

24 31



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Química

**"Staphylococcus aureus y el Síndrome del
Shock Tóxico"**

Trabajo Monográfico de Actualización

Que para obtener el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P r e s e n t a :

ODILA ALEJANDRA ESQUIVEL HERRERA

México, D. F.

1989

FALLA DE ORIGEN



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.

I N D I C E

INTRODUCCION.	1
I. APARATO REPRODUCTOR FEMENINO	2
1.1 Anatomía.	2
1.2 Fisiología.	8
1.3 Flora habitual.	10
II. <u>Staphylococcus aureus</u>	13
2.1 Clasificación y generalidades	13
2.2 Importancia sanitaria	18
2.3 Toxinas de <u>S. aureus</u>	20
III. SINDROME DE CHOQUE TOXICO.	22
3.1 Aspectos históricos	22
3.2 Definición y diagnóstico.	23
3.3 Factores de riesgo en el TSS menstrual.	26
3.4 Toxina del síndrome de choque tóxico.	29
3.5 Sintomatología.	30
3.6 Hallazgos de laboratorio.	33
3.7 Patogénesis	33
3.8 Terapia	36
3.9 Secuelas y recaídas	37
3.1.1 Epidemiología	39
3.1.2 Prevención.	40

IV. DISCUSION	42
V. CONCLUSIONES	43
VI. BIBLIOGRAFIA	44

INTRODUCCION.

A finales de la década pasada, en noviembre de 1978 se presenta el primer caso de lo que hoy se conoce como Síndrome de Choque Tóxico (Toxic Shock Syndrome TSS), el cual es un desorden sistémico que amenaza potencialmente la vida; sus tres manifestaciones clínicas principales son: fiebre, hipotensión arterial y eritema cutáneo. En mayo de 1980 se asocia a mujeres en etapa menstrual y en junio del mismo año se relaciona con el empleo de tampones vaginales, pero es en diciembre de este año cuando se identifica la participación de Staphylococcus aureus con el TSS.

S. aureus es una bacteria que forma parte de la flora habitual de diversas regiones en los seres humanos; esta bacteria ha sido objeto de diferentes investigaciones, ya que en los últimos años forma parte, como agente etiológico, de un listado importante de enfermedades.

En esta revisión bibliográfica, se explica qué es y el por qué de tal síndrome, indicándose las posibles relaciones con el uso de tampones vaginales y otros factores involucrados.

I. APARATO REPRODUCTOR FEMENINO.

1.1 ANATOMIA.

Los órganos del aparato reproductor femenino se dividen en dos grupos: externos e internos (37, 46, 73).

Organos externos.

Vulva: representa la parte externa del aparato genital, con una estructura compleja formada por los elementos siguientes:

a) Monte de Venus o monte del pubis: es una elevación de tejido graso con vellos, situado inmediatamente por encima de la sínfisis del pubis.

b) Labios mayores: son dos pliegues longitudinales, formados por tejido adiposo recubierto de piel. Se extienden a partir del monte del pubis, durante la pubertad se desarrollan considerablemente, constituyendo uno de los caracteres sexuales secundarios.

c) Labios menores: son dos pliegues en dirección anteroposterior, de la distancia que separa el clitoris del perineo. La piel que los cubre está desprovista de folículos pilosos, pero es muy rica en glándulas sebáceas.

Clitoris: es un pequeño órgano cilíndrico de tejido eréctil, con vasos sanguíneos rodeados de gran cantidad de fibras musculares lisas.

Vestíbulo: en donde se encuentran el orificio vaginal y por delante, el meato urinario. En la mujer virgen se encuentra parcialmente ocluido por el himen, membrana mucosa vascularizada, algo rígida, formada por tejido conectivo firme y cubierto a ambos lados por un epitelio escamoso estratificado.

Glándulas vulvovaginales o de Bartholin: son glándulas arracimadas, dispuestas en lóbulos, que se encuentran a cada lado del orificio vaginal cerca de su parte media; secretan moco con objeto de lubricar el orificio y el conducto vaginal, especialmente durante el coito. Sin embargo, la mayor parte de esta lubricación proviene de la trasudación de líquido a través de la mucosa vaginal durante la excitación sexual.

Vagina: es un conducto musculomembranoso tubular, que une la vulva al útero; mide alrededor de 10 cm de longitud y está situada entre la vejiga y el recto. La mucosa de la vagina presenta una serie de pliegues transversales o arrugas capaces de una gran extensibilidad. La capa muscular está compuesta de músculo liso que puede distenderse consi-

derablemente; tiene un color oscuro y se encuentra tapizada por un epitelio escamoso estratificado. La mucosa de la vagina tiene grandes cantidades de glucógeno el cual, mediante su descomposición, produce ácidos orgánicos.

Organos internos.

Utero: es un hueco, de gruesas paredes musculares y situado en la pelvis, entre la vejiga y el recto. Es piriforme y mide en la nulípara alrededor de 8 a 9 cm de longitud, 6 cm en su parte más ancha y unos 4 cm de espesor.

Sus divisiones anatómicas son:

a) **Cuerpo:** porción mayor central cónica, a su interior se le denomina cavidad uterina. La mucosa del cuerpo uterino recibe el nombre de endometrio. Varía de grosor según la persona, acentuándose más aún dichas variaciones durante las distintas fases del ciclo menstrual. En terminos generales, es más delgado después de las reglas, pero aumenta gradualmente de espesor hasta poco antes de aparecer la nueva menstruación.

b) **Cuello:** porción inferior estrecha que se abre en la vagina. El interior del cuello se denomina canal cervical. La unión de la cavidad uterina con el canal cervical es el orificio interno, y al sitio donde el cuello se abre en la

vagina se le denomina orificio externo.

Trompas de Falopio: son dos conductos musculomembranosos, que también reciben el nombre de tubos uterinos u oviductos, ya que transportan los óvulos desde el ovario hasta el útero. Tienen 11 o 12 cm de longitud y aproximadamente 1 cm de diámetro. Desde el punto de vista descriptivo pueden dividirse en cuatro partes:

- a) La porción intersticial, que es la parte estrecha izquierda, incluida en la pared muscular del útero.
- b) El istmo, porción estrecha de la trompa, próxima a la inserción de ésta en el cuerpo uterino.
- c) La ampolla, que es la parte media más ensanchada.
- d) El tercio distal, que constituye el pabellón y su pequeño orificio rodeado de franjas terminadas en punto o filimbrias.

Ovarios: los ovarios o glándulas genitales de la mujer son dos formaciones ovoides, situadas a cada lado de la pelvis, inmediatamente por debajo de las trompas. Miden aproximadamente 4 cm de longitud, 2 cm de ancho y 1 cm de espesor.

Cada ovario tiene un hilo, punto de entrada de los vasos sanguíneos y nervios. La superficie externa del ovario es de color mate, blanquecina y opaca. En la niña es de

textura lisa y en la mujer adulta presenta cicatrices que corresponden a las distintas ovulaciones, tomando un aspecto rugoso en las ancianas. El ovario se encuentra unido al Utero por el ligamento ovárico que alcanza gran desarrollo, en tanto que el polo superior se halla suspendido de la pared lateral de la pelvis por la porción del ligamento ancho que sobrepasa la trompa.

Microscópicamente puede observarse que cada ovario tiene una capa exterior de epitelio simple, denominada germinativo.

