol. 1985;31:2485-2491.
- 47.- Hogt H. Andre, Danker Jacob, De Vries AJ and Feijen Jan. Adhesion of coagulase-negative staphylococci to biomaterials J G Microbiol. 1983;129:2959-2968.
- 48.- Hogt H. Andre, Dankert Jacob, Hulstaert EC and Feijen Jan. Cell surface characteristics of coagulase-negative staphylococci and their adherence to flourinated poly (Ethylenepropylene). Infect Immun. 1986;51(1):294-301.
- 49.- Holmberg O. Phage typing of Coagulase-negative staphylococci Zbl. Bakt Hyg., I Abt Orig. A 241, 68-71 (1978).
- 50.- Horan J. Nigel. Effect to starvation on transpor, membrane potential and survival of Staphylococcus epidermidis under anaerobic conditions. J Gen Microbiol. 1981;122:223-230.
- 51.- Hsieh You-Lo and Merry Joanne. The adherence of Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis and Escherichia coli on cotton polyester and their blends. J Appl Bacteriol. 1986 60:535-544.
- 52.- Ichiman Y. Applications of fluorescent antybody for detecting capsular substance in Staphylococcus epidermidis. J Appl Bacteriol. 1984;56:311-316.
- 53.- Ichiman Y and Yoshida K. The relationship of capsular-type of Staphylococcus epidermidis to virulence and induction of resistance in the mouse. J Appl Bacteriol. 1981;51:229-241.
- 54.- Jeffe W. Harold, Sweeney M. Helen. Structural and phenotypic varieties of gentamicin resistance plasmids in hospital str

- ins of Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci. Antimicrob Agents Chemother. 1982;21(5):773-779.
- 55.- Jaffe W. Harold, Sweeney M. Helen, Nathan C. Identity and Interspecific transfer of gentamycin resistance plasmids. J Infect Dis. 1980;141(60):738-747.
- 56.- Jawetz E. Adelberg EA. Melnick JL. Microbiología Médica. 10a. ed. Ed. El Manual Moderno. Barcelona España 1983.
- 57.- Jeffersen S. and Parisi TJ. Bacteriophage typing of coagulase negative staphylococci. J Clin Microbiol. 1979;10:396-397.
- 58.- Johnson M. George, Lee A. David, Interference with granulocyte function by Staphylococcus epidermidis slime. Infect Immun. 1980;54(1):13-20.
- 59.- Jordan A. Peggy, Travani Abdollah. Urinary tract infection caused by Staphylococcus saprophyticus. J Infect Dis. 1980; 142(4):510-515.
- 60.- Karchmer W. Adole, Archer LG. and Dismukes Ew. Staphylococcus epidermidis causing prosthetic valve endocarditis: Microbiology and clinical observations as guide to therapy. Ann Internal Med. 1983;98(4):447-455.
- 61.- Kauffman A. Carol, Sheagren N. John and Quie G. Paul. Staphylococcus epidermidis Mediastinitis and disseminated. Ann Int Med. 1984;100(1):60-61.
- 62.- Kloos WE. Coagulase-negative staphylococci. J Clin Microbiol News1. 1982;4:75-79.
- 63.- Kloos WE, Orban BS, Walker DD. Plasmid composition of Staphylococcus species. Can J Microbiol. 1981;27:271-278.