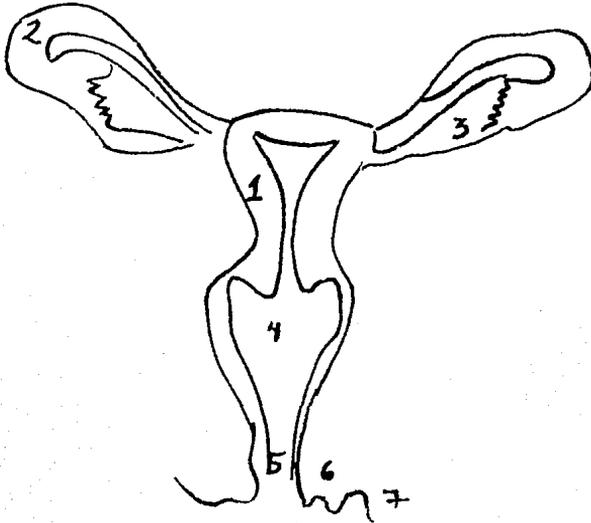
En el interior del ovario se encuentran los folículos ováricos, término general para designar los óvulos en cualquier estadio de su desarrollo junto con sus células epiteliales circundantes.

En el ovario de la niña pequeña los folículos son sumamente numerosos, estimándose que en la recién nacida llegan a 100,000 pero después de la pubertad disminuyen progresivamente.

En la Figura 1 se ilustran los órganos internos y externos que forman el aparato reproductor femenino.

FIGURA 1

SECCION DE LA PELVIS DE LA MUJER, VISTA DE FRENTE.



- 1.- Utero
- 2.- Trompas de Falopio
- 3.- Ovarios
- 4.- Vagina
- 5.- Orificio himeneal
- 6.- Labios menores
- 7.- Labios mayores

1.2 FISILOGIA.

La maduración sexual es un proceso gradual, no súbito, que depende de la maduración del sistema nervioso central.

Específicamente entraña una concentración de hormonas nerviosas en el hipotálamo. Esto se logra mediante la transmisión de los neurotransmisores noradrenalina, dopamina o serotina desde el sitio de origen, a lo largo de los trayectos nerviosos que tienen sus terminaciones en el hipotálamo, las cuales van a originar el conjunto de transformaciones periódicas que todos los meses preparan al organismo femenino para un eventual embarazo, conocido como ciclo menstrual, que comienza con la aparición de la menstruación siguiente (6, 16, 46).

El ciclo menstrual puede dividirse en tres partes:

1) Fase preovulatoria, que comprende la maduración del óvulo y la secreción de estrógenos por el folículo; el aumento de estrógeno estimula el aumento brusco de LH aproximadamente el día 14 de un ciclo de 28 días.

2) La ovulación, se origina con un riego sanguíneo insuficiente a causa del crecimiento del folículo, se activa la colagenasa, enzima que degrada la membrana basal del folículo. El óvulo expulsado penetra en las fimbrias de las trompas mediante dos fuerzas: la corriente ciliar del líquido

peritoneal producida por los cilios del epitelio de la fimbria ovárica y la motilidad de la trompa.

3) Fase postovulatoria, con transformación del folículo roto en cuerpo amarillo que segrega progesterona y estrógeno.

Después de la ovulación, la función del cuerpo amarillo tiene como resultado la producción del estrógeno suficiente para inhibir las neuronas LRH hipotalámicas posteriores, disminuyendo la síntesis y liberación de FSH y LH hipofisarias. A medida que se produce la regresión del cuerpo amarillo, aproximadamente dos a cuatro días antes de la menstruación, los niveles de esteroide llegan a una concentración lo bastante baja para permitir que la hipófisis aumente la secreción de FSH. Este hecho inicia el crecimiento de folículos y nuevamente se inicia el ciclo.

ESTROGENO.

El estrógeno se considera comúnmente como la hormona sexual femenina y tal vez correctamente, ya que de él dependen muchos de los caracteres femeninos típicos como son depósito de grasa, desarrollo y crecimiento de mamas y de genitales femeninos externos.

Además de estas acciones específicas relacionadas con

el sexo, el estrógeno ejerce otras sobre la fisiología general, pues controla las proteínas y los lípidos en la sangre e influye en los tejidos de sostén, específicamente en los sistemas vascular y esquelético.

1.3 FLORA HABITUAL.

En la mujer, las regiones uretral y vaginal presentan una extensa flora microbiana, la cual depende de su estrecha interrelación con la presencia de glucógeno epitelial y del pH (2, 11, 36, 55, 62).

La vulva de la recién nacida es estéril, pero luego de las primeras veinticuatro horas adquiere gradualmente una rica y variada flora de microorganismos no patógenos, como difteroides, micrococcos y estreptococos no hemolíticos.

Después de dos o tres días, el estrógeno de la circulación materna induce el depósito de glucógeno en el epitelio vaginal, lo cual facilita el crecimiento de lactobacilos. Estos microorganismos producen ácido a partir del glucógeno, y la flora se asemeja a la de la mujer adulta.

Luego que el estrógeno, pasivamente transferido, se excreta, el glucógeno desaparece, se pierden los lactobacilos y el pH se hace alcalino nuevamente. En el momento de la pubertad, el glucógeno reaparece y se observa nuevamente la

flora de la mujer adulta.

Luego de la menopausia la flora se asemeja a la que se encuentra antes de la pubertad (36, 44, 65).

En la Tabla 1 se especifican los microorganismos que predominan en las vías genitourinarias de la mujer durante sus diferentes etapas hormonales (2, 11, 62).

TABLA I

ANTES DE LA PUBERTAD Y DESPUES DE LA MENOPAUSIA.

Corynebacterium sp

Micrococcus

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus del grupo viridans

Microorganismos entéricos incluidos

en la familia Enterobacteriaceae

Acinetobacter sp

Bifidobacterium sp

Candida albicans

Clostridium sp

Fusobacterium sp

Streptococcus agalactiae

ENTRE LA PUBERTAD Y MENOPAUSIA

Haemophilus vaginalis

Lactobacilos

Mycobacterium sp

Mycoplasma sp

Peptostreptococcus sp

Trichomonas vaginalis

Streptococcus del grupo viridans

II. Staphylococcus aureus.

2.1 CLASIFICACION Y GENERALIDADES.

De acuerdo a la 9a. edición del Manual de Bergey (5), el Staphylococcus aureus se clasifica como sigue:

Sección 12 Cocos Gram positivos
 Familia I Micrococcaceae
 Género IV Staphylococcus
 Especie Staphylococcus aureus

Son cocos Gram positivos, con apariencia de esferas con un diámetro entre 0.5 - 1.0 micra (5).

Presentan una agrupación característica en acúmulos semejantes a racimos de uvas, dependiendo del medio en el que se encuentren; no poseen flagelos ni esporas, y algunas cepas son capsuladas. Cabe aclarar que las células viejas y los microorganismos fagocitados son Gram negativos (5, 17, 29, 33).

Composición celular.

La arquitectura de un estafilococo varía con las condi-

ciones del cultivo, pero parece ser muy similar a la de los otros microorganismos Gram positivos.

La pared celular de S. aureus consiste en tres componentes principales: peptidoglicano, ácido teicoico y proteína A; la composición de estos materiales se ha utilizado con propósitos taxonómicos para distinguir Staphylococcus de Micrococcus y S. aureus de S. epidermidis (5).

Características de los cultivos.

El estafilococo es un microorganismo facultativo, pero se obtiene un crecimiento más abundante en condiciones aerobias. El crecimiento ocurre con un amplio rango de temperatura, 6.5 a 46°C, con un óptimo de 30 a 37°C.

El pH óptimo es de 7.0 a 7.5 pero el rango varía de 4.2 a 9.3. Para el crecimiento en medios químicamente definidos, los estafilococos requieren un cierto número de aminoácidos y vitaminas. En condiciones anaerobias también requieren uracilo y una fuente de carbono fermentable. A pesar de sus complejos requerimientos nutricionales, los estafilococos crecen bien en medios de rutina de laboratorio (17, 29, 33).

En las placas de agar, las colonias individuales son lisas, opacas, circulares, convexas-bajas y varían de 1 a 4

mm de diámetro. Las colonias de muchas cepas de S. aureus son de color amarillo dorado en el primer aislamiento. La pigmentación se debe a la presencia de carotenoides que oscilan del naranja oscuro al amarillo pálido, por lo que el color de las colonias es extremadamente variable, depende de las condiciones de crecimiento y no es un criterio válido para la discriminación entre S. aureus y S. epidermidis. La producción de pigmento puede observarse mejor por crecimiento en placas de agar a 37°C durante 24 a 48 horas a temperatura ambiente. No se produce pigmento en condiciones anaerobias o en medios líquidos.

En agar sangre, una zona de beta hemólisis rodea las colonias de microorganismos que producen hemolisinas solubles. Aunque primariamente asociadas con S. aureus, la beta hemólisis también puede ser producida por contadas cepas de S. epidermidis y, al igual que con la pigmentación, es una propiedad variable de los estafilococos (5, 60).

Estructura antigénica.

La estructura antigénica de S. aureus es muy compleja y, de los más de 30 antígenos observados, se han caracte-

rizado bien las propiedades biológicas y químicas de solo unos pocos (18).

-Polisacárido A: es un determinante antigénico de todas las cepas de S. aureus ; el determinante serológico de este polisacárido es la unidad N-acetil-glucosamina ribitol del ácido teicoico. En la pared celular, el polisacárido A se asocia con el glucopéptido en un estado insoluble y requiere enzimas líticas para su liberación.

-Proteína A: es un antígeno específico de grupo único de cepas de S. aureus y provoca una variedad de efectos biológicos. Es quimiotáctica, anticomplementaria, antifagocítica y promueve reacciones de hipersensibilidad y lesión plaquetaria.

-Antígenos capsulares: aunque los estafilococos rara vez presentan cápsula, se han aislado unas pocas cepas que transportan antígenos de superficie inmunológicamente significativos. El antígeno capsular sólo se encuentra en cepas mucoides no tipificables de S. aureus que carecen de coagulasa unida detectable.

Resistencia a agentes físicos y químicos.

Los estafilococos son resistentes a condiciones ambientales desfavorables, sobreviven durante semanas en pus y es-

putos secos, y en placas de agar selladas los cultivos continúan siendo viables durante varios meses.

Son resistentes a los desinfectantes químicos comunes, como fenoles y cloruro de mercurio, son sensibles a concentraciones de ácidos grasos no saturados y colorantes básicos.

Identificación.

La propiedad más conveniente y confiable con propósitos diagnósticos, es la producción de coagulasa, pero a continuación se mencionan otras pruebas que ayudan a la identificación de las diferentes especies de estafilococos: prueba de manitol, crecimiento y fermentación anaeróbica de glucosa, determinación de la alfa toxina, identificación de endonucleasas resistentes al calor, requerimientos de biotina para el crecimiento, sensibilidad a la novobiocina. Las pruebas serológicas tienen utilidad limitada para identificar a los estafilococos. A veces se recurre a la tipificación pero se hace así sólo en los laboratorios de referencia. La tipificación por medio de fagos se basa en la lisis de S. aureus por uno o una serie de bacteriófagos específicos (33, 39).

2.2 IMPORTANCIA SANITARIA.

S. aureus es un microorganismo asociado frecuentemente con infecciones en humanos. y se aislan comúnmente de materiales clínicos en los laboratorios de Microbiología Clínica.

S. aureus es ubicuo en la naturaleza, y su hábitat natural se encuentra en la piel y mucosas del hombre y de los animales. Se aísla regularmente de la suciedad y el polvo de pisos y paredes y de una variedad de materiales inanimados.

Las infecciones humanas se propagan más comúnmente por contacto directo con individuos infectados o por penetración a través de la piel y mucosas mediante objetos asociados con heridas traumáticas o procedimientos quirúrgicos.

Las infecciones estafilocócicas tienden habitualmente a permanecer localizadas en forma de absceso, pústula, forúnculo o carbunco (61).

La respuesta inflamatoria a la infección por S. aureus produce por lo común una acumulación de pus (compuesto por neutrófilos y células bacterianas, vivas y muertas, en el sitio de la infección), comúnmente llamada reacción piógena (29).

Las infecciones por estafilococos han aumentado des-

de el advenimiento de los antibióticos, debido al desarrollo de resistencia frente a éstos.

Cuando se introdujo la penicilina, menos del 10 % de los estafilococos eran resistentes. Hoy en día, la mayoría lo son a este antibiótico, planteando problemas terapéuticos difíciles (56).

Los estafilococos se encuentran también con regularidad en las ropas personales, las ropas de cama y otros materiales inanimados de los ambientes humanos (27, 56).

La diseminación de la infección por contacto tiene una importancia marcada en hospitales en los que gran proporción del personal y de los pacientes transportan estafilococos, resistentes a los antibióticos, en la nariz o piel. Del 40% al 50 % de los seres humanos son portadores nasales de S. aureus (31, 40). Aunque la limpieza, higiene y tratamiento séptico de las lesiones puedan controlar la diseminación de los estafilococos, se dispone de pocos métodos para prevenir la diseminación amplia de estos microorganismos desde sus portadores.

En los hospitales, las zonas de mayor riesgo para adquirir infecciones estafilocócicas graves, son la sala de recién nacidos, las unidades de cuidados intensivos, las salas de operaciones y las salas de quimioterapia para el cán-

cer.

La introducción masiva de S. aureus patógeno "epidémico" en estas zonas puede producir enfermedad clínica grave. Quizá sea necesario excluir al personal con lesiones estafilocócicas de estos lugares (38).

2.3 TOXINAS DE S. aureus.

Se han definido tres grupos principales de toxinas estafilocócicas, sobre la base de su actividad biológica.

1) **Toxinas citolíticas:** muchas de estas toxinas son proteínicas, son extracelulares e inducen la formación de anticuerpos neutralizadores; pero la diferencia entre éstas es la forma con la cual interactúan con la superficie celular.

2) **Enterotoxinas:** estas toxinas son causa de intoxicación por alimento en el hombre. Aunque se desconoce el mecanismo de acción de las enterotoxinas estafilocócicas, la enterotoxina actúa como un potente mitógeno para los linfocitos y son pirógenas.

Se han identificado seis tipos de enterotoxinas (A, B, C₁, C₂, D, E); recientemente se ha aislado la enterotoxina F, de cepas de S. aureus, como causante del síndrome de choque tóxico.

3) **Toxina epidermolítica (toxina exfoliativa):** esta toxina la elaboran estafilococos del grupo fágico II; la toxina es un potente mitógeno de células T y causa lisis de las células de la capa granulosa de la epidermis.