- 64.- Kloos WE, Smith PB. Staphylococci in Lennette EH, Hausler WJ Jr. Manual of clinical microbiology-Washington, D.C. American Society for Microbiol. 1980:63-87.
- 65.- Kloos WC, Wolpshohl JF. Identification of Staphylococcus species with the API STAPH-IDENT system. J Clin Microbiol 1982; 16:509-516.
- 66.- Koneman W, Elmer, Stephen DA, Dowell RV, Sommer MH. Diagnóstico microbiológico: Texto y atlas color. 3a. ed. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina 1983.
- 67.- Kristinsson AG, Spenser RC and Erown CB. Clinical importance of production of slime by coagulase-negative staphylococci - in chronic ambulatory peritoneal dialysis. J Clin Pathol. - 1986;39(1):117-118.
- 68.- Lamson CB. and Parisi TJ. Naturally occurring Staphylococcus epidermidis plasmid expressing constitutive Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B resistance contains a deleted attenuator. J Bacteriol. 1986;166(2):479-483.
- 69.- Lamson CB and Parisi TJ. Nucleotide sequence of the constitutive Macrolide-Lincosamide Streptogramin B resistance plasmid pNE131 from Staphylococcus epidermidis and homologies with Staphylococcus aureus plasmid pE194 and p5N2. J Bacteriol. - 1986;167:888-892.
- 70.- Lewis FJ, Breker RS, Anderson JD and Vredevelde NG. Urinary tract infection due to coagulase-negative staphylococcus. American J Clin Pathol. 1982;77(6):736-739.
- 71.- Lidwell MO. Airborne bacteria and surgical infection. American J Med. 1981;70:693-697.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 72.- Lowy F, Chang D. Synergy studies using combinations of vanco-
mycin, gentamicin, or rifampin against methicillin-resistant -
coagulase-negative staphylococci. Antimicrob Agents Chemother
1983;23:932-934.
- 73.- Lowy F. and Hammer MS. Staphylococcus epidermidis infection.
Ann Int Med. 1983;99(6):834-839.
- 74.- Ludwig WG, Schleifer KH, Fox EG and Stackebrandt E. Phylogene-
tic analysis of staphylococci, Peptococcus saccharolyticus and
Micrococcus mucilaginosus. J Gen Microbiol. 1981;125:357-366.
- 75.- Maki DG. Infections associated with intravascular lines I, -
Remington JS, Swartz MN eds. Current clinical topics in infec-
tious diseases vol. 3 McGraw-Hill Book Co. New York 1982.
- 76.- Williams M. Coagulase-negative staphylococci and the duration
of antimicrobial prophylaxis. LANCET. 1981;(8215)
- 77.- Marrie JT, Michel A, KC, West Ann Noble and Duffield Lenora. -
Staphylococcus saprophyticus as a cause of urinary tract infec-
tions. J Clin Microbiol. 1982;16(3):427-431.
- 78.- Mansur H. and Johnson WD. Prosthetic valve endocarditis.
J Thorac Cardiovasc Surg. 1980;80:31-37.
- 79.- Meddens WJ, Thompson JB. Role of granulocytes and monocytes
in experimental Staphylococcus epidermidis endocarditis. -
Infect Immun. 1983;4(1):145-153.
- 80.- Munson PD, Thomson RT, Johnson ED. Coagulase-negative staphy-
lococcal septicemia: Experience in a newborn intensive care -
unit. J Pediatr. 1982;101:602-605.

- 81.- Odio Carla. McCracken HG. Nelson DJ. CSF shunt infections in pediatrics. *Am J Dis Childr.* 1984;138:1103-1108
- 82.- O' Donnell GA. Nahaia RM. Numerical analysis of fatty acid profiles in the identification of staphylococci. *J Gen Microbiol.* 1985;31:2023-2033.
- 83.- Ohtoma T. Ichiman Y. Growth of *Staphylococcus epidermidis* in soft agar in relation to respiration dehydrogenase activity and biotype. *J Gen Microbiol.* 1982;128:2141-2147.
- 84.- Parisi TJ. Coagulase-negative and epidemiological typing of *Staphylococcus epidermidis*. *Microbiological Reviews.* 1985; 49(2):126-139.
- 85.- Parisi TJ. Robbins J. Characterization of a Macrolide, Lincosamide and Streptogramin resistance plasmid in *Staphylococcus epidermidis*. *J Bacteriol.* 1981;148(2):559-564.
- 86.- Parisi TJ. Talbot Jr. and Skahan JM. Development of a phage typing set for *Staphylococcus epidermidis* in the United States. *Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig.* 1978;241:60-67.
- 87.- Peter G. Locci R. and Pulverer G. Adherence and growth of coagulase-negative staphylococci on surfaces of intravenous catheters. *J Infect Dis.* 1982;146(4):479-482.
- 88.- Pitlik S. Faintein V. Cellulitis caused by *Staphylococcus epidermidis* in patients with leukemia. *Arch Dermatol.* 1984; 120:1099-1100.
- 89.- Price BS and Flournoy JD. Comparison of antimicrobial susceptibility pattern among coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982;21(3):436-440.