III. SINDROME DEL CHOQUE TOXICO.

3.1 ASPECTOS HISTORICOS.

El síndrome de choque tóxico (TSS) se ha reportado en la literatura desde 1927, refiriéndose como fiebre escarlantina estafilocócica y diagnosticándose como Síndrome de Kawasaki; sin embargo, no fue sino hasta 1978, cuando el Dr. James Tood y colaboradores introducen el término de Síndrome de choque tóxico (3, 4, 13, 14, 15, 19, 20, 22, 35, 51, 52, 53, 66).

Entre julio de 1979 y enero de 1980, hospitalizaron a siete pacientes con TSS en Madison, Wisconsin. Durante la elaboración de la historia clínica, seis de las siete pacientes presentaban la menstruación durante la aparición de la enfermedad. En Minnesota, entre diciembre de 1979 y enero de 1980, hospitalizaron a cinco mujeres con daños similares, subsecuentemente determinaron que también estaban en la menstruación cuando se presentó la enfermedad. Estos casos, y la asociación aparente con la presencia de la menstruación fueron reportados por el Center for Disease Control (CDC) en enero de 1980, y en mayo de ese mismo año, reportó los primeros 55 casos encontrados en los E.U.A., 52 de los cuales, es decir el 95 %, fueron mujeres, y 40 de ellas tenían la

menstruación.

Para junio de 1980 el mismo CDC reportó varios estudios estadísticos que mostraban la relación entre el TSS y el uso de tampones de la marca Rely (Procter and Gamble Co.), como un factor de riesgo muy importante para el desarrollo del síndrome (9, 47).

Estos estudios epidemiológicos y estadísticos condujeron a profundizar las investigaciones microbiológicas que llevaron al resultado de que el agente etiológico era S. aureus el cual era capaz de producir la toxina responsable del daño (1, 4, 7).

3.2 DEFINICION Y DIAGNOSTICO.

El síndrome de choque tóxico es un desorden sistémico que se diagnostica en base a los siguientes cinco criterios principales: fiebre, hipotensión arterial, eritema cutáneo, vértigo y aproximadamente una o dos semanas después de haber iniciado el padecimiento, se presenta descamación de la piel, principalmente de las palmas de las manos y plantas de los pies. Cabe aclarar que también pueden estar involucrados todos los sistemas (1, 3, 10, 12, 13, 14, 15, 19, 20, - 35, 48, 62, 72).

Se han encontrado casos de TSS donde la menstruación no estaba presente durante la aparición de la enfermedad, pero se asoció a heridas quirúrgicas e infecciones subcutáneas, infectadas y colonizadas por S. aureus productor de la toxina (1, 4, 7, 41, 42, 57, 68).

Para establecer el diagnóstico del TSS nos basamos en los criterios diagnósticos de la siguiente Tabla 2, conforme a la sintomatología del paciente (13, 15, 19, 20, 35).

TABLA 2

DEFINICION DE UN CASO DE TSS

- Fiebre (Temperatura $> 38.5^{\circ}\text{C}$).
- Eritema macular difuso.
- Descamación una o dos semanas después del inicio de la enfermedad.
- Hipotensión arterial.
- Alteraciones en tres o más de las siguientes localizaciones:

 Tubo digestivo (vómito o diarrea al inicio de la enfermedad).

 Músculos (mialgias o aumento del doble de la concentración de fosfocinasa de creatinina).

 Riñón (duplicación del BUN o creatinina y cinco o más leucocitos por campo en ausencia de infecciones urinarias).

 Hígado (duplicación de los valores de las concentraciones de bilirrubina total, transferasas de aspartato (TAS) o transferasas de alanina (TA).

 Sangre (plaquetas $< 100,000$).

 S. N. C. (desorientación de la conciencia sin signos neurológicos focales, sin fiebre e hipertensión).

 Cultivos de faringe y líquido cefalorraquídeo negativos.

 Pruebas serológicas negativas para fiebre manchada de las

Montañas Rocallosas, leptospirosis o rubéola.

3.3 FACTORES DE RIESGO EN EL TSS MENSTRUAL.

Desde 1980, la mayoría de los casos confirmados de TSS se reconocieron en mujeres jóvenes blancas, las cuales usaban tampones cuando se presentó la enfermedad. La explicación de esta combinación de factores de riesgo es compleja.

Edad: se ha confirmado que la mayoría de los casos de TSS reportados desde 1980, ocurrieron en mujeres jóvenes con una edad promedio de 22.6 años, que utilizaban tampones vaginales durante su ciclo menstrual (28, 47, 56).

Raza: las investigaciones que se han realizado respecto a que si existe o no diferencia en la presentación del TSS tratándose de la raza blanca y la negra, han llegado a los resultados de que el 97 % de los casos de TSS ocurren en la primera, aunque lamentablemente no se ha llegado a la explicación clara de esta diferencia tan notable (28).

Tampones: un producto comercial para la higiene menstrual que llegó a censurarse durante la I Guerra Mundial; luego, en 1933 en Colorado (EUA), un fisiólogo diseñó un tampón vaginal hecho de algodón que se insertaba con un aplicador.

El uso de tampones durante la menstruación empezó a ganar popularidad, pero en 1980 cuatro grupos médicos reportaron la formación de ulceraciones vaginales o cervicales (8).

La capacidad de absorbencia que tiene el tampón se asoció como un factor para desarrollar el síndrome, ya que a mayor absorbencia es mayor el riesgo de que se presente el TSS, por la frecuencia con que se recambian (1, 9).

En México solo se venden tampones "O. B. Tampax y Kotex", ninguno de los cuales es superabsorbente. Se calcula que de las 17.1 millones de mujeres que menstruaban en 1981 (de 12 a 50 años de edad), 158,000 consumieron tampones.

Consecuentemente el riesgo en nuestro país, considerando el mismo factor que en E.U.A., es de 13.9 casos por año, pero hasta ahora no se ha informado de ningún caso (62).

Otros factores: las duchas vaginales, desodorantes femeninos, historia sexual, coito, sexo oral, estimulación digital y anticonceptivos, contribuyen probablemente en el desarrollo del TSS. Por tal motivo, en el interrogatorio a él o la paciente para la formación de su historia clínica, deben incluirse las siguientes preguntas: estado civil, métodos anticonceptivos, frecuencia de actividad sexual, uso de tampones u otros productos higiénicos, frecuencia de cambio de estos productos, cantidad aproximada y duración del flujo menstrual (47).

Existen algunas teorías que relacionan que el uso de tampones induce el crecimiento bacteriano y/o estimula la formación de la toxina; a continuación se mencionan (21, 24, 27, 28, 62):

Primera: los tampones pueden remover substratos que normalmente actúan inhibiendo el crecimiento de S. aureus

Los lactobacilos anaeróbicos presentes en altas concentraciones en la vagina durante la menstruación, puede inhibir el crecimiento de S. aureus, por lo tanto el tampón puede absorber estos substratos que le sirven al lactobacilo, con lo cual eliminan o reducen el efecto inhibitorio, permitiendo el crecimiento de S. aureus.

Segunda: las celulasas producidas por bacterias Gram negativas aerobias que pueden ser parte de la flora vaginal, pueden degradar la carboximetilcelulosa de los tampones a azúcares, los cuales podrían favorecer el microambiente vaginal para el crecimiento de S. aureus; sin embargo las altas concentraciones de glucosa pueden inhibir la producción de la toxina.

Tercera: esta teoría relaciona los tampones con la patogénesis del TSS por la formación de ulceraciones cervico-vaginales que pueden favorecer la absorción de la toxina. Las microulceraciones superficiales en mujeres maduras y las

Úlceras crónicas pueden producirse por el uso prolongado y continuo de los tampones. Además, la mucosa vaginal intacta probablemente no necesita de la formación de ulceraciones para la absorción de la toxina.

Cuarta: los tampones, particularmente los del tipo superabsorbente obstruyen el flujo menstrual, permitiendo la absorción de la toxina a través del endometrio durante la menstruación.

Quinta: Wagner y colaboradores (65) sugieren un aumento en las concentraciones de oxígeno, inducido por los tampones, lo que incrementa la producción de la toxina dentro de la vagina.

3.4 TOXINA DEL SÍNDROME DE CHOQUE TÓXICO.

De las cepas aisladas de S. aureus que producen la enfermedad se han aislado dos toxinas, la enterotoxina F - (4) y la exotoxina C pirogenica (57).

En 1982, Bonventre y Reiser encontraron que estas dos toxinas tenían características similares llegándolas a considerar una sola toxina y llamándola Toxina del Síndrome de Choque Tóxico, cuyas siglas son TSST (7).

La TSST es una proteína con un peso molecular de 24,000 daltons y un punto isoelectrico de 7.2, produce fiebre al

inocularse a conejos, estimula la mitosis en células T y suprime la síntesis de anticuerpos Igm contra eritrocitos de carnero (1, 30, 49, 50).

Se hicieron estudios donde se vió que las mayores concentraciones de la toxina fueron producidas en un rango de pH entre 7.0 y 8.0, lo que nos lleva a pensar que el mantenimiento de un pH vaginal ácido reduciría la producción de la toxina (12).

3.5 SINTOMATOLOGIA.

El inicio del TSS por lo general es abrupto, con fiebre muy alta, eritema difuso que semeja exposición al sol, escalofríos, malestar general, cefalea, dolor de garganta, mialgia, fatiga, vómito, diarrea acuosa (en ocasiones incontinencia), dolor abdominal y mareos o síncope.

Algunos pacientes presentan un inicio gradual y el exantema característico no aparece en uno o dos días. La exploración física por lo general muestra fiebre, taquicardia, hipotensión arterial, sensibilidad muscular (por lo general en el área abdominal, con membranas mucosas en fresa o rojo vivo e hiperemia conjuntival sin flujo purulento).

El eritema y el edema pueden ser notables en el perineo

y la parte interna de los muslos. Los casos de TSS durante la menstruación, suelen acompañarse de eritema, edema y flujo vaginal. La desorientación, somnolencia y agitación también son comunes.

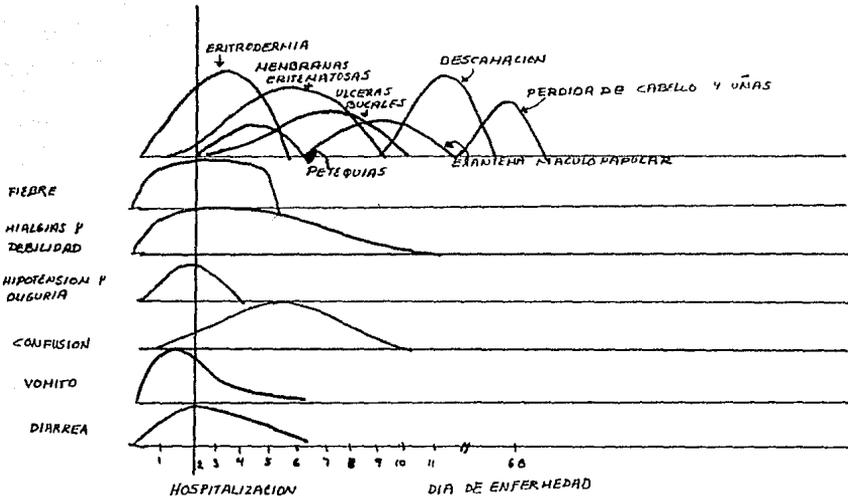
Dentro de las manifestaciones características tardías se incluyen úlceras en la boca, descamación fina generalizada con aspecto de cenizas y despellejamiento de la piel en la parte distal de los dedos de las manos y pies y en las plantas y palmas.

Las alteraciones de la perfusión pueden producir necrosis y pérdida de los dedos en manos y pies. Cabe aclarar que el inicio y gravedad de cualquiera de estos síntomas y signos pueden variar.

En la Figura 2 se pueden apreciar las manifestaciones sistémicas, cutáneas y mucosas del síndrome de choque tóxico respecto al día de la enfermedad.

FIGURA 2

MANIFESTACIONES SISTÉMICAS, CUTÁNEAS Y MUCOSAS
DEL SÍNDROME DE CHOQUE TÓXICO (15)



3.6 HALLAZGOS DE LABORATORIO.

Los hallazgos anormales en el laboratorio son múltiples. En general reflejan el daño directo o la disfunción, producidos por las toxinas, en uno o más órganos o las alteraciones secundarias a los cambios vasculares o hipotensión. Los datos más espectaculares son, el rápido aumento en la creatinina sérica y nitrógeno ureico de la sangre (BUN), el descenso en calcio y fosfato séricos. Las anomalías en la función renal, cilindros urinarios y piuria, pueden sugerir erróneamente pielonefritis (1, 6, 9, 11, 13, 18, 45, 50, 54).

Más de la mitad de los pacientes tienen leucocitosis con un incremento marcado de granulocitos; otras anomalías son linfopenia, anemia, trombocitopenia, que frecuentemente se encuentran en los primeros días y se acompañan de alteraciones en los tiempos de protombina y tromboplastina, concentraciones anormales de enzimas hepáticas, gases en sangre y electrocardiograma alterado (15, 19, 35, 63).

3.7 PATOGENESIS.

La candidato aceptada para ocasionar el TSS es la TSST misma que ha tenido diversos nombres, incluyendo enterotoxi-

na F estafilocócica y exotoxina C pirógena. La TSST la producen por lo menos el 90 % de las cepas de S. aureus recuperadas de los casos de TSS en mujeres que menstrúan, pero solo en 60 % de las cepas aisladas de otros casos.

Estas observaciones, junto con los resultados inconstantes obtenidos en los estudios realizados en modelos animales sugieren la posible existencia de otras toxinas.

La colonización con S. aureus capaz de producir la TSST es relativamente común. En una serie de 600 mujeres asintomáticas, 9 % presentó S. aureus en los labios o vagina. Alrededor de 10 % de estas cepas (1 % del total) produjeron TSST (1).

Los microorganismos nasales con frecuencia se hallan en las manos y se diseminan fácilmente a otras partes del cuerpo y a otras personas. Por supuesto que durante el manejo y colocación de los tampones vaginales pueden producirse autoinoculaciones con este microorganismo. Los datos serológicos indican que por lo menos entre 60 y 88 % de los individuos de entre 10 y 20 años de edad, respectivamente, poseen anticuerpos contra la TSST, lo que sugiere una colonización por lo menos transitoria con cepas productoras de TSST. De hecho, la mayoría de los portadores genitales de S. aureus y de no portadores, presentan concentraciones

nes séricas de anticuerpos anti-TSST que exceden las concentraciones de pacientes en fase aguda o de convalecencia. Estos datos sugieren la presencia de cierta incapacidad para crear una defensa inmunitaria contra la TSST, lo que coloca al huésped en peligro de sucumbir a la intoxicación - (62).