- 90.- Pulverer G. Pillich J. and Klein A. New bacteriophages of Staphylococcus epidermidis. J Infect Dis. 1975;132(5):524-531.
- 91.- Reuther A. Simplified system for the identification of staphylococci by multipoint inoculation of test media. J Med Microbiol. 1986;22:179-182.
- 92.- Rotimi VO. and Duerden BI. The development of the bacterial flora in normal neonates. J Med Microbiol. 1981;14:51-62.
- 93.- Rubin J. Roger FW. Peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis. Ann Intern Med. 1980;92:7-13.
- 94.- Sahl GH. Brandis H. Production purification and chemical properties of an Antistaphylococcal agent produced by Staphylococcus epidermidis. J Gen Microbiol. 1981;127:377-384.
- 95.- Schaad B. McCracken HG. and Nelson DJ. Clinical pharmacology and efficacy of vancomycin in pediatric patients. J Pediatrics. 1980;96(1):119-126.
- 96.- Schoenbaum SC. Gardner P. Infection of cerebrospinal fluid shunts: epidemiology clinical manifestations and therapy. J Infect Dis. 1975;131:543-552.
- 97.- Sewell WCH. Clarridge J. Joung JE. and Guthrie KR. Clinical significance of coagulase-negative staphylococci. J Clin Microbiol. 1982;16(2):236-239.
- 98.- Shapiro DE. Wald RE. Broviac catheter-related bacteremia in oncology patients. Am J Dis Child. 1982;136:679-681.
- 99.- Sitges SA. Puig r. Jaurrieta E. Catheter sepsis due to Staphylococcus epidermidis during parenteral nutrition. Surg Gynecol Obstet. 1980;151:481-483

- 100.- Sivakanesan R. and Daves A. Anaerobic Glucose and Serine Meta-
bolism in Staphylococcus epidermidis. J Gen Microbiol. 1980;
118:143-157.
- 101.- Sparks AR. Purrier GA. Watt JP. Bacteriological colonization
of uterine cavity: role of intrauterine contraceptive of
device. Br Med J. 1981;282:1189-1191.
- 102.- Spencer CR. and Nicol DC. Increased detection of polymicro-
bial septicemia by repeat subculture. J Med Microbiol. 1986;
22:85-86.
- 103.- Spivey JM. and Gal P. Vancomycin pharmacokinetics in neonat-
es. Am J Dis Child. 1986;140:859.
- 104.- Stabile A. Pesares AM. Curio V. Coagulase-negative staphylo-
coccal septicemia in newborn babies. Am J Dis Child. 1985;139
(6):541-542.
- 105.- Switalski ML. Ryden C. Rubin K. Binding of fibronectin to -
Staphylococcus strains. Infect Immun. 1983;42(2):628-633.
- 106.- Tennent MJ. May WJ. and Skurray AR. Characterization of chlo-
ramphenicol resistance plasmids of Staphylococcus aureus and
Staphylococcus epidermidis by restriction enzyme mapping -
techniques. J Med Microbiol. 1986;22:79-84.
- 107.- Totten AP. Vidal L. and Baldwin NJ. Penicillin and tetracy-
cline resistance plasmids in Staphylococcus epidermidis.
Antimicrob Agents Chemother. 1981;20(3):359-365.
- 108.- Vazquez J. and Archer LG. Antibiotic therapy of experimental
Staphylococcus epidermidis endocarditis. Antimicrob Agents -
Chemother. 1980;17(2):250-285.

- 109.- Verhoef J. van Boven. and Winkler CK. Phage-typing of coagulase-negative staphylococci. J Med Microbiol. 1972;5:9-19
- 110.- Weinstein P. Roller LB. Murphy Jr. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults I. Laboratory and epidemiology observation. Rev Infect Dis. 1983;5: 35-53.
- 111.- Wade CJ. Schimpff CS. Newman AK. and Wiernik HP. Staphylococcus epidermidis: An increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. Ann Intern Med.1982;97(4): 503-508.
- 112.- Weinstein AR. Kabins AS. Nathan C. Gentamycin-resistant staphylococci as hospital flora epidemiology and resistance plasmids. J Infect Dis .1982;14(3):374-381.
- 113.- Yarnall M. Ayoub ME. and Boyle PD. Analysis of surface receptor expression on bacterial isolated from patients with endocarditis. J Gen Microbiol. 1986;132:2049-2052.
- 114.- Young JL. Nosocomial infections in the immunocompromised adult. Am J Med. 1981;70(2):398-404.
- 115.- Zimmerli W. Walduogel FA. Pathogenesis of foreign body infection: Description and characteristics of an animal model. J Infect Dis. 1982;146:487-497.