Resulta interesante tratar de descubrir cómo es que los individuos susceptibles se ven afectados por suficientes toxinas como para desarrollar el TSS. La recuperación de grandes cantidades de S. aureus de la parte baja del aparato genital durante la menstruación o el puerperio, sugiere que los cambios microecológicos en la vagina asociados con la presencia del líquido menstrual, favorecen la reproducción del microorganismo.

Los estudios sobre el efecto de los constituyentes de los tampones o de sus productos de desecho sobre S. aureus y la producción in vitro de TSST han arrojado resultados variables y contradictorios. Schlievert y colaboradores (58) informaron que los constituyentes de los tampones suprimen la reproducción bacteriana y la producción de TSST, mientras que otros autores aseguran que aumentan dicha producción. Mills y colaboradores (62) observaron una correlación inversa entre las concentraciones de magnesio y la producción de TSST in vitro y sugieren que

los materiales del tampón que fijan magnesio (por ejemplo rayón y poliacrilato) estimulan la producción de TSST dentro de la vagina.

Ninguno de estos datos o teorías han podido confirmarse in vivo en seres humanos o modelos animales (62).

A pesar de la incertidumbre en relación con los mecanismos patógenos precisos, es claro que los microorganismos capaces de producir TSST y otras sustancias, son comunes y pueden producir enfermedad en los individuos sensibles cuando las condiciones microambientales facilitan la producción de la toxina y su captura en la circulación sistémica; esto es válido también para infecciones vaginales así como para otras superficies corporales como piel, mamas, otros tejidos subcutáneos o endometrio, como sucede en los casos del TSS en mujeres que no están menstruando (13, 23, 52).

3.8 TERAPIA.

El curso de la enfermedad con frecuencia es tormentoso, caracterizado por una espectacular disfunción multiorgánica y posibles insuficiencias.

Los pacientes gravemente enfermos deben vigilarse es-

trechamente en una unidad de cuidados intensivos, con apoyo cardiaco, respiratorio, renal, hepático, metabólico y del sistema nervioso central. Es importante llevar a cabo una exploración meticulosa para así identificar cualquier sitio de infección con S. aureus, que con frecuencia pasan inadvertidos. Todas las heridas y la vagina deberán examinarse y deberá extraerse cualquier tampón u objeto de la cavidad vaginal. El tratamiento inmediato con corticosteroides, al parecer acelera la recuperación clínica. Por lo general se requiere de una resucitación vigorosa y persistente con líquidos, junto con monitoreo cuidadoso de la presión, gasto urinario; se recomienda tener en mente que puede llegar a presentarse una disfunción respiratoria o infarto al miocardio (1, 3, 4, 7, 12, 13, 14, 15, 19, 20, 35, 48, 57, 59, 63, 72).

3.9 SECUELAS Y RECAIDAS.

La disminución de la fiebre se observa dentro de las 48 a 72 horas, el dolor muscular y eritema durante los 7 a 10 días.

Las secuelas principales son las ulceraciones orales, descamación fina en la cara y tronco. Existe comezón maculopapular con edema y fiebre probablemente relacionado con

antimicrobianos (1, 3, 9, 32).

La muerte asociada con el TSS se ha reportado a los 15 días después de la hospitalización y se ha atribuido frecuentemente a arritmias cardíacas, fallas respiratorias irreversibles y sangrados debido a defectos en la coagulación (12, 15, 17, 27, 62).

Las secuelas relacionadas con la hipotensión arterial son falla renal crónica, gangrena, pérdida de cabellos y uñas (1, 4, 8, 12, 13, 20, 21, 32, 42, 47, 57, 62).

Las secuelas neuromusculares son dolor muscular prolongado, neuropatías periféricas y síndrome del nudo carpiano (3, 8, 32).

Las recaídas del TSS parecen ser únicamente en casos menstruales; en casos no menstruales no se han reportado (35).

La mayoría de las recaídas ocurren en los primeros tres meses después del episodio inicial el cual es el más severo, sin embargo existen excepciones.

Se ha encontrado que la proporción de recaídas aumenta significativamente si se usan tampones (9, 28).

3.1.1 EPIDEMIOLOGIA.

Desde el brote de 1980 asociado con el uso de tampones, se ha acumulado gran cantidad de información epidemiológica sobre este síndrome. Aunque puede presentarse en personas de todas las edades, por lo general afecta a mujeres adultas o adolescentes de raza blanca previamente sanas. El grupo de edad que se ve afectado con mayor frecuencia es el de 10 a 30 años. De acuerdo con el informe del CDC en 1980, el TSS se presenta hasta en 14 de cada 100,000 mujeres que menstrúan, por año. El número de casos informados por el CDC ha disminuido, pero según estudios recientes, la frecuencia ha permanecido invariable tanto en mujeres que menstrúan como en las que no atraviesan por esa fase de su ciclo. El índice de casos letales disminuyó de 24 % en 1980 a 2.6 % en 1983 (62).

El descenso, informado a través de sistemas de vigilancia pasiva, indica la presencia de cambios en el microorganismo responsable, en la susceptibilidad del huésped o en ambos, o bien de una modificación en alguno de los factores de comportamiento. Otra posibilidad es que los casos no se hayan informado a las autoridades sanitarias. La información, aunque limitada, sugiere que el TSS no ha sido tan común en Europa y otras partes del mundo como en Estados Uni-

dos (42).

3.1.2 PREVENCIÓN.

Las recomendaciones para la prevención del TSS en mujeres que aún menstrúan son especulativas mientras no se aclare la patogenia; no obstante, es posible hacer algunas sugerencias en base al conocimiento con el que se cuenta hoy en día. Los tampones superabsorbentes no deberán utilizarse y los ordinarios no deberán usarse prolongadamente durante el sangrado menstrual. El médico recomendará a sus pacientes limitar el uso de los tampones en los días de mayor sangrado menstrual y utilizar toallas absorbentes durante el sueño.

Los tampones nunca deberán utilizarse para los sangrados de mitad de ciclo, flujo sintomático o leucorrea. Como los dedos y estructuras vulvares están colonizados con S. aureus, las usuarias deberán lavarse cuidadosamente las manos antes de manejar un tampón, y separar suavemente las estructuras vulvares durante su inserción. El lavado de las manos después del manejo de los tampones, también deberá ser una costumbre.

No se ha comprobado que el uso prolongado de los tampones no está asociado con el TSS, pero las mujeres que por

alguna razón no puedan retirar los tampones o cualquier objeto vaginal, deberán acudir a consulta de inmediato para el retiro de dichos objetos, para evitar la sobreproducción bacteriana.

Se ha sugerido que las mujeres con posibles infecciones por S. aureus, incluyendo furúnculos, paroniquia u otras piodermias, eviten el uso de tampones y anticonceptivos vaginales (1, 9, 10, 13, 19, 42, 47, 63).

Es poco lo que se sabe sobre la transmisión de cepas de S. aureus asociadas con TSS. Los miembros de las familias de las pacientes comúnmente están colonizados con S. aureus productor de TSS. Los informes sobre la presencia de TSS en recién nacidos y madres y sus parejas sexuales sugieren que esta enfermedad puede transmitirse. Los recién nacidos de madres con TSS en el posparto deberán recibir tratamiento antiestafilocócico completo, ya que no recibieron por vía trasplacentaria anti-TSST (62).

El personal médico y paramédico deberá ser sumamente cuidadoso en el manejo de los tampones y otras secreciones posiblemente infectadas (9).

IV. DISCUSION.

El TSS es entonces una enfermedad que amenaza potencialmente la vida humana tanto en hombres como en mujeres.

Cabe señalar que la vigilancia médica es muy importante para no llegar a un desenlace fatal, pues como ya se mencionó, el TSS puede tener recaídas e inclusive las secuelas podrían ser drásticas.

Investigaciones realizadas en diferentes instalaciones hospitalarias en México confirmaron que hasta la fecha no se ha reportado ningún caso de TSS, por lo que no se tiene la certeza de que se esté elaborando documentación bibliográfica al respecto. No obstante, el personal médico y paramédico deberán de estar alerta de este síndrome que ha causado daños sistémicos muy importantes.

Así mismo, en E.U.A. se deberían intensificar los estudios, sobre todo con modelos animales, puesto que todavía no se tiene bien esclarecido el mecanismo patogénico e inmunológico de la TSST; probablemente estos estudios quedaron estáticos debido a la disminución de casos por el retiro del mercado de los tampones superabsorbentes y el uso de leyendas alertando a las usuarias a un manejo apropiado de los tampones.

V. CONCLUSIONES.

1. Las condiciones para que se presente el TSS son las siguientes:

- a) La paciente deberá encontrarse colonizada o infectada con S. aureus.
- b) El microorganismo deberá ser capaz de producir la TSST, que será la responsable de las manifestaciones clínicas.
- c) Que exista una vía por la cual pueda entrar la toxina a la circulación sistémica.

2. Se han reportado en E.U.A. numerosos casos del TSS; en México no se sabe a ciencia cierta de algún caso de TSS; sin embargo, esto se podría atribuir a que no existen en el comercio tampones superabsorbentes.

3.- Probablemente no se ha notificado ningún caso de TSS en nuestro país, debido a factores raciales, higiénicos, ambientales e inclusive a la falta de notificación del síndrome.

VI. BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Altmeier, W. A.; "Staphylococcus aureus associated with toxic shock syndrome"; Ann. Int. Med. 96 (part 2)/6/978-982; (1982).
- 2.- Bartlett, J. G., Onderdonk, A. B.; "Quantitative bacteriology of the vaginal flora"; J. Inf. Dis.; 136/2/271-277; (1977).
- 3.- Bartlett, P.; "Toxic shock syndrome associated with surgical wound infections"; JAMA; 247/10/1448-1450; (1982).
- 4.- Bergdoll, M. S.; "An enterotoxin-like protein in shock syndrome"; Ann. Int. Med. ; 96 (part 2)/6/969-971; (1982).
- 5.- Bergey's
 MANUAL OF SYSTEMATIC BACTERIOLOGY
 9a. edición
 Volume 2
 Baltimore, U.S.A.
 1986
- 6.- Best y Taylor B.
 BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRACTICA MEDICA
 Segunda edición
 Editorial Panamericana
 México
 1982

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 7.- Bonventre, P. F.; "Production of staphylococcal enterotoxin F and pyrogenic exotoxin C by Staphylococcus aureus isolates"; Infect. Immun.; 40/1/1027-1029; (1983).
- 8.- Brooks, G. J., Ruble, D.; "Psychological correlates of tampon use in adolescents"; Ann. Int. Med.; 96 (part 2)/6/962-965; (1982).
- 9.- Broome, C. V., Hayes, P. G.; "In-vitro studies of interactions between tampons and Staphylococcus aureus "; Ann. Int. Med.; 96 (part 2)/6/959-962; (1982).
- 10.- Cohen, M. L., Falkow, S.; "Protein antigens from Staphylococcus aureus strains associated with toxic shock syndrome"; Science; 211/20/842-844; (1981).
- 11.- Corbishley, C. M.; "Microbial flora of the vagina and cervix"; J. Clin. Path; 30/745-748; (1977).
- 12.- Crass, B. A.; "Toxin involvement in toxic shock syndrome"; J. Inf. Dis.; 153/5/918-925; (1986).
- 13.- Chesney, P. J.; "The disease spectrum, epidemiology and etiology of toxic shock syndrome"; Ann. Rev. Microb.; 38/315-338; (1984).
- 14.- Chesney, P. J.; "Toxic shock syndrome: management and long term sequelae"; Ann. Int. Med.; 96 (part 2)/6/847-851; (1982).

15.- Chesney, P. J., Davis, J. P.; "Clinical manifestations of toxic shock syndrome"; JAMA; 245/7/741-748; (1981).

16.- Danjou, L., Hadida, S.

METODOS ANTICONCEPTIVOS

Primera edición

Editorial EDAF

México

1982

17.- David sohn, I., Henry

DIAGNOSTICO CLINICO POR EL LABORATORIO

Sexta edición

Salvat Editores

España

1978

18.- Davis, B. D., Dulbecco, R.

TRATADO DE MICROBIOLOGIA

Segunda edición

Editorial Salvat

Barcelona

1978

19.- Davis, J. P., Chesney, P. J.; "Toxic shock syndrome"; New. Eng. J. Med.; 303/25/1929-1935; (1980).

- 20.- Davis, J. P., Chesney, P. J.; "Toxic shock syndrome: epidemiologic, features, recurrence, risk factors and preventions"; New. Eng. J. Med.; 303/25/1429-1435; (1980).
- 21.- Davis, J. P., Osterholm, M. T.; "Tri-state shock syndrome study"; Ann. Int. Med.; 96 (part 2)/6/903-905; (1982).
- 22.- Davis, J. Vergerot; "Possible host defense mechanism in toxic shock syndrome"; Ann. Int. Med.; 96/1/986-991; (1982).
- 23.- Denis, C., Papineni, S. R.; "Septic shock in the gynecologic patients, clinical obstetrics and gynecology"; 8/2/28-31; (1985).
- 24.- Garbe, P. L.; " Staphylococcus aureus isolates from patients with nonmenstrual toxic shock syndrome"; JAMA; 253/17/2538-2542; (1985).
- 25.- Garza, R. Labastida; "Evaluación y comparación de diferentes métodos para la determinación de la patogenicidad del S. aureus "; Tesis UNAM; (1981).
- 26.- Guinan, M. E., Dan, B. B.; "Vaginal colonization with Staphylococcus aureus in healthy women"; Ann. Int. Med.; 96 (part 2)/6/944-947; (1982).

27.- Hayes, P. S., Graves, L. M.; "Production of toxic shock associated protein (S) in S. aureus strains isolated from 1956 through 1982"; J. Clin. Microbiol.; 20/1/43-46; (1984).

28.- Irwin, Ch. E.; "Predictor S of tampon use in adolescents after media coverage of toxic shock syndrome"; Ann. Int. Med.; 96 (part 2)/6/966-968; (1982).

29.- Jawetz, E., Melnick, J.

MICROBIOLOGIA MEDICA

Doceava edición

Editorial El Manual Moderno

México

1987

30.- Kapral, F. A.; "Epidermal toxin production by Staphylococcus aureus strains from patients with toxic shock syndrome"; Ann. Int. Med.; 96 (part 2)/6/972-974; (1982).

31.- Kaplan, M. H.; Staphylococcus aureus : cellular, biology and clinical application"; Ann. Int. Med.; 72/248-258; (1982).

32.- Karen, A. R.; "Persistent neuropsychological sequelae of toxic shock syndrome"; Ann. Int. Med.; 96/21/865-871; (1982).

33.- Koneman, E. W., Allen, S. D.

DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO

Primera edición

Editorial Médica Panamericana

Buenos Aires

1983

34.- Kreiswirth, B. N.; "Genetic studies on staphylococcal strains from patients with toxic shock syndrome"; Ann. Int. Med.; 96 (part 2)/6/974-977; (1982).

35.- Larking, S. M., Williams, D. N.; "Toxic shock syndrome clinical, laboratory and pathologic findings in nine fatal cases"; Ann. Int. Med.; 96 (part 2)/6/858-864; (1982).

36.- Larsen, B., Galask, R. F.; "Vaginal microbial flora: composition and influences of host physiology"; Ann. Int. Med.; 96 (part 2)/6/926-930; (1982).

37.- Lesson, L.

HISTOLOGIA

Editorial Interamericana

México

1977

38.- Linnemann, C. C., Stanek, J. L.; "The epidemiology of genital colonization with Staphylococcus aureus "; Ann. Int. Med.; 96 (part 2)/6/940-944; (1982).

39.- Mac Faddin, J. F.

PRUEBAS BIOQUIMICAS PARA LA IDENTIFICACION DE BACTERIAS DE IMPORTANCIA CLINICA.

Editorial Médica Panamericana

Buenos Aires

1980

40.- Martin, R. R., Buttran, V.; "Nasal and vaginal S. aureus studies": Ann. Int. Med.; 96 (part 2)/2/6/951-953; (1982).

41.- Ha Gregor, J. A.; "Síndrome de Choque Tóxico": Mundo Médico; 93-97; junio (1987).

42.- Melconian, A. K., Fleurette, J.; "Studies on staphylococci from toxic shock syndrome in France, 1981-1983": J. Hyg. Camb.; 94/23-29; (1985).

43.- Mortimer, E. A.; "Possible mechanism for vaginal infections with S. aureus ": Ann. Int. Med.; 96 (part 2)/6/ 934-937; (1982).

44.- Musher, D. M.; "Infections due to Staphylococcus aureus ": Medicine; 56/5/383-402; (1977).

45.- Myrvick, Q. N., Pearsall, N. N.

BACTERIOLOGIA Y MICROLOGIA MEDICAS

Primera edición

Editorial Interamericana

México

1977

46.- Novak, E. J. T.

TRATADO DE GINECOLOGIA

Novena edición

Editorial Interamericana

México

1977

47.- Osterholm, M. T., Davis, J. P.; "Toxic shock syndrome: relation to catamenial products, personal health and hygiene, and sexual practices"; Ann. Int. Med.; 96 (part 2)/6/954-958; (1982).

48.- Osterholm, M. T., Gibson, R. W.; "Tri-state toxic shock syndrome: methodologic analysis"; Ann. Int. Med.; 96 (part 2)/6/899-902; (1982).

49.- Paris, A. L., Herwalt, L. A.; "Pathologic findings in twelve fatal cases of toxic shock syndrome"; Ann. Int. Med.; 96 (part 2)/6/852-857; (1982).

50.- Poindexter, N. J., Schlievert, P. M.; "Suppression of immunoglobulin-secreting cells from human peripheral blood by toxic shock syndrome toxin-I"; J. Inf. Dis.; 153/4/772-779; (1986).

51.- Reeves, M. W., Pine, L.; "Presence of toxic shock toxin in toxic shock and other clinical strains

- of S. aureus "; Infect. Immun.; 46/2/590-597; (1984).
- 52.- Reingold, A. L., Hargrett, N. T.; "Nonmenstrual toxic shock syndrome"; Ann. Int. Med.; 96 (part 2)/6/871-874; (1982).
- 53.- Reingold, A. L., Hargrett, N. T., Shands, K. N.; "Toxic shock syndrome surveillance in the United States, 1980 to 1981"; Ann. Int. Med.; 96 (part 2)/6/875-880; (1982).
- 54.- Rosene, K. A., Copass, M. K.; "Persistent neuropsychological sequelae of toxic shock syndrome"; Ann. Int. Med.; 96 (part 2)/6/865-870; (1982).
- 55.- Sautter, R. L.; "Sequential vaginal cultures from normal young women"; J. Clin. Microb.; 22/2/470-479; (1980).
- 56.- Schlievert, P. M., Blomster, D. A.; "Toxic shock syndrome S. aureus effect of tampons on TSS-I production"; Obst. Gynecol.; 64/5/666-670; (1984).
- 57.- Schlievert, P. M., Kelly, J. A.; "Staphylococcal pyrogenic exotoxin type C: further characterization"; Ann. Int. Med.; 96 (part 2)/6/982-986; (1982).
- 58.- Schlievert, P. M., Osterhalm, M. T.; "Toxin and enzyme characterization of Staphylococcus aureus isolates from patients with and without toxic shock syndrome"; Ann. Int. Med.; 96 (part 2)/6/937-940; (1982).
- 59.- Shands, K. N., Schmid, G. P.; "Toxic shock syndrome in menstruating women"; New Eng. J. Med.; 303/25/1436-1442;

(1980).

60.- Sheagren, J. N., M. D.; " Staphylococcus aureus : the persistent pathogen"; New Eng. J. Med.; 310/21/1368-1373; (1984).

61.- Sheagren, J. N., M. D.; " Staphylococcus aureus : the persistent pathogen"; New Eng. J. Med.; 310/21/1437-1442; (1984).

62.- Smith, C. B., Noble, V.; "Bacteria flora of the vagina during the menstrual cycle"; Ann. Int. Med.; 96 (part 2) /6/948-951; (1982).

63.- Thomas, I. R.; "Síndrome de shock tóxico"; S. P. M. (88A); XXIV/1/61-63; (1982).

64.- Tofté, R. W., Williams, D. N.; "Clinical and laboratory manifestation of TSS"; Ann. Int. Med.; 96 (part 2)/6/843-847; (1982).

65.- Tofté, J. K.; "Toxic shock syndrome: a perspective through the looking glass"; Ann. Int. Med.; 96 (part 2)/6/843-847; (1982).

66.- Tood, J. K., M. D.; "Toxic shock syndrome: a perspective through the looking glass"; Ann. Int. Med.; 96(part 2) /6/839-842; (1982).

67.- Tortora Gerard, Anagnostakos, N.

PRINCIPIOS DE ANATOMIA Y FISILOGIA

Editorial Harla

México, D. F.

1977

68.- Velázquez, S. R.; "Importancia de la presencia de S. aureus en el flujo vaginal"; tesis UNAM; (1986).

69.- Dolk and Whuler

BASIC MICROBIOLOGY

Cuarta edición

Editorial Lepuncoot

1980

70.- Wagner, G., Bohr, L.; "Tampon-induced changes in vaginal oxygen and carbon dioxide tensions"; Am. J. Obstet. Gynecol.; 148/2/147-150; (1984).

71.- Wagner, G., Oltesen, B.; "Vaginal physiology during menstruation"; Ann. Int. Med.; 96 (part 2)/6/921-923; (1982).

72.- Weckbach, L. S., Thompson, M. A.; "Rapid screening assay for toxic shock syndrome toxin production by Staphylococcus aureus "; J. Clin. Microb.; 20/1/18-22; (1984).

73.- Zarate Treviño A.

GINECOLOGIA

Editorial Francisco Méndez

México (1978)